

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

## **Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum 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

Diese Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan „V06-02B: Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“ wird gleichzeitig mit dem Berichtsplan Version 1.0 veröffentlicht. Der Berichtsplan Version 1.0 „V06-02B: Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“ ist publiziert unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de).

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1</b>	<b>Anmerkungen zum Ablauf der Erstellung des Berichtsplanes und zum Stellungnahmeprozess.....</b>	<b>7</b>
2.1.1	Beteiligung der Betroffenen und Verfahrenstransparenz.....	7
2.1.2	Art und Weise der Auftragskonkretisierung durch das IQWiG.....	7
2.1.3	Einbeziehung von pädiatrischen Pulmologen oder anderer im Gesetz genannten Gruppen .....	8
<b>2.2</b>	<b>Ziel des Auftrages.....</b>	<b>8</b>
<b>2.3</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>9</b>
2.3.1	Symptomorientierung und Symptome der bronchialen Obstruktion .....	9
2.3.2	Einfluss des Diagnosezeitpunktes auf den Krankheitsverlauf .....	10
<b>2.4</b>	<b>Beschreibung der Therapien.....</b>	<b>10</b>
2.4.1	Beschreibung der Therapieziele .....	10
2.4.2	Unterscheidung von Bedarfs- und Dauertherapie .....	11
2.4.3	Systemische Kortikosteroide.....	11
2.4.4	Schutzimpfungen.....	11
2.4.5	Immuntherapie als Bestandteil der Primärprävention.....	12
2.4.6	Nikotinkarenz bei Kindern .....	12
2.4.7	Allergenvermeidung bzw. -karenz .....	13
<b>2.5</b>	<b>Studiendauer.....</b>	<b>13</b>
<b>2.6</b>	<b>Zielgrößen .....</b>	<b>14</b>
2.6.1	Symptombezug.....	14
2.6.2	Definition des Asthma bronchiale ab dem vollendeten 4. Lebensjahr.....	14
2.6.3	Bezugssubjekt der Lebensqualität.....	15
2.6.4	Erhebbarkeit der Lebensqualität bei Kleinkindern.....	15
2.6.5	Differenzierung zwischen arzneimittelinduzierten und nicht arzneimittelinduzierten Gedeihstörungen .....	16
2.6.6	Lungenfunktionsparameter „forciertes Expirationsvolumen (FEV)“ als Zielgröße .....	16
2.6.7	Berücksichtigung von Kontextfaktoren bei der Nutzenbewertung .....	17
<b>2.7</b>	<b>Ein- und Ausschlusskriterien .....</b>	<b>17</b>

2.7.1	Definition des Alters der Patienten .....	17
2.7.2	Symptome der bronchialen Obstruktion .....	18
<b>2.8</b>	<b>Weitere Änderungen .....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>	<b>23</b>
<b>3.2</b>	<b>Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen .....</b>	<b>27</b>
3.2.1	Asche Chiesi GmbH.....	27
3.2.2	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft e. V. (DKG) .....	32
3.2.3	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. ....	34
3.2.4	MSD SHARP & DOHME GmbH.....	36
3.2.5	Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	40
<b>3.3</b>	<b>Stellungnahmen von Einzelpersonen.....</b>	<b>46</b>
3.3.1	Herr Prof. Dr. med. Virchow.....	46

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALLSA	Allergy Society of South Africa
DMP	Disease-Management-Programm
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RSAV	Risikostrukturausgleichsverordnung

## **1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 22.08.2007 wurde der (vorläufige) Berichtsplan „V06-02B: Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“ in der Version 0.1 vom 15.08.2007 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan konnten bis zum 19.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen abgegeben. 6 Stellungnahmen waren form- und fristgerecht. Für die übrigen 3 Stellungnahmen liegt kein Einverständnis der Stellungnehmenden zur Veröffentlichung der Stellungnahmen und damit zur Berücksichtigung in diesem Dokument vor.

## **2 Würdigung der Stellungnahmen**

### **2.1 Anmerkungen zum Ablauf der Erstellung des Berichtsplanes und zum Stellungnahmeprozess**

#### **2.1.1 Beteiligung der Betroffenen und Verfahrenstransparenz**

Unter Verweis auf § 35b Abs. 1 SGB V wird eine unangemessene Beteiligung und Verfahrenstransparenz bei der Erstellung des Berichtsplanes kritisiert.

In § 35b Abs. 1 SGB V heißt es u. a. (Sätze 5 bis 7): „Das Institut bestimmt auftragsbezogen über die Methoden und Kriterien für die Erarbeitung von Bewertungen nach Satz 1 auf der Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie. Das Institut gewährleistet bei der auftragsbezogenen Erstellung von Methoden und Kriterien und der Erarbeitung von Bewertungen hohe Verfahrenstransparenz und eine angemessene Beteiligung der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten. Das Institut veröffentlicht die jeweiligen Methoden und Kriterien im Internet.“

Mit der Veröffentlichung des Berichtsplanes im Internet und dem damit verbundenen Anhörungsverfahren kam das IQWiG diesen Anforderungen nach. Wie in der vorliegenden „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“ gezeigt werden kann, wurde die Gelegenheit zur Stellungnahme auch durch unterschiedliche Berufs- und Interessengruppen genutzt.

Weiterhin ist anzumerken, dass dieser Kritikpunkt allgemeine Verfahrensfragen des Instituts (Bezugnahme auf das Methodenpapier des IQWiG, Version 2.0) und nicht direkt methodische Aspekte des vorliegenden Berichtsplans betrifft. Informationen zum Auftrag finden sich in Kapitel 1 und 3 des vorläufigen Berichtsplans. Die zum Beratungsantrag eingegangenen Stellungnahmen sind Unterlagen des G-BA, die vom IQWiG vertraulich zu behandeln sind und die damit nicht veröffentlicht werden können. Das Gleiche gilt für Unterlagen, welche die Konkretisierung des Auftrags betreffen. Grundlage eines Berichtsplans ist jedoch die Konkretisierung des Auftrags mit dem G-BA, sodass sich diese Aspekte im Berichtsplan wiederfinden.

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich daraus nicht.

#### **2.1.2 Art und Weise der Auftragskonkretisierung durch das IQWiG**

Es wurde bemerkt, dass unklar sei, wie der Auftrag konkretisiert und nach welchen Kriterien er thematisch dreigeteilt wurde.



Der Auftrag ist unter Punkt 1.1 des Berichtsplanes (Version 0.1) dargelegt. Zudem konnte und kann der Text des vom G-BA erteilten Auftrages auf der Internetseite des G-BA eingesehen werden. Im Übrigen wird auf Punkt 2.1.1 verwiesen.

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich daraus nicht.

### **2.1.3 Einbeziehung von pädiatrischen Pulmologen oder anderer im Gesetz genannten Gruppen**

Es wurde kritisiert, dass lediglich Vertreter von Patientenorganisationen und nicht eine bestimmte Facharztgruppe oder andere Gruppen in die Erstellung des Berichtsplanes einbezogen worden seien.

Im Methodenpapier, Version 2.0, ist zum Vorgehen bei der Berichtsplanerstellung ausgewiesen (S. 102): „Sofern notwendig, erfolgt anschließend eine Konkretisierung des Auftrags in Abstimmung mit den zuständigen Gremien des Auftraggebers. Dies beinhaltet auch die (grobe) Definition der Zielkriterien, insbesondere der patientenrelevanten Endpunkte. Sofern notwendig, wird im Weiteren durch die Projektgruppe, gegebenenfalls unter Einbeziehung externer Expertise und / oder Meinung, diese Definition verfeinert. Hierbei werden regelhaft einzelne Betroffene, Patientenvertretungs- und / oder Verbraucherorganisationen in die themenbezogene Definition patientenrelevanter Endpunkte einbezogen. Anschließend erfolgt die Erstellung des Berichtsplans.“ Die Einbeziehung von Patienten insbesondere bei der Definition patientenrelevanter Zielgrößen erscheint inhaltlich wie ökonomisch ein angemessenes Verfahren zu sein. Alle weiteren Gruppen sowie erneut Patienten(vertreter) konnten sich im Anhörungsverfahren zum Berichtsplan einbringen.

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich daraus nicht.

## **2.2 Ziel des Auftrages**

Es wurde angemerkt, dass das Ziel des Auftrages unklar und ein Bezug der zu bewertenden medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen zum bestehenden DMP Asthma bronchiale nicht eindeutig nachvollziehbar sei.

Unter Punkt 1.1 des Berichtsplanes ist der Inhalt des Beschlusses des G-BA zur Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vom 18.07.2006 (nachfolgend bezeichnet als Auftrag des G-BA) dargestellt. Das hier zu erörternde Projekt V06-02B entspricht der 3. im Auftrag genannten Fragestellung und ist im Berichtsplan aus logischen Gründen (A, B, C) an 2. Stelle aufgeführt. Aus dieser Fragestellung geht eindeutig hervor, dass „Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden von im DMP Asthma etablierten

therapeutischen Interventionen“ gewonnen werden sollen. Wozu diese Erkenntnisse und die Ergebnisse der Teilprojekte V06-02A und V06-02C genutzt werden sollen, ist sowohl dem Berichtsplan (ebenfalls unter Punkt 1.1) als auch dem Auftrag des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) zu entnehmen. Wörtlich heißt es im Auftrag des G-BA: „Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob Kinder im Alter von 2 bis zu 5 Jahren an einem DMP Asthma bronchiale teilnehmen können.“ Die Erkenntnisse über einen möglichen diagnostischen Goldstandard bzw. die Güte diagnostischer Instrumente sind in diesem Zusammenhang insbesondere deshalb von Bedeutung, weil nach bisheriger Rechtslage eine sichere Diagnose Voraussetzung für die Teilnahme an einem DMP ist (§ 28d Abs. 1 RSAV).

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich hieraus nicht.

## **2.3 Diagnostik**

### **2.3.1 Symptomorientierung und Symptome der bronchialen Obstruktion**

Es wurde – auch im Zusammenhang mit den Ein- und Ausschlusskriterien – kritisiert, dass die Symptome der bronchialen Obstruktion nicht eindeutig beschrieben seien.

Wie bereits im Berichtsplan und in Stellungnahmen aufgeführt, kann man davon ausgehen, dass eine klare Unterscheidung zwischen Asthma bronchiale und bronchialer Obstruktion im Kleinkindalter kaum möglich ist. Wie im Berichtsplan angemerkt, ist bislang unklar, a) welche Faktoren zur Herausbildung eines Asthma bronchiale bzw. zur Rückbildung der obstruktiven Bronchitis im Kleinkindalter beitragen und b) welche Diagnostik bzw. Differenzialdiagnostik geeignet ist, zuverlässige Aussagen über das Vorliegen eines Asthma bronchiale zu treffen (vgl. dazu auch: [1,2]). Mitunter wird gefordert, verstärkt symptomorientierte Leitlinien einzusetzen und Leitlinien an Kindern (insbesondere jenen mit intermittierendem Asthma bronchiale) auszurichten [3].

In der Tat fehlt im Berichtsplan die Nennung der Leitsymptome des Asthma bronchiale. Nach einer Analyse deutscher und ausländischer Leitlinien im Teilprojekt V06-02A können 4 Symptome identifiziert werden: „Die Symptome sind in den meisten Leitlinien nicht oder nur teilweise altersspezifisch angegeben. Chronisch persistierendes bzw. rezidivierendes Giemen sowie lang anhaltender oder rezidivierender Husten wurden von allen Leitlinien als vorrangige Symptome eines Asthma bronchiale genannt. Dies gilt, mit Ausnahme der ALLSA-Leitlinie, auch für die wiederholte anfallsartige Atemnot. Ein Engegefühl der Brust wird seltener beschrieben. Das Symptom Giemen wird in einigen Leitlinien noch präzisiert. So wird die Häufigkeit der Symptomatik in einem bestimmten Zeitraum angegeben (z. B. mehr als 3 Episoden innerhalb der letzten 6 Monate)“ ([1], S. 36). Auch die deutsche Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) beschreibt 4 Symptome des Asthma bronchiale:

„Atemnot (häufig anfallsartig), Giemen, Brustenge, Husten“ ([4], S. 15). Der Einschluss von zu untersuchenden Studienpopulationen in den Bericht erfolgt aufgrund der Symptomatik einer bronchialen Obstruktion bei Kleinkindern.

Die Symptome des Asthma bronchiale wurden im Berichtsplan (Abschnitt 1.4; bisher: Abschnitt 1.3) in Anlehnung an die o. g. Leitlinien ergänzt. Entsprechend wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.1.1 konkretisiert. Weiterhin wurde die Zielgröße 2 in Abschnitt 4.1.4 des Berichtsplanes geändert in „Anzahl und Schwere der Symptome einer bronchialen Obstruktion“. Für diese Zielgröße wurde eine weitere Konkretisierung durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6 in diesem Dokument).

### **2.3.2 Einfluss des Diagnosezeitpunktes auf den Krankheitsverlauf**

Es wurde bezweifelt, dass die im Berichtsplan ausgedrückte Hoffnung, durch frühzeitige Diagnostik die Herausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale zu verhindern bzw. den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, berechtigt ist.

Die Formulierungen hierzu sind auch in der Literatur unscharf. So werden als Ziele frühzeitiger Diagnostik beschrieben: „delay progression to persistent wheezing“ [5], „modify progression to asthma in high risk children“ [6], „to prevent loss of lung function and worsening asthma in later life“ [7].

Im Berichtsplan wird daher in Abschnitt 1.4 (Berichtsplan 1.0; Abschnitt 1.3 des Berichtsplanes 0.1) der erste Satz wie folgt ergänzt: „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.“ Der Absatz zu möglichen Schäden, die aus einer späten Diagnosestellung einerseits und unnötigen Dauerbehandlung im Rahmen eines DMP andererseits resultieren, wurde gestrichen. Denn Schäden können auch durch Therapien entstehen. Die entsprechenden Zielgrößen wurden in Abschnitt 4.1.4 berücksichtigt (siehe auch Abschnitt 2.6 in diesem Dokument).

## **2.4 Beschreibung der Therapien**

### **2.4.1 Beschreibung der Therapieziele**

Es wurde angemerkt, dass nicht die Reduzierung, sondern die vollständige Vermeidung asthmabedingter Letalität ein wichtiges Therapieziel sein sollte.

Hierzu ist anzumerken, dass die Reduzierung auch die vollständige Reduktion einschließt. Um dies präziser darzustellen, wurde „so weit wie möglich“ bei der Beschreibung des Letalitätsziels in Abschnitt 1.5 (ehemals Abschnitt 1.4) eingefügt.

#### **2.4.2 Unterscheidung von Bedarfs- und Dauertherapie**

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass die Unterscheidung zwischen Bedarfs- und Dauertherapie mittlerweile überholt sei. Dies wurde mit der Existenz von Fixkombinationen, die auch für die Dauertherapie zugelassen sind, begründet.

Nach aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien ist die Unterscheidung in Dauertherapie („controller“) und Bedarfstherapie („reliever“) nach wie vor aktuell [8,9].

Deshalb ergibt sich keine diesbezügliche Änderung des Berichtsplanes.

#### **2.4.3 Systemische Kortikosteroide**

In einer Stellungnahme wurde unter Bezugnahme auf Abschnitt 4.1.2.1 (Berichtsplan) darauf verwiesen, dass systemische Kortikosteroide nicht nur in Ausnahmefällen zum Einsatz kämen.

In der Tat ist der betreffende Satz missverständlich ausgedrückt. In der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale werden für Kinder über 2 Jahre neben Beta-2-Sympathomimetika auch Kortikosteroide zur Anfallsbehandlung empfohlen ([4], S. 27).

Die in Deutschland in der entsprechenden Altersgruppe zugelassenen systemischen Kortikosteroide werden in den Berichtsplan als zu untersuchende medikamentöse Verfahren aufgenommen (Änderung in Abschnitt 4.1.2.1, Tabelle 3).

#### **2.4.4 Schutzimpfungen**

Es wurde auf den Konkretisierungsbedarf in Abschnitt 4.1.2.1 (Berichtsplan) dahin gehend hingewiesen, dass Schutzimpfungen gegen Pneumokokken und Influenza nicht allein der Primär-, sondern vor allem der Sekundärprävention bei Asthma bronchiale dienen.

Dieser Hinweis ist zutreffend. Dennoch werden im Berichtsplan die Schutzimpfungen nicht berücksichtigt, da deren Erstattungsfähigkeit durch die GKV derzeit Gegenstand der Erörterungen des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der Festlegung der Schutzimpfungs-Richtlinie ist [10]. Nach dem gegenwärtigen Stand des Richtlinienentwurfs

sind Influenza-Schutzimpfungen u. a. für Kinder mit Asthma bronchiale vorgesehen. Für Kinder (ab dem 2. Lebensjahr) mit Erkrankungen der Atmungsorgane sind Schutzimpfungen gegen Pneumokokken vorgesehen.

Inhaltliche Änderungen des Berichtsplanes ergeben sich nicht. Der entsprechende Satz im Berichtsplan wurde geändert.

#### **2.4.5 Immuntherapie als Bestandteil der Primärprävention**

Es wurde unter Bezug auf Abschnitt 1.4.2 (Berichtsplan 0.1) darauf verwiesen, dass die Immuntherapie eher der Primärprävention des Asthma bronchiale diene.

Die spezifische Immuntherapie dient vor allem der Tertiärprävention des Asthma bronchiale [4]. Sie kann ggf. auch als Maßnahme der Sekundärprävention angesehen werden, da die Immuntherapie ebenso bei allergischer Rhinitis empfohlen wird ([4], S. 31). Wie auch in einigen Stellungnahmen angemerkt, besteht zwar ein Zusammenhang zwischen Erkrankungen unterer und oberer Atemwege. Allerdings fasst das Projekt V06-02B die allergische Rhinitis nicht als Symptom, sondern als Risikofaktor eines Asthma bronchiale auf. Eine entsprechende Subgruppenbildung ist für die Auswertung der Studienlage vorgesehen.

Eine diesbezügliche Änderung des Berichtsplanes ergibt sich nicht.

#### **2.4.6 Nikotinkarenz bei Kindern**

In einer Stellungnahme wurde darauf hingewiesen, dass Nikotinkarenz durchaus auch auf Kinder – und nicht nur deren Betreuungspersonen – bezogen werden sollte. Kinder seien immer häufiger nicht nur Passiv-, sondern auch Aktivraucher.

Es liegen keine Erkenntnisse vor, dass Kleinkinder im Alter von 2 bis 5 Jahren in relevantem Umfang Raucher sind. Nach aktuellen Daten liegt das durchschnittliche Einstiegsalter in Deutschland derjenigen 17-Jährigen, die mindestens einmal pro Woche rauchen, bei 14,2 Jahren. Bei etwa 2 % dieser Jugendlichen liegt das Einstiegsalter bei 8 Jahren. Passivrauchen ist hingegen auch bei den nichtrauchenden Kindern und Jugendlichen weit verbreitet; von den 11- bis 17-Jährigen, die selbst nicht rauchen, hält sich mehr als ein Viertel mehrmals in der Woche in Räumen mit Zigarettenrauch auf [11].

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich nicht.

#### **2.4.7 Allergenvermeidung bzw. -karenz**

Eine Stellungnahme wies auf die Bedeutung der Allergenvermeidung bzw. -karenz auch bei der Sekundärprävention des Asthma bronchiale hin.

Hierbei handelt es sich um Maßnahmen, die im bestehenden DMP als Informationserfordernis seitens des Arztes vermerkt sind. Während die Schädlichkeit passiven Rauchens nicht nur für Kinder vielfach nachgewiesen ist [12], besteht derzeit eine so eindeutige Evidenzlage für Allergene in Bezug auf die Entwicklung des Asthma bronchiale bei Kleinkindern vermutlich nicht [13].

Der Berichtsplan wird um Maßnahmen der Allergievermeidung bzw. -karenz erweitert. Da Kleinkinder einer Vielzahl von Allergenen ausgesetzt sein können, werden lediglich die häufigsten in Deutschland vorkommenden Allergene untersucht [14]. Nahrungsmittelallergene sind aufgrund einer nur indirekten Wirkung auf den Atmungsapparat von der Analyse ausgenommen. Der entsprechende Abschnitt 4.1.2.2 im Berichtsplan wird geändert.

#### **2.5 Studiendauer**

Es wurde angesprochen, dass eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen für die einzuschließenden Studien (vgl. Abschnitt 4.1.3 Berichtsplan) zu lang sei. Kurzzeitbehandlungseffekte seien für diese Altersgruppe besonders relevant. Ebenso erfordere die Behandlung des intermittierenden Asthmas auch kurzfristige Studienzeiträume. Diese seien auch in der Literatur üblich.

Bei intermittierendem Krankheitsbild oder Exazerbation werden Arzneimittel zeitlich punktuell und in Erwartung einer kurzfristigen Wirkung eingesetzt. Die geplante Mindeststudiendauer soll dem Umstand Rechnung tragen, dass sich Disease-Management-Programme auf Patienten mit längerfristigem Behandlungsbedarf konzentrieren [15]. Die Mindeststudiendauer umfasst sowohl Interventions- als auch Beobachtungszeiträume. Studien mit einer mindestens 12-wöchigen Studiendauer sind bei der medikamentösen Therapie des Asthma bronchiale durchaus häufig anzutreffen [16,17,18,19,20] und scheinen auch zur Beurteilung möglicher Schäden angemessen [21]. Im Rahmen der Datenauswertung werden Häufigkeit, Dosierung und Dauer der Arzneimittelgabe berücksichtigt. Durch eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen wird nicht ausgeschlossen, auch Ergebnisse von Interimsanalysen bzw. kurzzeitigen Medikamentengaben zu berücksichtigen.

Ein weiterer Vorteil einer 3-monatigen Studiendauer ist, dass neben im längeren Zeitverlauf möglicherweise eintretenden unerwünschten Nebenwirkungen auch mögliche

Toleranzentwicklungen abgebildet werden können. Durch derartige Gewöhnungseffekte kann die Nutzen-Schaden-Bilanz gerade im Zeitverlauf spürbar beeinflusst werden [22].

Außerdem sei darauf verwiesen, dass Nutzen und Schaden auch nichtmedikamentöser Verfahren erfasst und bewertet werden sollen, die auf langfristige Effekte zielen und deren Effekte erst nach einer längeren Behandlungs-, zumindest aber Beobachtungszeit erkennbar werden dürften.

Wie im Berichtsplan, Version 0.1, erwähnt, liegt eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen unter der in der zur Entwicklung von medizinischen Produkten für die Behandlung des Asthma bronchiale erstellten EMEA-Leitlinie geforderten Dauer von 6 Monaten [23]. In der EMEA-Leitlinie für die allergische Rhinokonjunktivitis – eine verwandte chronische Erkrankung – wird eine Studiendauer von 12 Wochen, für Sicherheitsstudien von noch längerer Dauer empfohlen [24], weshalb eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen sinnvoll und gerechtfertigt ist.

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich nicht.

## **2.6 Zielgrößen**

### **2.6.1 Symptombezug**

Mehrere Stellungnehmenden wiesen darauf hin, dass die Symptome (z. B. Husten, Atemnot) der bronchialen Obstruktion bzw. eines potenziellen Asthma bronchiale als Zielgrößen nicht eindeutig definiert seien.

Unter Verweis auf die Abschnitte 1.4 sowie 4.1.1 (Berichtsplan 1.0) wurde die Zielgröße 2 (Tabelle 5) präzisiert. Der vermutlich hinsichtlich der verwendeten Indikatoren heterogenen Studienlage wird dadurch Rechnung getragen, dass Maße wie die Anzahl symptomfreier Tage oder Nächte als mögliche Indikatoren nunmehr im Berichtsplan explizit genannt werden.

### **2.6.2 Definition des Asthma bronchiale ab dem vollendeten 4. Lebensjahr**

Um festzustellen, welche Kinder nach Einschluss in das DMP irrtümlich eingeschlossen wurden, wurde auf die Notwendigkeit einer Definition der Erkrankung hingewiesen.

Als Kriterien für die Diagnose eines Asthma bronchiale in den Studienpopulationen (bei Studien- bzw. Beobachtungsende) sollen die im DMP Asthma für 5- bis 17-Jährige genannten Kriterien angewendet werden.

Da nicht bekannt ist, in welchem Umfang die Literatur bezüglich der Diagnostik diesen Kriterien entspricht, wurde auf eine Änderung des Berichtsplanes (etwa der Ein- und Ausschlusskriterien) verzichtet.

### **2.6.3 Bezugsubjekt der Lebensqualität**

Es wurde angemerkt, dass unklar sei, wessen Lebensqualität erfasst werden soll.

Im Berichtsplan 0.1 wurde in Abschnitt 4.1.4 (unterhalb der Tabelle 5) die psychische Belastung der Eltern explizit als zusätzlich zu untersuchende Zielgröße ausgewiesen.

Dies wurde nunmehr insofern modifiziert, dass auch die möglichen physischen Belastungen der Eltern (bzw. Belastungsreduktion durch Behandlung) im Sinne des Lebensqualitätskonzepts einbezogen werden und dies in Tabelle 5 aufgenommen wurde. Ebenso sollte nicht darauf verzichtet werden, die nicht durch Messungen von Aktivitäten des täglichen Lebens und Lebensqualitätsmessungen erfassten weiteren psychosozialen Aspekte der Erkrankung und des Umgangs mit ihr zu erfassen. In Tabelle 5 (Berichtsplan 1.0) werden die dort bislang aufgeführten Aspekte „bewegungsbezogene Ängstlichkeit“ und „Stigmatisierung“ in der Zielgröße 8 (Lebensqualität) zusammengefasst. Stigmatisierung wird neutral als „Labeling“ ausgedrückt, da mit diesem neutraleren Begriff durchaus auch positive Aspekte der Diagnose „Asthma bronchiale“ und der Integration dieser Patienten in einem DMP ausgedrückt werden können.

### **2.6.4 Erhebbarkeit der Lebensqualität bei Kleinkindern**

Ebenfalls wurde auf mögliche Schwierigkeiten der Erfassung der Lebensqualität bei Kleinkindern verwiesen. Diese betreffen sowohl Methoden und Instrumente wie auch das Design zu berücksichtigender Studien.

Tatsächlich stellt die Erhebung von Lebensqualität bei Kleinkindern ein nicht zu unterschätzendes methodisches Problem empirischer Untersuchungen dar [25]. Dennoch existieren mittlerweile Methoden und Instrumente, die es gestatten, Lebensqualität auch in dieser Altersgruppe abzubilden [26,27].

Ob Lebensqualität bei Kleinkindern adäquater und valider durch die Kinder, deren Eltern bzw. Betreuer, Ärzte oder Angehörige anderer Berufsgruppen erhoben werden kann, ist zweifellos eine interessante Fragestellung, jedoch nicht Gegenstand dieses Berichtsplanes. Lebensqualität wird im Bericht unabhängig davon betrachtet, durch welche Personen sie erhoben wurde, zumal mit einer überschaubaren Anzahl von Studien in der betreffenden Zielgruppe gerechnet werden kann. Nach der bisher gesichteten Studienlage ist davon



auszugehen, dass indirekte Erhebungen der Lebensqualität der Kinder überwiegend durch Eltern / Betreuungspersonen erfolgen.

Grundsätzlich besteht kein Anlass anzunehmen, Lebensqualität könne nicht auch in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) abgebildet werden. Allein eine Vorabsuche in PubMed nach RCTs (05.11.2007) mit den Schlagwörtern *child\* AND asthma AND quality of life* ergab 111 Treffer.

In Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) und im Einklang mit den Methoden des IQWiG wird auf die Einbeziehung von Studien niederer Evidenzklassen verzichtet. Im Übrigen entspricht die Konzentration auf RCTs auch dem Vorgehen im Ausland bei der Erstellung von HTA-Berichten [18].

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich diesbezüglich nicht.

#### **2.6.5 Differenzierung zwischen arzneimittelinduzierten und nicht arzneimittelinduzierten Gedeihstörungen**

In einer Stellungnahme wird unter Bezug auf die Zielgrößen in Tabelle 5 angemerkt, dass Asthma selbst mit „erheblichen Gedeihstörungen“ einhergehe. Diese seien durch geeignete Methoden von arzneimittelinduzierten Wirkungen in der Auswertung zu unterscheiden.

Methodisch wird dem durch die Konzentration auf placebokontrollierte RCTs hinreichend Rechnung getragen (vgl. Einschlusskriterium E3, Abschnitt 4.1.7 Berichtsplan).

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich diesbezüglich nicht.

#### **2.6.6 Lungenfunktionsparameter „forciertes Expirationsvolumen (FEV)“ als Zielgröße**

In einer Stellungnahme wurde gefordert, dass das FEV1 oder ähnliche Parameter als Zielgröße aufgenommen werden sollten.

Die FEV1-Messung erfordert die aktive Kooperation des Patienten. Nur bei einem Teil der Patienten dieser Altersgruppe kann eine FEV1-Messung erfolgreich durchgeführt werden [28,29]. Bei Kindern unter 8 Jahren wird in der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma auf ein von der Kooperation unabhängiges Verfahren zur Lungenfunktionsdiagnostik fokussiert (siehe Algorithmus zur Asthmadagnostik bei Kindern [4]). Selbst wenn im Einzelfall die FEV1-Messung durchführbar ist, sind in zahlreichen Studien nur geringe Zusammenhänge

dieses Messwertes mit denen anderer Diagnosemethoden – insbesondere der Anamnese / Symptomerhebung – zu erkennen [30, 31, 32].

Nähere Erkenntnisse zur Anwendbarkeit und Güte von FEV1-Tests im Zusammenhang mit der Diagnose des Asthma bronchiale sind auch dem Vorbericht zum Projekt V06-02A sowie demnächst zum Projekt V06-02C zu entnehmen.

Eine Änderung des Berichtsplanes ergibt sich diesbezüglich nicht.

## **2.6.7 Berücksichtigung von Kontextfaktoren bei der Nutzenbewertung**

Es wurde angemerkt, dass Kontextfaktoren wie gesellschaftliche Akzeptanz, Patientenpräferenzen und patientenbezogene Outcomes in die Nutzenbewertung einbezogen werden sollten.

In der Tat entsprechen die Kriterien und Endpunkte einer Arzneimittelzulassung nicht notwendigerweise den methodischen Vorstellungen des IQWiG über Zielgrößen. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass auch nichtmedikamentöse Verfahren hinsichtlich ihres Nutzen- und Schadenspotenzials bewertet werden sollen. Die durch die Stellungnehmenden angesprochenen Kontextfaktoren sind bereits hinreichend in den Zielgrößen enthalten (Punkte 8 und 10 der Tabelle 5, Berichtsplan 1.0). Die Prüfung der gesellschaftlichen Akzeptanz von Behandlungsverfahren obliegt nicht dem IQWiG.

In diesem Zusammenhang sei auch darauf verwiesen, dass sich Effekte des DMP Asthma nicht nur auf der Ebene einzelner Maßnahmen, sondern auch auf der Ebene der programmspezifischen Maßnahmenkombination einstellen [33,34,35,36,37]. Dies ist jedoch nicht Gegenstand des Auftrages zum Gesamtprojekt V06-02.

Weiterer Änderungsbedarf bei den Zielgrößen im Berichtsplan ergibt sich nicht.

## **2.7 Ein- und Ausschlusskriterien**

### **2.7.1 Definition des Alters der Patienten**

Bezüglich des Alters der Patienten bzw. der Ein- und Ausschlusskriterien für die einzuschließenden Studienpopulationen wurde angemerkt, dass Unklarheit bei der oberen Altersgrenze bestehe.

Da bereits der Auftrag des G-BA unterschiedliche Interpretationen der oberen Altersgrenze („unter 5 Jahren“ und „2 bis 5 Jahre“) zulässt, wurde Rücksprache mit dem Auftraggeber gehalten. Infolgedessen kam es zu einer Präzisierung in der Weise, dass die obere

Altersgrenze auf das vollendete 5. Lebensjahr (5. Geburtstag) gelegt wurde. Kinder ab Beginn des 6. Lebensjahres können bereits in die jetzt bestehenden Behandlungsprogramme für Patienten mit Asthma bronchiale eingeschrieben werden.

Entsprechende sprachliche und formale Präzisierungen wurden im Berichtsplan vorgenommen.

### **2.7.2 Symptome der bronchialen Obstruktion**

Unter Bezugnahme auf das Einschlusskriterium E1 (Berichtsplan 0.1, Abschnitt 4.1.7) wurde bemerkt, dass die dort aufgeführte „obstruktive Symptomatik“ im Berichtsplan nicht hinreichend definiert sei.

Eine entsprechende Änderung des Berichtsplanes wurde in Abschnitt 4.1.1 (Berichtsplan 1.0) vorgenommen, auf den das Einschlusskriterium E1 verweist (siehe auch oben – Abschnitt 2.5.1).

### **2.8 Weitere Änderungen**

Weitere Änderungen im Berichtsplan aufgrund von Hinweisen aus den Stellungnahmen betreffen:

- die Ergänzung des Zulassungsstatus von Arzneimitteln für Kinder in Tabelle 3 (Abschnitt 4.1.2.1 Berichtsplan) unter Verzicht auf die für die relevante Altersgruppe nicht zugelassenen Arzneimittel,
- die Aktualisierung der Quelle 3 (GINA-Leitlinie).

## Literatur

- [1] 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.
- [2] Werk LN, Steinbach S, Adams WG, Bauchner H. Beliefs about diagnosing asthma in young children. *Pediatrics* 2000; 105(3): 585-590.
- [3] Price D, Thomas M. Breaking new ground: challenging existing asthma guidelines. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6(Suppl 1)[Online-Text] [Zugriff am 10.11. 2007]. Gelesen unter: <http://www.biomedcentral.com>.
- [4] 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>.
- [5] 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
- [6] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF, Jr., Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19):1985-1997.
- [7] 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.
- [8] 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>.
- [9] National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health 2007 [Online-Dokument] [Zugriff am 7.11.2007] Gelesen unter: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>.

- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20d Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), vom 21.07.2007/ 18.10.2007. [Online-Dokument] [Zugriff am 7.11.2007] Gelesen unter: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-498/2007-10-18-Schutzimpfung-Auflagen\\_WZ2.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-498/2007-10-18-Schutzimpfung-Auflagen_WZ2.pdf).
- [11] Lampert T, Thamm M. Tabak-, Alkohol- und Drogenkonsum von Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitsveys (KiGGS). Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2007; 50:600-608.
- [12] Fabel H, Konetzko N (Hrsg.). Weißbuch Lunge 2005. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG.
- [13] Groot de H, Brand PL, Fokkens WF, Berger MY. Allergic rhinoconjunctivitis in children. BMJ 2007; 335: 985-988.
- [14] Robert Koch-Institut (Hrsg.). Erste Ergebnisse der KiGGS-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Berlin 2007. [Online-Dokument] [Zugriff am 15.10.2007] Gelesen unter: [www.rki.de](http://www.rki.de).
- [15] Farber HJ, Glauber J. Combination therapy for asthma. Dis Manag Health Outcomes 2006;14(6):352-368.
- [16] Denlinger LC, Sorkness CA, Chinchilli VM, Lemanske RF. Guideline-defining asthma clinical trials of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research and Education Network. J Allergy Clin Immunol 2007; 119:3-11.
- [17] Boman G, Bahtsevani C, Berg T, Eliasson M, Agenäs I, Almer H, Foucard T et al. Treating asthma and COPD. HTA-Report No. 151. [Online-Dokument] [Zugriff am 16.10.2007] Gelesen unter: [www.rki.de/www.sbu.se](http://www.rki.de/www.sbu.se) .
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Abschlussbericht A05-13. Köln: IQWiG; 2007
- [19] Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 3. Art. No. CD005311.
- [20] Smith M, Iqbal S, Elliott TM, Rowe BH. Corticosteroids for hospitalised children with acute asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 3. Art. No. CD002886.

- [21] Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children. *Drug Saf* 2006; 29(7): 599-612.
- [22] Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-Analysis: Respiratory tolerance to regular  $\beta_2$ -agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 802-813.
- [23] 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.
- [24] Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medical products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. CHMP/EWP/2455/02. London. EMEA; 2004 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/245502en.pdf> (Abrufdatum: 8.10.2007)
- [25] Olson LM, Radecki L, Frinter MP, Weiss KB, Korfmacher J, Siegel, RM. At what age can children report dependably. *Pediatrics* 2007; 119(1): e93-e102
- [26] Bullinger M, Schmidt S, Petersen C, Erhart M, Ravens-Sieverer U. Methodische Herausforderungen und Potenziale der Evaluation gesundheitsbezogener Lebensqualität für Kinder mit chronischen Erkrankungen im medizinischen Versorgungssystem. *Med Klin* 2007; 102: 734-745.
- [27] Annett RD. Assessment of health status and quality of life outcomes for children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(5): S473-S481.
- [28] Townshend J, Hails S, Mckean M. Diagnosis of asthma in children. *BMJ* 2007; 335: 198-202.
- [29] Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32(1): 56-61.
- [30] Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children. Mismatch between symptoms, medication use and lung function. *Am J Resp Crit Care Med* 2004 (176); 426-432.
- [31] Yawn BP, Brenneman SK, Allen-Ramey FC, Cabana MD, Markson LE. Assessment of asthma severity and asthma control in children. *Pediatrics* 2006; 118(1):322-329.
- [32] Zorc JJ, Pawlowski NA, Allen JL, Bryant-Stephens T, Winston M, Angsoco C, Shea JA. Development and validation of an instrument to measure asthma symptom control in children. *J Asthma* 2006; 43: 753-758.

[33] McNairn JD, Ramos C, Potnoy JM. Outcome measures for asthma disease management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:231-235.

[34] NHS Quality Improvement Scotland. Asthma services for children and young people [Online-Dokument] Letztes Update: 23.7.2007 [Zugriff am 16.10.2007] Gelesen unter: [http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/ASTHCHILDSERV\\_STNF\\_MAR07.pdf](http://www.nhshealthquality.org/nhsqis/files/ASTHCHILDSERV_STNF_MAR07.pdf).

[35] Steuten L, Vrijhoef B, Severens H, Merode F van, Spreeuwenberg C. Are we measuring what matters in health technology assessment of disease management? Systematic literature review. *Int J Techn Assess Health Care* 2006; 22(1):47-57.

[36] Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E, Knight K, Hasselblad V, Gano A, Ofman JJ. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness – which ones work? Meta-analysis of public reports. *BMJ* 2002; 325: 925 [Online-Text]. [Zugriff am 10.11. 2007]. Gelesen unter: <http://www.bmj.com>.

[37] Mattke S, Seid M, Ma S. Evidence for the effect of disease management: is \$1 billion a year of good investment? *Am J Manag Care* 2007; 13: 670-676.

### 3 Dokumentation der Stellungnahmen

#### 3.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Asche Chiesi GmbH	Dr. D. Nachtigall	ja	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft e. V. (DKG)	Dr. M. Brenske	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.	Prof. Dr. F. Riedel	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GmbH	Dr. T. Lang	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GmbH	Dr. K. J. Krobot	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GmbH	Dr. E. Zeiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GmbH	C. Hens	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Dr. H. Wahler	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Dr. T. Heinen-Kammerer	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein



**Stellungnahmen von Einzelpersonen**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Prof. Dr. J. C. Virchow	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, die Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. zu Mitarbeitern einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere, bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

## **3.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen**

### **3.2.1 Asche Chiesi GmbH**

**Autor:**

Dr. Detlef Nachtigall

**Adresse:**

Gasstr. 6  
22761 Hamburg



**EINGEGANGEN 19. Sep. 2007**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Berichtsplan V06-02B  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Hamburg, 14. September 2007

**Stellungnahme zum Berichtsplan V06- 02B (vorläufige Version)**

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

gern nehmen wir die Möglichkeit wahr, eine Stellungnahme zum Berichtsplan V06- 02B  
(Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen bei  
Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis 5 Jahren) abzugeben.

Mit freundlichen Grüßen

Asche Chiesi GmbH

Thomas Gauch  
Geschäftsführer

i.V.   
Dr. med. Detlef Nachtigall  
Leiter Med. Wiss. - Information  
& Arzneimittelsicherheit

Anlagen:

Stellungnahme zum Berichtsplan  
Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Berichtsplan  
Formblätter zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte

Asche Chiesi GmbH  
Gasstraße 6 · 22761 Hamburg, Germany  
Postfach 500152 · 22701 Hamburg, Germany  
Tel. +49 (0)40.89724-0  
Fax +49 (0)40.89724-212  
info@asche-chiesi.de · www.asche-chiesi.de

Deutsche Bank AG Hamburg  
BLZ 200 700 00 · Konto 64 54 060  
IBAN DE16200700000645406000 · BIC DE UT DE HH  
Commerzbank AG Hamburg  
BLZ 200 400 00 · Konto 40 44 111  
IBAN DE0620040000040411100 · BIC CO BA DE FF XXX

USt.IdNr. DE222426963  
Sitz der Gesellschaft: Hamburg  
Handelsregister Amtsgericht Hamburg  
HRB 84675  
Geschäftsführer: Thomas Gauch

**Stellungnahme zum Berichtsplan (vorläufige Version, Auftrag V06-02B, Version 0.1, Stand: 15.08.2007) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen über die Asthmatherapie im frühen Kindesalter**

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

Das skizzierte Projekt, das letztlich auf eine sinnvolle und gut überwachte Asthmatherapie im frühen Kindesalter abzielt, steht und fällt mit einem ausreichend verlässlichen diagnostischen Instrumentarium, das schon seit vielen Jahren Gegenstand intensiver Forschung ist.

Für die geplante Literaturrecherche sind klare Zielsetzungen vorgegeben, die davon ausgehen, dass es die Möglichkeit einer klaren Differenzierung zwischen rezidivierender obstruktiver Bronchitis und frühkindlichem Asthma gibt.

Die diagnostischen Schwierigkeiten werden bei der Skizzierung des Projekts zwar generell erkannt (1.3 Diagnostik). Die Einschlusskriterien, die für die Bewertung früherer Studien herangezogen werden sollen, lassen aber nicht erwarten, dass aus dieser Erkenntnis angemessene Konsequenzen abgeleitet werden können.

Es sollten unbedingt auch Studien, die kürzere Interventionsdauern oder Nachbeobachtungsperioden aufweisen, mitberücksichtigt werden (2. Ziele der Untersuchungen). Es ist ja unstrittig, dass effektive kurzzeitige Interventionen von extrem großer Relevanz in dieser Altersgruppe sind – einfach weil eine Episode oft nicht länger behandelt werden muss.

Unter 4.1.1 werden ausschließlich weiche Kriterien aufgelistet, u.a. die Symptome einer bronchialen Obstruktion sowie unspezifische Merkmale wie die Einschränkung von Aktivitäten des täglichen Lebens, einschließlich der körperlichen Belastbarkeit, die auch andere Ursachen haben können (4.1.4 Tab. 5). Die differenzierte Lungenfunktionsdiagnostik bleibt unberücksichtigt.

Wie oben bereits erwähnt, erscheint es nicht sinnvoll, erst Studien ab einer Dauer von 12 Wochen zu untersuchen, da sicherlich für die Behandlung eines intermittierenden Krankheitsbildes deutlich kürzere Behandlungsdauern, von zum Teil auch nur wenigen Tagen, von klinisch großer Relevanz sind (4.1.3).

Explizit ist Giemen als wichtiges Symptom genannt. Dieses Auskultationsphänomen ist zwar als Leitsymptom üblich, entsteht aber ausschließlich bei einer bronchialen Obstruktion in den proximalen Bronchien. In der zur Diskussion stehenden Altersgruppe werden dementsprechend maximal 4 bis 6 (von über 20) Bronchusgenerationen beurteilt. Bei peripherer Obstruktion, die bei einem großen Teil der Patienten dieses Alters dominiert, lässt der Auskultationsbefund trotz manifester Erkrankung im Stich.

Als zusätzliches klassisches klinisches Kriterium für eine persistierende bronchiale Hyperreaktivität, die zu den Charakteristika des Asthma zählt, wäre Atemnot oder ein rezidivierender bzw. chronischer Reizhusten, der durch unspezifische Reize wie Tabakrauch, Staub, trockene Luft und körperliche Anstrengung (im frühen Kindesalter beim Krabbeln, Weinen, Lachen) ausgelöst wird, einzubeziehen. Hinweise auf eine Atopie, die im klinischen Alltag eine wichtige Rolle spielen, um ein Asthma von einer bronchialen Obstruktion des Kleinkindes abzugrenzen, das ausschließlich durch Atemwegsinfekte getriggert wird, gehören eher zu diesen Zielgrößen als zur Identifizierung einer Subgruppe (4.4.1).

Das wichtigste Kriterium für Asthma, die Objektivierung einer reversiblen Obstruktion und einer bronchialen Überempfindlichkeit mit Hilfe eines geeigneten Lungenfunktionstests, wird völlig außer acht gelassen. Hierin wird das größte Defizit der Diagnostik im frühen Kindesalter offenkundig. Die konventionelle Lungenfunktionsdiagnostik, insbesondere die dynamische Spirometrie (mit dem Fluss-Volumen-Diagramm) setzt lange forcierte Expirationsmanöver voraus und ist daher in der Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren nicht verlässlich. Wesentlich informativer wäre die Bodyplethysmographie, die bei ruhiger Atmung durchgeführt wird, aber nur in wenigen Studien mit der diskutierten Thematik genutzt wurde, weil auch sie gewisse Anforderungen an die Mitarbeit der jungen Patienten stellt. Wegen des Dominierens der kleinen Atemwege sind andere leichter anwendbare Messmethoden, mit denen ausschließlich die Resistance der Atemwege erfasst wird, wenig aussagekräftig. Vorteil der Bodyplethysmographie ist die Bestimmung des Thorakalen Gasvolumens (TGV), das bei vermehrter Luftansammlung (Überblähung) erhöht ist. Messmethoden zur Erfassung ventilatorischer Verteilungsstörungen bzw. peripherer Toträume (Heliumeinwasch-, Stickstoff-, SF<sub>6</sub>-Auswaschmethode, Kapnometrie, Kapnovolumetrie) sind technisch und personell so aufwändig, dass sie bisher nur unzureichend etabliert sind.

Angesichts der diagnostischen Unzulänglichkeiten erscheint es problematisch, zum jetzigen Zeitpunkt für eine spezifische Asthmatherapie im frühen Kindesalter allgemein gültige Konsequenzen zu ziehen.

Letztlich besteht bei dem geplanten IQWiG-Projekt die große Gefahr, dass auf einer unzulänglichen Diagnostik basierende Argumente für eine Therapie herangezogen werden, die der besonderen Situation der Kleinkinder mit Asthma bzw. rezidivierender Obstruktion nicht gerecht wird und unzulässige Rückschlüsse gezogen werden, bei der die Entzündung in den kleinen Atemwegen, die im frühen Kindesalter dominiert, nicht ausreichend berücksichtigt wird.




### **3.2.2 Deutsche Krankenhaus Gesellschaft e. V. (DKG)**

**Autoren:**

Dr. Michael Brenske

**Adresse:**

Wegelystr. 3  
10623 Berlin

	<i>Auftrag</i>	<b>DEUTSCHE KRANKENHAUS GESELLSCHAFT</b>
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen - Stellungnahme zum Berichtsplan V06/02-B - Herrn Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki Dillenburger Str. 27 51105 Köln</b>		Bundesverband der Krankenhausträger in der Bundesrepublik Deutschland

Unser Zeichen	Telefon	Telefax	Datum
V/Dr. Br/Wut	Durchwahl +49 (0) 30 398 01 - 1501	+49 (0) 30 398 01 - 3510	18.09.2007

**Berichtsplan zum Bericht „Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“ – Auftrag V06/02-B**

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

zu dem oben genannten Berichtsplan erlauben wir uns in einem Punkte Stellung zu nehmen. Die darin unter „4.1.5 Studientypen“ geplante Literaturliste erscheint uns mit einer ausschließlichen Berücksichtigung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu eingeschränkt. Es mag zwar richtig sein, dass randomisierte kontrollierte Studien zu den zu untersuchenden Therapiezielen „möglich und praktisch durchführbar“ sind. Gleichwohl ist bei der zu untersuchenden sehr umschriebenen Patientengruppe (Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren) eher mit einer spärlichen Studienlage zu rechnen, wie auch von Ihnen bereits unter 4.1.2 angedeutet. Vor diesem Hintergrund, aber auch mit dem Hinweis, dass Beobachtungsstudien wertvolle Erkenntnisse zur Anwendung von Interventionen unter Alltagsbedingungen liefern können, schlagen wir vor, die Studienauswahl in dieser Hinsicht offener zu fassen.

Wir bitten um Berücksichtigung dieser Anregung und stehen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen  
Der Hauptgeschäftsführer  
Im Auftrag:



Dr. M. Brenske  
Stellv. Geschäftsführer Dezernat Medizin

Postfach 12 05 55  
D-10585 Berlin  
Wegelystraße 3  
D-10023 Berlin

Telefon  
+49 (0) 30 398 01-0  
Telefax  
+49 (0) 30 398 01-3000

dkgma@dkgver.de  
http://www.dkgver.de  
UBI-ID/Nr. DE119355528

Deutsche Bank AG Berlin  
Kto.-Nr. 605 11 77 (BLZ 100 700 00)  
Postbank Köln  
Kto.-Nr. 117 711-504 (BLZ 370 100 50)

### **3.2.3 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.**

**Autoren:**

Prof. Dr. F. Riedel

**Adresse:**

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.  
c/o Altonaer Kinderkrankenhaus  
Bleickenallee 38  
22763 Hamburg



## GESELLSCHAFT für PÄDIATRISCHE PNEUMOLOGIE e.V.

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V., Bleickenallee 38, D-22763 Hamburg

**Vorsitzender:**  
Prof. Dr. med. F. Riedel  
Altonaer Kinderkrankenhaus  
Bleickenallee 38  
D-22763 Hamburg  
Tel.: 040/88908-201  
Fax 040/88908-204  
Email: [f.riedel@uke.uni-hamburg.de](mailto:f.riedel@uke.uni-hamburg.de)

18.09.07 - Prof. Rie./st.

### **Stellungnahme zum Berichtsplan (vorläufige Version) „Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“ des IQWiG (Auftrags-Nr. V06-02B).**

#### **Anmerkung zum Punkt 4.1.4 Zielgrößen:**

In Tabelle 5 sind Zielgrößen aufgeführt, die herangezogen werden zur Beurteilung der positiven und negativen Effekte der medikamentösen und nicht- medikamentösen Interventionen. Unter den in Tabelle 5 aufgeführten Zielgrößen fehlen in der Rubrik 2 (Anzahl und Schwere der Asthmasymptome) neben den Symptomen Gie-men und gestörter Schlaf die wichtigen Symptome Husten und Atemnot. Diese beiden Symptome sind wichtige Zielgrößen zur Beurteilung von Effekten von Interventionen bei kindlichem Asthma und sollten hier mit aufgeführt werden.

Weiterhin sollten als Zielparameter aufgenommen werden: Symptomfreie Tage.

Außerdem sollten auch Studien betrachtet werden, die nur über 6 Wochen durchgeführt wurden, da dieses in der Kinder-Arzneimittelforschung auf Grund der dort vorhandenen Compliance-Probleme häufig der Zeitraum ist.

**Prof. Dr. F. Riedel**  
Vorsitzender der GPP

**Schriftführer:** Prof. Dr. med. M. Giese, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderhospital, Christiane-Hezog-Ambulanz, Lindwurmstrasse 4, D-80337 München, Tel. 089/5160-7870, Fax 089/5160-7872, Email: [Matthias.Giese@med.uni-muenchen.de](mailto:Matthias.Giese@med.uni-muenchen.de)  
**Schatzmeister:** Prof. Dr. med. J. Freyhardt, Klinik f. Kinder- u. Jugendmedizin, Ostalb-Klinikum, Im Killesberg 1, 73430 Aalen, Tel. 07361-55 1501, Email: [achim.freyhardt@ostalb-klinikum.de](mailto:achim.freyhardt@ostalb-klinikum.de)  
**Weitere Vorstandsmitglieder:** Dr. med. C. Runge, CF-Zentrum Altona, Frieseberg 2, D-22763 Hamburg, Tel. 040/8805475, Fax 040/8805352, Email: [gpp-riedelgatesiene@centmail.net](mailto:gpp-riedelgatesiene@centmail.net)  
Prof. Dr. med. G. Hansen, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Ernst-Gruhe-Strasse 40, D-06120 Halle, Email: [gesine.hansen@medizin.uni-halle.de](mailto:gesine.hansen@medizin.uni-halle.de)  
Vorsitzer der Sektion pädiatrische Pneumologie der DGPP: Prof. Dr. med. S. Zelen, Klinik für Kinderheilkunde I, Allergologie, Pneumologie u. Mukoviszidose, Klinikum der J.W. Goethe-Universität, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Tel. 069/6301-83063, Fax 069/6301-83348, Email: [Stefan.Zelen@kgu.de](mailto:Stefan.Zelen@kgu.de)  
**Bankverbindung:** Deutsche Bank München, Kto.-Nr. 283 1036, BLZ 700 700 10

### **3.2.4 MSD SHARP & DOHME GmbH**

**Autoren:**

Dr. med. Thomas Lang  
Dr. med. Karl Krobot  
Dr. med. Eberhard Zeiner  
Claudia Hens

**Adresse:**

MSD SHARP & DOHME GmbH  
Lindenplatz 1  
85540 Haar



**Auftragsnummer: V06-02B**

Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen bei Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis 5 Jahren

Bezüglich der projektspezifischen Methodik des Berichtsplanes bitten wir die nachfolgenden Aspekte zu berücksichtigen.

### **1. Präzisierung der Zielsetzung**

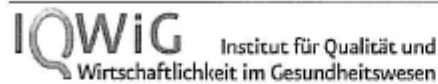
Es erscheint uns unklar, was genau das Ziel der Auftrags ist. Unter Punkt 1.1 "Auftrag" heißt es, daß "der GBA ... das IQWiG beauftragt [hat], die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren zu prüfen und den sich aus dieser Diagnostik ergebenden Nutzen von Interventionen bei diesen Patienten zu bewerten." Der Auftrag ist insoweit DMP-unabhängig formuliert. Im weiteren wird der Auftrag dann in drei Fragestellungen aufgeteilt, wobei der erste Teilauftrag (V06-02A) sich DMP-unabhängig mit der Frage nach dem "Goldstandard ... für die Diagnosestellung ..." beschäftigt. Der zweite Auftrag (V06-02B) beschäftigt sich allerdings ausschließlich mit den "... im DMP Asthma bronchiale etablierten therapeutischen Interventionen ...". Es erscheint uns wesentlich, diesen Widerspruch aufzulösen. Entweder soll eine Überprüfung der Möglichkeit der Übertragung des bestehenden DMP Asthma auf die Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen erfolgen, oder es soll eine Bewertung der für diese Altersgruppe DMP-unabhängig zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen durchgeführt werden.

Die erste Fragestellung würde sich bereits aus zwei Überlegungen weitestgehend erübrigen:

- Die fehlende Zulassung einer Vielzahl von im DMP genannten Optionen, zum Beispiel Salmeterol (erst ab 4 Jahren zugelassen), Formoterol (erst ab 6 Jahren zugelassen), Fluticason (erst ab 4 Jahren zugelassen), die Festkombination aus Fluticason und Salmeterol (erst ab 4 Jahren zugelassen), die Festkombination aus Budesonid und Formoterol (erst ab 6 Jahren zugelassen), Salbutamol (Pulverinhalator erst ab 3 Jahren zugelassen), Fenoterol (erst ab 4 Jahren zugelassen) bzw. Terbutalin (Pulverinhalator erst ab 5 Jahren zugelassen).
- Die aufgrund fehlender diagnostischer Instrumente oder Surrogatmarker schwer zu stellende Diagnose im Kleinkindesalter; Obstruktionen lassen sich oft nicht zuverlässig und reproduzierbar erfassen, einschließlich der Abgrenzung von intermittierenden und persistierenden Beschwerden. Zudem existieren im Kindesalter unterschiedliche Phänotypen, die im wesentlichen durch Alter und Auslöser bzw. Trigger definiert werden und den Verlauf der Erkrankung maßgeblich bestimmen.

### **2. Formal korrekte Altersspanne der Aufträge V06-02-A, V06-02B und V06-02A-C**

Derzeit können Kinder ab dem vollendeten fünften Lebensjahr (5. Geburtstag) in ein Asthma DMP eintreten. Soll die Öffnung auch für jüngere untersucht werden, beträfe dies ein Alter vom Beginn des zweiten bis zum Ende des fünften Lebensjahres, was klargestellt werden sollte.



**Auftragsnummer: V06-02B**

Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen bei Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis 5 Jahren

### **3. Güte der Erhebungsinstrumente**

Bei 2- bis 5-jährigen Kindern ruht die Bewertung des Therapieerfolges vielfach auf Beobachtungen der Eltern zum asthmabezogenen Gesundheitszustand des Kindes. Daher sollte zunächst untersucht werden, ob Erhebungsinstrumente vorliegen und eingesetzt wurden, für welche aus publizierten Studien Belege für deren Reliabilität, Validität und Ansprechen in Interventionsstudien vorliegen. Dabei könnte gewertet werden, ob das Instrument (i) im Indikationsgebiet in der fraglichen Altersgruppe, (ii) im Indikationsgebiet bzw. (iii) nicht validiert ist. Dadurch ließen sich die Qualität der Evidenz im Indikationsgebiet insgesamt charakterisieren und Studien nach Ergebnissicherheit differenzieren.

### **4. Präzisierung und Erweiterung der Zielgrößen (Tabelle 5)**

Ad 1. Auftreten eines chronischen Asthmas ab dem 5. Lebensjahr:

- Welche Kriterien würden dieser Diagnose des Asthmas zugrundegelegt?

Ad 7. Aktivitäten des täglichen Lebens bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Wessen Lebensqualität? Die der Eltern?

Ferner bitten wir, folgende Zielgrößen in Tabelle 5 aufzunehmen:

- Tage ohne Asthmasymptome ("asthma-free days"), ein weitgehend standardisiertes Maß aus Tagen, an welchen keine Asthmasymptome bestanden und wegen Asthmas weder Notfallmedikamente gegeben noch das Gesundheitssystem in Anspruch genommen wurde.
- Neben der psychischen auch die physische Belastung der Eltern, z. B. durch Schlafentzug.
- Fehlzeiten der Eltern, z. B. am Arbeitsplatz wegen der Versorgung des erkrankten Kindes.
- Die Ergebnisbeurteilung des behandelnden und bzgl. der Intervention verblindeten Arztes.

**Auftragsnummer: V06-02B**

Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen bei Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis 5 Jahren

Mir/uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Internet veröffentlicht werden können, sofern sie den im „**Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Berichtsplänen (vorläufige Version) / Amendments zu Berichtsplänen**“ dargestellten Kriterien genügen. Den „**Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Berichtsplänen (vorläufige Version) / Amendments zu Berichtsplänen**“ habe ich/haben wir zur Kenntnis genommen.

Sofern ich/wir *bisher unveröffentlichte* Dokumente der Stellungnahme beifüge(n), räume(n) ich/wir dem Institut für diese das inhaltlich, zeitlich und örtlich unbegrenzte, nicht ausschließliche Veröffentlichungsrecht, Vervielfältigungsrecht, Verbreitungsrecht und das Recht der öffentlichen Wiedergabe, jeweils in allen gegenwärtig bekannten Formen, sowie das Archivierungs- und Datenbankenrecht ein.

Ich/wir garantiere(n), über diese Rechte verfügungsberechtigt zu sein und stelle(n) das Institut von Ansprüchen Dritter frei, die im Zusammenhang mit einer Wahrnehmung der vorgenannten Rechte durch das Institut erhoben werden sollten. Zu den erstattungsfähigen Kosten zählen dabei auch die angemessenen Kosten einer Rechtsverfolgung und Rechtsverteidigung, die dem Institut zur Abwehr von Ansprüchen Dritter entstehen sollten.

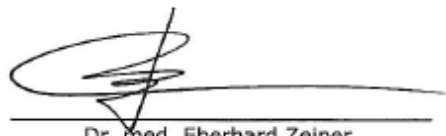
Haar, den 18. September 2007  
Ort/Datum



Dr. med. Thomas Lang



Dr. med. Karl J. Krobot,  
PhD (UNC/Epid.), MPH (UNC)



Dr. med. Eberhard Zeiner



Claudia Hens



### **3.2.5 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

**Autoren:**

Dr. med. Steffen Wahler

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer

**Adresse:**

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

VFA - Hausvogteiplatz 13 - 10117 Berlin

Herrn  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Dillenburger Straße 27  
51105 Köln

Dr. med. Steffen Wahler  
Geschäftsführer  
Gesundheitsökonomie

Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-350  
Telefax 030 20604-352  
www.vfa.de

•  
**Stellungnahme zum Berichtsplan V06-02B**

19. September 2007  
HK-he

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

030 20604-356

in der Anlage erhalten Sie die Stellungnahme zum Berichtsplan V06-02B  
(Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser  
Interventionen bei Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis  
5 Jahren).

030 20604-352

Mit freundlichen Grüßen

•

Dr. Steffen Wahler  
Geschäftsführer  
Gesundheitsökonomie

Dr. Tatjana Heinen-Kammerer  
Gesundheitsökonomie/Versorgungsforschung



Verband Forschender  
Arzneittelhersteller e.V.

**Stellungnahme zum Berichtsplan  
"Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer  
Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit  
bronchialer Obstruktion" - Auftrag V06-02 B**

**Einleitung und Problemstellung**

Am 22.08.2007 wurde der Berichtsplan „Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion“ vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Anhörung gestellt. Wir begrüßen die Möglichkeit, mit einer Stellungnahme den Berichtsplan zu kommentieren, und sehen bereits jetzt den Bedarf einer Änderung des Berichtsplans zur Anpassung an die gesetzlichen Forderungen. Durch das am 1. April 2007 in Kraft getretene GKV-WSG werden substanzielle Änderungen an der Arbeit des IQWiG festgelegt. Diese gesetzlichen Forderungen werden von den Methoden des IQWiG in der aktuell gültigen Fassung nicht adressiert und können daher nicht erfüllt werden. Abweichungen in Bezug auf die gesetzlichen Forderungen und damit Verletzungen derselben ergeben sich wie folgt:

Seite 1/4

**Fehlende Transparenz und mangelnde Beteiligung**

Nach § 35b Abs. 1 Satz 6 SGB V hat das IQWiG bei den Bewertungsverfahren *hohe Verfahrenstransparenz* und eine *angemessene Beteiligung* der in § 35 Abs. 2 und § 139a Abs. 5 Genannten zu gewährleisten. Ferner spricht § 139a Abs. 5 von einer *Beteiligung in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens*. Dabei hatte der Gesetzgeber auch die Beteiligung der Fachkreise und Betroffenen bei der Erstellung der Berichtspläne im Blick.<sup>1</sup> Das Methodenpapier Version 2.0 erfüllt diese Forderungen nicht.

Der Auftrag wurde am 25.07.2006 vom G-BA erteilt. Im Berichtsplan finden sich zur Auftragskonkretisierung keinerlei Informationen. Es ist nicht klar, ob die Dreiteilung der Fragestellung des G-BA in Teilaufträge Ergebnis der Auftragskonkretisierung des IQWiG zusammen mit dem G-BA ist oder ob es sich um eine Auftragsinterpretation des IQWiG handelt. Des Weiteren fehlen Informationen zu Studien oder anderen Datenquellen, anhand derer der Auftrag konkretisiert wurde, oder Methoden, die hierbei zur Anwendung kamen.

Hausvogtelplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon 030 20604-0  
Telefax 030 20604-222  
www.vfa.de

Hauptgeschäftsführerin  
Cornelia Yzer

<sup>1</sup> Bundestagsdrucksache BT 16/3100, S. 151;  
<http://dip.bundestag.de/btd/16/031/1603100.pdf> (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

Basis einer solchen Konkretisierung müssen jedoch Analysen vorhandener Informationen gewesen sein. Die fehlende Darlegung macht den laut Gesetz zu beteiligenden eine adäquate Kommentierung weitestgehend unmöglich, da der vorliegende Stand in Bezug auf den tatsächlich beauftragten Stand in Unkenntnis der Ausgangslage nicht überprüfbar ist.

Lt. Berichtsplan gab es zwei Gespräche mit Vertreterinnen der Patientenorganisationen FAAK und dem DAAB. Es gab aber keine Gespräche mit pädiatrischen Pulmologen oder die anderen im Gesetz genannten Gruppen.

Die fehlenden Angaben sind zu ergänzen, insbesondere Zeitpunkte und Inhalte von Gesprächen / Konkretisierungen, die Recherchestrategie zur Konkretisierung des Auftrages und die Auswahlkriterien für die recherchierten Quellen, sowie die begründende Darlegung der damals getroffenen Entscheidungen. Eine Anhörung ist nur unter Hinzuziehung dieser Informationen durchführbar.

Seite 2/4

Nicht nachvollziehbar ist ferner, warum das IQWiG es für denkbar hält, dass das Nutzen- und Schadenpotential von Interventionen unterschiedlich ist je nachdem, ob die Kinder später Asthma bronchiale entwickeln oder nicht (Ziel 2). Die Fragestellungen, die hier aufgeworfen werden, sollten auf begründeten Annahmen beruhen. Wo ist diese Begründung hier? Welche Quellen haben zu dem Eindruck geführt, dass dies eine relevante Fragestellung ist? Oder wenn schon keine Literatur genannt werden kann, welche Experten haben in welchem Zusammenhang auf diesen Punkt hingewiesen? Weil diese Fragestellung hier vom IQWiG eingefügt wurde, kam es zu folgendem Einschlusskriterium für Studien: „Alter der Patienten beträgt am jeweiligen Studienende mindestens 5 Jahre...“ So müsste eine Studie mit Zweijährigen eine Laufzeit von drei Jahren und dann am Ende noch die geforderte Diagnostik durchgeführt haben (siehe Seite 9). Ist die Relevanz dieser Fragestellung so groß, dass man in Kauf nimmt keine Studien zu finden, die diese Einschlusskriterien erfüllen?

Unter Bezug auf die zuvor benannte fehlende Transparenz und die mangelnde Beteiligung muss festgestellt werden, dass, obwohl der Berichtsplan zur Anhörung gestellt wird, dieser wegen grundlegender Mängel gesetzliche Anforderungen nicht erfüllt.

Zu dem Berichtsplan muss der Tätigkeitsplan aus dem IQWiG, d.h. eine Darlegung, wer bisher was und wann an dem Berichtsplan gearbeitet bzw. geändert hat, ergänzt werden. Dazu gehören auch die Unterlagen und die Darlegungen der Entscheidungen aus der Konkretisierungsphase. Eine gesetzeskonforme Beteiligung der (Fach-) Öffentlichkeit ist nur unter Kenntnis dieser Informationen möglich.



Verband Forschender  
Arzneimittelhersteller e.V.

### **Bestverfügbare Evidenz statt nur RCTs**

Im Gegensatz zur bisherigen Vorgehensweise des IQWiG definiert das Konzept der Evidenzbasierten Medizin eine Betrachtung aller Evidenzklassen im Sinne der „best available Evidence“ und damit ausdrücklich neben RCTs alle der Evidenzklassen I - V. Ausdrücklich soll bei fehlenden Daten oder der fehlenden Realisierbarkeit entsprechende Daten zu erheben, immer nächstrangige Evidenz einbezogen werden.

RCTs bergen systematische Probleme im Hinblick auf die externe Validität. In Bezug auf externe Validität sind RCTs nicht immer die „best available evidence“. Auch das SVR-Gutachten 2007 verweist darauf, dass der Nutzenbegriff über die absolute Wirksamkeit (efficacy) von Verfahren der Gesundheitsversorgung hinausgeht.<sup>2</sup> Es ist nicht nachvollziehbar, warum die Ein- und Ausschlusskriterien im Berichtsplan nur auf RCTs fokussieren. Selbst das noch gültige - wenn auch nicht gesetzeskonforme - Methodenpapier 2.0 verweist darauf, dass alle Evidenzklassen in die Bewertung einfließen. Dies ist aber von vornherein ausgeschlossen, wenn die Literatur nicht einmal identifiziert wird, weil die vom IQWiG vorgenommene theoretische Festlegung zum Ausschluss aller anderen Evidenz außer RCTs führt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind durch aktive Beteiligung der im GKV-WSG genannten Gruppen zu definieren. Eine inhaltliche Bearbeitung des Auftrages ist erst danach möglich. Die Auswahl der Studien muss sich daran orientieren, ob die entsprechende (Teil-) Frage aus der jeweiligen Evidenz beantwortet werden kann, und nicht daran, ob sie theoretisch aus Informationen einer bestimmten Evidenzstufe beantwortet werden könnte.

### **Aussagen zum Versorgungsalltag ganz ohne Quelle**

Die Problematik der begrenzten externen Validität von klinischen Studien scheint dem IQWiG durchaus bewusst. So wurden zur Definition der Studienpopulation besondere Anforderungen formuliert (Seite 9). Begründet wird eine dieser Einschlusskriterien schlicht mit dem Satz: „Diese Symptomorientierung entspricht dem Versorgungsalltag.“

Auch hier muss es möglich sein, eine Quelle für diese Behauptung anzugeben. Wenn dies höchstwahrscheinlich auch keine RCT sein kann.

<sup>2</sup> Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung, Juli 2007; Ziffer 571. <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Langfassung.pdf>, (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)

Seite 3/4



Verband Forschender  
Arzneittelhersteller e.V.

### Endpunkte

Im GKV-WSG werden materielle Kriterien benannt, die durch das IQWiG bei der Erstellung der Berichte besonders zu berücksichtigen sind. In den unter 4.1.4 im Berichtsplan definierten Zielgrößen sind zwar einige Endpunkte angesprochen, die die Lebensqualität adressieren können. Und die Erweiterung des Fokus um die psychische Belastung der Eltern ist aus unserer Sicht sehr sinnvoll. Aber die Fokussierung auf RCTs macht hier eine angemessene Betrachtung unmöglich, da gerade durch Beschränkung auf RCTs die Evidenzklassen ausgeschlossen werden, die umfangreichere Informationen zu Lebensqualitäts-Endpunkten liefern könnten.

Seite 4/4

Wie im aktuellen SVR-Gutachten dargelegt, umfasst die Nutzenbewertung mehr und andere Endpunkte; eine reine Beschreibung nur der „efficacy“ ist nicht ausreichend.<sup>3</sup> Konkret genannt werden gesellschaftliche Akzeptanz (z. B. Legitimität, ethische und kulturelle Grundhaltungen), Patientenpräferenzen sowie patientenbezogene Endpunkte (z. B. patient-reported outcomes). Da die Wirksamkeit durch die Zulassung bereits belegt ist, muss die Nutzenbewertung so ausgerichtet sein, dass die Kontextfaktoren, die den Nutzen beschreiben, betrachtet werden.

Um die vom Gesetz geforderten Nutzenaspekte in diesem Bericht abzubilden, sollte eine Definition der Fragestellung und der Endpunkte zusammen mit den vom Gesetz Genannten zu Beteiligten erfolgen, optimalerweise in Form eines Scoping-Workshops.

### Fazit

Insgesamt entspricht der Berichtsplan nicht den gesetzlichen Vorgaben hinsichtlich Transparenz, Beteiligung und internationalen Methoden. Durch die zu eng gefasste Methodik kann eine gesetzeskonforme Nutzenbewertung nicht erfolgen.

Der Berichtsplan muss vor dem Hintergrund der neuen Regelungen des GKV-WSG vollständig überarbeitet werden.

Der zur Anhörung gestellte Berichtsplan muss erörtert werden. Gegenstand dieser Erörterung sollte ausschließlich sein, einen rechtskonformen Berichtsplan zu erstellen, um darauf basierend das entsprechende Verfahren durchführen zu können.

Berlin, 19.09.07

---

<sup>3</sup> Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Kooperation und Verantwortung, Juli 2007; Ziffer 570ff. <http://www.svr-gesundheit.de/Startseite/Langfassung.pdf>, (Zugriff 17.07.07, 16:00 Uhr)

### **3.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen**

#### **3.3.1 Herr Prof. Dr. med. Virchow**

**Adresse:**

Abteilung für Pneumologie

Universität Rostock

Ernst-Heydemann-Str. 6

18057 Rostock

Vorläufige Stellungnahme zum

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.

Professor Dr. med. J. Christian Virchow, FRCP, FCCP, FAAAAI

Abteilung für Pneumologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Medizinische Fakultät, Universität Rostock, E. Heydemannstr. 19, D-18055 Rostock, Tel.: 0381-494-7460, Fax 0381-494-7392

E-Mail: [J.C.Virchow@med.uni-rostock.de](mailto:J.C.Virchow@med.uni-rostock.de)

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt als Privatperson.

Anmerkungen zur im Berichtsplan (vorläufige Version) bzw. Amendment zum Berichtsplan dargestellten projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Mit der o.g. wissenschaftlichen Bewertung werden eine Reihe hochrelevanter Fragen an das IQWiG herangetragen, deren Beantwortung selbst Experten in pädiatrischer Pneumologie im Einzelfall (bei der Betreuung erkrankter Kinder) als auch epidemiologisch schwer fällt.

Viele Kinder entwickeln im Rahmen respiratorischer Infekte, oft auch rezidivierend Atemwegssymptome, die einem Asthma bronchiale ähneln können. Bei manchen dieser Kinder entsteht aus dem klinischen Bild „rezidivierender spastischer Bronchitiden“ dann ein chronisches Asthma bronchiale. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Asthma bronchiale sind identifiziert, haben aber nur in Kombination und bei wenigen Betroffenen eine ausreichend hohe Spezifität, um ein persistierendes Asthma oder gar das weitere Schicksal des Betroffenen sicher vorhersagen zu können. Insofern wird es interessant sein, zu welchen neuen Erkenntnissen die Analyse des IQWiG hier kommen wird.

Der Berichtsplan geht davon aus, dass Kinder zwischen 2 und 5 Jahren, wenn sie denn unter Asthma leiden auch eine Obstruktion aufweisen müssen. Das mag zwar im Einzelfall zutreffen, aber einerseits ist eine Obstruktion in diesem Alter oft nicht zuverlässig und andererseits schon gar nicht reproduzierbar zu messen. Welche Kriterien sollen angelegt



werden, um „Obstruktion“ zu verifizieren. Auskultation, klinische Diagnose, Obstruktions-/Entzündungs-Surrogat-Parameter wie Husten, Husten-induziertes Erbrechen, andere?

Unter 1.3 Diagnostik wird die Hoffnung erwähnt, dass man durch frühzeitige Diagnose und Therapie die Ausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale verhindern kann. Für diese Hoffnung gibt es keine Evidenz. Aber, und das ist viel wichtiger (und vielleicht auch von den Autoren gemeint, wird aber im Berichtsplan nicht erwähnt): Man hofft, durch frühzeitige Diagnose und Therapie die Entwicklung eines schweren Verlaufs und insbesondere der Entwicklung einer fixierten Atemwegsobstruktion / einer irreversiblen Lungenschädigung / einer asthmapedingten Gedeihstörung / etc. vorzubeugen. Aber selbst dafür ist die Datenlage dürftig.

Die im gleichen Absatz getroffene Feststellung, dass eine sichere Diagnosestellung für die Einschreibung in das DMP gefordert wird ist begrüßenswert, der Hinweis sei aber erlaubt, dass das selbst bei Erwachsenen nicht gelingt.

Inwieweit eine 1:1 Übersetzung des DMP Erwachsene fuer die Altergruppe 2 – 5 Jahre sinnvoll, zumutbar und umsetzbar ist muss sehr in Frage gestellt werden.

Dieser und der nachfolgende Absatz verraten eine ideologische bzw. Ergebnis-präjudizierende Verbrämtheit des/der Verfasser: Während man ausführt, dass man „...hofft...“ ...“durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung gerade im Kleinkindalter ...“ ... „die Ausbildung eine persistierenden Asthma bronchiale verhindern zu können ...“ (d.h. an der Wirksamkeit dieser Massnahmen wird bereits sprachlich gezweifelt) wird im folgenden Absatz hingegen das „Risiko“ in Form „unerwünschter Wirkungen der Therapie einerseits und in den psychosozialen Folgen der Diagnose einer chronischen Erkrankung ...“ ... „... andererseits ...“ konkret dargestellt. Es ist anzumerken, dass die dort genannten Risiken („... Stigmatisierung, Ängste, verändertes Körperkonzept und Verbitterung“ (sic!)) mindestens genauso hypothetisch sind wie die Hoffnung einer erfolgreichen Beeinflussung des Krankheitsbilds durch frühzeitige Therapie und Diagnose.

Es sollte auch erläutert werden, wie die Evidenz zu den Punkten „... Stigmatisierung, Ängste, verändertes Körperkonzept und Verbitterung ...“ gesammelt werden soll.

Unter „1.4. Therapie“ ist zu beanstanden, dass es nicht Therapieziel ist, die asthmabedingte Letalität zu reduzieren sondern diese vollständig zu *vermeiden*. Leider wird dieses Ziel noch verfehlt.

Die Einteilung der medikamentösen Interventionen in Bedarfstherapie und Dauertherapie ist mittlerweile überholt und arbiträr, denn es gibt z.B. auch für die Fixkombination Budesonid/Formoterol eine Zulassung als Bedarfstherapie (Stückwort SMART) (die ungeheuer verbreitet eingesetzt wird).

Die im Text mehrfach angedeutete Vorstellung, unter 1.4.2. konkretisiert, dass es als Folge einer Obstruktion bei einzelnen Kindern zur Entwicklung von Asthma kommt, bei anderen nicht, ist keinesfalls belegt. Alternativ kann man sich vorstellen (eine Hypothese, der ich eher zuneige) dass virale oder andere Schädigungen Obstruktion im Kindesalter hervorrufen, die wieder verschwinden oder selten rezidivieren, wenn die gleiche oder ähnliche Schädigung wieder einsetzt. Hingegen gibt es Kinder mit einer (unaufhaltsamen) Neigung, eines Tages ein Asthma zu entwickeln, was durch gleiche/ähnliche oder sogar weniger schwere Reize symptomatisch wird. Ob rezidivierende Infekte oder Obstruktionen ein Asthma begünstigen ist umstritten. Insofern begibt sich der Berichtsplan in ein hochgradig unklares Terrain. Eine Klärung der Frage, ob bei Kindern mit bronchialer Obstruktion die Entwicklung eines Asthmas verhindert werden kann ist gegenwärtig nicht beantwortbar bzw. wird, wenn diese auf falschen bzw. ungeprüften Vorstellungen beruhende Fragestellung beibehalten wird möglicherweise fälschlich negativ zu beantworten sein.

Die allergische Rhinokonjunktivitis ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Asthma bronchiale. Man „hofft“ (eine randomisierte, offene Studie dazu liegt vor), durch Desensibilisierung (besser Hyposensibilisierung oder Immuntherapie) hier nicht im Sinne einer Sekundär- (1.4.2., 2. Absatz) sondern eher unter Primärpräventions-Aspekten tätig zu werden, d.h. durch Immuntherapie einer allergischen Rhinitis die Entwicklung eines Asthmas zu verhindern. Das sollte unbedingt in den Berichtsplan.

Tabelle 2: Die Nikotinkarenz bezieht sich heute leider nicht nur auf die Betreuungspersonen sondern im Alter von 5 Jahren auch schon mal auf die Betroffenen.

Die Vorstellung, dass „ das Merkmal ... Asthma bronchiale ... bereits zum Zeitpunkt der Präsentation einer bronchialen Obstruktion im frühen Kindesalter ... eindeutig erhoben werden kann ...“ ist wohl mehr eine theoretische Überlegung?

Unter 4.1.1.a. ist zu bemängeln, dass die Symptome einer bronchialen Obstruktion nicht definiert sind. Bei Kindern kann eine Obstruktion oft gar nicht gemessen werden und oft sind schwere Symptome (Husten bis zum Erbrechen, Atemnot, Leistungsknick, Belastungs-/Anstrengungs-induzierte Atemnot, Leistungsintoleranz) nur intermittierend und/oder ohne nachweisbare Bronchialobstruktion gegeben (und trotzdem liegt ein chronisches Asthma ).

Zu 2b ist anzumerken, dass die Studienlage hierzu leicht überschaubar sein wird.

Die Vorstellung, unter 4.1.2.1. dass systemische Corticosteroide bei Kleinkindern „... nur in Ausnahmefällen zur Anwendung ...“ kommen, ist nicht korrekt. Systemische Kortikosteroide sind Mittel der Wahl bei Asthma-Exacerbationen im Kleinkindesalter und werden häufig angewendet.

Impfungen wie die Pneumokokkenimpfung oder die Influenza-Schutzimpfung dienen beim Asthma der Sekundärprophylaxe zur Verhinderung von Exazerbationen.

In Tabelle 3 werden verschiedene Substanzen genannt, die für die zu untersuchenden Altersgruppe keine Zulassung haben. Z.B. Salmeterol nicht für Kinder <4 J, Formoterol bei <6 J., Fluticason <4J.

Tabelle 3: Das Anticholinergikum heisst Ipratropium bromid und nicht Ipatropium.

4.1.2.2. Die Allergenkarenz und die Nikotinkarenz sind wichtige Massnahmen auch der Sekundärprävention

4.1.3. Die geforderte Dauer der Studien wird ein erheblicher limitierender Faktor sein.

Tabelle 5 erkennt, dass Asthma selber mit erheblichen Gedeihstörungen einhergeht, die Wachstumsretardierung, Thoraxdeformierungen, Beeinträchtigung der schulischen Entwicklung etc. einschliesslich Tod durch Asthma einbeziehen. Es sollte dargelegt werden, wie man das von Medikamenten-induzierten Wirkungen differenzieren wird.

Als weiterer Parameter sollte die FEV1 oder ein andere Lungenfunktionsparameter als Surrogatparameter für normale oder abnorme Lungenentwicklung/Gedeihstörung aufgenommen werden. Das ist wichtig, weil alle Langzeitstudien bei Asthma mit Kindern ja mit dem „Problem“ des Wachstums kämpfen, d.h. auch eine schlechte Lungenfunktion wird im Kindesalter durch Wachstum „relativ“ besser (oder nicht).

Als Zielgrösse der Belastung der Eltern ist neben der psychischen (mir ist keine solche Studie bekannt) auch die physische durch Schlafentzug, Versorgung des erkrankten Kindes, Arztbesuche, Beseitigung von Husten-bedingt Erbrochenem, etc. zu nennen.

Einschlusskriterien E1: Was ist obstruktive Symptomatik, wie unter 4.1.1. definiert? Das ist unter 4.1.1. gar nicht definiert

Literaturverzeichnis: ad 3. hier gibt es eine aktualisierte Version von 2006.

Weitere formale Verbesserungsvorschläge

Seite 1, zweitletzte Zeile: Auch wenn verschiedene Autoren den Begriff „Entzündungsreaktion“ verwenden: Es ist ein Pleonasmus, denn eine Entzündung ist immer eine Reaktion. „Entzündung“ reicht.

Seite 6, Zeile vor 2a: Hier muss ein „sind“ eingefügt werden.

14.9.2007

J. Christian Virchow