

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 56

**Wissenschaftliche Bewertung
verschiedener
Untersuchungsmethoden zur
Diagnosestellung eines Asthma
bronchiale bei Kindern im
Alter von 2 bis < 5 Jahren**

Abschlussbericht

Auftrag V06-02C
Version 1.0
Stand: 20.05.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.07.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-02C

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

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang G dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Prof. Dr. Torsten Schäfer, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- Frau Susanne Schramm, Institut für Sozialmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- Frau Dr. hum. biol. Cathleen Muche-Borowski, Institut für Sozialmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- Frau Dr. Dagmar Lühmann, Institut für Sozialmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

Externes Review des Vorberichts:

Teil 1:

- Dr. Thomas Keil, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte

Teil 2:

- PD Dr. med. Dirk Stengel, MSc, Zentrum für Klinische Forschung, Unfallkrankenhaus Berlin

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 Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat 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 in dieser Altersgruppe zu bewerten.

Der Auftrag gliedert sich in 3 Fragestellungen. Der vorliegende Bericht zum Auftrag V06-02C behandelt die Frage der diagnostischen Genauigkeit sowie des Nutzens verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ bei Kindern in der relevanten Altersgruppe.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die wissenschaftliche Bewertung der diagnostischen Genauigkeit sowie des Nutzens der in der Versorgung in Deutschland etablierten Verfahren zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren.

Folgende Fragen sollten dabei betrachtet werden:

1. Wie valide und zuverlässig (Sensitivität, Spezifität, Vorhersagefähigkeit) sind die durch die Recherche identifizierten diagnostischen Verfahren im Vergleich zum Referenzstandard?
2. Wie valide und zuverlässig sind die diagnostischen Verfahren in Bezug auf ihre Diskriminationsfähigkeit und Vorhersagefähigkeit
 - a) unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes bzw. des natürlichen Krankheitsverlaufes,
 - b) unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs aus vergleichenden Interventionsstudien, in denen ein therapeutischer Nutzen nachgewiesen wurde?

Methoden

Gegenstand des vorliegenden Berichtes war entsprechend der im Auftrag formulierten Fragestellung die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren (Ziel 1 und 2a). Darüber hinaus wurde der aus dem Testergebnis resultierende Nutzen für den Patienten analysiert, um eine vollständige Einschätzung der diagnostischen Verfahren zu erhalten (Ziel 2b).

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Studien zur Diagnostik bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion, definiert durch die ärztliche Diagnose eines Asthma bronchiale oder durch Symptome einer obstruktiven Atemwegserkrankung. Hierzu zählen u. a. giemende Atmung (wheezing), trockener Husten und anfallsweise Dyspnoe.

Als diagnostische Verfahren wurden einzelne diagnostische Maßnahmen und Kombinationen im Sinne eines diagnostischen Algorithmus betrachtet. Der Fokus lag entsprechend der Auftragsformulierung auf in Deutschland etablierten Verfahren, die bereits im bestehenden DMP Asthma bronchiale oder in den deutschen Leitlinien empfohlen werden und bei Kindern zwischen 2 und < 5 Jahren einsetzbar sind.

Als Zielgrößen wurden zum einen Größen zur Bestimmung der diagnostischen Güte sowie der Vorhersagefähigkeit festgelegt. Zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens wurden klinische Zielgrößen wie z. B. „Anzahl und Schwere der Symptome“ bewertet.

Für die Bewertung der diagnostischen Güte sowie der Vorhersagefähigkeit wurden diagnostische Studien der Phasen 2 und 3 nach der Einteilung nach Köbberling [1] herangezogen. Für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer diagnostischen Maßnahme wurde nach Studien der Phase 4 nach Köbberling recherchiert. Da solche „direkte Evidenz“ häufig nicht zur Verfügung steht, wurde die Methode der „Linked evidence“ angewendet, um so indirekt Hinweise auf den Nutzen einer diagnostischen Maßnahme abzuleiten. Hierbei wird versucht durch Verknüpfung von Diagnosestudien und Therapiestudien indirekt den Nutzen einer diagnostischen Maßnahme abzuleiten.

Ergebnisse

Studien zur diagnostischen Güte

Durch die Recherche- und Screeningschritte konnten 6 für die Fragestellung des Projektes relevante Diagnose- und Kohortenstudien identifiziert werden, auf eine weitere relevante Kohortenstudie wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hingewiesen. In den 2 Diagnosestudien wurden Verfahren zur apparativen Lungenfunktionsprüfung überprüft. In den 4 Kohortenstudien wurden auf Basis von Anamnese und Untersuchungsdaten klinische Indizes oder Scores entwickelt, die in Bezug auf ihre Vorhersagefähigkeit für ein späteres Asthma evaluiert wurden.

Da zur Diagnose des Asthma bronchiale derzeit kein etablierter und validierter Goldstandard existiert, gibt es in den Studien keinen einheitlichen, vergleichbaren Referenzstandard. Es konnte kein Verfahren als eindeutig den anderen Verfahren überlegen identifiziert werden. Dies lag zum einen an der Heterogenität der Indexteste sowie der Referenzverfahren und zum anderen an der oft unzureichenden Qualität der Daten. Insbesondere mit Blick auf die errechneten prädiktiven Werte erscheint kein Verfahren geeignet, die Diagnose „Asthma“

sicher zu stellen. Auch der Informationsgewinn im Falle eines negativen Testergebnisses ist zumeist gering.

Studien zum Patientennutzen

Es konnte keine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert werden, aus der direkt der Nutzen einer diagnostischen Maßnahme hätte abgeleitet werden können. Die Methode der „Linked evidence“ war im eigentlichen Sinne nicht anwendbar, da hierzu ein einheitlicher Referenztest notwendig gewesen wäre. Basierend auf der Methode der „Linked evidence“ wurde versucht, die identifizierten Diagnose- und Kohortenstudien mit den im Projekt V06-02B identifizierten Therapiestudien zu verknüpfen. Anders als bei der „Linked evidence“ sollte die Verknüpfung jedoch über den Indextest, nicht über den Referenztest erfolgen.

Es fanden sich innerhalb der Therapiestudien sowie im Vergleich mit den diagnostischen Kohortenstudien erkennbare Übereinstimmungen in den verwendeten diagnostischen Kriterien, wenn auch keine vollständigen, die einen direkten Bezug erlaubt hätten. Es liegen keine Diagnosestudien vor, die eine Beurteilung der diagnostischen Güte exakt der Teststrategie erlauben, die in den Therapiestudien zum Studieneinschluss gewählt wurde.

Es konnten keine Aussagen bezüglich der klinischen Wirksamkeit der bewerteten diagnostischen Verfahren abgeleitet werden. Aufgrund des fehlenden Referenzstandards war die Methodik der „Linked evidence“ allenfalls im Ansatz anwendbar.

Diskussion

Die Evidenzgrundlage zur Beantwortung der Fragestellung erwies sich als nur eingeschränkt belastbar. Es wurden nur wenige relevante Quellen identifiziert, die zudem häufig deutliche Mängel in der Studien- und Publikationsqualität aufwiesen. Die in den Diagnosestudien überprüften Verfahren zur Lungenfunktionsprüfung setzen eine Kooperation des Kindes voraus, was in der betrachteten Altersgruppe aber noch nicht von jedem Kind geleistet werden kann. Zudem erfordern diese Maßnahmen eine spezielle Ausrüstung, was einen flächendeckenden Einsatz z. B. im Rahmen eines DMP möglicherweise erschwert. In den 5 eingeschlossenen prospektiven Kohortenstudien wurden verschiedene Kombinationen aus Symptomen, Anamnesedaten und Angaben zur klinischen bzw. familiären Vorgeschichte getestet. Eine Gruppierung und der daraus resultierende Vergleich der untersuchten Indizes bzw. Scores gestalteten sich schwierig, da jeweils andere Kriterien subsumiert wurden. Dies könnte auch die Schwankungsbreite der generierten Werte für Sensitivität und Spezifität erklären. Eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens war weder direkt (durch RCT) noch indirekt (durch „Linked evidence“) möglich. Dies erscheint vor dem Hintergrund der Relevanz der Erkrankung in der betroffenen Altersgruppe und der Häufigkeit der Interventionen verwunderlich. Hier ist eindeutig Forschungsbedarf erkennbar.

Zur Methode der „Linked evidence“ selbst kann festgehalten werden, dass es vorstellbar ist, diese bei geeigneter Studienlage anzuwenden. Es sollte jedoch bedacht werden, dass es sich – selbst wenn alle methodischen Anforderungen an die Studien erfüllt wären – immer noch um eine indirekte Schlussfolgerung handeln würde, deren Aussagekraft / Validität bisher wenig untersucht ist. Das Zusammenführen von Diagnose- und Therapiestudien kann das Design einer Phase-4-Studie, in der die klinische Wirksamkeit eines Tests direkt überprüft wird, nicht ersetzen, stellt aber möglicherweise eine sinnvolle Ergänzung zu der alleinigen Auswertung von Phase-2- und Phase-3-Studien dar.

Fazit

Die gegenwärtige Evidenzgrundlage zur Bewertung national etablierter Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren ist sehr gering und die in die Analyse eingeschlossenen Studien sind durch mangelnde Studien- und Berichtsqualität gekennzeichnet. Eine evidenzbasierte, belastbare Empfehlung für ein valides einzelnes diagnostisches Instrument bzw. eine einzelne diagnostische Methode ist nicht ableitbar. Insbesondere vor dem Hintergrund eines möglichen Diagnosekriteriums zur Einschreibung in ein DMP kann aufgrund der dargestellten Datenlage kein Untersuchungsverfahren als hinreichend sicher empfohlen werden.

Es konnten keine Diagnose- und Therapiestudien im Sinne der „Linked evidence“ zusammengeführt werden. Aussagen zur Güte einzelner in Therapiestudien verwendeter diagnostischer Verfahren bzw. zur klinischen Wirksamkeit der in Diagnosestudien der Phase 2 und Kohortenstudien geprüften Maßnahmen können anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht getroffen werden.

Schlagwörter: Asthma bronchiale, Diagnostik, Disease-Management-Programm (DMP), Kinder, Linked evidence

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xiii
Abkürzungsverzeichnis.....	xiv
1 Hintergrund	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Disease-Management-Programme.....	2
1.3 Asthma bronchiale	2
1.4 Sicherheit der Diagnosestellung.....	4
1.5 Therapie	5
1.5.1 Medikamentöse Verfahren	5
1.5.2 Nichtmedikamentöse Verfahren.....	6
1.6 „Linked evidence“	6
2 Ziele der Untersuchung	7
3 Projektablauf	9
3.1 Verlauf des Projekts.....	9
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht.....	10
4 Methoden.....	11
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	11
4.1.1 Population.....	11
4.1.2 Diagnostische Verfahren	12
4.1.3 Zielgrößen	13
4.2 Methode der „Linked evidence“	14
4.2.1 Verknüpfung der Diagnose- und Therapiestudien über den Indextest.....	15
4.3 Studientypen	16
4.4 Sonstige Studiencharakteristika	18
4.4.1 Ein- / Ausschlusskriterien der Diagnose- und Kohortenstudien	18
4.5 Informationsbeschaffung.....	19
4.5.1 Literaturrecherche	19

4.5.2	Identifizierung relevanter Studien	20
4.5.3	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	21
4.6	Informationsbewertung	21
4.7	Informationssynthese und -analyse	23
4.7.1	Diagnose- und Kohortenstudien	23
4.7.1.1	Charakterisierung der Studien	23
4.7.1.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	23
4.7.1.3	Meta-Analyse	24
4.7.1.4	Sensitivitätsanalyse	24
4.7.1.5	Subgruppenanalyse.....	25
4.7.2	Therapiestudien - Methodisches Vorgehen in Bezug auf die „Linked evidence“	25
4.8	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	26
4.8.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	26
4.8.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	26
5	Ergebnisse	27
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	27
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	27
5.1.2	Anfrage an Autoren	30
5.1.3	Informationen aus der Anhörung	30
5.1.4	Resultierender Studienpool	30
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	33
5.2.1	Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte	33
5.2.2	Studiendesign und Studienpopulationen	33
5.2.2.1	Diagnosestudien	33
5.2.2.2	Kohortenstudien	38
5.2.3	Studien- und Publikationsqualität	51
5.2.4	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	58
5.2.4.1	Direkte Evidenz.....	58
5.2.4.2	„Linked evidence“	58
5.2.4.3	Angaben zur Diagnosestellung.....	59
5.2.4.4	Zusammenfassende Beschreibung der Therapiestudien	65
5.2.5	Zusammenfassende Bewertung der Studien- und Publikationsqualität	66
5.3	Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	67
5.3.1	Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte	67

5.3.2	Ergebnisse – Diagnosestudien.....	67
5.3.3	Ergebnisse – Kohortenstudien.....	70
5.3.4	Ergebnisse zu Vorhersagewerten (prädiktive Werte).....	76
5.3.5	Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens	81
5.3.5.1	Direkte Evidenz.....	81
5.3.5.2	„Linked evidence“	81
5.4	Zusammenführen der Diagnose- und Therapiestudien.....	90
5.5	Zusammenfassung.....	93
5.5.1	Studien zur diagnostischen Güte	93
5.5.2	Studien zum Patientennutzen	94
6	Diskussion	96
6.1	Diagnostische Güte der Testverfahren.....	96
6.1.1	Schätzung der diagnostischen Genauigkeit in Abwesenheit eines Goldstandards1	98
6.2	Patientenrelevanter Nutzen der Testverfahren.....	99
6.3	Würdigung der Stellungnahmen und der Erörterung zu den Vorberichten	100
6.3.1	Bearbeitung des Auftrages	101
6.3.2	Möglichkeit der Diagnosestellung in der relevanten Altersgruppe.....	101
6.3.3	Evidenzquellen.....	101
6.3.4	Versorgungssituation der Kleinkinder mit Asthma.....	102
6.4	Schlussfolgerung.....	102
7	Fazit	103
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	104
9	Literatur.....	108
Anhang A: Suchstrategien.....		115
Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....		121
Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....		175
Anhang D: Anteil der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation.....		176
Anhang F: Bewertungsinstrumente.....		180
Formular zur Bewertung von Studien mit dem QUADAS-Instrument (nach [37,38]).....		180

Anhang G: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen..... 184

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamentöse Interventionen im DMP Asthma.....	5
Tabelle 2: Nichtmedikamentöse Interventionen im DMP Asthma	6
Tabelle 3: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren	16
Tabelle 4: Resultierender Studienpool– Übersicht.....	32
Tabelle 5: Studiencharakteristika eingeschlossener Studien – Diagnosestudien	35
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – Diagnosestudien	36
Tabelle 7: Auswertung und Patientenfluss – Diagnosestudien	37
Tabelle 8: Studiencharakteristika eingeschlossener Studien – Kohortenstudien	42
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Kohortenstudien	45
Tabelle 10: Auswertung und Patientenfluss – Kohortenstudien	48
Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität – Diagnosestudien Phase 2	53
Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität – Kohortenstudien.....	56
Tabelle 13: Pool der Therapiestudien.....	60
Tabelle 14: Zusammenfassung der Bewertung der Therapiestudien (V06-02B).....	65
Tabelle 15: Ergebnisse Diagnosestudien Phase 2	69
Tabelle 16: Ergebnisse Kohortenstudien.....	72
Tabelle 17: Prädiktive Werte – Berechnung anhand angenommener Prävalenz – Diagnosestudien	77
Tabelle 18: Prädiktive Werte –Berechnung anhand angenommener Prävalenz – Kohortenstudien	78
Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien.....	82
Tabelle 20: Kriterien für das Zusammenführen von Diagnose- und Therapiestudien.....	92
Tabelle 21: Anteil der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation – Diagnose- und Kohortenstudien	176
Tabelle 22: Anteil der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation – Therapiestudien	177
Tabelle 23: Studiencharakteristika der Diagnosestudie Kategorie C.....	179

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Direkte Evidenz versus „Linked evidence“. Übersetzt nach: [30]..... 14

Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger
Studienpool für die Nutzenbewertung (Diagnose- und Kohortenstudien)..... 29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosin-5'-Monophosphat
AMP-PCW	AMP-Provokationskonzentration, die ein Giemen auslöst
BDR	Bronchodilator Response, Reaktion auf Bronchodilatation
BID	bis in die, 2-mal täglich
CF	Cystic Fibrosis, Mukoviszidose
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DMP	Disease-Management-Programm
DOR	Diagnostic Odds Ratio
eNO	Exhaled Nitric Oxide, exhalatives Stickoxid
FN	Falsch negativ
FP	Falsch positiv
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease, gastroösophagealer Reflux
HNO-	Hals-Nasen-Ohren-
HTA	Health Technology Assessment
ICS	Inhalatives Kortikosteroid
IgE	Immunglobulin E
IU	international unit, Internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
kPa	Kilopascal
l	Liter
LABA	Long acting beta-adrenoceptor agonists, langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
LR	Likelihood Ratio
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist

Abkürzung	Bedeutung
m	Männlich
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NPW	Negativer prädiktiver Wert
ppb	Parts per billion
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PRN	pro re nata, bei Bedarf
QD	quaque die, 1-mal täglich
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RAST	Radioallergensorbenttest
Rint _{exp}	Exspiratorische Interrupter Resistance
RKI	Robert Koch Institut
ROC	Receiver operator characteristic curve
RSAV	Risikostrukturausgleichsverordnung
RSV	Respiratorisches Synzytialvirus
s, sek	Sekunde
SABA	Kurzwirksames Beta-2-Mimetikum
SD	Standard deviation, Standardabweichung
START	Standards for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TCRS	Tucson Children's Respiratory Study
TESAOD	Tucson Epidemiologic Study of Airway Obstructive Disease
TESOLD	Tucson Epidemiologic Study of Obstructive Lung Disease
TN	True negative, richtig negativ
TP	True positive, richtig positiv
SOBWZ	shortness of breath with wheeze
w	Weiblich

1 Hintergrund

1.1 Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren zu prüfen. Im Rahmen des Gesamtauftrages zum Asthma bronchiale (Aufträge V06-02A, V06-02B, V06-02C) bei Kleinkindern soll weiterhin untersucht werden, welcher Nutzen und Schaden sich aus den auf die Diagnostik folgenden Interventionen bei diesen Kindern ergibt. Die Arbeitsergebnisse der 3 sich aus den Fragestellungen ergebenden Berichte sollen die Grundlage für die Entscheidung des G-BA über die Aufnahme der Kinder im Alter von 2 bis < 5 Jahren mit Asthma bronchiale in ein Disease-Management-Programm (DMP) bilden. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 17.05.2006.

Der vorliegende Bericht zum Auftrag V06-02C behandelt die Frage der diagnostischen Genauigkeit sowie des Nutzens verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren.

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

- V06-02A: Standard zur Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren
- V06-02B: Wissenschaftliche Bewertung medikamentöser und nichtmedikamentöser Interventionen bei Kindern mit bronchialer Obstruktion im Alter von 2 bis < 5 Jahren

Der Auftrag V06-02A ist als Vorbereitung des vorliegenden Vorberichtes zu verstehen, da es zur Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit einzelner Verfahren zunächst erforderlich ist, zu prüfen, ob es einen Goldstandard gibt, an dem diese gemessen werden können (vgl. Abschnitt 1.4).

Der Abschlussbericht V06-02A wurde bereits publiziert und ist unter www.iqwig.de zugänglich.

Auftragsbearbeitung

Der Vorbericht wurde in 2 Teilpublikationen veröffentlicht. Der erste Teil umfasste die Bearbeitung der Ziele 1 und 2a (vgl. Kapitel 2) und wurde am 10.06.2008 publiziert. Der zweite Teil des Vorberichtes V06-02C umfasste die Bearbeitung des Ziels 2b („Linked evidence“ aus Therapiestudien – vgl. Kapitel 2) und wurde am 10.09.2008 publiziert. Beide

Teile werden in diesem Dokument zu einem gemeinsamen Abschlussbericht zusammengeführt.

1.2 Disease-Management-Programme

Disease-Management-Programme sind strukturierte Behandlungs- und Schulungsprogramme, in denen Patienten über den gesamten Verlauf einer (chronischen) Krankheit versorgt werden können. Im Rahmen der Programme sollen vorrangig Behandlungsmethoden eingesetzt werden, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen [2]. Die Patienten erhalten damit eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll [3]. Neben der Optimierung der Behandlung ist es Ziel der DMP, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen.

Mit der 11. Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV vom 22.12.2004) wurden die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Asthma bronchiale und Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) festgelegt.

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

1.3 Asthma bronchiale

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

Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern. Nach aktuellen Daten der International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) hatten in den deutschen Städten Münster, Greifswald, Dresden und München nach Angaben der Eltern ca. 13 % der 6- bis 7-jährigen Kinder in den letzten 12 Monaten asthmatypische Symptome. Im Vergleich waren bei der ersten Erhebung der Daten 5 Jahre zuvor ca. 10 %

dieser Population betroffen, sodass in Deutschland weiterhin ein Anstieg der Prävalenz zu verzeichnen ist. Für einige andere Länder, darunter auch Österreich, zeigte sich eine gleichbleibende Tendenz bzw. eine Abnahme der Prävalenz in dieser Altersgruppe [5]. Im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheitsurveys (KiGGS) des Robert Koch Institutes (RKI) wurden ebenfalls aktuelle auf Deutschland bezogene Daten zur Prävalenz des Asthma bronchiale erhoben. Die Lebenszeitprävalenz der Arzt diagnose „Asthma bronchiale“ betrug nach Elternangaben bei den 0- bis 2-jährigen Kindern 0,5 %, bei den 3- bis 6-jährigen Kindern 2,7 % und bei den 7- bis 10-Jährigen 4,7 % [6].

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

Ein chronisches Asthma bronchiale bildet sich häufiger bei Kindern mit einer Atopie¹ aus [4]. Neben der Atopie wurden bisher zahlreiche genetische und umweltbedingte Risikofaktoren identifiziert, die potenziell einen Einfluss auf die Entwicklung eines Asthma bronchiale haben. Als Beispiele können genetische Prädisposition, Geschlecht und Exposition gegenüber Tabakrauch oder Allergenen genannt werden [4]. Allerdings sind die Ergebnisse aus Langzeitstudien uneinheitlich [12,13].

Die Klassifikation der Asthmaschweregrade erfolgt in der Literatur nicht einheitlich. In der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma [12] wird ein Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen anhand der Symptomatik dann als persistierend klassifiziert, wenn das Intervall zwischen 2 symptomatischen Episoden kürzer als 2 Monate ist. Bei längeren Intervallen spricht man von einem intermittierenden Asthma bronchiale bzw. von einer intermittierenden, rezidivierenden bronchialen Obstruktion. Eine medikamentöse Dauertherapie zusätzlich zur Bedarfsmedikation wird nur für Patienten mit persistierendem Asthma bronchiale empfohlen, Patienten mit intermittierenden Asthmasymptomen erhalten nur eine Bedarfsmedikation [4,12].

Durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung gerade im Kleinkindalter hofft man, die Ausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale verhindern zu können [12,14-16]. Bislang haben sich diese Annahmen jedoch nicht bestätigt (vgl. hierzu auch Abschlussbericht V06-02B) [17].

¹ Mit dem Begriff „Atopie“ bezeichnet man die familiär gehäufte Disposition der Haut und Schleimhäute zu einer erhöhten Reaktionsbereitschaft. Diese kann sich als atopische Dermatitis, als allergische Rhinitis und Konjunktivitis und / oder als Asthma bronchiale manifestieren. Eine Atopie ist mit einer erhöhten IgE-Bildung und / oder einer veränderten unspezifischen Reaktivität assoziiert [10,11].

1.4 Sicherheit der Diagnosestellung

Die sichere Diagnosestellung eines Asthma bronchiale ist in der zu betrachtenden Altersgruppe schwierig. Einerseits sollten möglichst keine Patienten übersehen werden, da man hofft, durch eine frühzeitige Therapie einen schweren chronischen Krankheitsverlauf sowie eine soziale Ausgrenzung zu verhindern. Andererseits sollte vermieden werden, dass Kinder fälschlich die Behandlung einer nicht vorhandenen Krankheit erhalten und dadurch unter Umständen Schaden nehmen. Dabei kann es sich nicht nur um Nebenwirkungen von Medikamenten handeln. Es ist auch zu beachten, dass Kinder durch die Diagnose einer chronischen Erkrankung unter Umständen ein „Label“ erhalten, das ihre Lebensqualität einschränken und ihre Entwicklung beeinflussen kann [18].

Vor dem Hintergrund einer möglichen Einschreibung der 2- bis 5-Jährigen in ein DMP und der dazu notwendigen gesicherten Diagnose [19] müssen die Kriterien zur Festlegung der Diagnose einheitlich sein. Sie müssen nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten verfügbaren Evidenz in Hinblick auf den jeweiligen Versorgungssektor evaluiert werden [2]. Die Diagnosestellung muss daher gemäß dem aktuellen medizinischen Standard erfolgen.

Goldstandard zur Diagnose des Asthma bronchiale

Der sogenannte Goldstandard oder Referenzstandard [20,21] ist ein besonderer medizinischer Standard. Im diagnostischen Bereich versteht man darunter die gegenwärtig beste und zuverlässigste Methode, eine Krankheit zu diagnostizieren oder auszuschließen. Alle anderen Verfahren werden am Goldstandard gemessen und im Vergleich bewertet.

Ergebnis des Projektes V06-02A

Zur Diagnose eines Asthma bronchiale bei Kleinkindern konnte in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien kein explizit benannter Goldstandard identifiziert werden. Ausgehend von der Definition des Goldstandards als die gegenwärtig beste und zuverlässigste Methode, eine Krankheit zu diagnostizieren oder auszuschließen, konnte in den Leitlinien kein Hinweis darauf gefunden werden, dass eine gegenwärtig angewandte und etablierte diagnostische Maßnahme dieses Kriterium erfüllt. Aus den Leitlinienempfehlungen konnte ebenfalls kein eindeutiger Referenzstandard abgeleitet werden, mit dem sicher die Diagnose eines Asthma bronchiale im Kleinkindalter gestellt werden könnte. Es kann jedoch nach dem Vergleich der Leitlinienempfehlungen gesagt werden, dass ein solcher Referenzstandard möglicherweise aus mehreren diagnostischen Schritten besteht, die z. B. im Sinne eines klinischen Index oder eines Algorithmus verknüpft sind. Typische Symptome, Aspekte der Eigen- und Familienanamnese sowie der Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen werden übereinstimmend zur Diagnosestellung herangezogen [22].

1.5 Therapie

Zur Behandlung der betroffenen Patienten stehen sowohl medikamentöse Therapien als auch nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Verfügung. Ziel der therapeutischen Interventionen ist es, die akuten Beschwerden zu minimieren, die Lungenfunktion zu normalisieren, das Risiko weiterer Anfälle zu reduzieren bzw. deren Schwere zu mindern und – nicht zuletzt – die Lebensqualität zu verbessern.

1.5.1 Medikamentöse Verfahren

Bei der medikamentösen Therapie wird grundsätzlich zwischen einer sogenannten Bedarfstherapie und einer Dauertherapie unterschieden. Entsprechend den Therapieprinzipien bei Erwachsenen und Kindern ab Beginn des 6. Lebensjahres folgt auch die medikamentöse Therapie bei Kleinkindern einem Stufen- bzw. Eskalationsschema. 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 [4,12,23]. Im Rahmen der Prävention werden spezifische medikamentöse Maßnahmen der Immuntherapie, wie z. B. Impfungen und Desensibilisierungen, empfohlen [12].

Im DMP Asthma [24] werden die in Tabelle 1 aufgeführten Arzneimittelgruppen der Bedarfs- und Dauertherapie erwähnt.

Tabelle 1: Medikamentöse Interventionen im DMP Asthma

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

1.5.2 Nichtmedikamentöse Verfahren

Nichtmedikamentöse Interventionen können im Rahmen der Prävention sowie der Rehabilitation erbracht werden. Dabei ist für die vorliegende Fragestellung zu beachten, dass der Gegenstand der DMP die Therapie, nicht die Primärprävention chronischer Erkrankungen ist [25-27].

Zu den nichtmedikamentösen Maßnahmen gehören Allergenkarenz (insbesondere Verminderung der Belastung durch Hausstaubmilben), Vermeidung des Kontakts mit Haustieren und Herstellung einer rauchfreien Umgebung. Weitere Interventionen sind: körperliche Aktivität (Sport), Atemtherapie, Physiotherapie, psychische und psychosoziale Betreuung sowie Schulungsmaßnahmen. Diese können sowohl einzeln als auch in Kombination, z. B. im Rahmen der Rehabilitation, erbracht werden.

Tabelle 2 führt die in den Empfehlungen des G-BA zu Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme für Patienten mit Asthma bronchiale [24] 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

1.6 „Linked evidence“

Zur vollständigen Bewertung diagnostischer Maßnahmen, gehört die Beurteilung der aus dem Testergebnis resultierenden Konsequenzen bis hin zum Patientennutzen. Dieser Aspekt rückt zunehmend in das Bewusstsein von Leitliniengruppen und Autoren von systematischen Übersichtsarbeiten oder HTA. Der alleinigen Bewertung der Testgenauigkeit kommt dagegen eine untergeordnete Bedeutung zu [28,29]. Wenn keine direkte Evidenz zu einem Diagnose-Therapie-Algorithmus aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) verfügbar ist, können ggf. durch die Methode der „Linked evidence“ aus randomisierten kontrollierten Therapiestudien indirekt Hinweise auf den Nutzen einer diagnostischen Maßnahme abgeleitet werden [29-31].

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die wissenschaftliche Bewertung der diagnostischen Genauigkeit sowie des Nutzens der in der Versorgung in Deutschland etablierten Verfahren zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren.

Folgende Fragen sollten dabei betrachtet werden:

1. Wie valide und zuverlässig (Sensitivität, Spezifität, Vorhersagefähigkeit) sind die durch die Recherche identifizierten diagnostischen Verfahren im Vergleich zum Referenzstandard?
2. Wie valide und zuverlässig sind die diagnostischen Verfahren in Bezug auf ihre Diskriminationsfähigkeit und Vorhersagefähigkeit
 - a) unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes bzw. des natürlichen Krankheitsverlaufes,
 - b) unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs aus vergleichenden Interventionsstudien, in denen ein therapeutischer Nutzen nachgewiesen wurde?

Gemäß diesen Fragestellungen erfolgt die Bewertung der diagnostischen Verfahren in 3 Schritten, die nachfolgend erläutert werden.

Zu Ziel 1: Da im Projekt V06-02A kein Referenzstandard in den Leitlinien identifiziert wurde, konnten die Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale nicht mit einem als Referenzstandard identifizierten Verfahren hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, Vorhersagefähigkeit) verglichen werden. Es erfolgte eine Analyse der Diagnosestudien ohne den Bezug zu einem festgelegten Referenzstandard (vgl. Abschnitt 4.1.2).

Zu Ziel 2a: Vor dem Hintergrund der Prämisse, dass mit dem zu untersuchenden diagnostischen Verfahren solche Kinder sicher identifiziert werden sollten, die zu einem späteren Zeitpunkt ein chronisches Asthma entwickeln werden und die sich von denjenigen unterscheiden, deren Symptomatik vorübergehender Natur ist, wurden die Diskriminationsfähigkeit und Vorhersagefähigkeit der diagnostischen Maßnahmen unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes bzw. des natürlichen Krankheitsverlaufes bewertet. Dazu wurden entsprechende Verfahren innerhalb prospektiver Kohortenstudien bewertet.

Zu Ziel 2b: Zur Bewertung diagnostischer Verfahren zählt die Einschätzung ihrer Wirksamkeit. Diagnostische Verfahren sind nur dann positiv zu bewerten, wenn aus ihnen eine (therapeutische) Konsequenz mit patientenrelevantem Nutzen resultiert. Deshalb erfolgte eine Analyse der im Teilprojekt V06-02B extrahierten randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung ausgewählter, im bestehenden DMP Asthma bronchiale verankerter

Interventionen. Die Therapiestudien wurden hinsichtlich der zum Studieneinschluss eingesetzten diagnostischen Verfahren mit den in den Diagnose- und Kohortenstudien (vgl. Ziel 1 und 2a) überprüften diagnostischen Verfahren verglichen. Die zum Studieneinschluss in den Therapiestudien verwendeten diagnostischen Verfahren wurden daraufhin analysiert, ob mit hinreichender Sicherheit ein patientenrelevanter Nutzen nachgewiesen werden konnte. Bezüglich dieser diagnostischen Verfahren wurden dann Informationen zum Nutzen der resultierenden therapeutischen Interventionen mit Informationen zur diagnostischen Güte zusammengeführt.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit 3 Teilprojekten zur Diagnostik und Therapie von Kleinkindern mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion bzw. eines Asthma bronchiale beauftragt (vgl. Abschnitt 1.1).

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts und des Abschlussberichtes beteiligt waren.

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 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.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.04.2007 wurde am 17.04.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 15.05.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen wurden in einem gesonderten Dokument („*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan*“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 15.08.2007) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde in 2 Teilen veröffentlicht. Teil 1 wurde am 10.06.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 08.07.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Teil 2 wurde am 10.09.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 08.10.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen zu beiden Teilberichten wurden dann am 09.12.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die beiden Teile des Vorberichtes wurden zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „*Dokumentation und*

Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Es wurde eine Nachrecherche durchgeführt. Es wurde eine weitere Studie der Kategorie C identifiziert. Es handelt sich um die Studie **SONG 2008** [32]. Die ausführlichen Ergebnisse der Nachrecherche sind in Abbildung 2 dargestellt.

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

Aus den Stellungnahmen zum Projekt V06-02C Teil 1 und Teil 2 resultierte der Einschluss einer weiteren Studie: **DEVULAPALLI 2008** [33]. Diese konnte auch in der Nachrecherche gefunden werden.

Aus den Stellungnahmen des Projektes V06-02B resultierten der Einschluss der Studie **KNORR 2001** [34] sowie der Einschluss der Studie **FLTB3017** [35] in den Pool der Therapiestudien, die mit der Methode der „Linked evidence“ ausgewertet wurden.

Im Abschlussbericht V06-02B wurde die Studie **GUILBERT 2006** von „hohem Verzerrungspotenzial“ auf „niedriges Verzerrungspotenzial“ gestuft. Diese Bewertung wurde übernommen.

4 Methoden

Gegenstand des vorliegenden Berichtes war entsprechend der im Auftrag formulierten Fragestellung die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren (Ziel 1 und 2a). Darüber hinaus wurde der aus dem Testergebnis resultierenden Nutzen für den Patienten analysiert, um eine vollständige Einschätzung der diagnostischen Verfahren zu erhalten (Ziel 2b).

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Kinder im Alter von 2 bis < 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion, definiert durch die ärztliche Diagnose eines Asthma bronchiale oder durch Symptome einer obstruktiven Atemwegserkrankung. Hierzu zählen u. a. giemende Atmung (wheezing), trockener Husten und anfallsweise Dyspnoe.

Da der Auftrag des G-BA unterschiedliche Interpretationen der oberen Altersgrenze („unter 5 Jahren“ und „2 bis 5 Jahre“) zulässt, wurde im Oktober 2007 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) festgelegt wurde.

Anteil der Kinder in der relevanten Altersgruppe

Als Einschlusskriterium (E3) für die Studien wurde festgelegt, dass 80 % der Studienpopulation in die für diesen Bericht relevante Altersgruppe fallen müssen. Wenn weder aus den vorhandenen Angaben noch aus der Korrespondenz mit den Autoren eindeutig hervorging, ob der Anteil der berücksichtigten Kinder zwischen 2 und < 5 Jahren mindestens 80 % der Gesamtzahl der Kinder in der Studie ausmachte, wurde dieser Anteil anhand der vorhandenen Angaben abgeschätzt. Die Schätzung erfolgte unter Verwendung der verfügbaren Angaben zu Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite und unter der Annahme einer zugrunde liegenden Normal- bzw. Gleichverteilung.

Falls die für die Berechnung notwendigen Angaben nicht der Publikation zu entnehmen waren, musste als Minimalanforderung der Mittelwert des Alters in der relevanten Altersgruppe liegen. Studien, die nur das Kriterium „Mittelwert in der relevanten Altersgruppe“ erfüllten, sollten nur im Anhang dargestellt werden und keine Berücksichtigung im Fazit finden.

Kategorisierung der Studien nach Alter der Patienten

Die Studien wurden entsprechend der Sicherheit in Bezug auf den Anteil der Kinder in der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten für die Scores / Indizes in 3 Kategorien eingeteilt:

Kategorie A: Der Publikation ist zweifelsfrei zu entnehmen, dass $\geq 80\%$ der eingeschlossenen Kinder in der vorgegebenen Altersspanne (Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr) liegen. „Zweifelsfrei zu entnehmen“ bedeutet, dass die Angaben entweder den Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten zu entnehmen sind und / oder sich bereits durch die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien der Studie ergeben. Studien der Kategorie A wurden in den vorliegenden Bericht aufgenommen, und sind, so nicht andere Gründe dagegen sprechen, relevant für das gezogene Fazit.

Kategorie B: Wenn aus den vorhandenen Angaben nicht eindeutig hervorgeht, ob der Anteil der berücksichtigten Kinder zwischen begonnenem 3. Lebensjahr und vollendetem 5. Lebensjahr mindestens 80% der Gesamtzahl der Kinder in der Studie ausmacht, so wurde dieser Anteil aus den vorhandenen Angaben abgeschätzt. Die Schätzung erfolgte unter Verwendung der verfügbaren Angaben zu Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite und der Annahme einer zugrunde liegenden Normal- bzw. Gleichverteilung. Nach den Berechnungen wurde eine Studie der Kategorie B zugeteilt, wenn der geschätzte Anteil von Kindern aus dem relevanten Altersbereich, basierend auf einer Normal- oder Gleichverteilungsannahme $\geq 80\%$ betrug. Studien der Kategorie B wurden in den vorliegenden Bericht aufgenommen und zusammenfassend dargestellt. Sie wurden für das Fazit nicht herangezogen. Die Unterscheidung hinsichtlich der Berücksichtigung im Fazit und der Darstellung wurde getroffen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Annahme einer Normal- bzw. Gleichverteilung unzutreffend ist.

Kategorie C: In diese Kategorie sollten Studien eingestuft werden, für die die zur Kategorie B angegebene Berechnung ergab, dass das Kriterium $\geq 80\%$ der eingeschlossenen Kinder in der geforderten Altersklasse sowohl unter der Annahme einer Normalverteilung als auch unter der Annahme einer Gleichverteilung nicht erfüllt ist. Ebenfalls in Kategorie C sollten Studien eingestuft werden, denen die für die Berechnung erforderlichen Angaben nicht entnommen werden konnten. Die Studien der Kategorie C sollten in den Anhang des vorliegenden Berichts aufgenommen und dort zusammenfassend dargestellt werden.

Die Berechnungen sind in Anhang D dargestellt.

4.1.2 Diagnostische Verfahren

Als diagnostische Verfahren wurden einzelne diagnostische Maßnahmen und Kombinationen im Sinne eines diagnostischen Algorithmus betrachtet. Der Fokus lag entsprechend der Auftragsformulierung auf in Deutschland etablierten Verfahren, die bereits im bestehenden

DMP Asthma bronchiale oder in den deutschen Leitlinien empfohlen werden und bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren einsetzbar sind. Eine Übersicht über die empfohlenen diagnostischen Schritte ist im Abschlussbericht des Projektes V06-02A dargestellt [22].

Da im Projekt V06-02A kein Referenzstandard ermittelt werden konnte, erfolgte im vorliegenden Bericht die Ergebniszusammenfassung unter besonderer Berücksichtigung der jeweils in den Studien verwendeten Referenzmethoden.

In Bezug auf die Kohortenstudien galt es zu beachten, dass die Kinder in den Studien bis zu einem Alter beobachtet werden müssen, in dem der zu erwartende Endpunkt (Ausbildung eines chronischen Asthma bronchiale) erreicht werden kann und es grundsätzlich möglich ist, die Kinder einer objektivierbaren Diagnostik (z. B. Lungenfunktionsprüfung) zuzuführen. In den aktuellen Leitlinien wird eine Lungenfunktionsprüfung ab einem Alter von etwa 5 Jahren empfohlen [4,7,12,23]; das entspricht auch dem Alter, ab dem die Kinder in das bestehende DMP eingeschlossen werden können.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen zur Bewertung der diagnostischen Genauigkeit wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio [LR]) und diagnostisches Chancenverhältnis (Diagnostic Odds Ratio [DOR]) definiert.

Zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens wurden entsprechend der Bewertung der Effekte der medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen im Projekt V06-02B folgende Zielgrößen herangezogen:

- Auftreten eines chronischen Asthmas ab Beginn des 6. Lebensjahres (Diagnosestellung)
- Anzahl und Schwere der Symptome einer bronchialen Obstruktion (gemäß Abschnitt 1.4; z. B. Anzahl symptomfreier Tage, Anzahl symptomfreier Nächte)
- Verbrauch kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika / inhalativ
- Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Krankenhausaufnahmen und / oder Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen
- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen (z. B. Gedeihstörungen)
- Aktivitäten des täglichen Lebens (z. B. körperliche Belastbarkeit)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (physisches und psychisches Wohlbefinden, einschließlich sozialer Integration / Isolation und Labeling)
- obstruktionsbedingte Letalität und / oder Gesamtmortalität

- Auswirkungen der Erkrankung und / oder Behandlung des Kindes auf die Eltern (z. B. Lebensqualität der Eltern, Anzahl krankheitsbezogener Arbeitsunfähigkeitstage, Umgang mit der Erkrankung in der Familie, Medikamentenmanagement)

4.2 Methode der „Linked evidence“

Liegen zu einer diagnostischen Fragestellung keine Studien vor, aus denen direkt auf den Nutzen der diagnostischen Maßnahme geschlossen werden kann, muss ein solcher Nutzen ggf. indirekt nachgewiesen werden. Bei der direkten Evidenz kann der Effekt eines Tests direkt aus der Studie abgeleitet werden. Das setzt ein Studiendesign voraus, das eine Behandlungsstrategie, bestehend aus Test und resultierender Intervention, prüft. Stehen die Informationen zur diagnostischen Güte einer Intervention und zum Nutzen der daraus resultierenden Intervention nur in getrennten Studien zur Verfügung, kann man versuchen diese Studienergebnisse zusammenzuführen, sozusagen zu „verlinken“ (vgl. Abbildung 1). D. h. die Wirksamkeit einer Behandlung bei der festgelegten Zielpopulation wird mit der diagnostischen Güte des Indextests in Bezug auf die Diagnosestellung der Erkrankung bei einer vergleichbaren Zielpopulation verknüpft (Abbildung 1) [30,31].

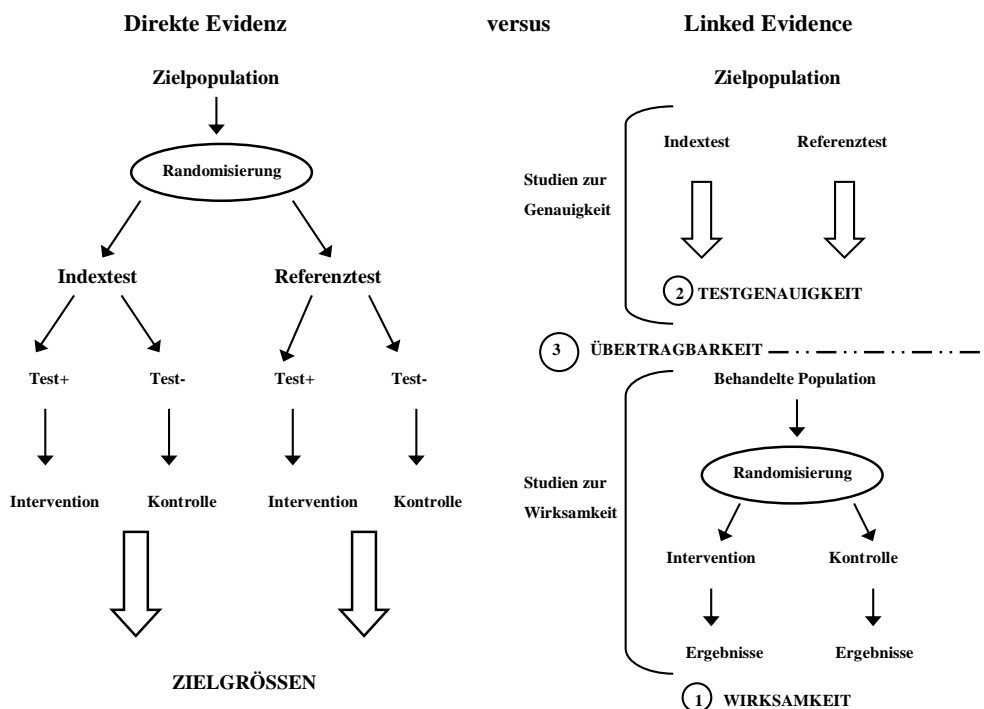


Abbildung 1: Direkte Evidenz versus „Linked evidence“. Übersetzt nach: [30]

Wie bei der direkten Evidenz ist es daher auch für die Methode der „Linked evidence“ notwendig, dass ein geeigneter Referenzstandard verwendet wurde. Die Verknüpfung der Diagnose- und Therapiestudien erfolgt über den Referenztest, im besten Fall über den Goldstandard. Existiert ein solcher Referenztest nicht, ist die Methode der „Linked evidence“ im eigentlichen Sinn nicht anwendbar.

Für das Vorgehen der „Linked evidence“ müssen im Idealfall folgende Rahmenbedingungen erfüllt sein:

1. Die Wirksamkeit der Intervention muss in qualitativ hochwertigen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse belegt sein.
2. Die diagnostische Güte der Teststrategie im Vergleich zu einem Referenzstandard muss in qualitativ hochwertigen Studien ohne grobe methodische Mängel belegt sein. Im günstigsten Fall existiert ein etablierter Goldstandard, der die Patienten identifiziert, die von der Intervention profitieren.
3. Die Ergebnisse von Diagnose- und Therapiestudien müssen übertragbar sein:
 - a) Krankheitsspezifische Übertragbarkeit: Die Teststrategie muss Patienten mit den gleichen Krankheitsbedingungen (z. B. Schweregrad, Erkrankungsstadium) erfassen, die durch die Intervention erfolgreich behandelt werden können. Verglichen werden die Patienten mit positivem Testergebnis mit der Basispopulation der Therapiestudie.
 - b) Patientenspezifische Übereinstimmung: Die Population, an der das diagnostische Verfahren getestet wurde, muss mit der Population vergleichbar sein, an der die Intervention geprüft wurde (z. B. Alter, Versorgungskontext, Setting). Verglichen werden die Populationen der Diagnosestudie und der Therapiestudie.

4.2.1 Verknüpfung der Diagnose- und Therapiestudien über den Indextest

Sollte ein Zusammenführen der Ergebnisse aus Diagnose- und Therapiestudien über einen gemeinsamen Referenzstandard nicht möglich sein, wurde alternativ eine Verknüpfung der Studien über den Indextest geplant. Es handelt sich bei diesem Vorgehen nicht um „Linked evidence“ im eigentlichen Sinne. Dieses alternative Vorgehen wurde gewählt, um bei der zu erwartenden schlechten Studienlage möglichst alle verfügbaren Informationen auswerten zu können.

4.3 Studientypen

Diagnosestudien

Zur Klassifikation diagnostischer Studien gibt es mehrere gebräuchliche Systeme. Tabelle 3 fasst diese zusammen.

Tabelle 3: Klassifikationsschemata für Evaluierungsstudien zu diagnostischen Testverfahren

Klassifikations- schema mögliche Endpunkte	Köbberling et al. [1]	Fryback & Thornbury [28]	Evidenzklassifi- zierung G-BA [36]
Patientenrelevante Zielgrößen	Phase 4: Wirksamkeit	6. Stufe: Auswirkung auf Systemebene	Evidenzstufe I
		5. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte	
		4. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das therapeutische Denken des Behandelnden	
Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte		3. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf das (differenzial)diagnostische Denken	
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR), prädiktive Werte	Phase 3: Diagnostische Genauigkeit bei nicht bekanntem Krankheitsstatus	2. Stufe: Auswirkung im Hinblick auf die Diskriminationsfähigkeit	Evidenzstufe II
Sensitivität (SN), Spezifität (SP), Likelihood Ratio (LR)	Phase 2: Diagnostische Genauigkeit bei bekanntem Krankheitsstatus		Evidenzstufe III
Analytische Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit	Phase 1: Technische Voruntersuchungen	1. Stufe: Technische Auswirkungen	

Für die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit einer Maßnahme können Studien der Phasen 2 und 3 nach der Einteilung nach Köbberling [1] herangezogen werden. Dies entspricht der Stufe 2 nach Fryback & Thornbury [28]. Daher wurden für die Ziele 1 und 2a

diagnostische Studien der Phasen 2 und 3 nach Köbberling [1], die in Bezug auf die Fragestellung und Population relevant sind, recherchiert und in die Betrachtung eingeschlossen und bewertet.

Für die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens einer diagnostischen Maßnahme (Phase 4 nach Köbberling bzw. Stufe 5 nach Fryback und Thornbury) liefern randomisierte kontrollierte Studien die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Stehen solche Studien nicht zur Verfügung, können ggf. durch die Methode der „Linked evidence“ aus randomisierten Therapiestudien indirekt Hinweise auf den Nutzen einer diagnostischen Maßnahme abgeleitet werden (vgl. Abschnitt 4.2).

Kohortenstudien

Es wurden prospektive Kohortenstudien, die in Bezug auf die Fragestellung und Population relevant sind, recherchiert und in die Betrachtung eingeschlossen und bewertet.

Therapiestudien

Entsprechend Ziel 2b wurden Therapiestudien in die Bewertung eingeschlossen, wenn sie in Bezug auf Fragestellung und Population relevante und im Sinne der „Linked evidence“ auswertbare Informationen enthielten. Die therapeutischen Studien mussten im Teilprojekt V06-02B als relevant eingestuft worden sein. Im Projekt V06-02B wurden gemäß der Fragestellung alle im DMP Asthma aufgeführten medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen evaluiert (vgl. Abschnitt 1.5), sofern diese für die relevante Altersgruppe anwendbar und in Deutschland zugelassen sind.

Weiterhin musste für den vorliegenden Bericht ein patientenrelevanter Nutzen mit ausreichender Sicherheit nachweisbar sein. Die Voraussetzung für eine weitergehende Analyse der Diagnosekriterien in den Therapiestudien war, dass die Kriterien, die zur Therapieentscheidung führen, ausreichend beschrieben werden.

4.4 Sonstige Studiencharakteristika

4.4.1 Ein- / Ausschlusskriterien der Diagnose- und Kohortenstudien

In die Nutzenbewertung zu den Zielen 1 und 2a wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

Einschlusskriterien	
E1	Diagnosestudien Phase 2 oder 3 oder prospektive Kohortenstudien
E2	Alle Daten zur Erstellung einer Vierfeldertafel zur Bestimmung der Testgüte (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Likelihood Ratio, DOR) sind vorhanden oder können aus vorhandenen Daten errechnet werden.
E3	Kinder, die im Alter zwischen 2 und < 5 Jahren Symptome einer obstruktiven Atemwegserkrankung aufweisen und eine Diagnostik mit einem Verfahren erhalten, das die unter Punkt 4.1.2 genannten Kriterien erfüllt 80 % der Studienpopulation sollten in diese Altersgruppe fallen (vgl. Abschnitt 4.1.1)
E4	Publikationssprache: Deutsch, Englisch oder Französisch
E5	Für Kohortenstudien: Nachbeobachtung mindestens bis zum Alter von 5 Jahren
E6	Für Kohortenstudien: Beobachtungszeitraum mindestens 2 Jahre

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 STARD-Statements (für Diagnosestudien) bzw. des STROBE-Statements (für Kohortenstudien) genügt und eine Bewertung der Studien ermöglichte.	

Therapiestudien

Für die Bewertung im Sinne der „Linked evidence“ wurden alle Therapiestudien aufgenommen, die im Projekt V06-02B als relevant beurteilt wurden. Die ausführlichen Kriterien zum Studieneinschluss im Projekt V06-02B können dem entsprechenden Abschlussbericht entnommen werden.

4.5 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen zur Frage der Bewertung der gängigen Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale im Kleinkindalter liefern.

Die Suche nach relevanten Diagnose- und Kohortenstudien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliografische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ MEDION
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.

4.5.1 Literaturrecherche

Diagnose- und Kohortenstudien

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Diagnose- und Kohortenstudien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken (MEDLINE; EMBASE; MEDION)
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)
- Literaturverzeichnisse der relevanten Leitlinien aus Projekt V06-02A

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in folgenden Schritten:

- Erstrecherche nach Diagnosestudien am 13.04.2007 (MEDLINE und EMBASE)
- Erstrecherche nach Kohortenstudien am 26.06.2007 (MEDLINE und EMBASE)
- Erstrecherche (Diagnose- und Kohortenstudien) in der Datenbank MEDION am 16.04.2007
- 1. Nachrecherche nach Diagnosestudien am 22.11.2007 (MEDLINE, EMBASE und MEDION)

- 2. Nachrecherche nach Diagnosestudien am 30.03.2009 und 02.04.2009 (MEDLINE, EMBASE)
- 1. Nachrecherche nach Kohortenstudien am 23.11.2007 (MEDLINE, EMBASE und MEDION)
- 2. Nachrecherche nach Kohortenstudien am 07.04.2009 (MEDLINE, EMBASE)
- Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A).
- Die Recherche nach relevanten Leitlinien erfolgte im Projekt V06-02A, die Strategie ist im Abschlussbericht des Projektes dokumentiert.

Therapiestudien

Die Recherche nach Therapiestudien erfolgte im Projekt V06-02B, die Suchstrategie sowie die Recherchedaten wurden im entsprechenden Abschlussbericht dokumentiert.

4.5.2 Identifizierung relevanter Studien

Diagnose- und Kohortenstudien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten und Leitlinien identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Therapiestudien

Die Screeningschritte der Therapiestudien sind ausführlich im Abschlussbericht des Projektes V06-02B dargestellt.

4.5.3 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnten. Relevante Informationen aus dieser Anhörung sind in die Bewertung eingeflossen.

4.6 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Diagnosestudien

Für die Qualitätsbewertung der Diagnosestudien wurde das QUADAS-Instrument (Quality of Diagnostic Accuracy Studies) [37,38] in einer für den vorliegenden Bericht modifizierten Form verwendet. Dieses besteht aus 17 Fragen und ist in Anhang F aufgeführt. Folgende Aspekte fanden besondere Berücksichtigung: Generalisierbarkeit (Grad der Übertragbarkeit der Testergebnisse auf die Anwendung im klinischen Alltag, Fragen 1 und 9), Informationen zur Genauigkeit des Referenztests (Fragen 2 und 3), Unabhängigkeit des Referenztests vom zu prüfenden Indextest (Frage 6), Verifikation (Fragen 4 und 5), Verblindung (Fragen 6 und 7) sowie Angaben zur Reliabilität (Reproduzierbarkeit, Fragen 15 und 16) und zur Darstellung diskrepanter bzw. nicht interpretierbarer Untersuchungsergebnisse (Fragen 10 und 11).

Die Fragen des eingesetzten Bewertungsinstrumentes konnten jeweils mit „ja“, „nein“ oder „unklar“ beantwortet werden. Dort, wo es notwendig erschien, wurden in den entsprechenden Tabellen zur Studien- und Publikationsqualität ausgewählte Aspekte detaillierter beschrieben.

Kohortenstudien

Die Bewertung der Kohortenstudien erfolgte standardisiert mit dem Bewertungsbogen des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [39]. Dieser ist in Anhang F abgebildet.

Die Fragen des eingesetzten Bewertungsinstrumentes konnten jeweils mit „Well covered“, „Adequately addressed“, „Poorly addressed“, „Not addressed“, „Not reported“, „Not applicable“ beantwortet werden. Dort, wo es notwendig erschien, wurden in der entsprechenden Tabellen zur Studien- und Publikationsqualität ausgewählte Aspekte detaillierter beschrieben.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines vier Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Die Bewertung der „biometrischen Qualität“ der Studien erfolgte entsprechend den unterschiedlichen Bewertungsinstrumenten getrennt für Diagnosestudien und Kohortenstudien.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

Therapiestudien

Die Bewertung der Therapiestudien erfolgte im Projekt V06-02B entsprechend den dort aufgeführten Bewertungskriterien. Die Einteilung umfasste die Einstufung auf 2 Ebenen: hohes oder niedriges Verzerrungspotenzial. In dem vorliegenden Bericht ist eine zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse dieser Bewertung zu finden (vgl. Tabelle 14)

4.7 Informationssynthese und -analyse

4.7.1 Diagnose- und Kohortenstudien

4.7.1.1 Charakterisierung der Studien

Die Studien wurden anhand von Designcharakteristika (Studientyp, Setting, Zeitraum der Studiendurchführung, Anzahl der Gruppen, Gruppengrößen) beschrieben. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der asthmatischen Erkrankung (Selektionskriterien, Risikofaktoren) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Darüber hinaus wurden Testverfahren, Referenzverfahren sowie Cut-off-Werte dargestellt.

4.7.1.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Studientyp und Testverfahren geordnet dargestellt und deskriptiv verglichen. Die Zielgrößen wurden wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben extrahiert oder bei fehlenden Angaben durch eigene Berechnungen ergänzt. Es erfolgte eine Schätzung der prädiktiven Werte anhand der Studienergebnisse und unter der Annahme einer festgelegten standardisierten Prävalenz von 5 %, 10 % und 20 %.

4.7.1.3 Meta-Analyse

Im Berichtsplan zum vorliegenden Projekt war eine quantitative Zusammenfassung der einzelnen Studienergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse geplant. In Hinblick auf die vorliegende Heterogenität der Studien erschien eine Meta-Analyse weder inhaltlich noch methodisch sinnvoll.

4.7.1.4 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren insbesondere für Studien unterschiedlicher methodischer Qualität geplant. Angesichts der wenigen vorliegenden Daten erwies sich deren Durchführung jedoch als nicht sinnvoll.

4.7.1.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren für folgende Merkmale vorgesehen, konnten aber auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht vorgenommen werden:

- Altersgruppen innerhalb der Gruppe der 2- bis 5-jährigen Kinder
- Risikopopulationen
- Allergische Erkrankungen

4.7.2 Therapiestudien - Methodisches Vorgehen in Bezug auf die „Linked evidence“

Für das vorliegende Projekt wurden zunächst alle Publikationen betrachtet, die im Projekt V06-02B und V06-02C – Teil 1 als relevant identifiziert worden waren, unabhängig von der Studien- und Publikationsqualität. Die Studien wurden ebenfalls zunächst unabhängig von der Eingruppierung in die Kategorie A, B oder C einbezogen (Sicherheit in Bezug auf den Anteil der Kinder in der relevanten Altersgruppe; vgl. Abschnitt 4.1.1).

Das beschriebene Vorgehen wurde gewählt, um die Methode der „Linked evidence“ an diesem Beispiel möglichst umfassend darstellen zu können. Um fazitrelevante Aussagen bezüglich der diagnostischen Verfahren ableiten zu können, mussten die genannten Rahmenbedingungen (hohe Qualität der Studien, Vergleichbarkeit, Übertragbarkeit) jedoch erfüllt sein.

Ausgehend von den identifizierten Therapiestudien des Projektes V06-02B erfolgte eine Darstellung der Kriterien, die für ein Zusammenführen mit den Diagnosestudien als Voraussetzung gelten. Dies sind die Einschlusskriterien in Bezug auf die Asthmediagnose, der Behandlungseffekt sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Weiterhin wurde erfasst, ob zu den in den Therapiestudien verwendeten Diagnosekriterien eine relevante Diagnosestudie bzw. diagnostische Kohortenstudie identifiziert wurde und ob die Populationen in den Diagnose- und Therapiestudien vergleichbar waren.

Die Informationen der Therapiestudien, die nach diesen Kriterien im Sinne der „Linked evidence“ auswertbar sind, wurden extrahiert und mit den entsprechenden Informationen aus den Diagnosestudien zusammengeführt. Dargestellt wurden die asthmaspezifischen Diagnosekriterien der Therapiestudien, die in den Diagnosestudien überprüften Testverfahren, die überprüfte Intervention mit Endpunkten und Effekten, die Studienqualität sowie Angaben zur Studienpopulation.

4.8 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgenden Punkt:

4.8.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Auftragsbearbeitung

- Der Vorbericht wurde in 2 Teilpublikationen veröffentlicht. Der erste Teil umfasste die Bearbeitung der Ziele 1 und 2a (vgl. Kapitel 2). Der zweite Teil des Vorberichtes V06-02C umfasste die Bearbeitung des Ziels 2b („Linked evidence“ aus Therapiestudien).
- **Anteil der Patienten in der relevanten Altersgruppe in den Studien**
- Es war nicht für alle Studien möglich, sicher den Anteil der Patienten in der relevanten Altersgruppe zu ermitteln. Daher wurde das Einschlusskriterium E3 wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben operationalisiert.
- **Informationsbeschaffung**
- Ergänzend zu den im Berichtsplan beschriebenen Rechenschritten wurden die Referenzen aus den relevanten Leitlinien des Projektes V06-02A überprüft. Weiterhin wurden die Literaturverzeichnisse der durch die Recherche identifizierten systematischen Übersichten als zusätzliche Datenquelle genutzt.

4.8.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Es wurde eine Nachrecherche in den bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Es wurde eine zusätzliche Studie identifiziert. Diese wurde der Kategorie C zugeordnet.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Diagnose- und Kohortenstudien

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien. Es wurde in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE gesucht.

Die Erstrecherche ergab für die Diagnosestudien insgesamt 3731 Treffer, für die Kohortenstudien 2985 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 5338 Referenzen im Titel- und Abstractscreening überprüft. Es wurden 535 Studien im Volltext gesichtet, davon 389 Diagnosestudien und 146 Kohortenstudien. Es wurden 2 Diagnosestudien der Phase-2 und 4 Kohortenstudien als relevant beurteilt und in die Bewertung eingeschlossen.

In der 1. Nachrecherche wurden für die Diagnosestudien weitere 267 Treffer erzielt, für die Kohortenstudien 167. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 358 Referenzen im Titel- und Abstractscreening überprüft. 35 Studien wurden als potenziell relevant eingestuft (21 Diagnosestudien, 14 Kohortenstudien) und im Volltext gesichtet. Es wurde keine Studie als relevant für den Bericht eingestuft.

In der 2. Nachrecherche wurden für die Diagnosestudien weitere 880 Treffer erzielt, für die Kohortenstudien 657. Nach Ausschluss der Duplikate wurden 940 Referenzen im Titel- und Abstractscreening überprüft. 29 Studien wurden als potenziell relevant eingestuft (13 Diagnosestudien, 16 Kohortenstudien) und im Volltext gesichtet. Es wurde eine Studie als relevant für den Bericht eingestuft, die bereits durch das Stellungnahmeverfahren identifiziert wurde. Eine weitere Studie wurde in die Kategorie C eingestuft.

In der Datenbank MEDION wurden 165 Treffer erzielt, darunter war keine zusätzliche relevante Studie.

Aus den Literaturverzeichnissen der systematischen Reviews wurden 16 zusätzliche Referenzen identifiziert und dem Titel- und Abstractscreening unterzogen. 3 Referenzen wurden im Volltext angesehen, aber als nicht relevant bewertet.

In den Literaturverzeichnissen der Leitlinien des Projektes V06-02A wurden 127 zusätzliche Referenzen gefunden. 25 Studien wurden nach Titel- und Abstractscreening im Volltext angesehen. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Die in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und MEDION verwendeten Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt.

Therapiestudien

Für den vorliegenden Bericht wurden die relevanten Studien des Projektes V06-02B zugrunde gelegt. Eine detaillierte Darstellung der Informationsbeschaffung findet sich in dem entsprechenden Abschlussbericht.

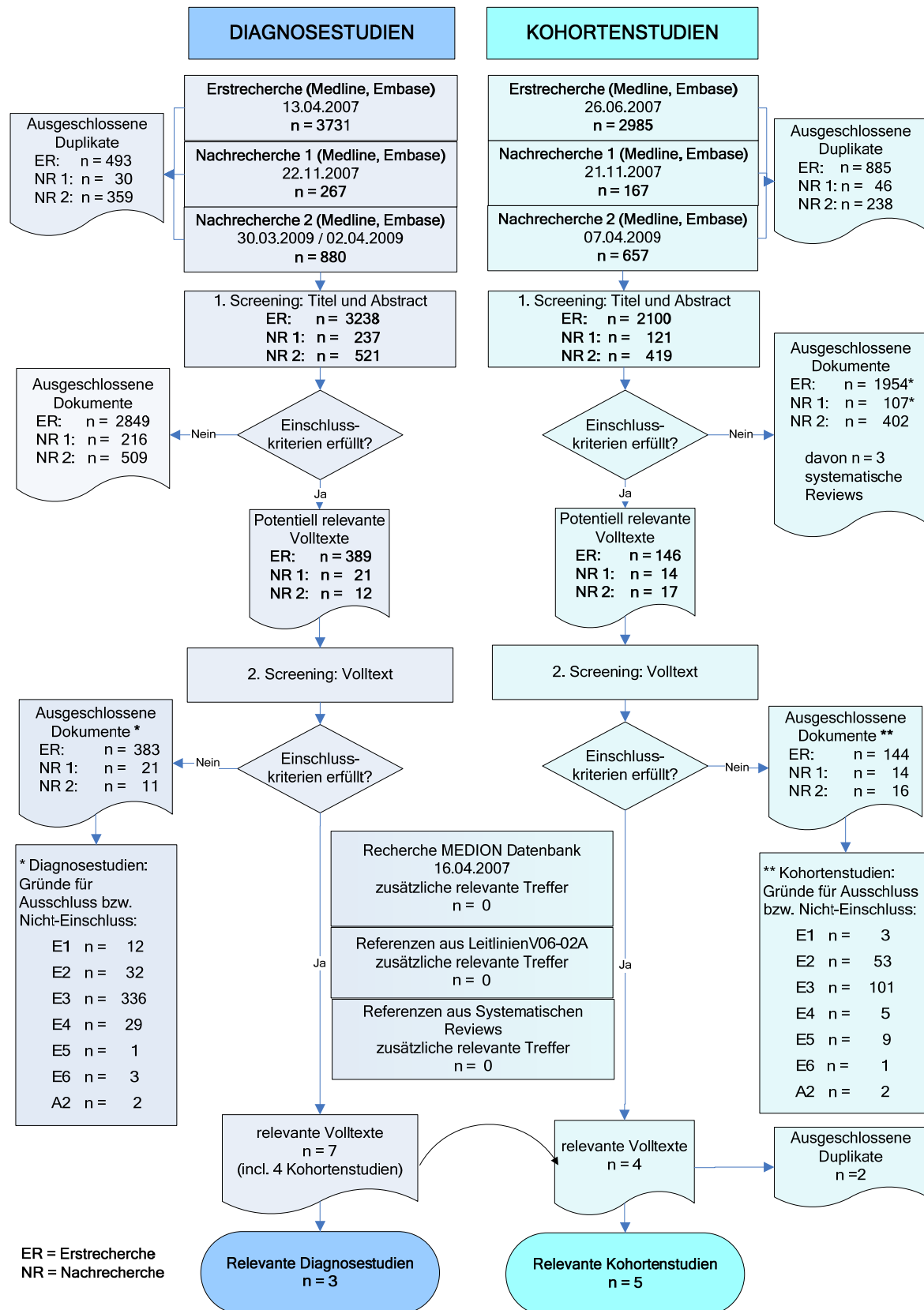


Abbildung 2: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung (Diagnose- und Kohortenstudien)

5.1.2 Anfrage an Autoren

Zur Bewertung der Diagnose- und Kohortenstudien wurden 9 Autorengruppen angeschrieben. Die Anfragen erfolgten, um Inkonsistenzen zu klären, fehlende Ergebnisse zu erfragen und Unklarheiten zu beseitigen. Insbesondere bezogen sich die Anfragen auf die Altersverteilung innerhalb der Studien bzw. auf den Anteil der Kinder, die der für den Bericht relevanten Altersgruppe entsprachen. Es antworteten 4 der 9 Studiengruppen. Die unklaren Aspekte der entsprechenden Studien konnten durch die Antworten größtenteils geklärt werden.

Eine Anfrage an Autoren von Therapiestudien erfolgte im Projekt V06-02B.

5.1.3 Informationen aus der Anhörung

Aus den Stellungnahmen zum Projekt V06-02C Teil 1 und Teil 2 resultierte der Einschluss einer weiteren diagnostischen Studie (in eine Kohortenstudie eingebettete Fall-Kontroll-Studie): **Devulapalli et al.** [33].

Aus den zusätzlichen Informationen, die die Stellungnehmenden im Rahmen der Anhörung des Projektes V06-02B zur Verfügung gestellt haben, resultierte der Einschluss der Studien **Knorr et al.** [34] sowie **FLTB3017** [35] in den Pool der Therapiestudien, die mit der Methode der „Linked evidence“ ausgewertet wurden.

5.1.4 Resultierender Studienpool

Kategorisierung der Studien nach Alter der Patienten

Die Studien wurden entsprechend der Sicherheit in Bezug auf den Anteil der Kinder in der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bzw. zum Zeitpunkt der Erhebung der Daten für die Scores / Indizes in 3 Kategorien eingeteilt (vgl. Abschnitt 4.1.1):

Kategorie A: Der Publikation ist zweifelsfrei zu entnehmen, dass $\geq 80\%$ der eingeschlossenen Kinder in der vorgegebenen Altersspanne (Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr) liegen.

Kategorie B: Der geschätzte Anteil von Kindern aus dem relevanten Altersbereich basierend auf Normal- oder Gleichverteilungsannahme betrug $\geq 80\%$.

Kategorie C: Der geschätzte Anteil von Kindern aus dem relevanten Altersbereich basierend auf Normal- oder Gleichverteilungsannahme betrug $< 80\%$.

Die dieser Einteilung zugrunde liegenden Berechnungen sind in Anhang D dargestellt.

Studienpool der Diagnose- und Kohortenstudien

Tabelle 4 zeigt den aus den beschriebenen Recherche- und Screeningschritten resultierenden Studienpool der Diagnose- und Kohortenstudien.

In die Bewertung wurden 7 Diagnose- und Kohortenstudien eingeschlossen (vgl. Kapitel 8). Es handelt sich um 2 Diagnosestudien (beide Phase 2) und 5 prospektive Kohortenstudien. Die Studie der Kategorie C wurde im Anhang zusammengefasst. Alle im Volltext überprüften Publikationen, die nicht in die Bewertung eingegangen sind, sind in Anhang B aufgelistet.

Studienpool der Therapiestudien für „Linked evidence

Die in Tabelle 4 aufgeführten Therapiestudien wurden im Projekt V06-02B als relevant eingestuft. Es handelt sich um 13 Studien zu medikamentösen Interventionen (inhalative Kortikosteroide oder Leukotrienrezeptorantagonisten) und 7 Studien zu Schulungsmaßnahmen. In einem weiteren Schritt wurde überprüft, ob die Therapiestudien im Sinne der „Linked evidence“ auswertbar waren: Die Studien wurden zunächst dahingehend analysiert, ob anhand der asthmaspezifischen Einschlusskriterien bzw. diagnostischen Verfahren die Diagnosestellung des Asthma bronchiale ausreichend beschrieben war. In Tabelle 13 wird der Studienpool für die geplante Zusammenführung von Diagnose- und Therapiestudien im Sinne der „Linked evidence“ abgebildet.

Tabelle 4: Resultierender Studienpool– Übersicht

Diagnose- / Kohortenstudien					
Studie			Studientyp	getestete Verfahren (Indextest)	Kategorie
Castro-Rodriguez	2000	[40]	Kohortenstudie	prognostischer Index	A
Dodge	1996	[41]	Kohortenstudie	Symptomscore	A
Eysink	2005	[42]	Kohortenstudie	prognostischer Index	A
McKenzie	2000	[43]	Phase-2-Studie	Messung des Atemwegswiderstandes mittels Interrupter-Technik (Baseline und postbronchodilatatorisch)	A
Wever-Hess	1999	[44]	Kohortenstudie	prognostischer Index	A
Avital	2001	[45]	Phase-2-Studie	Messung des exhalativen Stickoxids (eNO)	B
Devulapalli	2008	[33]	Kohortenstudie	Score zum Schweregrad des Asthma bronchiale	B
Song	2008	[32]	Phase-2-Studie	Impulsoszillometrie	C
Therapiestudien (aus Projekt V06-02B)					
Studie			Studientyp	getestete Intervention	Kategorie
Bisgaard	2005	[46]	RCT	Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	A
Guilbert	2006	[47]	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	A
Knorr	2001	[34]	RCT	Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	A
Wasserman	2006	[48]	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	A
Storr	1986	[49]	RTC	inhalative Kortikosteroide (ICS)	B
Baker	1999	[50]	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Bisgaard	1990	[51]	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Bisgaard	1999	[52]	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Brown	2002	[53]	RCT	Schulung	C
Butz	2006	[54]	RCT	Schulung	C
FLTB3017	2005	[35]	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Gleeson	1990	[55]	RCT	systemische Kortikosteroide	C
Hederos	2005	[56]	RCT	Schulung	C
Holzheimer	1998	[57]	RCT	Schulung	C
Kemp	1999	[58]	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Mesters	1994	[59]	RCT	Schulung	C
Robertson	2007	[60]	RCT	Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	C
Schokker	2008	[61]	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Stevens	2002	[62]	RCT	Schulung	C
Wilson	1996	[63]	RCT	Schulung	C

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Diagnose- und Kohortenstudien

Die nachfolgenden Tabellen fassen wesentliche Aspekte der Studiendesigns, der Testverfahren sowie der Studienpopulation zusammen. Die Darstellung erfolgt nach Studientypen (Diagnosestudien bzw. Kohortenstudien) sortiert.

Dargestellt sind die Studien der Kategorien A und B. Die Studie der Kategorie C ist in Anhang E zusammengefasst.

5.2.2 Studiendesign und Studienpopulationen

5.2.2.1 Diagnosestudien

Es wurden 2 Diagnosestudien der Phase 2 (Fall-Kontroll-Design) in den Bericht eingeschlossen. In den Studien wurden Verfahren zur apparativen Lungenfunktionsdiagnostik getestet; diese Studien wurden in Fachkliniken in Großbritannien [43] bzw. Israel [45] durchgeführt. Tabelle 5 enthält jeweils eine Übersicht über Testverfahren und Studiendesigns. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über Merkmale der Studienpopulationen. Wesentliche Aspekte der einzelnen Studien werden im Folgenden beschrieben.

Kategorie A

McKenzie 2000

In die Studie MCKENZIE 2000 [43] wurden 203 Kinder zwischen 2 und < 5 Jahren eingeschlossen, 140 Fälle und 63 Kontrollen. Von den 140 Fällen hatten 82 Kinder im letzten halben Jahr mindestens eine Episode eines Giemens, waren aber im letzten Monat symptomfrei (Gruppe der „Wheezer“, mittleres Alter: 3,6 Jahre). Die Rekrutierung erfolgte konsekutiv in einer Londoner Kinderklinik. 58 weitere Kinder der Fallgruppe wurden von Hausärzten auf Anfrage der Studiengruppe überwiesen. Diese hatten einen seit mindestens 3 Wochen persistierenden Husten bzw. mindestens 3 Episoden eines Hustens in den vergangenen 6 Monaten (Gruppe der „Cougher“, mittleres Alter: 3,7 Jahre). Die Kontrollgruppe wurde von 63 Kindern (mittleres Alter 3,8 Jahre) ohne Anamnese bezüglich der Symptome Giemen und Husten gestellt. Als Indextest wurde die Bestimmung der expiratorischen Interrupter-Resistance ($R_{int_{exp}}$) mittels Interrupter-Technik vor und nach Bronchodilatation untersucht. Alle Kinder der Fallgruppe und 48 Kinder der Kontrollgruppe absolvierten den vollständigen Indextest. 15 Eltern der Kontrollgruppe stimmten dem Bronchodilatationstest nicht zu. Als Referenzmethode galt die ärztliche Diagnose des Giemens oder Hustens. In der Gruppe der „Wheezer“ war der Jungenanteil höher als in den anderen beiden Gruppen (62 % vs. 48 % [Kontrollen] bzw. 50 % [„Cougher“]). Der Atopie-

status wurde nicht bei allen Kindern erhoben und lag nur für 101 Kinder in der Fallgruppe und für kein Kind der Kontrollgruppe vor.

Kategorie B

Avital 2001

In AVITAL 2001 [45] werden die Ergebnisse einer Studie berichtet, in der die Bestimmung des Entzündungsparameters eNO (exhaled nitric oxide; exhalatives Stickoxid) als singulärem Laborparameter zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern herangezogen wurde. Als Referenzverfahren dienten asthmatypische Symptome und die Reaktion auf eine bronchiale Provokationstestung mit AMP (Adenosin-5'-Monophosphat). In die Untersuchung wurden Kinder im Alter von 2 bis 7 Jahren eingeschlossen und einer von 4 Studiengruppen zugeteilt: Gruppe A bildeten 36 Kinder im mittleren Alter von 4,4 Jahren mit mildem intermittierendem Asthma, die mit einer Bedarfsmedikation behandelt wurden. In Gruppe B (mittleres Alter von 4,9 Jahren) wurden 13 Kinder mit mittelschwerem persistierendem Asthma zusammengefasst, die mit Budesonid (200 bis 800 µg/Tag) behandelt wurden. Beide Gruppen wurden durch das Referenzverfahren positiv getestet (Kriterium: PCW von 200 mg/mL oder geringer). In Gruppe C (mittleres Alter von 4,2 Jahren) wurden 20 Kinder mit chronischem Husten, der bereits länger als 4 Wochen anhielt, eingeschlossen. Die Kinder dieser Gruppe sprachen nicht auf die Provokationstestung mit AMP an. Gruppe D bestand aus 15 gesunden Kindern im mittleren Alter von 5,1 Jahren ohne spezifische Vorgeschichte. Die gesunden Kinder wurden nicht dem vollständigen Referenzverfahren unterzogen. Bei ihnen wurde keine Provokationstestung mit AMP durchgeführt. Der Altersunterschied der Gruppen hinsichtlich des mittleren Alters wurde als nicht statistisch signifikant angegeben. Innerhalb der Publikation werden die Auswertungen zu 2 Fall-Kontroll-Analysen berichtet: Zum einen wurden Gruppe A und C verglichen (mildes intermittierendes Asthma vs. Husten) und zum anderen fand ein Vergleich von Gruppe A mit Gruppe D (mildes intermittierendes Asthma vs. Gesunde) statt. Für die Gruppe der Kinder mit mittelschwerem Asthma wurde in Bezug auf die diagnostischen Gütekriterien kein Vergleich mit einer der anderen Gruppen beschrieben. Die Erhebung möglicher Risikofaktoren wird nicht beschrieben.

Tabelle 5: Studiencharakteristika eingeschlossener Studien – Diagnosestudien

Studie	Land	Gruppen	Setting	Testverfahren	Referenzverfahren	definierter Cut-off-Wert
Kategorie A						
McKenzie (2000)	Groß-britan-nien	Giemen: n=82 chronischer Husten: n=58 Gesunde: n=63	pädiatrische Lungenklinik	Messung des Atemwegswiderstandes mittels Rint_{exp} (kPa l ⁻¹ s) Baselinewert und nach Bronchodilatation (Interrupter-Technik)	ärztlicher Befund eines Giemens bzw. eines chronischen Hustens	optimaler Cut-off aus ROC
Kategorie B						
Avital (2001)	Israel	mildes Asthma: n=36 moderates Asthma: n=13 chronischer Husten: n=20 Gesunde: n=15	Pulmonologie, Universitäts-klinik	Messung des Entzündungsparameters eNO (ppb) ^a	Asthmadiagnose anhand typischer Symptome und Konzentration des AMP (Adenosin-5'-Monophosphat) zur bronchialen Provokation	Asthma vs. Husten: 3,8 ppb Asthma vs. Gesunde: 2,9 ppb
Abkürzungen:	eNO:	exhalatives Stickoxid		ppb:	parts per billion	
	Rint_{exp}:	expiratorische Interrupter Resistance		(r)BO	(rezidivierende) bronchiale Obstruktion	
				ROC:	Receiver-Operating-Kurve	
a: Messung der Kontrollgruppe im Kindergarten durchgeführt						

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation – Diagnosestudien

Studie	Gruppen	Alter (Jahre) ^a		Geschlecht (w / m)		Selektionskriterien		Risikofaktoren	
		Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen
Kategorie A									
McKenzie (2000)	Husten	3,7 (0,9)	3,8 (0,72)	29 / 29	33 / 30	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rezidivierender (3-mal in den letzten 6 Monaten) oder persistierender (3 Wochen lang jeden Tag) Husten ▪ kein Giemen, kein Infekt, kein Fieber, keine Behandlung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Giemen, kein rezidivierender oder persistierender Husten in der Anamnese 	Atopiestatus mittels IgE (IU ml ⁻¹) und Reaktion auf Prick-Test (mm) nicht bei allen erhoben	nicht erhoben
	Giemen	3,6 (0,9)		31 / 51		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Giemen in den letzten 6 Monaten aber nicht im vergangenen Monat 			
Kategorie B									
Avital (2001)	Asthma (mild) vs. Husten	4,4 (0,2)	4,2 (0,3)	nicht berichtet	nicht berichtet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mildes intermittierendes Asthma ▪ SABA bei Bedarf ▪ AMP PCW ≤ 200 mg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gesunde Kinder ▪ keine Atopieanamnese ▪ keine AMP-Provokation vorgenommen 	nicht berichtet	nicht berichtet
	Asthma (mild) vs. Gesunde	4,4 (0,2)	5,1 (0,2)	nicht berichtet	nicht berichtet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chronischer Husten länger als 4 Wochen ▪ AMP PCW ≥ 200 			
Abkürzungen:	w:	weiblich				ICS:	inhalative Kortikosteroide		
	m:	männlich				rBO	rezidivierende bronchiale Obstruktion		
	AMP PCW:	AMP-Provokationskonzentration, die ein Giemen auslöst				SABA:	kurzwirksames Beta-2-Mimetikum		
a: Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung									

Tabelle 7: Auswertung und Patientenfluss – Diagnosestudien

Studie	Gruppe	analysierte Störgrößen	N _{Screening}		N _{Einschluss}		N _{Ausgewertet}		N _{Ausgeschlossen}		fehlende Werte
			Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen	Fälle	Kontrollen	
Kategorie A											
McKenzie (2001)	Giemen	Alter, Größe, Geschlecht	82 ^a	nicht berichtet	82	63	82	48	nicht berichtet	keine Einwilligung zur Messung der BDR: 15	fehlende Werte für Größe und Gewicht kein Grund genannt
	Husten		nicht berichtet	58		58					
Kategorie B											
Avital (2001)	Asthma (mild) vs. Husten	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	36	20	36	20	keine	keine	nicht berichtet
	Asthma (mild) vs. Gesunde				36	15	36	15			
Abkürzungen:		BDR: Bronchodilator response, Reaktion auf Bronchodilatation									
a: konsekutiver Einschluss											

5.2.2.2 Kohortenstudien

4 Kohortenstudien wurden der Kategorie A zugeordnet, da den Publikationen die Altersverteilung eindeutig zu entnehmen war und der Anteil der für den Bericht relevanten Altersgruppe > 80 % war, eine Studie der Kategorie B.

Grundsätzlich waren in den vorliegenden Kohortenstudien nur spärliche Informationen zur Studiencharakteristik vorhanden, was die Beurteilung der Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien einschränkt. Dies betraf nicht nur die hinreichende Beschreibung der Stichproben und die Beschreibung definierter Selektionskriterien, sondern auch die Angaben zum Patientenfluss innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums. Von den 5 eingeschlossenen Kohortenstudien stammen 2 Studien aus Arizona, USA [40,41], 2 aus den Niederlanden [42,44] und 1 aus Norwegen [33]. In allen Kohortenstudien wurde die Assoziation möglicher Risikofaktoren bzw. der Schweregrad der Symptomatik mit einem späteren Asthma bronchiale untersucht. Dies erfolgte entweder anhand einzelner Kriterien oder anhand eines aus mehreren Kriterien bestehenden Indexes oder Scores. Als Referenzstandard diente bei den Studien CASTRO-RODRIGUEZ 2000, DEVULAPALLI 2008 und DODGE 1996 die Elternangabe zu einer Arzt diagnose „Asthma“ bzw. zu Medikamentenbedarf und Symptomen. In der Studie DEVULAPALLI 2008 wurde zusätzlich ein Provokationstest (Belastung) durchgeführt. In den Studien EYSINK 2005 und WEVER-HESS 1999 wurde u. a. die Dokumentation in den Krankenakten ausgewertet und durch Elternangaben ergänzt.

Tabelle 8 enthält jeweils eine Übersicht über Testverfahren und Studiendesigns, Tabelle 9 Informationen über die Studienpopulation. Es erfolgt zusätzlich eine Beschreibung wesentlicher Aspekte der einzelnen Studien.

Die Publikationen von CASTRO-RODRIGUEZ 2000 und DODGE 1996 analysierten Daten von 2 großen Kohortenstudien aus den USA, der Tucson Childrens Respiratory Study (TCRS) [64] und der Tucson Epidemiologic Study of Airways Obstructive Disease (TESAOD) [65]. Nach Angaben der Autoren gibt es keine Überschneidungen zwischen den Populationen der Studien.

Kategorie A

Castro-Rodriguez 2000

In der Studie CASTRO-RODRIGUEZ 2000 [40] wurde eine Geburtskohorte mit 1246 gesunden Säuglingen der Geburtsjahrgänge 1980 bis 1984 analysiert. Im Alter von 2 bis 3 Jahren erfolgten eine erste schriftliche Befragung der Eltern und eine daraus resultierende Einstufung der Bronchialsymptomatik auf einer 5-stufigen Skala. Basierend auf diesen Daten wurden von den Autoren 2 Indizes (Loose vs. Stringent Index) entwickelt, die hinsichtlich ihrer Güte untersucht werden sollten. Im Alter von 6, 8, 11 und 13 Jahren wurden weitere Befragungen der Eltern durchgeführt. Die Angaben zum Vorliegen eines „aktiven Asthmas“

zu diesen Zeitpunkten dienten jeweils als Referenztest. „Aktives Asthma“ wurde nach folgenden Kriterien definiert: Vorliegen einer ärztlichen Diagnose in Verbindung mit mindestens einer asthmatischen Episode im vorangegangenen Jahr oder Auftreten von mindestens 3 Episoden eines Giemens in den letzten 12 Monaten. Die berichteten Stichprobenumfänge hinsichtlich des Probandenflusses in der Publikation wiesen Inkonsistenzen auf. Betrachtet man Tabelle 2 und die Tabellen 5 und 6 der Publikation ergeben sich Differenzen in der Anzahl der eingeschlossenen Fragebögen. Eine Autorenanfrage konnte diesen unklaren Aspekt nicht klären.

Dodge 1996

In der Studie DODGE 1996 [41] wird die Assoziation respiratorischer Symptome im frühen (bis zum 2. Lebensjahr) oder späteren (im Alter von 3 bis 4 Jahren) Kleinkindalter mit einem späteren Asthma anhand zufällig ausgewählter Haushalte der Population einer bestehenden Kohorte untersucht. Die Symptome wurden mittels eines Fragebogens erfasst (Elternangaben). Als Referenztest dienten die Angaben der ärztlichen Diagnose „Asthma bronchiale“ durch die Eltern im Alter von 5 bis 11 Jahren. Die Kinder wurden entsprechend dem Alter bei Studieneinschluss und der Länge des Follow-up in eine oder mehrere Altersintervallgruppen eingeteilt: 142 Kinder in die Gruppe „6 bis 11 Monate“, 394 in die Gruppe „1 bis 2 Jahre“ und 381 eingeschlossene Probanden gehörten in die Gruppe „3 bis 4 Jahre“. Die Elternbefragungen wurden in 1- bis 2-jährigen Abständen durchgeführt. Es wurde in der Publikation nur die Analyse der Daten der Kinder dargestellt, zu denen Ergebnisse zu allen Erhebungszeitpunkten vorlagen (n = 273). Die Ergebnisse der Subgruppe der 3- bis 4-Jährigen wurden getrennt dargestellt, sodass die Daten für den Bericht ausgewertet werden konnten. Formulierte Selektionskriterien und Angaben zur Verteilung potenzieller Risikofaktoren waren dem Bericht nicht zu entnehmen. Es wurde jedoch beschrieben, dass eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt wurde, um den möglichen Einfluss verschiedener Risikofaktoren in verschiedenen Altersgruppen auf die Diagnose „Asthma“ zu bestimmen.

Eysink 2005

Die Autoren der Studie EYSINK 2005 [42] berichten die Auswertungen einer prospektiven Kohorte aus den Niederlanden. Untersucht wurden Kinder im Alter von 1 bis 4 Jahren, die aufgrund von symptomatischem Husten innerhalb der letzten 5 Tage in einer ärztlichen Praxis vorstellig waren. Zu Studienbeginn wurde eine Bestimmung des Gesamt-IgE und des allergenspezifischen IgE durchgeführt. Der Gruppe der Patienten mit positivem IgE-Status wurde eine gematchte Kontrollgruppe mit negativem IgE-Status zugeordnet. Im Alter von 6 Jahren erhielten alle Patienten mit positivem IgE-Status und die Auswahl der Patienten mit negativem IgE-Status eine weitere Untersuchung mit Fragebogen, Blutentnahme und Lungenfunktionsprüfung. Außerdem erfolgte ein Einblick in die Krankenakte der Patienten. In der Studie wurden 2 Modelle zur Diagnose „Asthma bronchiale“ untersucht. Modell 1

beinhaltete die Faktoren Alter, Giemen in der Anamnese und vorhandene Pollenallergie bei einem Familienmitglied. Bei Modell 2 wurde zusätzlich die Bestimmung des spezifischen IgE berücksichtigt. Die Diagnose „Asthma“ als Referenzverfahren im Alter von 6 Jahren wurde anhand der in den Krankenakten dokumentierten asthmatypischen Symptome, der spezifischen Medikation sowie der pathologischen Lungenfunktion gestellt.

Wever-Hess 1999

In der Studie WEVER-HESS 1999 [44] wurde eine Gruppe von niederländischen Kindern untersucht, die im Zeitraum Januar 1991 bis Januar 1995 ambulant wegen asthmaverdächtiger Symptome behandelt wurden. Anhand der definierten Diagnosekriterien bei der Erstuntersuchung wurden 2 Indizes entwickelt, deren Assoziation mit einem späteren Asthma untersucht wurde. Als Referenztest diente die spätere Arzt diagnose „Asthma“ anhand der Auswertung der Krankenakten der Kinder. Diese basierte auf rezidivierenden Symptomen und dem Bedarf und Ansprechen auf eine asthmatypische Therapie. Zu Studienbeginn wurden asthmatypische Symptome, das Alter bei Beginn der Symptome, Triggerfaktoren (Allergene und Nichtallergene), die aktuelle Eigenanamnese inkl. Erkrankungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs sowie die Familienanamnese erhoben. Als Laborparameter wurden die eosinophilen Granulozyten, das Gesamt-IgE und das spezifische IgE bestimmt. Alle Variablen wurden dichotomisiert dokumentiert. Mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde die prognostische Stärke der Variablen bestimmt. Anhand der Analyse wurden 2 Indizes entwickelt: Index A basiert auf Angaben der Anamnese (Kurzatmigkeit, inhalative Allergene als Triggerfaktor und Abwesenheit von HNO-Erkrankungen in der Anamnese), Index B zusätzlich auf Laborparametern (Phadiatop, Gesamt-IgE und Kurzatmigkeit). 188 Auswertungen konnten für die Überprüfung des Index A eingeschlossen werden. Die Ergebnisse für Index B bezogen sich auf 182 Kinder. Das mittlere Alter der Kinder bei Einschluss in die Studie lag bei 3,1 Jahren. Zum Zeitpunkt der späteren Diagnosestellung waren die Kinder im Mittel 5,1 Jahre alt. Bei 108 (57 %) der untersuchten Kinder handelte es sich um Jungen. Der Studie konnten Daten zu potenziellen Risikofaktoren entnommen werden: So lag bei 42 % der Stichprobe die Erkrankung auch bei mindestens einem Elternteil vor. Für 35 % der Mütter wurde ein positiver Raucherstatus dokumentiert, insgesamt wurde in 52 % der betroffenen Haushalte geraucht. Haustiere lebten in 40 % der Haushalte.

Kategorie B

Devulapalli 2008

Die Studie DEVULAPALLI 2008 [33] ist zwar als eingebettete Fall-Kontroll-Studie beschrieben, die Festlegung der sogenannten Fälle und der zugeordneten Kontrollen erfolgte jedoch anhand der positiven Anamnese bezüglich einer bronchialen Obstruktion (rBO+) im Alter von bis zu 2 Jahren. Es wurden demnach nicht Kinder mit gesichertem Asthma mit Kindern ohne Asthma verglichen, sondern 2 Gruppen hinsichtlich des Vorliegens der positiven Diagnose einer bronchialen Obstruktion gebildet. Daher wird die Studie im

vorliegenden Bericht als Kohortenstudie eingestuft. Die zugrunde liegende Geburtskohorte aus der Region Oslo bestand aus 3754 Kindern. Ziel der Studie war es, zu evaluieren, ob der Schweregrad einer bronchialen Obstruktion ein Prädiktor für ein späteres chronisches Asthma ist. In die Studie DEVULAPALLI 2008 wurden 612 Kinder (je 306 rBO+ bzw. rBO-) aus dieser Population eingeschlossen. Als rBO+ wurden die Kinder definiert, die bis zum 2. Geburtstag mindestens 2 Episoden oder eine mindestens 4 Wochen andauernde Episode einer bronchialen Obstruktion hatten. Als rBO- wurde immer das Kind ohne bronchiale Obstruktion herangezogen, dessen Geburtstag am nächsten zu dem des jeweiligen exponierten Kindes lag. 516 Kinder (265 rBO+ und 251 rBO-) nahmen an der Untersuchung im Alter von 2 Jahren teil, 459 (239 rBO+ und 220 rBO-) an der Untersuchung im Alter von 10 Jahren. Ziel der Studie war zu überprüfen, ob der Schweregrad einer bronchialen Obstruktion im Alter von 2 Jahren ein Prädiktor für ein persistierendes Asthma im Alter von 10 Jahren darstellt. Als Indextest diente ein Score zur Bestimmung des Asthma-Schweregrades, bestehend aus klinischen anamnestischen Kriterien der bronchialen Obstruktion für die Zeit zwischen der Geburt und dem 2. Geburtstag. Diese Kriterien waren: Häufigkeit der Episoden, Anzahl der Monate mit persistierender bronchialer Obstruktion und Anzahl der Krankenhausaufnahmen. Der Score konnte Werte zwischen 0 und 12 annehmen. Als Referenztest diente die Untersuchung der Kinder und Befragung der Eltern im Alter von 10 Jahren. Im Elternfragebogen wurden asthmaspezifische Symptome sowie das Asthmanagement erhoben. Weiterhin wurden Lungenfunktionsprüfungen (Fluss-Volumen-Kurven, Provokationstestung) sowie ein Skin-Prick-Test durchgeführt. Die Gruppen wurden zum Zeitpunkt des Studienbeginns als vergleichbar in Bezug auf demografische Daten und elterliche Atopie beschrieben.

Tabelle 8: Studiencharakteristika eingeschlossener Studien – Kohortenstudien

Studie	Land	Setting	Gruppen	Testverfahren	Referenzverfahren	definierter Cut-off-Wert
Kategorie A						
Castro-Rodriguez (2000)	USA	Geburtskohorte Teil der TCRS ^a	1	<p>A) Stringent Index</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mindestens 3-maliges Giemen in den ersten 3 Lebensjahren ▪ 1 Major^b-oder 2 Minor^c-Kriterien <p>B) Loose Index</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mindestens einmaliges Giemen in den ersten 3 Lebensjahren ▪ 1 Major^a- oder 2 Minor^b-Kriterien <p>Beide Indizes über Elternfragebogen im Alter von 2 und 3 Jahren ermittelt</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elternangabe „aktives Asthma“ im Alter von: 6 Jahren 8 Jahren 11 Jahren 13 Jahren ▪ Arzt diagnose „Asthma“ mit mindestens einer Episode während des vergangenen Jahres <p>oder</p> <p>mindestens 3 Episoden Giemen während des vergangenen Jahres (unabhängig von einer Arzt diagnose „Asthma“)</p>	-
Dodge (1996)	USA	Stichprobe von Haushalten (nicht mexikanisch-amerikanisch) Teil der TESOLD	1	<p>Respiratorische Symptome (Husten, Giemen, Erkältungskrankheiten, SOBWZ)</p> <p>A) im Alter von 1–2 Jahren B) im Alter von 3–4 Jahren</p> <p>Online-Befragung der Eltern</p>	<p>Elternangabe: Arzt diagnose „Asthma“ im Alter von:</p> <p>3–11 Jahren 5–11 Jahren</p>	-

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studiencharakteristika eingeschlossener Studien – Kohortenstudien

Studie	Land	Setting	Gruppen	Testverfahren	Referenzverfahren	definierter Cut-off-Wert
Kategorie A						
Eysink (2005)	Niederlande	Patienten aus allgemeinmedizinischen Praxen	1	Prognostischer Index aus logistischem Regressionsmodell erhoben im Alter von 1–4 Jahren <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamt-IgE, allergenspezifisches IgE ▪ Elternfragebogen zu asthmatypischen Symptomen und Risikofaktoren ▪ Retrospektive Erhebung des Symptoms „Giemen“ aus den Krankenakten 	Im Alter von 6 Jahren <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erhebung asthmatypischer Symptome und spezifischer Medikation anhand der Krankenakten ▪ Spirometrie mit Provokationstest ▪ Gesamt-IgE, allergenspezifisches IgE ▪ Elternfragebogen zu Asthmasymptomen und Allergien Diagnose „Asthma“: Kombination aus typischen Symptomen und spezifischer Medikation (Krankenakten) sowie pathologische Lungenfunktion	-
Wever-Hess (1999)	Niederlande	Patienten der Ambulanz eines Kinderkrankenhauses	2 Altersgruppen: 0–1 Jahr ^c , 2–4 Jahre	Prognostischer Index aus logistischem Regressionsmodell Initiale Diagnose im Alter von 0–4 Jahren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese mittels Fragebogen (Symptome, Alter bei Beginn der Symptome, Triggerfaktoren, aktuelle Eigenanamnese inkl. HNO-Erkrankungen, Familienanamnese) ▪ Körperliche Untersuchung ▪ Gesamt-IgE allergenspezifisches IgE 	Arzt diagnose „Asthma“ basierend auf Leitlinienempfehlungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidivierende Symptome ▪ Notwendigkeit und Ansprechen einer Behandlung Die Erhebung erfolgte anhand der Krankenakten.	-

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studiencharakteristika eingeschlossener Studien –Kohortenstudien

Studie	Land	Setting	Gruppen	Testverfahren	Referenzverfahren	definierter Cut-off-Wert
Kategorie B						
Devulapalli (2008)	Norwegen	Teil der ECA-Studie (Geburtskohorte)	rezidivierende bronchiale Obstruktion (rBO+) n = 306 keine bronchiale Obstruktion (rBO-) n = 306	Severity Score bestehend aus klinisch anamnestischen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Episoden Anzahl der Monate mit persistierender bronchialer Obstruktion Anzahl der Krankenhausaufnahmen wegen BO Alle Angaben beruhen auf einem Elterninterview	Bestehendes Asthma im Alter von 10 Jahren: <ul style="list-style-type: none"> Asthmastypische Symptome (Dyspnoe, Brustenge, Giemen) von 0-3 Jahren und/oder von 4-10 Jahren Ärztliche Diagnose eines Asthma Bedarf an Asthmamedikamenten von 0-3 Jahren und/oder von 4-10 Jahren Aktives Asthma muss darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> Asthmastypische Symptome (Dyspnoe, Brustenge, Giemen) Bedarf an Asthmamedikamenten in der letzten 12 Monaten Positiver Provokationstest (Belastung) Alle Angaben (ausgenommen Provokationstest) beruhen auf einem Elterninterview	Gütekriterien und prädiktive Werte für jeden möglichen Score-Wert berechnet. Kein definitiver Wert festgelegt. Ein Cut-off-Wert von > 5 wird zum Vergleich mit dem an dem Studienkollektiv angewendeten Index nach CASTRO-RODRIGUEZ 2000 herangezogen.
Abkürzungen:						
ECA		Environment and Childhood Asthma				
TCRS:		Tucson Children's Respiratory Study				
TESOLD:		Tucson Epidemiologic Study of Obstructive Lung Disease				
SOBWZ:		shortness of breath with wheeze				
a: Majorkriterien: ärztliche Diagnose Asthma bei einem Elternteil, ärztliche Diagnose „atopisches Ekzem“						
b: Minorkriterien: ärztliche Diagnose einer allergischen Rhinitis, Giemen ohne Erkältung, Eosinophilie						
c: Altersgruppe für diesen Bericht nicht relevant, daher hier nicht berichtet						

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – Kohortenstudien

Studie	Auswertungs-zeitpunkte bzw. -gruppen ^a	Alter ^{Einschluss} (Jahre) ^b	Verteilung Geschlecht ^{Einschluss}	Alter ^{Auswertung} (Jahre) ^b	Verteilung Geschlecht ^{Auswertung}	Nachbeobach-tungszeitraum (Jahre) ^b	Selektionskriterien:		Risikofaktoren	
							Einschluss-kriterien	Ausschluss-kriterien		
Kategorie A										
Castro-Rodriguez (2000)	„year 6 survey“	Erstbefragung im Alter von 2 und 3 Jahren ^c	Nicht berichtet	6,3 (0,9)	Nicht berichtet	Bis zur letzten Erhebung („year 13 survey“)	Gesunde Säuglinge	Nicht berichtet	Arzt diagnose „Asthma“ bei einem Elternteil n = 1094	
	„year 8 survey“			8,6 (0,7)					Arzt diagnose „atopisches Ekzem“ n = 1071	
	„year 11 survey“			10,9 (0,6)					Arzt diagnose „allergische Rhinitis“ n = 1066	
	„year 13 survey“			13,5 (0,6)					Giemen ohne Infekt n = 1079 Eosinophilie n = 912	
Dodge (1996)	6–11 Monate ^d (n = 142)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet	8,1 (2,6)	Zufallsauswahl aus einer bestehenden Kohorte (TESOLD)	Nicht berichtet	Nicht berichtet	
	1–2 Jahre ^d (n = 394)									7,6 (1,9)
	3–4 Jahre ^d (n = 381)									6,3 (1,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – Kohortenstudien

Studie	Auswertungs-zeitpunkte bzw. -gruppen ^a	Alter _{Einschluss} (Jahre) ^b	Verteilung Geschlecht _{Einschluss}	Alter _{Auswertung} (Jahre) ^b	Verteilung Geschlecht _{Auswertung} ^g	Nachbeobachtungszeitraum (Jahre) ^b	Selektionskriterien:		Risikofaktoren
							Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
Kategorie A									
Eysink (2005)		1 (n = 24)							
		2 (n = 46)							
		3 (n = 35)	Nicht berichtet	6 Jahre ^e	Nicht berichtet		Husten in den letzten 5 Tagen	Nicht berichtet	Nicht berichtet
		4 (n = 18)							
Wever-Hess (1999)		3,1 (0,7)	80 w/ 108 m	5,1 Jahre*	80 w/ 108 m	2 Jahre	Kinder im Alter von 0–4 Jahren mit asthmaverdächtigen Symptomen	Asthatypische Symptome anderer Genese (z. B. RSV-Bronchiolitis ^f , CF, GERD)	Asthma bei Eltern n = 109 Mütterliches Rauchen n = 89 Rauchen im Haushalt n = 129 Haustiere n = 88

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation – Kohortenstudien

Studie	Auswertungs-zeitpunkte bzw. -gruppen ^a	Alter ^{Einschluss} (Jahre) ^b	Verteilung Geschlecht ^{Einschluss}	Alter ^{Auswertung} (Jahre) ^b	Verteilung Geschlecht ^{Auswertung}	Nachbeobachtungszeitraum (Jahre) ^b	Selektionskriterien:		Risikofaktoren
							Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	
Kategorie B									
Devulapalli (2008)	Rezidivierende bronchiale Obstruktion (rBO+)	Indextest 2,2 (0,2) ^c		10,3 (0,7)	93 / 140		Rezidivierende bronchiale Obstruktion (≥ 2 Episoden bis zum 2. Geburtstag) oder persistierende bronchiale Obstruktion (≥ 4 Wochen bis zum 2. Geburtstag)		Elterliche Atopie ^g : n = 193
			Nicht berichtet						Atopische Dermatitis ^g : n = 148
	Keine bronchiale Obstruktion (rBO-)	Indextest 2,3 (0,3) ^c		10,3 (0,8)	114 / 102		Keine bronchiale Obstruktion bis zum 2. Geburtstag Das Kind, dessen Geburtstag am nächsten an einem identifizierten Kind mit bronchialer Obstruktion (rBO+) liegt.		Positiver Skin-Prick-Test ^g : n = 22
Abkürzungen:	w:	weiblich				RSV	Respiratorisches Synzytialvirus		
	m:	männlich				CF:	Mukoviszidose		
	TESOLD:	Tucson Epidemiologic Study of Obstructive Lung Disease				GERD	Gastroösophagealer Reflux		
*:	eigene Berechnung				e:	keine genaueren Angaben			
a:	wenn mehr als ein Zeitpunkt bzw. mehr als eine Gruppe				f:	Wenn die Symptomatik nach 6 Wochen persistierte bzw. erneut auftrat, wurden die Patienten in die Studie eingeschlossen			
b:	angegeben sind Altersgruppen bzw. Mittelwert des Alters und Standardabweichung				g:	erhoben im Alter von 2 Jahren			
c:	Einschluss bei Geburt								
d:	Einschluss vor dem 6 Lebensjahr; davon ca. 75 % vor dem 3. Lebensjahr; es erfolgte eine Zuordnung zu mehreren Altersgruppen anhand Beobachtungszeitraum und Zeitpunkt des Fragebogens								

Tabelle 10: Auswertung und Patientenfluss – Kohortenstudien

Studie	Auswertungszeitpunkte bzw. -gruppen ^a	analysierte Störgrößen	N _{Screening}	N _{Einschluss}	N _{Ausgewertet}	N _{Ausschluss}	Lost to follow-up	fehlende Werte
Kategorie A								
				Index	Index			Index
Castro-Rodriguez 2000	„year 6 survey“	keine	1246	Stringent: 1002 Loose: 986	Stringent: 937 ^b	nicht berichtet	nicht berichtet	Stringent: 58 ^b
					Loose: 921 ^b			Loose: 8 ^b
	„year 8 survey“				Stringent: 775 ^b			Stringent: 212 ^b
					Loose: 776 ^b			Loose: 206 ^b
„year 11 survey“	Stringent: 875 ^b	Stringent: 121 ^b						
	Loose: 861 ^b	Loose: 119 ^b						
„year 13 survey“	Stringent: 653 ^b	Stringent: 338 ^b						
	Loose: 644 ^b	Loose: 331 ^b						
Dodge 1996		keine	Zufallsstichprobe aus bestehender Kohorte	786	273		nur Patienten in Analyse eingeschlossen, für die alle Daten vorlagen	

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Auswertung und Patientenfluss – Kohortenstudien

Studie	Auswertungszeitpunkte bzw. -gruppen ^a	analysierte Störgrößen	N _{Screening}	N _{Einschluss}	N _{Ausgewertet}	N _{Ausschluss}	Lost to follow-up	fehlende Werte
Kategorie A								
Eysink 2005		keine	752	83 IgE positiv 96 IgE negativ ^c	Erhebung im Alter von 6 Jahren: gesamt: 156 60 IgEpositiv 96 IgEnegativ ^c davon mit Lungenfunktion ^d : 112	deskriptiv: 156 mit „Wheezing“-Status: 150 Lungenfunktion ^c : 72	Nicht berichtet	23 IgE-positive Kinder 16 IgE-negative Kinder ^d 6 fehlende Angaben zum „Wheezing“-Status
Wever-Hess 1999	Gruppe 0–1 Jahr ^e Gruppe 2–4 Jahre ^e	keine	nicht berichtet	231 188 ^c	Index A: 231 Index B: 209 Index A: 188 ^c Index B: 182 ^c		nicht berichtet	22 (fehlende Laborwerte) 6 ^c (fehlende Laborwerte)

Fortsetzung

Tabelle 10 (Fortsetzung): Auswertung und Patientenfluss – Kohortenstudien

Studie	Auswertungszeitpunkte bzw. -gruppen	analysierte Störgrößen	N _{Screening}	N _{Einschluss}	N _{Ausgewertet}	N _{Ausschluss}	Lost to follow-up	fehlende Werte
Kategorie B								
Devulapalli (2008)	rezidivierende bronchiale Obstruktion (rBO+)	Geschlecht, elterliche Atopie, atopische Dermatitis, Ergebnis des Skin-Prick-Tests	306	265	233	6		keine Angaben zu „Lost-to-follow-up-Patienten“ Angaben unvollständig; nicht näher beschrieben
	keine bronchiale Obstruktion (rBO-)	(erhoben im Alter von 2 Jahren)	306	251	216	4		
a:	wenn mehr als ein Zeitpunkt bzw. mehr als eine Gruppe							
b:	Aus Tabelle 2 und den Tabellen 5 und 6 der Publikation ergibt sich eine Differenz in der Anzahl der eingeschlossenen Fragebögen. Die Autorenanfrage konnte diesen unklaren Aspekt nicht klären.							
c:	In der Gruppe der IgE-negativen Kinder wurden die Patienten (n = 16) ersetzt, die im Laufe der Studie ausgeschieden sind (Lost to follow-up).							
d:	Lungenfunktionsprüfung wurde nur dann durchgeführt, wenn die Patienten Symptome hatten und / oder ein Asthmamedikament einnahmen							
e:	In diesem Bericht werden im Folgenden nur die Ergebnisse der relevanten Altersgruppe (hier: 2–4 Jahre) beschrieben							

5.2.3 Studien- und Publikationsqualität

Tabelle 11 und Tabelle 12 enthalten jeweils eine Übersicht über die methodische Bewertung der Studien. Es erfolgt zusätzlich eine Beschreibung wesentlicher Aspekte der einzelnen Studien. Die Beschreibung erfolgt nach Studientyp sortiert.

Diagnosestudien

Kategorie A

McKenzie 2000

Für die Studie MCKENZIE 2000 mussten leichte Mängel hinsichtlich der methodischen Qualität notiert werden. Es ist keine Fallzahlberechnung berichtet. Von 63 rekrutierten Patienten der Kontrollgruppe wurden nur 48 mit dem Indextest untersucht, die Eltern der anderen 15 Kinder willigten nicht in die Untersuchung ein. Auch die Angaben zum Patientenfluss konnten nachvollzogen werden. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse (Generalisierbarkeit) gab es im Rahmen der Möglichkeiten einer Phase-2-Studie keine Einschränkungen. Für wesentliche Merkmale (Alter, Geschlecht, Körpergröße) lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Sowohl die Fälle als auch die Kontrollen wurden in städtischen Krankenhäusern rekrutiert. Es konnte auf eine verblindete Erhebung des Referenztests geschlossen werden. Dem Bericht konnten weder Angaben zur Beobachter- noch zur Gerätevariabilität (Reproduzierbarkeit) entnommen werden. Die statistischen Auswertungen wurden zwar adäquat durchgeführt, die Darstellung der Ergebnisse musste jedoch als mangelhaft eingestuft werden. So wurden die Angaben zur Sensitivität und Spezifität aus Abbildung 3 der Publikation (ROC-Kurve) unter der Annahme abgelesen, dass es sich um den Vergleich „Wheezer“ versus Kontrollen handelt. Die Vierfeldertafel wurde dieser Annahme entsprechend generiert.

Kategorie B

Avital 2001

Die Studie AVITAL 2001 wurde als mit groben Mängeln behaftet eingestuft. Die Bewertung der methodischen Qualität der Studie von Avital et al. wurde durch die mangelhafte Berichtsqualität erschwert, d. h. Einschätzungen zu wichtigen Aspekten der Durchführung beziehungsweise Auswertung (Vergleichbarkeit der Gruppen, Rekrutierung) blieben ungeklärt, da die Publikation keine Informationen hierüber enthielt. Eine Fallzahlkalkulation a priori wurde nicht vorgenommen und die Stichprobenumfänge der einzelnen Gruppen sind klein (36 Fälle vs. 20 Kontrollen bzw. 36 Fälle vs. 15 Kontrollen). Angaben zum Selektionsprozess fehlten ebenso wie ausreichende Informationen zur Vergleichbarkeit der Gruppen. Hinsichtlich des Alters bestanden laut Publikation keine signifikanten Unterschiede, jedoch waren die gesunden Kinder älter als die Kinder der 3 Fallgruppen. In Bezug auf das

Indexverfahren ist keine verblindete Erhebung gegeben, da die gesunden Kinder in einem anderen Setting (Kindergarten) untersucht wurden als die Fallgruppen (Klinik). Die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte ohne Kenntnis des Ergebnisses des Indextests; hier kann von einer unabhängigen Erhebung ausgegangen werden. Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist, dass die gesunden Kinder nicht den vollständigen Referenztest erhielten, es wurde keine AMP-Provokationstestung durchgeführt. Bezüglich der Reproduzierbarkeit des Verfahrens ist der mittlere empirische Variationskoeffizient aus je 2 Messungen für die 3 Fallgruppen angegeben. Dieser war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die diagnostischen Gütekriterien wurden nach Extraktion der notwendigen Daten selbstständig generiert.

Tabelle 11: Studien- und Publikationsqualität – Diagnosestudien Phase 2

Studie	Fallzahl- kalkulation	Verblindung		Vergleichbarkeit der Gruppen	Generali- sierbarkeit	Reproduzierbarkeit		Statistische Auswertung	Berichts- qualität	Qualitätsstufe
		a	b			Beobachter- variabilität	Geräte- variabilität			
Kategorie A										
McKenzie (2000)	Nicht berichtet	Ja	Unklar	Alter, Geschlecht und Körpergröße vergleichbar Keine weiteren Angaben	Ja	Unklar	Ja	Adäquat	Mangelhaft	Leichte Mängel
Kategorie B										
Avital (2001)	Nicht berichtet	Ja	Nein	Alter vergleichbar Keine weiteren Angaben	Eingeschränkt	Unklar	Ja	Adäquat	Mangelhaft	Grobe Mängel
Erläuterungen:	Verblindung	a) Bei der Diagnosesicherung sind keine Informationen über das Testergebnis eingeflossen. b) Zur Beurteilung des Testergebnisses stehen keine Informationen über den tatsächlichen Krankheitsstatus zur Verfügung.								
	Generalisierbarkeit	Repräsentative Stichprobe (breites Spektrum) zur Generalisierung der Ergebnisse?								
	Reproduzierbarkeit	Sind die Ergebnisse wiederholbar?								
	Berichtsqualität	Bei häufiger Nennung der Kategorie „unklar“ im QUADAS-Instrument ist auf die mangelhafte Berichtsqualität (nicht aber auf die methodische Durchführung) zu schließen.								

Kohortenstudien

4 Kohortenstudien wurden der Kategorie A zugeordnet, eine Studie der Kategorie B.

Kategorie A

Castro-Rodriguez 2000

In der Studie CASTRO-RODRIGUEZ 2000 wurden Daten einer großen Kohorte genutzt, sodass die Stichprobengröße entsprechend hoch war. Die Daten wurden für die 4 Erhebungszeitpunkte getrennt ausgewertet. Die Entwicklung der Indizes ist ausführlich beschrieben und nachvollziehbar. Mängel lagen in der unzureichenden Beschreibung des Probandenflusses innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes; die berichteten Daten hierzu wiesen Inkonsistenzen auf, die durch eine Anfrage an die Autorengruppe nicht komplett geklärt werden konnten. Ob die Zielgrößenerhebung verblindet vorgenommen wurde, bleibt unklar. Ein weiterer zur Abwertung führender Punkt ist, dass als Referenztest ausschließlich Elternangaben herangezogen wurden. Die Arbeit wurde insgesamt als mit „groben Mängeln“ behaftet bewertet.

Dodge 1996

In der Studie DODGE 1996 fehlten wichtige Informationen zur Bewertung der methodischen Qualität (Verblindung, Selektionskriterien, Risikofaktoren, Kontrolle von Störvariablen). Eine hinreichende Stichprobenbeschreibung fehlte ebenfalls. Bezüglich der späteren Diagnostik im Alter von 5 bis 11 Jahren fehlten detaillierte Angaben: es bleibt unklar anhand welcher konkreten Kriterien eine positive Diagnose gesichert wurde. Aus der Beschreibung der Studie geht lediglich hervor, dass eine Elternbefragung durchgeführt wurde, in der ärztlich gestellte Diagnosen abgefragt wurden. Die Angaben für die Erstellung einer Vierfeldertafel wurden aus der Publikation generiert, um anschließend die Gütekriterien berechnen zu können. Da in der Publikation nur die Probanden berücksichtigt wurden, zu denen Auswertungen für alle Messzeitpunkte vorlagen, reduzierte sich der Gesamtstichprobenumfang um fast 2 Drittel auf 273. Entsprechende Fallzahlkalkulationen beziehungsweise Poweranalysen wurden nicht berichtet. Insgesamt wurde die Studie daher mit „groben Mängeln“ bewertet.

Eysink 2005

In der Studie EYSINK 2005 werden 2 Risikoscoremodelle überprüft. Die Entwicklung des Scores erfolgte mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse. Es wurden zusätzlich Clustereffekte berücksichtigt. Es wurde kein optimaler Trennwert beschrieben; dieser muss aus der ROC abgeleitet werden. Die Transparenz des Probandenflusses war gegeben. Die Darstellung der Ausschlusskriterien sowie Angaben zur Verblindung der Erhebung fehlten. Die Kriterien für die spätere Diagnosesicherung wurden ausreichend beschrieben. Die Studie wurde insgesamt mit „leichten Mängeln“ bewertet.

Wever-Hess 1999

Auch die Studie WEVER-HESS 1999 überprüfte 2 Indizes, deren Entwicklung gut beschrieben wurde. Die spätere Diagnosestellung nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren in den beteiligten Arztpraxen wird als leitliniengerecht beschrieben. Der Publikation waren Informationen zu den Selektionskriterien und bestehenden Risikofaktoren zu entnehmen. Für potenzielle Störvariablen wurde nicht kontrolliert. Angaben zur Verblindung fehlten. Die Auswertungen wurden altersspezifisch vorgenommen und in entsprechenden Abbildungen dokumentiert. Die relevanten Daten für die in diesem Bericht interessierende Altersgruppe wurden einer Abbildung entnommen. Die biometrische Qualität dieser Studie wurde insgesamt mit „leichten Mängeln“ eingestuft.

Kategorie B*Devulapalli 2008*

Die Studie DEVULAPALLI 2008 wurde als mit „groben methodischen Mängeln“ behaftet eingestuft. Es wurde keine Fallzahlberechnung berichtet, allerdings liegt mit je 306 Kindern der Gruppen rBO+ und rBO- eine große Stichprobe vor. Von den 612 eingeschlossenen Patienten konnten am Ende der Studie 449 ausgewertet werden. Zum Zeitpunkt des Indextestes war der Asthmastatus im Alter von 10 Jahren noch nicht bekannt, daher ist hier die Verblindung gewährleistet. Ob das Ergebnis des Indextestes (Scorewert) zum Zeitpunkt der Feststellung des Asthmastatus bekannt war, ist nicht beschrieben, daher ist diesbezüglich die Verblindung unklar. Zwischen dem Methoden- und dem Ergebnisteil der Publikation sind diskrepante Angaben in Bezug auf die adjustierenden Faktoren auszumachen. In der Darstellung der Ergebnisse fehlen wichtige Informationen, so mussten beispielsweise die Werte für die Vierfeldertafel selbst generiert werden. Sowohl Index- als auch Referenztest basieren größtenteils auf Elternangaben. Für die Diagnose eines aktiven Asthmas wurden neben Elternangaben ggf. auch die Ergebnisse eines Belastungstests herangezogen. Insgesamt können die genannten Aspekte die Ergebnisse der Studie erheblich verzerren, sodass die Studie mit „groben Mängeln“ eingestuft wurde.

Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität – Kohortenstudien

Studie	Transparenz des Probandenflusses	Verblindung der Zielgrößen-erhebung	Basis des Indextests	Referenztest (spätere Asthmadiagnose)	Statistisches Verfahren zur Generierung des Indextests	Modellierung ^a : Modellgüte / Clustergüte / Validierung	Berichtsqualität	Qualitätsstufe
Kategorie A								
Castro-Rodriguez (2000)	Nein	Unklar	Elternfragebogen	Elternangaben zur Arzt diagnose „Asthma“	univariate Analysen	n. a. / n. a. / -	Mangelhaft	Grobe Mängel
Dodge (1996)	Nein	Unklar	Elternfragebogen	Elternangaben zur Arzt diagnose „Asthma“	multifaktorielle logistische Regression	n. a. / n. a. / -	Mangelhaft	Grobe Mängel
Eysink (2005)	Ja	Unklar	Elternfragebogen und Labor-untersuchung	Auswertung von Krankenakten Lungenfunktions- prüfung Laboruntersuchung Elternfragebogen	multifaktorielle logistische Regression	+ / + / -	Mangelhaft	Leichte Mängel
Wever-Hess (1999)	Ja	Unklar	Elternfragebogen körperliche Untersuchung Laborunter-suchung	Auswertung von Krankenakten ggf. zusätzliche Informationen von den Eltern	multifaktorielle logistische Regression	- / - / -	Mangelhaft	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität – Kohortenstudien

Studie	Transparenz des Probandenflusses	Verblindung der Zielgrößen-erhebung	Basis des Indextests	Referenztest (spätere Asthmadiagnose)	Statistisches Verfahren zur Generierung des Indextests	Modellierung ^a : Modellgüte / Clustergüte / Validierung	Berichtsqualität	Qualitätsstufe
Kategorie B								
Devulapalli (2008)	Nein	Unklar	Elterninterview	Elterninterview und Provokationstest	multifaktorielle logistische Regression	+ / n. a. / -	Mangelhaft	Grobe Mängel
Abkürzungen: n. a.: nicht anwendbar								
a: Qualitätskriterien der Modellierung: Angaben zur Modellgüte / Berücksichtigung von Clustereffekten / Validierung an unabhängigen Daten								

5.2.4 Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

5.2.4.1 Direkte Evidenz

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die direkt den (patientenrelevanten) Nutzen einer diagnostischen Maßnahme überprüft hat.

5.2.4.2 „Linked evidence“

Um ggf. indirekte Schlussfolgerungen zum (patientenrelevanten) Nutzen der untersuchten diagnostischen Verfahren ableiten zu können, wurde wie in Abschnitt 4.2. beschrieben, versucht, Diagnose und Therapiestudien zu der relevanten Fragestellung zu verknüpfen. Eine detaillierte Beschreibung und Bewertung der Diagnosestudien sowie der diagnostischen Kohortenstudien ist in den vorangegangenen Abschnitten erfolgt.

Referenzstandard

In den Diagnosestudien wurde, wie bereits dargestellt, kein einheitlicher etablierter Referenzstandard verwendet. Das macht eine Verlinkung mit den Therapiestudien im eigentlichen Sinne der „Linked evidence“ unmöglich. Außerdem handelt es sich bei den Diagnosestudien größtenteils um Kohortenstudien, bei denen der Referenztest u. a. den Zeitverlauf beinhaltet bzw. diagnostische Maßnahmen, die zu einem früheren Zeitpunkt aufgrund des Alters der Patienten nicht durchführbar wären (z. B. Spirometrie). Diese Studien sind grundsätzlich schwierig bzw. in den meisten Fällen gar nicht im eigentlichen Sinne der „Linked evidence“ auszuwerten, da der Zeitverlauf in der Regel kein Einschlusskriterium der Therapiestudien ist.

Daher wird das in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Verfahren der Verknüpfung über den Indextest zur Anwendung kommen.

Therapiestudien

Die wesentlichen Merkmale der Studiendesigns, der Studienpopulationen sowie der getesteten diagnostischen Verfahren und Interventionen sind im Abschlussbericht V06-02B detailliert aufgeführt. Dies gilt ebenfalls für die ausführliche Darstellung der Bewertung der Studien- und Publikationsqualität. Die für die Bewertung im Sinne der „Linked evidence“ notwendigen Studiendetails werden im vorliegenden Bericht zusammengefasst dargestellt.

In die Auswertung wurden zunächst alle Therapiestudien unabhängig von der Eingruppierung in die Kategorie A, B oder C einbezogen.

5.2.4.3 Angaben zur Diagnosestellung

Im ersten Schritt wurde überprüft, ob die in den Therapiestudien beschriebenen Einschlusskriterien in Bezug auf die Asthmad Diagnose ausreichend beschrieben waren. Es musste gewährleistet sein, dass Asthmasymptome definiert und somit auswertbar waren.

In 6 der 20 Therapiestudien wurden die asthmaspezifischen Einschlusskriterien ausführlich beschrieben, sodass eine Beurteilung der Verfahren grundsätzlich möglich war. Es handelt sich um die Studien: BISGAARD 1999 und BISGAARD 2005, GUILBERT 2006, HEDEROS 2005, KNORR 2001 und WILSON 1996 [35,46,47,52,56,63]. Die Informationen in den verbleibenden 14 Studien reichten nicht aus, um das Verfahren sicher beschreiben zu können. Bei 11 ausgeschlossenen Studien fehlten präzise Angaben zur Diagnosestellung des Asthma bronchiale. Bei 5 Studien diente nicht die Diagnose eines Asthma bronchiale als Einschlusskriterium, sondern eine rezidivierende Bronchialsymptomatik, z. B. Giemen. Da keine Unterscheidung bezüglich der zugrunde liegenden Ursache des Giemens gemacht wurde, konnten diese Studien nicht in die Bewertung einfließen. Die beschriebenen Diagnosekriterien sowie die Gründe für den Nichteinschluss in den vorliegenden Bericht sind in Tabelle 13 dargestellt.

Es handelt sich bei den 6 Therapiestudien, die den Studienpool für den vorliegenden Bericht bilden, um 3 Studien der Kategorie A und 3 Studien der Kategorie C.

Tabelle 13: Pool der Therapiestudien

Studie	Asthaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren	Diagnosestellung des Asthas ausreichend beschrieben	Diagnostisches Verfahren in Diagnose- / Kohortenstudie überprüft (vgl. V06-02C – Teil 1)
Bisgaard 2005	Intermittierende, ärztlich diagnostizierte Asthasymptome nach Infekt der oberen Luftwege: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 3 Episoden für mindestens 3 Tage, in den vergangenen 12 Monaten davon 1 Episode in den letzten 6 Monaten ▪ Notwendigkeit der Behandlung mit einem Beta-2-Mimetikum Symptome: Husten, Giemen, Kurzatmigkeit	ja	nein
Bisgaard 1999	Rezidivierendes Giemen bzw. Asthasymptome <ul style="list-style-type: none"> ▪ an mindestens 1 der letzten 7 Tage der Run-in-Periode (14 Tage), separiert für Tages- und Nachtzeit ▪ oder: Notwendigkeit der Behandlung mit einem Beta-2-Mimetikum (Salbutamol) Symptome: Husten, Giemen, Kurzatmigkeit	ja	nein
Guilbert 2006	Positiver „asthma predictive index“ (API) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methodenbeschreibung: 4 oder mehr Episoden eines Giemens, davon mindestens 1 arzt-diagnostiziert^a (Designpaper: mehr als 3 Exazerbationen eines Giemens [$> 24h$] während der letzten 12 Monate, davon mindestens eine arzt-diagnostiziert und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 Hauptkriterium (elterliches Asthma oder arzt-diagnostiziertes Ekzem [atopische Dermatitis] oder Sensibilisierung gegenüber mindestens einem Aeroallergen) oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 2 Nebenkriterien (Sensibilisierung gegenüber Milch, Ei oder Erdnuss; oder Eosinophilie $\geq 4\%$ oder Giemen ohne Erkältungskrankheit) 	ja	modifizierter „asthma predictive index“ (API) Original: Castro-Rodriguez et al. [40]

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Pool der Therapiestudien

Studie	Asthmaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren	Diagnosesstellung des Asthmas ausreichend beschrieben	Diagnostisches Verfahren in Diagnose- / Kohortenstudie überprüft (vgl. V06-02C –Teil 1)
Hederos 2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 3 Wheezing-Episoden bis zum 2. Lebensjahr oder: ▪ die erste Wheezing-Episode ab dem Alter von 2 Jahren oder: ▪ eine erste Wheezing-Episode bei Vorliegen einer anderen atopischen Erkrankung und ▪ „wheezing“ ohne Symptome einer Infektion der unteren Atemwege oder ▪ nachgewiesene Allergie oder ▪ familiäre Veranlagung für eine Atopie 	ja	nein
Knorr 2001	<p>Ärztliche Diagnose eines Asthma anhand folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 3 Wheezing-Episoden im vergangenen Jahr ▪ Symptome: Husten, Giemen und Atemnot (nicht darauf beschränkt) <p>Zusätzlich dazu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthma-Symptomscore von ≥ 1 (von möglichen 24) an mindestens 8 Tagen der 14-tägigen Placebophase ▪ Bedarf an Notwendigkeit der Behandlung mit einem Beta-2-Mimetikum an mindestens 8 Tagen der 14-tägigen Placebophase 	ja	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Pool der Therapiestudien

Studie	Asthaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren	Diagnosesstellung des Asthas ausreichend beschrieben	Diagnostisches Verfahren in Diagnose- / Kohortenstudie überprüft (vgl. V06-02C –Teil 1)
Wilson	1996 Obstruktionen der Atemwege, reversibel nach Bronchodilatator-Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ (mindestens 3 (bei Kindern unter 2 Jahren 2) Arztbesuche wegen Asthma, Giemen, Husten, ROAD (reversible obstructive airway disease) oder RAD (reactive airway disease) oder ▪ 1 erforderliche Notfallbehandlung^b oder ▪ 1 Krankenhausaufenthalt^b und ▪ Behandlung mit Antiasthmatika 	ja	nein
Baker	1999 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Asthadiagnose nach akzeptierten Kriterien 	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt
Bisgaard	1990 Rezidivierendes Giemen	nein keine Unterscheidung bezüglich der Gründe für das Giemen vorgenommen	entfällt
Brown	2002 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arztbesuch wegen Asthma im vergangenen Jahr ▪ täglicher Bedarf an Asthamedikation 	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt
Butz	2006 Frühere Asthadiagnose mit einer festgelegten Symptomfrequenz	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Pool der Therapiestudien

Studie	Asthaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren	Diagnosesstellung des Asthas ausreichend beschrieben	Diagnostisches Verfahren in Diagnose- / Kohortenstudie überprüft (vgl. V06-02C –Teil 1)
FLTB3017	2005 Dokumentierte Anamnese eines rezidivierenden Giemens bzw. eines Asthas ▪ Asthasymptome oder Bedarf an Beta-2-Mimetika während der Placebo-Phase	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben keine Unterscheidung bezüglich der Gründe für das Giemens vorgenommen	entfällt
Gleeson	1990 Akutes Asthma ▪ Nichtansprechen auf die Gabe von 2 Dosen eines inhalativen Beta-2-Mimetikums (Salbutamol)	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt
Holzheimer	1998 Asthmatiker mit täglichem Medikamentenbedarf	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt
Kemp	1999 Klinisch diagnostiziertes Asthma ▪ Exazerbationen von Husten oder Giemen in den letzten 6 Monaten	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt
Mesters	1994 Arztdiagnose eines Asthma bronchiale	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt
Robertson	2007 Arztdiagnose eines intermittierenden Asthas ▪ beschwerdefreie Intervalle zwischen den Episoden ▪ zwischen 3 und 6 Episoden in den letzten 12 Monaten Krankenhausaufenthalt oder Notfallbehandlung und zusätzliche Hausarztbesuche erforderlich	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Pool der Therapiestudien

Studie	Asthmaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren		Diagnosesstellung des Asthmas ausreichend beschrieben	Diagnostisches Verfahren in Diagnose- / Kohortenstudie überprüft (vgl. V06-02C –Teil 1)
Schokker	2008	Rezidivierende behandlungsbedürftige Bronchialsymptomatik	nein keine Unterscheidung bezüglich der Gründe für das Giemen vorgenommen	entfällt
Stevens	2002	Erstdiagnose eines akuten schweren Asthmas oder Giemens	nein kein Diagnoseverfahren /-algorithmus beschrieben keine Unterscheidung bezüglich der Gründe für das Giemen vorgenommen	entfällt
Storr	1986	Schwere rezidivierende Episoden eines Giemens <ul style="list-style-type: none"> ▪ gutes Ansprechen auf Bronchodilatation ▪ Krankenhausbehandlung 	nein keine Unterscheidung bezüglich der Gründe für das Giemen vorgenommen	entfällt
Wasserman	2006	Zunahme der Asthmasymptome und des Medikamentenbedarfs dienen als Einschlusskriterium	nein kein Diagnoseverfahren /-algorithmus beschrieben	entfällt
a:	Der modifizierte „asthma predictive index“ (API) wird in der Designpublikation der Studie und in der Methodenbeschreibung der Ergebnispublikation unterschiedlich definiert.			
b:	kein expliziter Grund genannt			

5.2.4.4 Zusammenfassende Beschreibung der Therapiestudien

Bei den 6 Therapiestudien, die den Studienpool für die Verlinkung im Sinne der „Linked evidence“ bilden, handelt es sich um 4 Studien zu medikamentösen Interventionen (Fluticasonpropionat bzw. Montelukast) und 2 Studien zu Schulungsmaßnahmen. In den Studien BISGAARD 2005 und KNORR 2001 wurde die Studienmedikation (Montelukast) nicht entsprechend der aktuellen deutschen Zulassung verwendet. Für 2 Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch bewertet. Gründe hierfür lagen u. a. in unklaren Aspekten bezüglich des Randomisierungsverfahrens und der Datenauswertung und in der Darstellung der Ergebnisse, insbesondere zu primären Endpunkten. Für die übrigen 4 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Eine Übersicht über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials und die zur Abwertung führenden Gründe ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Die ausführliche Bewertung ist im Bericht V06-02B erfolgt.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Bewertung der Therapiestudien (V06-02B)

Studie	Kategorie	getestete Intervention	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	unklare bzw. zur Abwertung führende Aspekte:
Bisgaard 2005	A	Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	niedrig	Planung der Zwischenauswertung
Bisgaard 1999	C	inhalative Kortikosteroide (ICS)	niedrig	zum primären Endpunkt keine ausreichenden quantitativen Ergebnisdaten Randomisierungsverfahren und Concealment nicht beschrieben
Guilbert 2006	A	inhalative Kortikosteroide (ICS)	niedrig	vom Protokoll abweichende statistische Datenauswertung
Hederos 2005	C	Schulung	hoch	Randomisierungsverfahren unklar Concealment unklar ITT und Teilnahmequote unklar kein primärer Endpunkt benannt
Knorr 2001	A	Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	niedrig	Concealment unklar
Wilson 1996	C	Schulung	hoch	Rekrutierung und Randomisierungsverfahren unklar Concealment unklar ITT unklar Drop-out-Rate 16 %

5.2.5 Zusammenfassende Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Diagnosestudien

In Bezug auf die beiden Studien zur Lungenfunktionsprüfung [43,45] wurden Mängel in der Studien- bzw. Publikationsqualität der eingeschlossenen Diagnosestudien gefunden. Vor allem hinsichtlich der Berichtsqualität waren große Einschränkungen zu verzeichnen: Es fehlten Angaben zu wesentlichen Aspekten der Durchführung bzw. zur Methodik der Studien sowie zur Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. Es wurden keine Bemühungen einer doppelseitigen Verblindung von Index- und Referenzverfahren abgeleitet, sodass eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden konnte. Es wurde keine Fallzahlplanung a priori beschrieben. Die statistische Auswertung der Arbeiten wurde als adäquat eingeschätzt. In der Studie MCKENZIE 2000 lag eine repräsentative Stichprobe im Sinne eines breiten Rekrutierungsspektrums (inkl. niedergelassener Praxen) vor.

Kohortenstudien

Auch die Berichtsqualität der Kohortenstudien wurde insgesamt als mangelhaft beurteilt. In Bezug auf die Studienqualität wurden 2 Studien als mit leichten Mängeln behaftet bewertet, 3 als mit groben Mängeln behaftet. In allen Studien blieb die Verblindung der Zielgrößenerhebung unklar. Der Probandenfluss konnte in den Studien DEVULAPALLI 2008, WEVER-HESS 1999 und EYSINK 2005 nachvollzogen werden. In der Studie CASTRO-RODRIGUEZ 2000 ließen sich Inkonsistenzen hinsichtlich der berichteten Daten zum Probandenfluss feststellen, die durch eine Autorenanfrage nicht umfassend geklärt werden konnten. Für die Studie DODGE 1996 fehlte eine Beschreibung der Probanden, für die nicht zu allen Untersuchungszeitpunkten Daten vorlagen. Während bei CASTRO-RODRIGUEZ 2000 und DODGE 1996 sowohl für den Indextest als auch für den Referenztest ausschließlich Elternangaben genutzt wurden, wurde in den Publikationen WEVER-HESS 1999 und EYSINK 2005 die spätere Diagnose „Asthma“ direkt aus den Krankenakten extrahiert, sodass hier von valideren Daten ausgegangen werden kann. Keiner der getesteten Indizes wurde an einer unabhängigen Population getestet und validiert.

Therapiestudien

Von den 20 Therapiestudien, die im Projekt V06-02B als relevant identifiziert wurden, war nur in 6 Studien eine ausreichende Beschreibung der diagnostischen Einschlusskriterien gegeben. Für 2 Studien wurde ein hohes, für 4 Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt.

5.3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

5.3.1 Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte

Als Zielgrößen für die Untersuchung der vorliegenden Fragestellung galten in Bezug auf die diagnostische Güte bzw. Vorhersagefähigkeit: Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios, prädiktive Werte und Odds Ratios. Da prädiktive Werte definitionsgemäß von der Prävalenz abhängig sind, wurden Berechnungen anhand standardisierter festgelegter Prävalenzen von 5 %, 10 % und 20 % vorgenommen (siehe Abschnitt 5.3.4).

Alle Studien wurden mit unterschiedlichen Referenzverfahren durchgeführt. Daher sind die Werte zur diagnostischen Güte der einzelnen Verfahren mit einer großen Unsicherheit behaftet und nur bedingt vergleichbar. Um in die Analyse eingeschlossen zu werden, musste als Referenzverfahren ein etabliertes, den Leitlinienempfehlungen (vgl. Projekt V06-02A) entsprechendes Verfahren genutzt werden. Weiterhin mussten ausreichend Informationen vorhanden sein, um eine Vierfeldertafel generieren zu können. Für Studien, die mehrere Untersuchungstechniken evaluiert hatten, aber nicht für jede Intervention die notwendigen Daten berichtet haben, konnten nur die Auswertungen durchgeführt werden, für die alle erforderlichen Daten vorhanden waren.

5.3.2 Ergebnisse – Diagnosestudien

Zunächst werden die Ergebnisse der eingeschlossenen Diagnosestudien einzeln für jede Studie dargestellt. Detaillierte Studienergebnisse zu den Validitätskriterien und Auswertungen zu den Vorhersagewerten sind den nachfolgenden Tabellen zu entnehmen.

Kategorie A

McKenzie 2000

In der Studie MCKENZIE 2000 wurde die Reaktion auf eine Bronchodilatation (BDR-Ratio) getestet. Die Sensitivität der Methode lag bei 80,5 % und die Spezifität bei 75 % bei einem Trennwert von 1,22. Für den zweiten untersuchten Lungenfunktionsparameter (R_{int}) lag die Spezifität bei gleicher Sensitivität niedriger. Für einen Trennwert von 1,20 ergaben sich hier eine Sensitivität von 80,5 % und eine Spezifität von 54,2 %.

Kategorie B

Avital 2001

Für die Untersuchung des Entzündungsparameters eNO ergaben sich in der Studie AVITAL 2000 eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 86,7 %. Für den Vergleich zwischen asthmatischen Kindern und denjenigen mit chronischem Husten waren die Werte insgesamt etwas geringer (Sensitivität = 77,8 %, Spezifität = 75 %). Die Autoren

schlussfolgerten, dass mittels der Bestimmung des singulären Laborparameters eNO Kinder mit intermittierendem Asthma von gesunden sowie von Kindern mit chronischem Husten differenziert werden konnten.

Tabelle 15: Ergebnisse Diagnosestudien Phase 2

Studie	Gruppen / Tests	TP	FN	FP	TN	Sensitivität (95 % KI)	Spezifität (95 % KI)	LR+ (95 % KI)	DOR (95 % KI)	
Kategorie A										
McKenzie (2000)	BDR (Cut - off 1,22)	66	16	12	36	80,5 %* (70,6–87,6 %)*	75,0 %* (61,2–85,1 %)*	3,2* (1,95–5,32)*	12,4* (11,5–13,2)*	
	Rint (Cut - off 1,20)	66	16	22	26	80,5 %* (70,6–87,6 %)*	54,2 %* (40,3–67,4 %)*	1,7* (1,27–2,43)*	4,9* (4,1–5,7)*	
Kategorie B										
Avital (2001)	Asthma (mild) vs. Husten	28*	8*	5*	15*	77,8 %* (61,9–88,3 %)*	75,0 %* (53,1–88,8%)*	3,1* (1,4–6,8) *	10,5* (9,2–11,8)*	
	Asthma (mild) vs. Gesunde	32*	4*	2*	13*	88,9 %* (74,7–95,6 %)*	86,7 %* (62,1–96,3 %)*	6,7* (1,8–24,4)*	52,0* (50,18–53,82)*	
Abkürzungen:		TP:	Richtig positiv (krank + positives Testergebnis)			BDR:	Reaktion auf Bronchodilatation			
		TN:	Richtig negativ (nicht krank + negatives Testergebnis)			Rint:	Interrupter Resistance			
		FP:	Falsch positiv (nicht krank + positives Testergebnis)							
		FN:	Falsch negativ (krank + negatives Testergebnis)							
		LR+:	positives Likelihood-Ratio							
		DOR:	diagnostisches Odds-Ratio							
* eigene Berechnung										

5.3.3 Ergebnisse – Kohortenstudien

Kategorie A

Castro-Rodriguez 2000

In der Studie CASTRO-RODRIGUEZ 2000 wurden 2 Indizes (Loose bzw. Stringent Index) über eine schriftliche Befragung der Eltern entwickelt und hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte geprüft. Die einzelnen altersspezifisch ausgewerteten Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Insgesamt erwies sich der Loose Index als sensitiver als der Stringent Index (Werte für die Sensitivität von 39,3 % bis 56,6 % vs. 14,8 % bis 27,5 %), das heißt er war eher in der Lage, erkrankte Kinder richtig zu identifizieren. Im Gegensatz dazu zeigte der Stringent Index höhere Werte für die Spezifität (Werte von 96,1 % bis 97,0% vs. 79,6 % bis 82,1 %).

Dodge 1996

Auch in der Studie DODGE 1996 wurden Elternbefragungen als Grundlage der Auswertung genutzt. Erhoben wurde das Auf- beziehungsweise Eintreten respiratorischer Symptome hinsichtlich 2 altersspezifischer Kategorien (1- bis 2-Jährige und 3- bis 4-Jährige). Die spätere Diagnosestellung folgte anhand der Elternangaben über eine ärztliche Diagnose im Alter von 5 bis 11 Jahren. Die Auswertungen zeigten, dass die Erhebung spezifischer Symptome im späteren Alter der Kinder (3 bis 4 Jahre) diagnostisch wertvoller war (Sensitivität = 66,7 %, Spezifität = 76,4 %) als die im jüngeren (1 bis 2 Jahre) Lebensalter (Sensitivität = 50,0 %, Spezifität = 67,1 %). Das positive Likelihood Ratio lag für Kinder, für die spezifische Symptome im Alter zwischen 3 und 4 Jahren dokumentiert wurden, bei einem Wert von 2,82.

Eysink 2005

Den Ergebnissen der Untersuchung EYSINK 2005 zufolge erwies es sich als günstiger, den allergenspezifischen Status (IgE) im Blut mittels RAST (Radioallergosorbenttest) zu erheben und in die Diagnosestellung einzubeziehen. Während für das Modell 2 (basierend auf Alter, Anamnese und IgE-RAST) eine Sensitivität von 87,9 % ermittelt werden konnte, wurden laut Modell 1 (basierend auf Alter und Anamnese) für weniger Erkrankte die richtige (spätere) Diagnose gestellt (Sensitivität = 84,8 %). Die Werte der Spezifität lagen für Modell 2 bei 66,7 % und für Modell 1 bei 56,7 %. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Größe des Risikoscores für ein optimales Testergebnis nicht berichtet wurde und auch aus den Abbildungen nicht ableitbar war.

Wever-Hess 1999

Für die in der Publikation WEVER-HESS 1999 berichteten Indizes konnte für die Anwendung von Index A (Kurzatmigkeit, provozierende Wirkung von inhalativen Allergenen, Abwesenheit einer HNO-Erkrankung) ein Wert für die Sensitivität von 47,9 %

und für die Spezifität von 88,6 % ermittelt werden, für Index B (spezifisches IgE gegen inhalative Allergene, Gesamt-IgE, Kurzatmigkeit) ein Wert für die Sensitivität von 72,1 % und für die Spezifität von 78,6 %.

Kategorie B

Devulapalli 2008

In der Studie DEVULAPALLI 2008 wurde die Vorhersagefähigkeit eines diagnostischen Scores zum Asthmaschweregrad im Kleinkindalter (0 bis 2 Jahre) in Bezug auf späteres Asthma (10 Jahre) überprüft. Die detaillierte Auflistung der diagnostischen Gütekriterien für jeden einzelnen Scorewert ist in Tabelle 16 dargestellt. In der Studie wird kein expliziter Cut-off-Wert beschrieben, es wird jedoch für einige Berechnungen zur Vergleichbarkeit mit dem in der Studie ebenfalls am Studienkollektiv angewendeten Index von CASTRO-RODRIGUEZ 2000 ein Cut-off-Wert von > 5 angenommen. Für die einzelnen Cut-off-Werte liegen die Werte für die Sensitivität zwischen 2,1 % (Scorewert 12) und 87,6 % (Scorewert 1). Die Werte für die Spezifität liegen zwischen 58,0 % (Scorewert 12) und 99,4 % (Scorewert 11 und 12).

Tabelle 16: Ergebnisse Kohortenstudien

Studie	Auswertung	Test / Index	TP	FN	FP	TN	Sensitivität (95 %-KI)	Spezifität (95 %-KI)	LR+ (95 %-KI)	DOR (95 %-KI)
Kategorie A										
Castro-Rodriguez (2000)	6 Jahre	Stringent	30 ^{*a}	78 ^{*a}	33 ^v	853 ^{*a}	27,5 % (24,6–30,4 %)	96,3 % (95,1–97,5 %)	7,4 [*]	9,9 [*]
		Loose	57 ^{*a}	43 ^{*a}	160 ^{*a}	668 ^{*a}	56,6 % (53,3–59,9 %)	80,8 % (78,3–83,3 %)	2,9 [*]	5,5 [*]
	8 Jahre	Stringent	17 ^{*a}	89 ^{*a}	22 ^{*a}	662 ^{*a}	16,3 % (13,7–18,9 %)	96,7 % (95,4–98,0 %)	4,9 [*]	5,7 [*]
		Loose	53 ^{*a}	52 ^{*a}	127 ^{*a}	548 ^{*a}	50,5 % (47,0–54,0 %)	81,1 % (78,3–83,9 %)	2,7 [*]	4,4 [*]
	11 Jahre	Stringent	21 ^{*a}	120 ^{*a}	29 ^{*a}	711 ^{*a}	15,0 % (12,6–17,4 %)	96,1 % (94,8–97,4 %)	3,8 [*]	4,3 [*]
		Loose	56 ^{*a}	83 ^{*a}	149 ^{*a}	579 ^{*a}	40,1 % (36,8–43,4 %)	79,6 % (76,9–82,3 %)	2,0 [*]	2,6 [*]
	13 Jahre	Stringent	17 ^{*a}	100 ^{*a}	16 ^{*a}	531 ^{*a}	14,8 % (12,1–17,5 %)	97,0 % (95,7–98,3 %)	4,9 [*]	5,6 [*]
		Loose	46 ^{*a}	69 ^{*a}	98 ^{*a}	442 ^{*a}	39,3 % (35,5–43,1 %)	82,1 % (79,1–85,1 %)	2,2 [*]	2,97 [*]

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Ergebnisse Kohortenstudien

Studie	Auswertung	Test / Index	TP	FN	FP	TN	Sensitivität (95 %-KI)	Spezifität (95 %-KI)	LR+ (95 %-KI)	DOR (95 %-KI)
Kategorie A										
Dodge (1996)	Diagnose im Alter von 5–11 Jahren	Symptome im Alter von 3–4 Jahren	24	12	56	181	66,7 %* (50,3–79,8 %)*	76,4 %* (70,6–81,3 %)*	2,8* (2,0–3,9)*	6,4* (5,7–7,2)*
Eysink (2005)		Modell 1	28	5	39	51	84,8 %* (69,1–93,3 %)*	56,7 %* (46,4–66,4 %)*	1,95* (1,5–2,6)*	7,3* (6,2–8,3)*
		Modell 2	29	4	30	60	87,9 %* (72,7–95,2 %)*	66,7 %* (56,4–75,5 %)*	2,6* (1,9–3,6)*	14,5* (13,4–15,6)*
Wever-Hess (1999)		Index A	69	75	5	39	47,9 %* (39,9–56,0 %)*	88,6 %* (76,0–95,0 %)*	4,2* (1,8–9,8)*	7,2* (6,2–8,1)*
		Index B	101	39	9	33	72,1 %* (64,2–78,9 %)*	78,6 %* (64,1–88,3 %)*	3,4* (1,8–6,1)*	9,5* (8,7–10,3)*

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Ergebnisse Kohortenstudien

Studie	Auswertung	Test / Index	TP	FN	FP	TN	Sensitivität (95 %-KI)	Spezifität (95 %-KI)	LR+ (95 %-KI)	DOR (95 %-KI)
Kategorie B										
Devulapalli (2008)	Scorewert 1		85*	12*	148*	204*	87,6 % (79,6–92,8 %)	58,0 % (52,7–63,0 %)	2,1 (1,2–3,7)*	9,8 (5,1–18,5)
	Scorewert 2		79*	18*	125*	227*	81,4 % (72,6–87,9 %)	64,5 % (59,4–69,3 %)	2,3 (1,4–3,7)*	8,0 (4,6–13,9)
	Scorewert 3		61*	41*	85*	262*	62,9 % (53,0–71,8 %)	75,6 % (70,8–79,8 %)	2,6 (1,8–3,6)*	5,2 (3,2–8,5)
	Scorewert 4		60*	37*	75*	277*	61,9 % (51,9–70,9 %)	78,7 % (74,1–82,6 %)	2,9 (2,0–4,2)*	6,0 (3,7–9,7)
	Scorewert 5 ^b		54*	43*	48*	304*	55,6 % (45,8–65,2 %)	86,4 % (82,4–89,6 %)	4,1 (2,9–5,7)*	8,0 (4,8–13,2)
	Scorewert 6		50*	47*	42*	310*	51,5 % (41,7–61,2 %)	88,1 % (84,3–91,1 %)	4,3 (3,1–6,0)*	7,9 (4,7–13,1)
	Scorewert 7		26*	71*	25*	327*	26,8 % (19,0–36,4 %)	92,9 % (89,7–95,1 %)	3,8 (2,7–5,3)*	4,8 (2,6–8,8)
	Scorewert 8		25*	72*	25*	327*	25,8 % (18,1 %–35,3 %)	92,9 % (89,7–95,1 %)	3,6 (2,6–5,1)*	4,5 (2,5–8,4)
	Scorewert 9		12*	85*	10*	342*	12,4 % (7,2–20,4 %)	97,2 % (94,9–98,4 %)	4,4 (2,9–6,8)*	4,8 (2,9–11,5)
	Scorewert 10		10*	87*	10*	342*	10,3 % (5,7–19,7 %)	97,2 % (94,9–98,5 %)	3,7 (2,3–5,9)*	3,9 (1,6–9,7)
	Scorewert 11		3*	94*	2*	350*	3,1 % (1,1–8,7 %)	99,4 % (98,0–99,8 %)	5,2 (2,5–10,7)*	5,6 (0,9–33,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Ergebnisse Kohortenstudien

Studie	Auswertung	Test / Index	TP	FN	FP	TN	Sensitivität (95 %-KI)	Spezifität (95 %-KI)	LR+ (95 %-KI)	DOR (95 %-KI)
		Scorewert 12	2*	95*	2*	350*	2,1 % (0,6–7,2 %)	99,4 % (98,0–99,8 %)	3,5 (1,3–9,3)*	3,7 (0,5–26,5)
Devulapalli (2008)		Positive stringent index ^c	55*	42*	60*	292*	56,7 % (46,8–66,1 %)	83,0 % (78,7–86,5 %)	3,3 (2,4–4,7)*	6,4 (3,9–10,4)
		Positive loose index ^b	58*	39*	74*	278*	59,8 % (49,8–69,0 %)	79,0 % (74,4–82,9 %)	2,8 (2,0–4,0)*	5,6 (3,5–9,0)
Abkürzungen:		TP:	Richtig positiv (krank + positives Testergebnis)							
		TN:	Richtig negativ (nicht krank + negatives Testergebnis)							
		FP:	Falsch positiv (nicht krank + positives Testergebnis)							
		FN:	Falsch negativ (krank + negatives Testergebnis)							
		LR+:	Likelihood Ratio							
		DOR:	diagnostisches Odds-Ratio							
*:		eigene Berechnung								
a:		Die Berechnung erfolgt auf Basis der Zahlen aus Tabelle 2 der Publikation von Castro-Rodriguez et al. Laut Autor der Studie basieren die Berechnungen zur Sensitivität und Spezifität auf den Zahlen der Tabellen 5 und 6 der Publikation. Aus den Daten der Tabellen 5 und 6 konnte jedoch keine Vierfeldertafel generiert werden, da die Angabe zur Prävalenz fehlte.								
b:		als möglicher Cut-off-Wert beschrieben								
c:		Studiendaten approximiert entsprechend der Studie von Castro-Rodriguez et al. [40]								

5.3.4 Ergebnisse zu Vorhersagewerten (prädiktive Werte)

Die Darstellung der Ergebnisse in den beiden vorangegangenen Abschnitten bezog sich vorrangig auf die Gütekriterien Sensitivität und Spezifität. Neben diesen die Validität betreffenden Parametern sind die prädiktiven Werte für die ärztliche Entscheidung von Bedeutung. Die prädiktiven Werte werden durch die Angaben zur Sensitivität und Spezifität des Tests sowie durch die Prävalenz der Krankheit in der getesteten Grundgesamtheit (Vortestwahrscheinlichkeit) definiert (Bayes'sches Theorem). Da die Prävalenzen, in Abhängigkeit von den eingeschlossenen Studienpopulationen, über die Studien hinweg variierten und es sich bei den Diagnosestudien um Fall-Kontroll-Studien mit vorab festgelegter Prävalenz handelt, wurden eigene Berechnungen anhand standardisierter festgelegter Prävalenzen von 5 %, 10 % und 20 % vorgenommen (siehe Tabelle 17 und Tabelle 18). Die Prävalenzen in den eingeschlossenen Kohortenstudien unterschieden sich z. T. stark. In der Studie CASTRO-RODRIGUEZ 2000 lag die Prävalenz zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten zwischen 10,8 % (6 Jahre) und 17,6 % (13 Jahre). In der Studie DODGE 1996 lag die Prävalenz für die Gruppe der 3- bis 4-Jährigen bei 13,2 %, in der Studie von EYSINK 2005 bei 26,8 %. Die Prävalenz lag in der Studie WEVER-HESS 1999 mit 76,6 % bzw. 76,9 % deutlich höher, da in die Studie nur Kinder eingeschlossen wurden, die bereits Asthmasymptome hatten.

Die errechneten NPW bei einer angenommenen Prävalenz von 5 % liegen für alle untersuchten Verfahren zwischen 96 % und 100 %, bei einer angenommenen Prävalenz von 20 % liegen sie zwischen 82 % und 97 %. Für den PPW ergibt sich bei einer angenommenen Prävalenz von 5 % für alle untersuchten Verfahren eine Spanne von 8,5 % bis 28 %, bei einer angenommenen Prävalenz von 20 % eine Spanne von 31 % bis 65 %. Im Vergleich zu den A-priori-Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen der Erkrankung (Prävalenz) bzw. Nichtvorliegen der Erkrankung (100 minus Prävalenz) wird deutlich, dass der Informationsgewinn durch die Tests zumeist gering ist. Keines der Verfahren ist geeignet, sicher die Diagnose „Asthma“ zu stellen.

Tabelle 17: Prädiktive Werte – Berechnung anhand angenommener Prävalenz – Diagnosestudien

Studie	Auswertung	Test / Index	Prävalenz	PPW _{0,05}	NPW _{0,05}	Prävalenz	PPW _{0,1}	NPW _{0,1}	Prävalenz	PPW _{0,2}	NPW _{0,2}
Kategorie A											
McKenzie (2000)		BDR (Cut-off 1,22)	0,05	0,15	0,99	0,1	0,26	0,97	0,2	0,45	0,94
		Rint (Cut-off 1,20)		0,085	0,98		0,16	0,96		0,31	0,92
Kategorie B											
Avital (2001)		Asthma (mild) vs. Husten	0,05	0,14	0,98	0,1	0,25	0,96	0,2	0,44	0,93
		Asthma (mild) vs. Gesunde		0,26	0,99		0,43	0,99		0,63	0,97
Abkürzungen:		PPW:	positiver prädiktiver Wert								
		NPW:	negativer prädiktiver Wert								

Tabelle 18: Prädiktive Werte –Berechnung anhand angenommener Prävalenz – Kohortenstudien

Studie	Auswertung	Test / Index	Prävalenz	PPW _{0,05}	NPW _{0,05}	Prävalenz	PPW _{0,1}	NPW _{0,1}	Prävalenz	PPW _{0,2}	NPW _{0,2}
Kategorie A											
Castro-Rodriguez (2000)	6 Jahre	Stringent	0,05	0,28	0,96	0,1	0,45	0,92	0,2	0,65	0,84
		Loose		0,13	0,97		0,25	0,94		0,42	0,88
	8 Jahre	Stringent		0,20	0,96		0,35	0,91		0,56	0,82
		Loose		0,12	0,97		0,23	0,94		0,40	0,87
	11 Jahre	Stringent		0,17	0,96		0,30	0,91		0,49	0,82
		Loose		0,09	0,96		0,18	0,92		0,33	0,84
	13 Jahre	Stringent		0,20	0,96		0,36	0,91		0,55	0,82
		Loose		0,10	0,96		0,196	0,92		0,35	0,84

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Prädiktive Werte –Berechnung anhand angenommener Prävalenz – Kohortenstudien

Studie	Auswertung	Test / Index	Prävalenz 0,05			Prävalenz 0,1			Prävalenz 0,2		
			Prävalenz	PPW _{0,05}	NPW _{0,05}	Prävalenz	PPW _{0,1}	NPW _{0,1}	Prävalenz	PPW _{0,2}	NPW _{0,2}
Dodge (1996)	Alter 3–4 Jahre		0,05	0,13	0,98	0,1	0,24	0,95	0,2	0,41	0,90
Eysink (2005)		Modell 1	0,05	0,09	0,99	0,1	0,18	0,97	0,2	0,33	0,94
		Modell 2		0,12	0,99		0,23	0,98		0,40	0,96
Wever- Hess (1999)		Index A	0,05	0,18	0,97	0,1	0,31	0,94	0,2	0,51	0,88
		Index B		0,15	0,98		0,27	0,96		0,46	0,92
Kategorie B											
Devulapalli (2008)		Scorewert 1	0,05	0,10	0,99	0,1	0,19	0,98	0,2	0,34	0,95
		Scorewert 2		0,11	0,99		0,20	0,97		0,36	0,93
		Scorewert 3		0,12	0,98		0,22	0,95		0,39	0,89
		Scorewert 4		0,13	0,98		0,24	0,95		0,42	0,89
		Scorewert 5		0,18	0,97		0,31	0,95		0,51	0,89
		Scorewert 6		0,19	0,97		0,33	0,94		0,52	0,88

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Prädiktive Werte –Berechnung anhand angenommener Prävalenz – Kohortenstudien

Studie	Auswertung	Test / Index	Prävalenz	PPW _{0,05}	NPW _{0,05}	Prävalenz	PPW _{0,1}	NPW _{0,1}	Prävalenz	PPW _{0,2}	NPW _{0,2}
Devulapalli (2008)		Scorewert 7		0,17	0,96		0,30	0,92		0,49	0,84
		Scorewert 8		0,16	0,96		0,29	0,92		0,48	0,83
		Scorewert 9		0,19	0,96		0,33	0,91		0,53	0,82
		Scorewert 10		0,16	0,95		0,29	0,91		0,48	0,81
		Scorewert 11	0,05	0,21	0,95	0,1	0,37	0,90	0,2	0,56	0,80
		Scorewert 12		0,16	0,95		0,28	0,90		0,47	0,80
		Positive stringent index ^a		0,15	0,97		0,27	0,95		0,46	0,89
		Positive loose index ^a		0,13	0,97		0,24	0,95		0,42	0,89
Abkürzungen:		PPW:	positiver prädiktiver Wert								
		NPW:	negativer prädiktiver Wert								
a: Studiendaten approximiert entsprechend der Studie CASTRO-RODRIGUEZ 2000 [40]											

5.3.5 Studien zur Bewertung des patientenrelevanten Nutzens

5.3.5.1 Direkte Evidenz

Wie unter 5.2.4.1 beschrieben, konnten keine Studien identifiziert werden, in denen direkt der Nutzen einer diagnostischen Maßnahme untersucht wurde.

5.3.5.2 „Linked evidence“

Aus den 6 im Sinne der „Linked evidence“ auswertbaren Therapiestudien können nur eingeschränkt Aussagen zu Nutzen und Schaden der betrachteten Interventionen abgeleitet werden. Für 2 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, für die übrigen 4 Studien als niedrig. Für die Studien von BISGAARD 2005 und KNORR 2001 muss festgehalten werden, dass die Studienmedikation (Montelukast) nicht entsprechend der aktuellen deutschen Zulassung verwendet wurde. Eine Zulassung als First-Line-Therapie im Sinne einer gleichrangigen Alternative zu inhalativen Kortikosteroiden liegt nicht vor.

Zusammengefasst können folgende Aussagen zu Nutzen und Schaden der betrachteten Interventionen aus den Studien abgeleitet werden:

- Inhalative Kortikosteroide sind bei Kindern dieser Altersklasse untersucht. 2-mal täglich 88 µg führen zu einer symptomatischen Besserung der bronchialen Obstruktion gemessen anhand verschiedener Parameter (z. B. asthmafrie Tage, 24-Stunden-Asthmasymptomscore). Auch die Rate an Exazerbationen wird gesenkt. Die erreichten absoluten Reduktionen sind gering.
- Unter inhalativem Fluticasonpropionat (88 µg BID) tritt in einer Studie über 2 Jahre im Vergleich zu Placebo eine Verminderung des Längenwachstums um 1,1 Zentimeter auf. Andere schwere unerwünschte Wirkungen werden unter der Therapie mit Fluticasonpropionat nicht berichtet.
- Anhand der eingeschlossenen Studie kann keine Aussage zum Nutzen und Schaden einer Therapie mit dem Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast gemäß der in Deutschland zugelassenen Indikation getroffen werden.

Eine detailliertere Beschreibung der in den Studien gefundenen Therapieeffekte ist Tabelle 19 zu entnehmen. Die ausführliche Darstellung der Therapieeffekte sowie deren Bewertung können dem Abschlussbericht V06-02B entnommen werden.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 % KI]
Bisgaard 2005	multizentrische Studie an 68 Zentren in 23 Ländern	<p>Risikofaktoren: positiver IgE-RAST (Hund, Katze, Alternaria, Hausstaubmilben, Kakerlaken): 33,5 % aller Patienten allergische Rhinitis: nur für Subgruppe mit Virusidentifikation beschrieben</p> <p>Schweregrad: SABA-Bedarf (Hübe/14 Tage): Median [Range] 0 [0–36] Montelukast 0 [0–28] Placebo</p> <p>orales Kortikosteroid: ≤ 2 Behandlungsphasen im vergangenen Jahr: 91,8 % aller Patienten</p> <p>Häufigkeit der Symptome: ≤ 2-mal/Woche: 84,9 % aller Patienten nächtliches Erwachen: ≤ 2-mal/Monat: 84 % aller Patienten</p>	<p>Montelukast 4 mg QD n = 278 vs. Placebo n = 271</p> <p>Die Durchführung der Intervention entspricht nicht dem aktuellen deutschen Zulassungsstatus.</p> <p>durchgeführte Begleitmedikation: nicht beschrieben</p>	<p>Anzahl der Exazerbationen</p> <p>Anteil der symptomfreien Tage</p> <p>ungeplante Arztbesuche</p> <p>Krankenhausaufenthalte</p> <p>Aktivitäten des täglichen Lebens</p> <p>Beeinträchtigung der Eltern</p>	<p>Anzahl / Jahr: 1,60 Montelukast [1,35–1,88] 2,34 Placebo [1,97–2,79] RRR: 31,9 % (p ≤ 0,001)</p> <p>75,8 % Montelukast 72,7 % Placebo p = 0,059</p> <p>37,0 % Montelukast 42,4 % Placebo</p> <p>4,2 % Montelukast 5,8 % Placebo</p> <p>kein Unterschied in den Kindergarten-/Schulfehlzeiten</p> <p>kein Unterschied</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 % KI]
Bisgaard 1999	multizentrische Studie an 33 Zentren in 9 Ländern	<p>Risikofaktoren: positive Familienanamnese Asthma: 72 % atopisches Ekzem: 42 %</p> <p>Schweregrad: belastungsinduzierte Exazerbationen: 34 % keine Krankenhausbehandlung wg. Asthma 68 % keine Exazerbationen im vergangenen Jahr: 16 % mehr als 1 Asthmamedikament im vergangenen Monat: 34 %</p>	<p>Fluticasonpropionat 50 µg BID (FP 100) n = 80 vs. Fluticasonpropionat 100 µg BID (FP200) n = 76 vs. Placebo n = 81</p> <p>durchgeführte Begleitmedikation: Cromone: 24 % Ketotifen: 7 %</p>	<p>Anteil (%) symptomfreier Tage (Husten, „wheeze“)</p> <p>Anteil (%) symptomfreier Nächte (Husten, „wheeze“)</p> <p>Anteil (%) der Tage / Nächte ohne Salbutamol-Bedarf</p> <p>Gesamtzahl der symptomfreien Tage / Nächte</p> <p>Anteil (%) der Nächte ohne Beeinträchtigung des Schlafes der Eltern</p> <p>Häufigkeit der Exazerbationen</p>	<p>kann nur aus einer Abbildung geschätzt werden</p> <p>kann nur aus einer Abbildung geschätzt werden</p> <p>kann nur aus einer Abbildung geschätzt werden</p> <p>kann nur aus einer Abbildung geschätzt werden</p> <p>keine Angabe</p> <p>Exazerbationsrate 37 % Placebo 26 % FP 100 20 % FP 200 Placebo vs. FP 200 (p = 0,022)</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 % KI]
Guilbert 2006	multizentrische Studie an 5 Zentren in den USA	<p>Risikofaktoren: z. T. Gegenstand des Einschlusskriteriums „positiver asthma predictive index“</p> <p>positive Familienanamnese Asthma: 65 %</p> <p>positive Familienanamnese Atopie: 58 %</p> <p>Tabakrauchexposition in den ersten 2 LJ: 29 %</p> <p>Haustiere im Haushalt: 45 %</p> <p>Aeroallergen-Hauttest positiv: 59 %</p> <p>atopisches Ekzem: 54 %</p> <p>Eosinophilie: 4,1 % [3,0]</p> <p>Gesamt-IgE erhöht: 40,1 % [5,8]</p>	<p>Fluticasonpropionat 88 µg BID n = 143</p> <p>vs.</p> <p>Placebo n = 142</p> <p>durchgeführte Begleitmedikation: als Endpunkt erfasst</p>	<p>Anteil der episodfreien Tage im Beobachtungsjahr</p> <p>Anteil der episodfreien Tage im Behandlungszeitraum</p> <p>Anteil der Exazerbationen (behandlungsbedürftig mit systemischem Kortikosteroid)</p> <p>Anzahl und Zeitpunkt der Behandlungen mit einem systemischen Kortikosteroid bzw. mit einem Controller</p>	<p>86,8 % Fluticasonpropionat [81,2–90,9]</p> <p>85,9 % Placebo [79,9–90,3]</p> <p>p = 0,78</p> <p>93,2 % Fluticasonpropionat [91,1–94,9]</p> <p>88,4 % Placebo [84,9–91,2]</p> <p>p = 0,006</p> <p>angegeben als Anteil pro 100 Patientenjahre</p> <p>57,4 % Fluticasonpropionat [49–67,3]</p> <p>89,4 % Placebo [78,3–102,2]</p> <p>p < 0,001</p> <p>Beobachtungszeitraum: systemische Kortikosteroide und Montelukast: kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen berichtet</p> <p>Behandlungszeitraum: signifikanter Unterschied für ICS, Montelukast und zweite Behandlung mit einem systemischen Kortikosteroid berichtet</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 % KI]
Guilbert 2006	multizentrische Studie an 5 Zentren in den USA	<p>Schweregrad: symptomfreie Tage bei Studieneinschluss: 73,5 % [24,2] SABA-Verbrauch Run-in-Phase (Tage/Woche): 1,0 [1,3] nächtliches Erwachen wegen asthmatischer Symptome (Tage/Woche): 2,2 [3,4] mehr als eine Notfallbehandlung wegen akutem Asthma im vergangenen Jahr: 47 % mehr als eine Krankenhausbehandlung wegen akutem Asthma im vergangenen Jahr: 7 %</p>	<p>Fluticasonpropionat 88 µg BID n = 143 vs. Placebo n = 142</p>	<p>Lungenfunktionsprüfung am Ende der Beobachtungsphase</p> <p>Krankenhausaufenthalte</p> <p>angegeben als Anzahl/100 Patientenjahre</p> <p>ungeplante Arztbesuche</p> <p>angegeben als Anzahl/100 Patientenjahre</p> <p>unerwünschte Ereignisse: Beeinflussung des Längenwachstums</p>	<p>Ergebnisse der Spirometrie nicht berichtet</p> <p>Impuls-Oszillometrie: kein signifikanter Unterschied</p> <p>Behandlungszeitraum: 1,05 Fluticasonpropionat [0,34–3,25] 1,76 Placebo [0,73–4,23] p = 0,47</p> <p>Beobachtungszeitraum: 0,76 Fluticasonpropionat [0,11–5,38] 1,54 Placebo [0,39–6,51] p = 0,55</p> <p>Behandlungszeitraum: 79,0 Fluticasonpropionat [68,7–90,7] 83,9 Placebo [73,3–96,1] p = 0,51</p> <p>Beobachtungszeitraum: 79,0 Fluticasonpropionat [68,7–90,7] 83,9 Placebo [73,3–96,1] p = 0,11</p> <p>Längenwachstum nach Beobachtungsperiode: angegeben als Änderung zum Studienbeginn: + 12,6 cm Fluticasonpropionat [10,7–14,5] + 13,7 cm Placebo [11,8–15,6] p < 0,001</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte ^a (vgl. V06-02B)	Effekte [95 % KI]
Knorr 2001 ^a	multizentrische Studie (weltweit in 22 Ländern, 93 Zentren)	<p>nur angegeben für Gesamtpopulation, nicht für die relevante Subgruppe:</p> <p>Risikofaktoren positiver IgE-RAST (Hund, Katze, Alternaria, Hausstaubmilben, Kakerlaken) nicht für relevante Altersgruppe berichtet</p> <p>Schweregrad Dauer des Asthma bei Studienbeginn in Jahren: nicht für relevante Altersgruppe berichtet belastungsinduziertes Asthma nicht für relevante Altersgruppe berichtet begleitende Therapie mit ICS: nicht für relevante Altersgruppe berichtet begleitende Therapie mit Cromonen: nicht für relevante Altersgruppe berichtet Asthmasymptome bei Studienbeginn (Tage/Woche): nicht für relevante Altersgruppe berichtet</p>	<p>2–4 Jahre (n = 519)^a: Montelukast 4 mg QD n = 349 vs. Placebo n = 170</p> <p>Gesamt (n = 689): Montelukast 4 mg QD n = 461 vs. Placebo n = 228</p> <p>Die Durchführung der Intervention entspricht weder für die Gesamtpopulation noch für die relevante Subgruppe dem aktuellen deutschen Zulassungsstatus.</p> <p>Begleitmedikation als Endpunkt erfasst</p>	<p>unerwünschte Ereignisse</p> <p>Tages-Symptomscore</p> <p>Nacht-Symptomscore</p> <p>Anteil der symptomfreier Tage</p> <p>Anteil Tage mit Tages-Asthmasymptomen</p> <p>Anteil der Tage mit Beta-2-Mimetikum-Bedarf</p> <p>Anteil der Patienten mit ≥ 1 Exazerbation</p> <p>asthmaspezifische Lebensqualität der Betreuungspersonen</p>	<p>nicht für relevante Altersgruppe berichtet</p> <p>Studienbeginn Änderung ML (347) 0,99 -0,38 Plc (169) 0,92 -0,23 Gruppenunterschied : -0,18 [-0,28; -0,09]</p> <p>Studienbeginn Änderung ML (278) 1,19 -0,47 Plc (139) 1,20 -0,33 Gruppenunterschied : -0,19 [-0,30; -0,08]</p> <p>ML (348) 34,5 % Plc (169) 26,9 % Gruppenunterschied : 9,07 % [4,13; 14,00]</p> <p>ML (347) 59,1 % Plc (169) 64,9 % Gruppenunterschied : -6,94 % [-12,02; 1,85]</p> <p>ML (349) 49,13 % Plc (170) 55,25 % Gruppenunterschied : -7,75 % [-12,15; 3,35]</p> <p>ML (349) 26,93 % Plc (170) 32,94 % Gruppenunterschied : p = 0,18</p> <p>nicht für relevante Altersgruppe berichtet</p>

Tabelle 19 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte Mittelwert [SE]
Wilson 1996	Mitglieder der Aspen Medical Group oder Patienten eines Kinderkrankenhauses in den USA	<p>Risikofaktoren: Raucherhaushalt: 15,8 %</p> <p>Schweregrad: Einteilung des Schweregrades anhand des Medikamentenbedarfs: mild: 31,1 % moderat: 51,4 % mittelschwer bis schwer: 17,6 %</p> <p>Tage mit Erkrankung (vergangener Monat): 1,4 [0,4] symptomfreie Tage (vergangene 2 Wochen): 9,8 [0,6] Schlafstörungen der Eltern (letzte Woche) 0,8 [0,1] Beeinträchtigung des Kindes durch Symptome: 2,7 [0,1]</p>	<p>Elternschulungen (Basis) gemäß „Wee Wheezers“-Programm + 3 Booster-Sessions n = 41</p> <p>vs. übliche Behandlung (usual care) n = 35</p> <p>Ergebnisse der Publikation beziehen sich auf die ersten 4 Gruppensitzungen</p>	<p>4 primäre Endpunkte: symptomfreie Tage</p> <p>elterliche Schlafstörungen bedingt durch die Erkrankung des Kindes (bezogen auf 1Woche)</p>	<p>in den letzten 2 Wochen: Baseline: I: 8,5 [1,1] K: 11,9 [0,7] Follow-up: I: 10,2 [1,0] K: 9,3 [1,0] $p^b < 0,01$ $p^c < 0,02$</p> <p>im letzten Monat: Baseline: I: 20,2 [1,9] K: 24,6 [1,7] Follow-up: I: 22,2 [1,8] K: 20,8 [2,0] $p^b < 0,02$ $p^c < 0,05$</p> <p>Baseline: I: 0,6 [0,2] K: 0,8 [0,3] Follow-up: I: 1,3 [0,3] K: 2,6 [0,5] $p^b < 0,05$ $p^c < 0,001$</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte Mittelwert [SE]
Wilson 1996	Mitglieder der Aspen Medical Group oder Patienten eines Kinderkrankenhauses in den USA	<p>Risikofaktoren: Raucherhaushalt: 15,8 %</p> <p>Schweregrad: Einteilung des Schweregrades anhand des Medikamentenbedarfs: mild: 31,1 % moderat: 51,4 % mittelschwer bis schwer: 17,6 %</p> <p>Tage mit Erkrankung (vergangener Monat): 1,4 [0,4] symptomfreie Tage (vergangene 2 Wochen): 9,8 [0,6] Schlafstörungen der Eltern (letzte Woche) 0,8 [0,1] Beeinträchtigung des Kindes durch Symptome: 2,7 [0,1]</p>	<p>Elternschulungen (Basis) gemäß „Wee Wheezers“-Programm + 3 Booster-Sessions n = 41 vs. übliche Behandlung (usual care) n = 35</p> <p>Ergebnisse der Publikation beziehen sich auf die ersten 4 Gruppensitzungen</p>	<p>Anzahl krankheitsbedingter Tage zu Hause (im letzten Monat)</p> <p>Beeinträchtigung des Kindes durch Symptome (im letzten Monat)</p>	<p>Baseline: I: 1,0 [0,3] K: 0,8 [0,4] Follow-up: I: 0,7 [0,4] K: 1,4 [0,6] kein signifikanter Unterschied</p> <p>Baseline: I: 2,7 [0,2] K: 2,6 [0,2] Follow-up: I: 2,3 [0,2] K: 2,3 [0,2] kein signifikanter Unterschied</p>
<p>Abkürzungen:</p> <p>VAS: visuelle Analogskala ITT: Intention-to-Treat-Analyse I: Intervention K: Kontrolle KI: Konfidenzintervall RRR: relative Risikoreduktion SD: Standardabweichung SE: Standardfehler</p>					
<p>*: Prozentangaben oder Mittelwert [Standardabweichung]; eigene Berechnung aus Angaben pro Gruppe a: Wenn nicht anders angegeben, werden im vorliegenden Bericht nur die Daten der Subgruppe (2–4 Jahre) berichtet b: Repeated measures ANOVA: time (baseline vs. Follow-up) x group (education vs. control) interaction c: Repeated measures ANOVA: time (baseline vs. Follow-up)</p>					

5.4 Zusammenführen der Diagnose- und Therapiestudien

Für das Vorgehen der „Linked evidence“ müssen im Idealfall die unter 4.2 genannten Rahmenbedingungen erfüllt sein. Im vorliegenden Bericht war die Verknüpfung der Diagnose- und Therapiestudien über den Referenztest nicht möglich, sodass die Studienergebnisse nur über den Indextest hätten zusammengeführt werden können.

In den vorangegangenen Abschnitten sowie in Tabelle 5 bis Tabelle 19 sind diese Punkte im Einzelnen beschrieben und werden nun an dieser Stelle zusammengeführt (Tabelle 20).

Die geforderten Kriterien wurden von den Studien nicht erfüllt. Insbesondere konnten keine Diagnosestudien gefunden werden, in der exakt die angewendeten diagnostischen Verfahren zum Einschluss in die Therapiestudien überprüft wurden. Die Studie GUILBERT 2006 greift zum Studieneinschluss auf eine modifizierte Version des „asthma predictive index“ der Studie CASTRO-RODRIGUEZ 2000 zurück. Die Populationen der beiden Publikationen wurden als vergleichbar eingestuft. Für die Studie GUILBERT 2006 wurden Kinder im Alter von 2 und 3 Jahren in verschiedenen US-amerikanischen klinischen Zentren rekrutiert. Das Arizona Respiratory Center, an dem der Index von CASTRO-RODRIGUEZ 2000 entwickelt wurde, war eines dieser Zentren. Die Populationen sind hinsichtlich der Altersgruppe (2 bis 3 Jahre), der US-amerikanischen Herkunft der Kinder und der Rekrutierung aus dem gesundheitlichen Versorgungskontext (health maintenance organisation bzw. clinical center) ähnlich bzw. identisch. Hinsichtlich des geografischen Settings besteht eine Teilidentität zwischen den Studien. In der Publikation GUILBERT 2006 haben die Autoren allerdings den ursprünglichen Index modifiziert. Unter den Hauptkriterien wurden das elterliche Asthma und das durch einen Arzt diagnostizierte atopische Ekzem beibehalten. Eine allergische Sensibilisierung gegenüber einem Aeroallergen wurde den Hauptkriterien hinzugefügt. Bei den Nebenkriterien wurde die allergische Rhinitis nach Arzt diagnose durch den Nachweis einer allergischen Sensibilisierung gegenüber Milch, Ei oder Erdnuss ersetzt. Auch die Vorbedingung von GUILBERT 2006 (mindestens 4 Wheezing-Episoden, davon mindestens 1 nach Arzt diagnose entsprechend elterlichen Angaben) entspricht nicht dem Algorithmus aus CASTRO-RODRIGUEZ 2000, der als Vorbedingung jemals aufgetretenes und elterlicherseits berichtetes Giemen definiert. Unterschiede ergeben sich auch zwischen dem Designpaper [66], in dem die Wheezing-Episoden auf die letzten 12 Monate bezogen werden und die Episodendauer auf mindestens 24 Stunden festgelegt wird, und dem Online-Supplement der Originalpublikation, in der diese Einschränkung nicht erwähnt wird.

Insgesamt lassen sich aber aufgrund der Modifikation die Algorithmen von GUILBERT 2006 und CASTRO-RODRIGUEZ 2000 nicht miteinander vergleichen. Aussagen im Sinne der „Linked evidence“ sind daher nicht möglich.

Auch die anderen Therapiestudien schlossen die Teilnehmer ganz oder zu großen Teilen über die asthmatische Bronchialsymptomatik ein, wobei die Definitionen variierten und für

keines der Einschlussverfahren eine genau passende Diagnosestudie identifiziert wurde. Am ehesten anwendbar scheint die Studie DODGE 1996, in der die 3 Symptomkomplexe „häufiges Husten“, „wheeze ohne Erkältungskrankheit“ und „Kurzatmigkeit mit wheeze“ zusammengefasst als Bronchialsymptomatik untersucht wurden. Einschränkend muss festgestellt werden, dass sowohl die Studie CASTRO-RODRIGUEZ 2000 als auch die Studie DODGE 1996 methodisch als grob mangelhaft bewertet wurde.

Es konnte keine Verknüpfung von Diagnose- und Therapiestudien durchgeführt werden und somit keine Aussage zur klinischen Wirksamkeit der diagnostischen Verfahren getroffen werden.

Tabelle 20: Kriterien für das Zusammenführen von Diagnose- und Therapiestudien

Studie	Therapieeffekt in der Studie beschrieben ^a	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Therapiestudien	Diagnostisches Verfahren wurde in einer Diagnosestudie überprüft	Methodische Qualität der Diagnosestudie	Erfassen Diagnosestudie und Einschlusskriterien der Therapiestudie die gleichen Krankheitsbedingungen?	Sind die Populationen der Diagnose- und Therapiestudien vergleichbar?
Bisgaard ^b (2005)	ja ^b	niedrig	nein	entfällt	entfällt	entfällt
Bisgaard (1999)	ja	niedrig	nein	entfällt	entfällt	entfällt
Guilbert (2006)	ja	niedrig	in modifizierter Form bei Castro-Rodriguez et al.	grobe Mängel	vergleichbar	vergleichbar
Hederos (2005)	ja	hoch	nein	entfällt	entfällt	entfällt
Knorr ^b (2005)	ja	niedrig	nein	entfällt	entfällt	entfällt
Wilson (1996)	ja	hoch	nein	entfällt	entfällt	entfällt

a: Das Kriterium wurde als erfüllt angesehen, wenn für mindestens einen Endpunkt ein signifikanter Effekt gezeigt werden konnte.

b: Das Studienmedikament (Montelukast) wurde nicht entsprechend der aktuellen deutschen Zulassung getestet.

5.5 Zusammenfassung

5.5.1 Studien zur diagnostischen Güte

Durch die Recherche- und Screeningschritte konnten 6 für die Fragestellung des Projektes relevante Diagnose- und Kohortenstudien identifiziert werden, auf eine weitere relevante Kohortenstudie wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hingewiesen. Da zur Diagnose des Asthma bronchiale derzeit kein etablierter und validierter Goldstandard existiert, gibt es in den Studien keinen einheitlichen, vergleichbaren Referenzstandard. Die getesteten Maßnahmen waren ebenfalls unterschiedlich und somit nicht direkt vergleichbar, sodass die Studien nur beschrieben werden konnten. Die diagnostischen Gütekriterien können daher nur als Orientierung dienen und sind aufgrund der meist schlechten Studien- und / oder Berichtsqualität nur eingeschränkt aussagefähig.

In den eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien der Phase 2 nach Köbberling et al. [1] wurde die Güte einzelner oder aber mehrerer Lungenfunktionsparameter (Rint, BDR, eNO) untersucht. Die Daten für die Sensitivität und Spezifität bzw. für die Vierfeldertafel mussten für die eingeschlossenen Diagnosestudien selbstständig generiert werden, indem die nötigen Informationen grafischen Darstellungen entnommen wurden. Die Auswertungen der Arbeit MCKENZIE 2000 bezogen sich auf die Diskriminationsfähigkeit zwischen Patienten mit und ohne Symptom „Giemen“. Die Angaben der Gütekriterien in der Studie bezogen sich auf die Diagnose „Asthma bronchiale“ bzw. auf chronischen Husten. Bezogen auf die Gütekriterien Sensitivität und Spezifität konnten in der Studie AVITAL 2001 die günstigeren Werte abgeleitet werden.

In den 5 prospektiven Kohortenstudien wurden jeweils Verfahren getestet, die sich auf verschiedene Kombinationen von Anamnesedaten sowie die Erhebung spezifischer Symptome mit und ohne körperliche Untersuchung stützten. Ein Vergleich der Scores bzw. Indizes gestaltet sich schwierig, da jeweils andere Items subsumiert wurden. Ein Kriterium das als spezifisches Symptom in alle Verfahren einbezogen wurde, ist das Symptom „Giemen“. Weitere relevante Items ließen sich den Kategorien „Symptome“ (Husten, Kurzatmigkeit, bronchiale Obstruktion), „familiäre Disposition“ (Asthma, atopisches Ekzem, allergische Rhinitis bei einem Elternteil bzw. einem Geschwisterkind) und „allergischer Status“ (Nachweis einer allergischen Sensibilisierung bzw. Gesamt-IgE) zuordnen. Es fällt allgemein auf, dass mit Ausnahme der Studie EYSINK 2005 bessere Werte für die Spezifität erreicht werden als für die Sensitivität. Insgesamt variierten die Werte für die Gütekriterien, bezogen auf verschiedene Auswertungen, sehr stark, teilweise auch innerhalb einer Publikation. Die Sensitivität und Spezifität des in CASTRO-RODRIGUEZ 2000 entwickelten Index liegen je nach Auswertungsalter (6 bis 13 Jahre) und Häufigkeit der vorbestehenden Wheezing-Symptomatik (Loose / Stringent index) zwischen 14,8 % und 56,6 % bzw. 79,6 % und 97,0 % und damit, insbesondere was die Sensitivität betrifft, in einem Bereich, der für die

populationsbezogene Anwendung unbefriedigend ist. Dies drückt sich auch in den PPW aus, die je nach Prävalenzannahme (5 %, 10 %, 20 %) zwischen 9 % und 65 % liegen.

Es konnte kein Verfahren als eindeutig den anderen Verfahren überlegen identifiziert werden. Dies lag zum einen an der Heterogenität der Indexteste, der Referenzverfahren und der Population und zum anderen an der oft unzureichenden Qualität der Daten. Insbesondere mit Blick auf die errechneten prädiktiven Werte erscheint kein Verfahren geeignet, die Diagnose „Asthma“ sicher zu stellen. Auch der Informationsgewinn im Falle eines negativen Testergebnisses ist allenfalls moderat, zumeist jedoch gering.

5.5.2 Studien zum Patientennutzen

„Linked evidence“

Es konnten keine Studien identifiziert werden, in denen direkt der Nutzen einer diagnostischen Maßnahme in Bezug auf einen patientenrelevanten Endpunkt überprüft wurde. Daher wurde in dem vorliegenden Bericht versucht, durch Zusammenführung der Studien zur diagnostischen Güte mit den Therapiestudien des Projektes V06-02B indirekt Hinweise zur klinischen Wirksamkeit der Diagnoseverfahren abzuleiten. Geplant war eine Analyse der Ergebnisse im eigentlichen Sinne der „Linked evidence“, wozu eine Verlinkung der Studien über den Referenzstandard notwendig gewesen wäre. Da dies bei den vorliegenden Studien nicht möglich war, sollte eine Verknüpfung der Studien über den Indextest erfolgen. Ausgehend von den im Projekt V06-02B identifizierten Therapiestudien wurde geprüft, ob die in den Therapiestudien verwendeten asthmaspezifischen Einschlusskriterien einem diagnostischen Verfahren entsprachen, zu dem eine Diagnosestudie bzw. eine Kohortenstudie gefunden wurde, um diese Ergebnisse zusammenführen zu können.

Diagnostische Einschlusskriterien der Therapiestudien

In keiner der Therapiestudien war das Ergebnis eines Lungenfunktionstests ein diagnostisches Einschlusskriterium. In allen Therapiestudien wird die Bronchialsymptomatik als das entscheidende diagnostische Einschlusskriterium dargestellt, wobei dem Leitsymptom „Giemen“ die größte Bedeutung zukommt. Weitere häufig genannte Symptome sind Husten und Atemnot [34,46,52,63]. Die Notwendigkeit der Behandlung mit einem SABA wird in der Studie BISGAARD 1999 als fakultatives und in den Studien BISGAARD 2005 und KNORR 2001 als obligates Kriterium herangezogen. Die Reversibilität der Bronchokonstriktion durch einen medikamentösen Bronchodilatator ist ein Definitionskriterium bei WILSON 1996.

Ein zweiter wichtiger diagnosebestimmender Faktor ist die Assoziation mit atopischen Erkrankungen in der Eigen- und Familienanamnese bzw. eine atopische Prädisposition, die sich auch als positiver Allergietest ausdrücken kann. Bei HEDEROS 2005 war eine nachgewiesene Allergie oder eine atopische Veranlagung alternativer Bestandteil der Asthmadefinition. Vermutlich könnten diese Bedingungen durch eine positive

Eigenanamnese zu anderen atopischen Erkrankungen (allergische Rhinitis, atopisches Ekzem), eine positive Familienanamnese zu wichtigen atopischen Erkrankungen (Asthma, allergische Rhinitis, atopisches Ekzem) oder den Nachweis einer allergischen Sensibilisierung operationalisiert werden.

Vergleich mit diagnostischen Studien

Es liegen keine Diagnosestudien vor, die eine Beurteilung der diagnostischen Güte exakt der Teststrategie erlauben, die in den Therapiestudien zum Studieneinschluss gewählt wurde.

Am ehesten, wenn auch nicht direkt, ist das Einschlussverfahren von GUILBERT 2006 auf das Verfahren von CASTRO-RODRIGUEZ 2000 zu beziehen. In der Publikation GUILBERT 2006 haben die Autoren allerdings den ursprünglichen Index modifiziert. Aufgrund der Modifikation des Algorithmus können auf Basis der Studien CASTRO-RODRIGUEZ 2000 und GUILBERT 2006 keine Aussagen im Sinne der „Linked evidence“ getroffen werden.

Auch die anderen Therapiestudien schlossen die Teilnehmer ganz oder zu großen Teilen über die asthmatische Bronchialsymptomatik ein, wobei die Definitionen variierten und für keines der Einschlussverfahren eine genau passende Diagnosestudie identifiziert wurde.

Zusammenfassend fanden sich innerhalb der Therapiestudien sowie im Vergleich mit den diagnostischen Kohortenstudien erkennbare Übereinstimmungen in den verwendeten Kriterien, wenn auch keine vollständigen, die einen direkten Bezug erlaubt hätten. Dabei muss einschränkend festgehalten werden, dass das Ziel der Testkriterien in den Kohortenstudien nicht die Asthmadignose zum Zeitpunkt der Durchführung war, sondern eine Vorhersage über die zukünftige Manifestation eines Asthmas.

Es konnten keine Aussagen bezüglich der klinischen Wirksamkeit der bewerteten diagnostischen Verfahren abgeleitet werden. Aufgrund des fehlenden Referenzstandards war die Methodik der „Linked evidence“ allenfalls im Ansatz anwendbar.

6 Diskussion

Der vorliegende Bericht umfasst die Ergebnisse von Studien, die eine Aussage zur Bewertung in Deutschland etablierter Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren zulassen. Gegenstand der Untersuchung war zum einen eine Bewertung der diagnostischen Güte der Testverfahren und zum anderen ihre klinische Wirksamkeit. Im folgenden Abschnitt werden die relevanten Ergebnisse zusammenfassend bewertet und diskutiert.

6.1 Diagnostische Güte der Testverfahren

Um die Zuverlässigkeit der Testverfahren zu bestimmen, wurden 2 Arten von Studientypen eingeschlossen: Dies sind diagnostische Studien, die die Testgüte zweier oder mehrerer Verfahren untersuchten, sowie prospektive Kohortenstudien, denen Informationen zur Diskriminations- bzw. Vorhersagefähigkeit unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes zu entnehmen waren.

Zur Bewertung der Güte wurden für alle Studien vorrangig die Daten der entsprechenden Vierfeldertafeln sowie die Werte für Sensitivität und Spezifität herangezogen. Als wichtiges Kriterium zur Bewertung galt dabei ein ausgewogenes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität: Einerseits sollen keine erkrankten Kinder übersehen werden, was eine hohe Sensitivität des Tests erfordert, andererseits sollen Kinder ohne Asthma nicht als Erkrankte fehlklassifiziert werden, was sich im Anspruch an eine hohe Spezifität niederschlägt. Weiterhin sind die Wahrscheinlichkeiten, dass ein testpositives Kind auch tatsächlich krank (positiver prädiktiver Wert) bzw. dass ein testnegatives auch wirklich gesund (negativer prädiktiver Wert) ist, für die ärztliche Entscheidung von Bedeutung. Letztere sind jedoch Werte, die jeweils von der Prävalenz der Krankheit in der getesteten Grundgesamtheit abhängig sind. Da diese in Abhängigkeit der eingeschlossenen Probanden (Alter, Geschlecht, Risikofaktoren) über die Studien variierte, wurden standardisierte Berechnungen der A-posteriori-Wahrscheinlichkeiten vorgenommen und getrennt dargestellt (siehe Abschnitt 5.3.4). Hierbei wurde zum einen von einer Prävalenz von 5 % ausgegangen. Dies entspricht eher einer bevölkerungsbezogenen Angabe und insbesondere für den klinischen Alltag sind (aufgrund von Vorselektion der Untersuchungspopulationen) höhere Prävalenzen anzunehmen. Daher erfolgen die Berechnungen ebenfalls für eine Prävalenz von 10 % und 20 %. Die Berechnungen der Sensitivität und Spezifität sind aufgrund des fehlenden einheitlichen Referenzstandards nur eingeschränkt verwertbar. Ob die Erkrankung durch das eingesetzte Referenzverfahren tatsächlich diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden kann, ist unklar und wird durch die oft mangelhafte Beschreibung weiter erschwert. Die Berechnungen der prädiktiven Werte sind darüber hinaus rein hypothetisch. Trotz aller Unsicherheiten wird jedoch ein relativer Vergleich der Verfahren ermöglicht. Neben Zuverlässigkeit und Aussagekraft der Ergebnisse wurde bei der Auswahl der zu untersuchenden Verfahren (vgl.

Kapitel 4.1.2) auch Wert auf das Maß der praktischen Umsetzbarkeit der untersuchten diagnostischen Methoden gelegt.

Die Evidenzgrundlage zur Beantwortung der Fragestellungen erwies sich als nur eingeschränkt belastbar: Durch die umfassende systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und den weiteren Quellen konnten insgesamt überhaupt nur 6 relevante Studien identifiziert werden. Dabei handelte es sich um 2 Diagnosestudien und 4 prospektive Kohortenstudien. Eine weitere prospektive Kohortenstudie wurde durch das Stellungnahmeverfahren identifiziert.

In den einbezogenen Diagnosestudien der Phase 2 nach Köbberling et al. [1] wurden verschiedene Lungenfunktionsparameter untersucht (eNO, R_{int} , BDR). Grundsätzlich sind Untersuchungen der Lungenfunktion für die zu interessierende Altersgruppe nur schwer durchführbar: Zum einen setzen die einzelnen diagnostischen Verfahren eine Kooperation des Kindes voraus, zum anderen verlangen sie eine spezielle Ausrüstung, was den flächendeckenden Einsatz z. B. im Rahmen eines DMPs schwierig gestaltet. In den aktuellen Leitlinien werden diese Maßnahmen nicht für Kinder im Alter von 2 bis < 5 Jahren, sondern in der Regel erst ab dem Schulalter empfohlen (vgl. Abschlussbericht V06-02A). Generell unterliegen Diagnosestudien der Phase 2 aufgrund des Fall-Kontroll-Designs einer erhöhten Verzerrungsanfälligkeit (Spektrumbias). Die Gütekriterien können in einem solchen Design erheblich überschätzt werden [67].

In den 5 eingeschlossenen prospektiven Kohortenstudien wurden verschiedene Kombinationen aus Symptomen, Anamnesedaten und Angaben zur klinischen bzw. familiären Vorgeschichte getestet. Eine Gruppierung und der daraus resultierende Vergleich der untersuchten Indizes bzw. Scores gestalteten sich schwierig, da jeweils andere Kriterien subsumiert wurden. Dies könnte auch die Schwankungsbreite der generierten Werte für Sensitivität und Spezifität erklären.

Grundsätzlich sind ein Mangel der Repräsentativität und die damit zusammenhängende Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu diskutieren: Testeigenschaften können variieren, wenn die diagnostischen Verfahren in unterschiedlichen Patientenpopulationen angewendet werden, die sich beispielsweise durch den Schweregrad der Zielkrankheit unterscheiden. Wenn eine zu untersuchende Patientenpopulation schwerer erkrankt ist, könnte sich dies in einer Erhöhung der Testsensitivität niederschlagen. Fehlende Angaben zum vorliegenden Schweregrad der Erkrankung ließen nur Spekulationen zu. Ebenso können aber auch variierende Störfaktoren die Testergebnisse beeinflussen.

Da die Studienteilnehmer der eingeschlossenen Studiengruppen vorrangig im klinischen Setting rekrutiert wurden, ist von einer Selektion der untersuchten Kinder (z. B. erhöhte Prävalenz und Schwere der Krankheit) und einer davon abhängigen Verzerrung der Ergebnisse auszugehen. Das Spektrum der getesteten Kinder in Bezug auf Alter, Geschlecht, Symptomatik, Schweregrad der Erkrankung sowie anderer Kriterien wurde nur selten

beschrieben und variiert bei den wenigen vorhandenen Angaben deutlich zwischen den einzelnen Studien.

Die Präzision der Schätzungen der Gütekriterien nimmt mit der Anzahl der untersuchten Individuen zu, was bei der Interpretation der Ergebnisse geringerer Stichprobenumfänge zu beachten ist. Eine Verzerrung der Ergebnisse im Sinne eines Verifikationsbias (Workup Bias) ist bei den Studien denkbar, in denen eine selektive Zuordnung eingeschlossener Teilnehmer zur Diagnosesicherung vorgenommen wurde.

In der Literatur wird vom Erwartungsbias gesprochen, wenn die jeweiligen Untersucher unbewusst durch die Kenntnisse der Fallgeschichte beeinflusst werden. Dies lässt sich durch eine verblindete Durchführung der Untersuchung vermeiden, die im günstigsten Falle doppelseitig angelegt ist. Die Information zu diesem Sachverhalt fehlte in den meisten Studien. Überwiegend wurde aufgrund der Beschreibungen der Studie auf eine nur einseitig verblindete Vorgehensweise geschlossen.

Als relevante Eigenschaft eines diagnostischen Tests gilt dessen Reproduzierbarkeit. Gemeint ist die Eigenschaft, bei stabilen externen Testbedingungen die gleichen Ergebnisse zu liefern. Eine schlechte Reproduzierbarkeit kann mit technischen Problemen (Gerätevariabilität) zusammenhängen: Dies wäre zum Beispiel in besonderem Maße bei den Studien denkbar, die Lungenfunktionstestungen durchgeführt haben. Aber auch die unterschiedliche Interpretation der Ergebnisse von verschiedenen Beobachtern kann die Reproduzierbarkeit eines Verfahrens einschränken (Beobachtervariabilität). Gerade bei den weniger reliablen Verfahren (z. B. Anamnese) besteht bezüglich dieser Fehlerquelle gewisses Potenzial. Während für die Gerätevariabilität Angaben gemacht wurden, war keinem Bericht eine Information zur Beobachtervariabilität zu entnehmen.

Eine Schlussfolgerung bezüglich eines herausragenden und deshalb zu empfehlenden diagnostischen Verfahrens für die relevante Altersgruppe ist auf Basis der Ergebnisse nicht zu ziehen. Für keines der untersuchten Verfahren liegen ausreichende Belege vor, dass mit dieser Maßnahme die Diagnose „Asthma bronchiale“ sicher zu stellen ist. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der möglichen Erweiterung des DMP von Bedeutung.

6.1.1 Schätzung der diagnostischen Genauigkeit in Abwesenheit eines Goldstandards1

Durch das externe Review wurde angeregt, die Möglichkeit der Schätzung von Genauigkeitsparametern auf Basis von Bayes- und Latent-Class-Analysen im Bericht zu thematisieren. Derartige Ansätze wurden auch am Beispiel „Asthma bronchiale“ bereits angewendet [68,69]. Allerdings erfordern diese Verfahren A-priori-Annahmen, die in aller Regel mit zusätzlichen Unsicherheiten behaftet sind. Um dem Ziel des vorliegenden Berichtes, nämlich der Identifizierung eines diagnostischen Verfahrens, das einen sicheren Einschluss in ein DMP ermöglicht, näherzukommen, eignen sich diese Verfahren daher nicht.

6.2 Patientenrelevanter Nutzen der Testverfahren

Die Frage nach der alleinigen diagnostischen Güte einer Maßnahme tritt zunehmend in den Hintergrund. Auch für diagnostische Fragestellungen ist der (patientenrelevante) Nutzen der Maßnahme das entscheidende Kriterium [29].

Neben der Bewertung der diagnostischen Güte war es daher Ziel der vorliegenden Arbeit, Informationen über die klinische Wirksamkeit von Verfahren zur Diagnosestellung des Asthma bronchiale bei Kindern von 2 bis < 5 Jahren zu erhalten.

Es wurden keine Diagnosestudien der Phase 4 nach Köbberling et al. [1] identifiziert, d. h. es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine direkte Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung. Es wurden daher die in dem vorliegenden Bericht identifizierten Studien sowie die im Projekt V06-02B identifizierten Therapiestudien dahin gehend betrachtet, ob die Ergebnisse aus den Therapiestudien mit denen der diagnostischen Studien zusammengeführt werden können („Linked evidence“) und auf diese Weise zumindest indirekt Hinweise auf die klinische Wirksamkeit der diagnostischen Verfahren gewonnen werden können.

Die Ausgangslage zur Analyse der Daten war schwierig. Die Fragestellung ist für die relevante Altersgruppe unzureichend untersucht. Es liegen sowohl für den therapeutischen als auch für den diagnostischen Bereich nur wenige Studien vor, die zudem in vielen Fällen große methodische Mängel aufweisen. Hinzu kommt, dass es für das Asthma bronchiale im Kleinkind- und Vorschulalter kein etabliertes valides Referenzverfahren gibt, mit dem die Diagnose sicher gestellt werden könnte (Goldstandard) [22]. Somit waren wichtige Voraussetzungen dafür, Aussagen im Sinne der „Linked evidence“ ableiten zu können, nicht erfüllt. Um jedoch die noch relativ neue Methode anhand der vorliegenden Fragestellung einmal vollständig anwenden zu können, wurden zunächst die Qualitätsanforderungen an die Studien nicht als Ausschlussgrund verwendet, wie es eigentlich sinnvoll und notwendig gewesen wäre.

Es zeigte sich, dass das Fehlen des Referenzstandards eine Auswertung im eigentlichen Sinne der „Linked evidence“ unmöglich machte. Es sollte deshalb eine Verknüpfung von Diagnose- und Therapiestudien erfolgen, die sich an der Methodik der „Linked evidence“ orientierte.

Die im Projekt V06-02B identifizierten Therapiestudien wurden im ersten Schritt dahingehend betrachtet, ob die asthmaspezifischen Einschlusskriterien präzise beschrieben waren und die dort verwendeten diagnostischen Verfahren bereits in einer Diagnosestudie überprüft worden waren. Es zeigte sich, dass die Beschreibung der Diagnosestellung bei einem Großteil der Studien zu unpräzise war, sodass eine weitere Analyse nicht möglich war. Lediglich 6 von 20 Studien hatten die asthmaspezifischen Einschlusskriterien detailliert beschrieben und bildeten somit den Studienpool für die vorliegende Untersuchung.

Keine der Therapiestudien nutzte für den Studieneinschluss ein Verfahren, dessen diagnostische Güte bereits durch Studien belegt wurde. In einer Studie (Guilbert et al.) wurde zwar auf einen Index zurückgegriffen, der bereits an einer großen Kohorte überprüft worden war. Es wurden jedoch nicht die Originalkriterien verwendet, sondern eine modifizierte Form, so dass auch für diese Studie eine Verlinkung von Diagnose- und Therapiestudie nicht möglich war. Ebenfalls wurden keine Interventionsstudien mit vergleichbaren Interventionen und Zielgrößen identifiziert, um von unterschiedlichen Therapieeffekten evtl. auf die klinische Wirksamkeit des Einschlussverfahrens rückschließen zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zur Verfügung stehenden Studien zur Diagnose und Therapie des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren nicht im eigentlichen Sinne der „Linked evidence“ auswertbar waren. Eine Verknüpfung dieser Studien über den Indextest war ebenfalls nicht möglich, sodass keine Aussagen zur klinischen Wirksamkeit diagnostischer Verfahren beim kindlichen Asthma bronchiale getroffen werden konnten.

Zur Methode der „Linked evidence“ selbst kann festgehalten werden, dass es vorstellbar ist, diese bei geeigneter Studienlage anzuwenden. Es sollte jedoch bedacht werden, dass es sich – selbst wenn alle methodischen Anforderungen an die Studien erfüllt wären – immer noch um eine indirekte Schlussfolgerung handeln würde, deren Aussagekraft / Validität bisher wenig belegt ist [31]. Das Zusammenführen von Diagnose- und Therapiestudien kann das Design einer Phase-4-Studie, in der die klinische Wirksamkeit eines Tests direkt überprüft wird, nicht ersetzen, stellt aber möglicherweise eine sinnvolle Ergänzung zu der alleinigen Auswertung von Phase-2- und Phase-3-Studien dar.

Eine Bewertung des patientenrelevanten Nutzens war weder direkt (durch RCT) noch indirekt (durch „Linked evidence“) möglich. Dies erscheint vor dem Hintergrund der Relevanz der Erkrankung in der betroffenen Altersgruppe und der Häufigkeit der Interventionen verwunderlich. Hier ist eindeutig Forschungsbedarf erkennbar.

6.3 Würdigung der Stellungnahmen und der Erörterung zu den Vorberichten

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht V06-02C Teil 1 gingen insgesamt 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht ein (siehe „*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht*“). Stellungnehmende waren die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. der Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e. V. (GPP / GPAU / BVKJ), der Deutsche Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA). Zum Vorbericht V06-02C – Teil 2 gingen insgesamt 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht ein (siehe „*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht*“). Stellungnehmende waren: die MSD Sharp&Dome GmbH (MSD) und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA). Aufgrund dieser Stellungnahmen

fand am 09.12.2008 eine Erörterung mit den Stellungnehmenden zu beiden Teilprojekten statt.

Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen und aus der Erörterung bzw. ihre Würdigung im Rahmen des vorliegenden Abschlussberichts sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

6.3.1 Bearbeitung des Auftrages

In einer Stellungnahme wurde kritisiert, dass die Bearbeitung der Aufträge zum Asthma bronchiale bei Kleinkindern in mehreren Teilprojekten erfolgte und die Stellungnahme so erschwert werde.

Die 3 Fragestellungen des G-BA wurden in 3 Projekten (V06-02A, V06-02B und V06-02C) bearbeitet. Im Projekt V06-02C ergab sich, u. a. angeregt durch das Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan die Notwendigkeit, auch Interventionsstudien im Sinne der „Linked evidence“ zu analysieren (vgl.Ziel 2b). Da hierzu auf den vorhandenen Studienpool des Projektes V06-02B zurückgegriffen wurde, konnte diese Auswertung erst nach Veröffentlichung des Vorberichtes V06-02B erfolgen. Dies hatte zur Folge, dass das Projekt V06-02C in 2 Teilen publiziert wurde.

Zu beiden Teilen waren Stellungnahmen möglich und sind auch eingegangen. Weiterhin fand eine mündliche Erörterung statt. Es ist nicht erkennbar, dass durch die Teilung des Vorberichtes das Stellungnahmeverfahren erschwert wurde.

6.3.2 Möglichkeit der Diagnosestellung in der relevanten Altersgruppe

Den Stellungnahmen waren unterschiedliche Aussagen darüber zu entnehmen, ob eine sichere Asthmadignose in der betrachteten Altersgruppe möglich ist. Dies wurde auch in der wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. In der ausgewerteten Literatur konnte kein Verfahren identifiziert werden, mit dem eine sichere Diagnosestellung möglich ist. Auch im in der Erörterung geschilderten klinischen Alltag bestätigt sich dieser Eindruck. Es wurde berichtet, dass häufig erst retrospektiv oder durch das Ansprechen auf einen asthmaspezifischen Therapieversuch darauf geschlossen werden könne, ob es sich tatsächlich um ein Asthma handelt bzw. gehandelt hat. Als Diagnosekriterien wurden typische Symptome, Atopie, Therapieansprechen und der Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen genannt. Wie hoch die Vorhersagefähigkeit eines solchen diagnostischen Vorgehens ist, konnte jedoch nicht quantifiziert werden.

6.3.3 Evidenzquellen

In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass nicht die ganze zur Verfügung stehende Evidenz ausgewertet worden sei. Aus dem vorliegenden Bericht ausgeschlossen waren jedoch nur Studien zur technischen Prüfung: alle anderen Studien konnten, wenn sie den vorab

definierten Ein- und Ausschlusskriterien genügten, in die Bewertung aufgenommen werden. Von den im Rahmen der Anhörung übersandten Studien erfüllte jedoch nur eine Studie diese Kriterien und wurde in den Bericht aufgenommen.

6.3.4 Versorgungssituation der Kleinkinder mit Asthma

In mehreren Stellungnahmen wurde die Versorgungssituation der Kleinkinder mit Asthma bronchiale thematisiert, zum Teil verbunden mit der Forderung, die Einschreibung der Kinder unter 5 Jahren in ein DMP Asthma zu ermöglichen.

Es ist unstrittig, dass die Versorgungssituation der betroffenen Kinder verbessert werden kann. Dies ist sicherlich auch ein Grund für die kontroverse Diskussion um die Einschreibung der Kleinkinder in ein DMP. Die Arbeitsergebnisse der Projekte V06-02A, B und C sollen die Grundlage für die Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses bilden, ob Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren an einem DMP Asthma bronchiale teilnehmen können.

6.4 Schlussfolgerung

Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Kritikpunkte führten zu keiner Änderung des im Vorbericht getroffenen Fazits.

7 Fazit

Die gegenwärtige Evidenzgrundlage zur Bewertung national etablierter Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren ist sehr gering und die in die Analyse eingeschlossenen Studien sind durch mangelnde Studien- und Berichtsqualität gekennzeichnet. Eine evidenzbasierte, belastbare Empfehlung für ein valides einzelnes diagnostisches Instrument bzw. eine einzelne diagnostische Methode ist nicht ableitbar. Insbesondere vor dem Hintergrund eines möglichen Diagnosekriteriums zur Einschreibung in ein DMP kann aufgrund der dargestellten Datenlage kein Untersuchungsverfahren als hinreichend sicher empfohlen werden.

Es konnten keine Diagnose- und Therapiestudien im Sinne der „Linked evidence“ zusammengeführt werden. Aussagen zur Güte einzelner in Therapiestudien verwendeter diagnostischer Verfahren bzw. zur klinischen Wirksamkeit der in Diagnosestudien der Phase 2 und Kohortenstudien geprüften Maßnahmen können anhand der zur Verfügung stehenden Daten nicht getroffen werden.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Diagnosestudien

Kategorie A

McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJ. Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur Respir J* 2000; 15(5): 833-838.

Kategorie B

Avital A, Uwyed K, Berkman N, Godfrey S, Bar-Yishay E, Springer C. Exhaled nitric oxide and asthma in young children. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32(4): 308-313.

Kategorie C

Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(8): 763-768.

Kohortenstudien

Kategorie A

Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4): 1403-1406.

Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax* 2008; 63(1): 8-13.

Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1996; 98(1): 48-54.

Eysink PED, ter Riet G, Aalberse RC, van Aalderen WMC, Roos CM, van der Zee, Jaring S. et al. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice. *British Journal of General Practice* 2005; 55(511): 125-131.

Wever-Hess J, Kouwenberg JM, Duiverman EJ, Hermans J, Wever AM. Prognostic characteristics of asthma diagnosis in early childhood in clinical practice. *Acta Paediatr* 1999; 88(8): 827-834.

Therapiestudien

Kategorie A

Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 315-22.

Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1985-97.

Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108(3): E48.

Wasserman RL, Baker JW, Kim KT, Blake KV, Scott CA, Wu W et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2- to 4-year-old patients with asthma: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(6): 808-818.

Kategorie B

Storr J, Lenney CA, Lenney W. Nebulised beclomethasone dipropionate in preschool asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61(3): 270-273.

Kategorie C

Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999; 103(2): 414-421.

Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1): 126-131.

Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990; 336(8716): 649-651.

Brown JV, Bakeman R, Celano MP, Demi AS, Kobrynski L, Wilson SR. Home-based asthma education of young low-income children and their families. *J Pediatr Psychol* 2002; 27(8): 677-688.

Butz AM, Tsoukleris MG, Donithan M, Hsu VD, Zuckerman I, Mudd KE et al. Effectiveness of nebulizer use-targeted asthma education on underserved children with asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(6): 622-628.

GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to determine the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 100µg bd and 250µg bd delivered via the Babyhaler spacer device in the management of asthma symptoms in children aged 12-47 months inclusive: study FLTB3017 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Registry. 06.10.2005 [Zugriff: 09.12.2008]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/1371.pdf>

Gleeson JG, Loftus BG, Price JF. Placebo controlled trial of systemic corticosteroids in acute childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(11): 1052-1058.

Hederos CA, Janson S, Hedlin G. Group discussions with parents have long-term positive effects on the management of asthma with good cost-benefit. *Acta Paediatr* 2005; 94(5): 602-608.

Holzheimer L, Mohay H, Masters IB. Educating young children about asthma: comparing the effectiveness of a developmentally appropriate asthma education video tape and picture book. *Child Care Health Dev* 1998; 24(1): 85-99.

Kemp JP, Skoner DP, Szeffler SJ, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(3): 231-239.

Mesters I, Meertens R, Kok G, Parcel GS. Effectiveness of a multidisciplinary education protocol in children with asthma (0-4 years) in primary health care. *J Asthma* 1994; 31(5): 347-359.

Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 323-329.

Schokker S, Kooi EMW, De Vries TW, Brand PLP, Mulder PGH, Duiverman EJ et al. Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children in general practice: Randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1): 88-97.

Stevens CA, Wesseldine LJ, Couriel JM, Dyer AJ, Osman LM, Silverman M. Parental education and guided self-management of asthma and wheezing in the pre-school child: a randomised controlled trial. *Thorax* 2002; 57(1): 39-44.

Wilson SR, Latini D, Starr NJ, Fish L, Loes LM, Page A et al. Education of parents of infants and very young children with asthma: a developmental evaluation of the Wee Wheezers program. *J Asthma* 1996; 33(4): 239-254.

9 Literatur

1. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
2. Sozialgesetzbuch (SGB): fünftes Buch (V); gesetzliche Krankenversicherung.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Das Glossar zur Gesundheitsreform: strukturierte Behandlungsprogramme [online]. [Zugriff: 07.09.2006]. URL: http://www.das-glossar-zur-gesundheitsreform.de/glossar/strukturierte_behandlungsprogramme.html.
4. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [online]. 2007 [Zugriff: 03.03.2008]. URL: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309>.
5. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368(9537): 733-743.
6. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen: Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 701-710.
7. Berdel D, Forster J, Gappa M, Kiosz D, Leupold W, Pfeiffer-Kascha D et al. Asthma bronchiale im Kinder- und Jugendalter: S2-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS) und der Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitation [online]. 06.2006 [Zugriff: 14.08.2006]. URL: http://www.gpaev.de/typo/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/gem_Leitlinie_Asthma.pdf.
8. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1253-1258.
9. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332(3): 133-138.
10. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin. Berlin: Springer; 2002.
11. Ring J. Angewandte Allergologie. München: Urban & Vogel; 2004.

12. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung; Version 1.3 [online]. 02.2006 [Zugriff: 03.03.2008]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_asthma_lang_1.3.pdf.
13. Becker A, Berube D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T et al. Prevention strategies for asthma: primary prevention. *Can Med Assoc J* 2005; 173(Suppl 6): S20-S24.
14. 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.
15. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1985-1997.
16. 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.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Bewertung therapeutischer Interventionen bei Kindern von 2 bis 5 Jahren mit bronchialer Obstruktion; Abschlussbericht; Auftrag V06-02B [online]. 09.03.2009 [Zugriff: 05.05.2009]. (Band IQWiG-Berichte; Band 46). URL: http://www.iqwig.de/download/V06-02B_Abschlussbericht_Interventionen_bei_Kleinkindern_mit_obstruktiven_Atemwegserkrankungen.pdf.
18. Varni J, Limbers C, Burwinkle T. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5(1): 43.
19. Verordnung über das Verfahren zum Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung (Risikostruktur-Ausgleichsverordnung - RSAV). 1994.
20. Claassen JA. 'Gold standard', not 'golden standard' [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149(52): 2937.
21. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med* 1979; 139(6): 627-628.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Standard zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren: Abschlussbericht; Auftrag V06-02A [online]. 06.02.2008 [Zugriff: 03.03.2008]. (IQWiG-Berichte; Band 29). URL: <http://www.iqwig.de/download/V06->

02A_Abschlussbericht_Standard_zur_Diagnosestellung_Asthma_bronchiale_bei_Kleinkindern.pdf.

23. National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma [online]. 07.2007 [Zugriff: 03.03.2008]. URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
24. Gemeinsamer B. 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. GBA. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-137/2004-09-21.pdf>.
25. Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, Cho M, Hunt D, Weingarten S. Evidence-based disease management. JAMA 1997; 278(20): 1687-1692.
26. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. Ann Intern Med 1996; 124(9): 832-837.
27. Hunter DJ, Fairfield G. Disease management. BMJ 1997; 315(7099): 50-53.
28. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11(2): 88-94.
29. Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ 2008; 336(7653): 1106-1110.
30. Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. Canberra: MSAC; 2005. URL: [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FACA257161001F1389/\\$File/guidelines2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/C1F4569D79E542FACA257161001F1389/$File/guidelines2.pdf).
31. National Institute for Health and Clinical Excellence. Briefing paper for methods review workshop on diagnostic technologies [online]. 30.11.2007 [Zugriff: 11.03.2008]. URL: <http://www.nice.nhs.uk/media/8AD/5C/FinalBriefingPaperDiagnosticsAMENDED120707.pdf>.
32. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19(8): 763-768.
33. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. Thorax 2008; 63(1): 8-13.

34. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108(3): E48.
35. GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to determine the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 100µg bd and 250µg bd delivered via the Babyhaler spacer device in the management of asthma symptoms in children aged 12-47 months inclusive: study FLTB3017 [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Registry. 06.10.2005 [Zugriff: 09.12.2008]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/1371.pdf>.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.12.2008 [Zugriff: 06.05.2009]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-315/VerfO_2008-12-18.pdf.
37. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003; 3: 25.
38. Whiting PF, Weswood ME, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PN, Kleijnen J. Evaluation of QUADAS, a tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 9.
39. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual: appendices [online]. 04.2006 [Zugriff: 03.03.2008]. URL: [http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/2006AllAppendicesAmended\(b\).pdf](http://www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/2006AllAppendicesAmended(b).pdf).
40. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1403-1406.
41. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(1): 48-54.
42. Eysink PED, Ter Riet G, Aalberse RC, Van Aalderen WMC, Roos CM, Van der Zee JS et al. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice. *Br J Gen Pract* 2005; 55(511): 125-131.
43. McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJ. Airway resistance and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur Respir J* 2000; 15(5): 833-838.

44. Wever-Hess J, Kouwenberg JM, Duiverman EJ, Hermans J, Wever AM. Prognostic characteristics of asthma diagnosis in early childhood in clinical practice. *Acta Paediatr* 1999; 88(8): 827-834.
45. Avital A, Uwyyed K, Berkman N, Godfrey S, Bar-Yishay E, Springer C. Exhaled nitric oxide and asthma in young children. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32(4): 308-313.
46. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 315-322.
47. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1985-1997.
48. Wasserman RL, Baker JW, Kim KT, Blake KV, Scott CA, Wu W et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2- to 4-year-old patients with asthma: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(6): 808-818.
49. Storr J, Lenney CA, Lenney W. Nebulised beclomethasone dipropionate in preschool asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61(3): 270-273.
50. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999; 103(2): 414-421.
51. Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990; 336(8716): 649-651.
52. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1): 126-131.
53. Brown JV, Bakeman R, Celano MP, Demi AS, Kobrynski L, Wilson SR. Home-based asthma education of young low-income children and their families. *J Pediatr Psychol* 2002; 27(8): 677-688.
54. Butz AM, Tsoukleris MG, Donithan M, Hsu VD, Zuckerman I, Mudd KE et al. Effectiveness of nebulizer use-targeted asthma education on underserved children with asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(6): 622-628.

55. Gleeson JG, Loftus BG, Price JF. Placebo controlled trial of systemic corticosteroids in acute childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(11): 1052-1058.
56. Hederos CA, Janson S, Hedlin G. Group discussions with parents have long-term positive effects on the management of asthma with good cost-benefit. *Acta Paediatr* 2005; 94(5): 602-608.
57. Holzheimer L, Mohay H, Masters IB. Educating young children about asthma: comparing the effectiveness of a developmentally appropriate asthma education video tape and picture book. *Child Care Health Dev* 1998; 24(1): 85-99.
58. Kemp JP, Skoner DP, Szeffler SJ, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Once-daily budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(3): 231-239.
59. Mesters I, Meertens R, Kok G, Parcel GS. Effectiveness of a multidisciplinary education protocol in children with asthma (0-4 years) in primary health care. *J Asthma* 1994; 31(5): 347-359.
60. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(4): 323-329.
61. Schokker S, Kooi EMW, De Vries TW, Brand PLP, Mulder PGH, Duiverman EJ et al. Inhaled corticosteroids for recurrent respiratory symptoms in preschool children in general practice: Randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(1): 88-97.
62. Stevens CA, Wesseldine LJ, Couriel JM, Dyer AJ, Osman LM, Silverman M. Parental education and guided self-management of asthma and wheezing in the pre-school child: a randomised controlled trial. *Thorax* 2002; 57(1): 39-44.
63. Wilson SR, Latini D, Starr NJ, Fish L, Loes LM, Page A et al. Education of parents of infants and very young children with asthma: a developmental evaluation of the Wee Wheezers program. *J Asthma* 1996; 33(4): 239-254.
64. Taussig LM, Wright AL, Morgan WJ, Harrison HR, Ray CG. The Tucson Children's Respiratory Study; I: design and implementation of a prospective study of acute and chronic respiratory illness in children. *Am J Epidemiol* 1989; 129(6): 1219-1231.
65. Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Tucson epidemiologic study of obstructive lung diseases; I: methodology and prevalence of disease. *Am J Epidemiol* 1975; 102(2): 137-152.
66. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF, Jr., 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(3): 286-310.

67. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, Van der Meulen JHP et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999; 282(11): 1061-1066.

68. Demissie K, White N, Joseph L, Ernst P. Bayesian estimation of asthma prevalence, and comparison of exercise and questionnaire diagnostics in the absence of a gold standard. *Ann Epidemiol* 1998; 8(3): 201-208.

69. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008; 31(5): 974-981.

70. Wilczynski NL, Haynes RB, Eady A, Marks S, McKibbon A, Morgan D et al. EMBASE search strategies for identifying methodologically sound diagnostic studies for use by clinicians and researchers. *BMC Med* 2005; 3: 7.

71. Deville WLJM, Bezemer PD, Bouter LM. Publications on diagnostic test evaluation in family medicine journals: an optimal search strategy. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(1): 65-69.

72. Vincent S, Greenley S, Beaven O. Clinical evidence diagnosis: developing a sensitive search strategy to retrieve diagnostic studies on deep vein thrombosis; a pragmatic approach. *Health Info Libr J* 2003; 20(3): 150-159.

Anhang A: Suchstrategien

Im vorliegenden Bericht sind die Strategien der Recherche nach Diagnose- und Kohortenstudien aufgeführt. Die Darstellung der Recherchestrategie nach Therapiestudien erfolgt im Abschlussbericht des Projektes V06-02B.

Diagnose

Medline und Embase (OVID)

- EMBASE
- MEDLINE

Die Suchstrategie für Embase (Ovid) basiert auf dem Suchfilter von Wilczynski & Haynes [70]. Die Suchstrategie für Medline (Ovid) besteht aus 2 Teilen, der präzisen Suchstrategie von Devillé et al. [71] und einer asthmaspezifischen, die auf der Untersuchung von Vincent et al. [72] beruht.

Recherchezeitraum: 1992-2009

Datum der letzten Recherche: 02.04.2009

EMBASE

ID	Hits	Suchformulierung
1	471561	exp child/ or exp boy/ or exp girl/ or exp preschool child/ or exp school child/
2	386359	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or kindergarten or child\$).ab,ti.
3	615384	or/1-2
4	67134	exp Asthma/
5	7071	exp Bronchus Hyperreactivity/
6	59993	(Asthma\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Hyperreactiv\$)) or (Respirator\$ adj1 Hypersensitiv\$)).ab,ti,ot.
7	79073	or/4-6
8	725211	(specificity or accurac\$ or sensitiv\$ or diagnostic).tw.
9	104613	diagnostic accuracy/
10	773671	or/8-9
11	1967	3 and 7 and 10

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (prem), Ovid MEDLINE(R) (mesz), Ovid MEDLINE(R) Daily Update (mesx)

ID	Hits	Suchformulierung
1	1036610	diagnos\$.ti,ab.
2	113220	accuracy.ti,ab.
3	31695	(false adj2 (negative or positive)).ti,ab.
4	45511	((reference or predictive) adj2 valu\$).ti,ab.
5	4069	(ROC and curve).ti,ab.
6	3765	likelihood ratio\$.ab.
7	469451	(sensitivit\$ or specificit\$).ti,ab.
8	223166	exp "sensitivity and specificity"/
9	13898	gold standard.ti,ab.
10	2157354	significant\$.ti,ab.
11	98796	CI.ab.
12	3523813	or/1-11
13	85961	exp Asthma/ or Respiratory Hypersensitivity/ or Bronchial Hyperreactivity/
14	86759	(Asthma\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Hyperreactiv\$)) or (Respirator\$ adj1 Hypersensitiv\$)).ab,ti,ot.
15	107123	or/13-14
16	1189936	Child, Preschool/ or Pediatrics/ or Child/
17	706149	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or kindergarten or child\$).ab,ti.
18	1377472	or/16-17
19	223166	exp "sensitivity and specificity"/
20	312065	(false negative or specificity or accuracy).tw.
21	473142	or/19-20
22	9545	asthma/di
23	676	Bronchial Hyperreactivity/di
24	9889	or/22-23
25	1030	15 and 18 and 21
26	1839	15 and 18 and 24 and 12
27	2472	25 or 26

Medline (Pubmed)

Search	Most Recent Queries	Result
<u>#5</u>	Search Asthma*[TIAB] OR Wheez*[TIAB] OR (Respirator*[TIAB] AND Hypersensitiv*[TIAB])	<u>95465</u>
<u>#6</u>	Search (Bronch*[TIAB] AND (Spasm*[TIAB] or Obstruct*[TIAB] or Hyperreactiv*[TIAB]))	<u>14978</u>
<u>#7</u>	Search pre school*[TIAB] OR preschool*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR kindergarten[TIAB] OR child*[TIAB]	<u>810815</u>
<u>#8</u>	Search specificity[TIAB] OR accurac*[TIAB] OR sensitiv*[TIAB] OR diagnostic[TIAB]	<u>1223178</u>
<u>#9</u>	Search (#5 OR #6) AND #7 AND #8	<u>2116</u>
<u>#10</u>	Search publisher[sb] OR in process[sb]	<u>738966</u>
<u>#11</u>	Search #9 AND #10	<u>74</u>

MEDION

Am 16.04.2007 wurden 165 Datensätzen in der MEDION Datenbank identifiziert. Das Screening erfolgte durch einen Mitarbeiter. Keiner der Treffer wurde als relevant eingestuft.

In der Nachrecherche am 22.11.2007 wurden ebenfalls keine relevanten Treffer identifiziert.

Es wurde keine weitere Nachrecherche in der Datenbank MEDION durchgeführt.

#	Hits	Suchformulierung
1	90	ICPCcode: General and unspecified
2	75	ICPCcode: Respiratory

Kohortenstudien**Medline und Embase (OVID)**

- EMBASE
- MEDLINE

Recherchezeitraum: unbegrenzt

Datum der letzten Recherche: 07.04.2009

EMBASE

ID	Hits	Suchformulierung
1	114127	exp cohort analysis/ or exp longitudinal study/ or exp prospective study/
2	28538	(cohort adj (study or studies)).tw.
3	1400	Cohort analy\$.tw.
4	20594	(Follow up adj (study or studies)).tw.
5	146462	or/1-4
6	574193	exp child/ or exp boy/ or exp girl/ or exp preschool child/ or exp school child/
7	576337	(pre school\$ or preschool\$ or child\$ or newbor\$ or infant\$).ab,ti.
8	819775	or/6-7
9	653858	(longitudinal or long-term or longterm or prospective\$ or birth or utero or prenatal).ti,ab,ot.
10	82126	exp Asthma/ or exp Bronchus Hyperreactivity/
11	72238	(Asthma\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Hyperreactiv\$)) or (Respirator\$ adj1 Hypersensitiv\$)).ab,ti,ot.
12	3770	(birth adj3 cohort\$).ti,ab.
13	94610	or/10-11
14	94644	and/5,9
15	96214	or/12,14
16	1114	and/8,13,15

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations (prem), Ovid MEDLINE(R) (mesz), Ovid MEDLINE(R) Daily Update (mesx)

ID	Hits	Suchformulierung
1	616104	exp cohort studies/ or longitudinal studies/ or follow-up studies/ or prospective studies/
2	31161	(cohort adj (study or studies)).tw.
3	1624	Cohort analy\$.tw.
4	26279	(Follow up adj (study or studies)).tw.
5	633936	or/1-4
6	1559296	child/ or child, preschool/ or infant/ or infant, newborn/
7	876897	(pre school\$ or preschool\$ or child\$ or newbor\$ or infant\$).ab,ti.
8	1745740	or/6-7
9	772941	(longitudinal or long-term or longterm or prospective\$ or birth or utero or prenatal).ti,ab,ot.
10	39068	exp Asthma/di, pc, ep, et, ge, im or Respiratory Hypersensitivity/di, pc, ep, et, ge, im or Bronchial Hyperreactivity/di, pc, ep, et, ge, im
11	87925	(Asthma\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Hyperreactiv\$)) or (Respirator\$ adj1 Hypersensitiv\$)).ab,ti,ot.
12	4359	(birth adj3 cohort\$).ti,ab.
13	96866	or/10-11
14	256796	and/5,9
15	258101	or/12,14
16	1871	and/8,13,15

Medline (Pubmed)

Search	Most Recent Queries	Result
<u>#1</u>	Search pre school*[TIAB] OR preschool*[TIAB] OR child*[TIAB] OR newborn*[TIAB] OR infant*[TIAB]	<u>988144</u>
<u>#2</u>	Search (Bronch* AND (Spasm*[TIAB] OR Obstruct*[TIAB] OR Hyperreactiv*[TIAB]))	<u>11513</u>
<u>#3</u>	Search Asthma*[TIAB] OR Wheez*[TIAB] OR (Respirator*[TIAB] AND Hypersensitiv*[TIAB])	<u>95507</u>
<u>#4</u>	Search #1 AND (#2 OR #3)	<u>23252</u>
<u>#5</u>	Search longitudinal[TIAB] OR long-term[TIAB] OR longterm[TIAB] OR prospective*[TIAB] OR birth[TIAB] OR utero[TIAB] OR prenatal[TIAB]	<u>894025</u>
<u>#6</u>	Search birth[TIAB] AND cohort*[TIAB]	<u>12674</u>
<u>#7</u>	Search #5 OR #6	<u>894025</u>
<u>#8</u>	Search #4 AND #7	<u>3931</u>
<u>#9</u>	Search publisher[sb] OR in process[sb]	<u>739414</u>
<u>#10</u>	Search #8 AND #9	<u>139</u>

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

1. Diagnosestudien

Ausschlussgrund E1

1. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR, Zeiger RS, Paul IM, Krawiec M et al. Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 604-610.
2. Bonner S, Matte T, Rubin M, Sheares BJ, Fagan JK, Evans D et al. Validating an asthma case detection instrument in a Head Start sample. *J Sch Health* 2006; 76(9): 471-478.
3. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J* 2007; 16(1): 7-15.
4. Cardoso MR, Cousens SN, Alves FM, Ribeiro MM, Abreu Neto BP. Diagnosis and prognosis of wheezing disorders in young children in the city of Sao Paulo, Southeast Brazil. *Acta Paediatr* 2000; 89(12): 1484-1489.
5. Darras JP, Demoly P. Diagnostic and therapeutic management of asthma in children [Französisch]. *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2006; 46(Suppl 1): S27-S34.
6. Koh YY, Kang H, Yoo Y, Kim DY, Yu J, Kim CK. Wheeze detection as a measure of bronchial challenge in young children with cough-variant asthma and with classic asthma. *Acta Paediatr* 2007; 96(8): 1223-1227.
7. Schulze A, Van Strien RT, Praml G, Nowak D, Radon K. Characterisation of asthma among adults with and without childhood farm contact. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1169-1173.
8. Sestini P. Questionnaires for asthma in children: written or video? *Monaldi Arch Chest Dis* 2006; 65(4): 181-183.
9. Townshend J, Hails S, McKean M. Diagnosis of asthma in children. *BMJ* 2007; 335(7612): 198-202.
10. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PLP. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3): 565-569.
11. Weber-Chrysochoou C, Crisafulli D, Almqvist C, Li Q, Kemp AS, Britton WJ et al. IL-5 T-cell responses to house dust mite are associated with the development of allergen-specific IgE responses and asthma in the first 5 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(2): 286-292.

12. Yawn BP, Enright PL, Lemanske RF Jr., Israel E, Pace W, Wollan P et al. Spirometry can be done in family physicians' offices and alters clinical decisions in management of asthma and COPD. *Chest* 2007; 132(4): 1162-1168.

Ausschlussgrund E2

1. Beck R, Dickson U, Montgomery MD, Mitchell I. Histamine challenge in young children using computerized lung sounds analysis. *Chest* 1992; 102(3): 759-763.

2. Bentur L, Beck R, Elias N, Barak A, Efrati O, Yahav Y et al. Methacholine bronchial provocation measured by spirometry versus wheeze detection in preschool children. *BMC Pediatr* [Online] 2005; 5: 19.

3. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1): 1872-1878.

4. Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, Wijga AH, Kerkhof M, Corver K et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(2): 209-213.

5. Bryce FP, Neville RG, Crombie IK, Clark RA, McKenzie P. Controlled trial of an audit facilitator in diagnosis and treatment of childhood asthma in general practice. *BMJ* 1995; 310(6983): 838-842.

6. Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): a responsive index of acute asthma severity. *J Pediatr* 2000; 137(6): 762-768.

7. Daniel PF, Klug B, Valerius NH. Measurement of exhaled nitric oxide in young children during tidal breathing through a facemask. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(3): 248-253.

8. Filippone M, Narne S, Pettenazzo A, Zacchello F, Baraldi E. Functional approach to infants and young children with noisy breathing: validation of pneumotachography by blinded comparison with bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(5): 1795-1800.

9. Frey U, Silverman M, Kraemer R, Jackson AC. High-frequency respiratory impedance measured by forced-oscillation technique in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(2): 363-370.

10. Frey U, Silverman M, Kraemer R, Jackson AC. High-frequency respiratory input impedance measurements in infants assessed by the high speed interrupter technique. *Eur Respir J* 1998; 12(1): 148-158.

11. Haileamlak A, Lewis SA, Britton J, Venn AJ, Woldemariam D, Hubbard R et al. Validation of the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) and U.K. criteria for atopic eczema in Ethiopian children. *Br J Dermatol* 2005; 152(4): 735-741.
12. Hellinckx J, De Boeck K, Bande-Knops J, Van der Poel M, Demedts M. Bronchodilator response in 3-6.5 years old healthy and stable asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 12(2): 438-443.
13. Hoekstra MO, Hovenga H, Gerritsen J, Kauffman HF. Eosinophils and eosinophil-derived proteins in children with moderate asthma. *Eur Respir J* 1996; 9(11): 2231-2235.
14. Holmgren D, Redfors S, Wennergren G, Sten G. Histamine provocation in young, awake children with bronchial asthma, using a fall in oxygenation as the only indicator of a bronchial reaction. *Acta Paediatr* 1999; 88(5): 545-549.
15. Klug B, Bisgaard H. Lung function and short-term outcome in young asthmatic children. *Eur Respir J* 1999; 14(5): 1185-1189.
16. Klug B, Bisgaard H. Measurement of the specific airway resistance by plethysmography in young children accompanied by an adult. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1599-1605.
17. Kourdoulos D, Schattner P. A survey on the diagnosis and management of asthma in young children. *Aust Fam Physician* 1997; 26(Suppl 2): S71-S75.
18. Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Korppi M. Bronchial asthma after early childhood wheezing: a follow-up until 4,5-6 years of age. *Acta Paediatr* 1994; 83(7): 744-748.
19. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003; 22(5): 767-771.
20. Lilja G, Oman H, Johansson SG. Development of atopic disease during childhood and its prediction by Phadiatop Paediatric. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(9): 1073-1079.
21. Luyt DK, Burton P, Brooke AM, Simpson H. Wheeze in preschool children and its relation with doctor diagnosed asthma. *Arch Dis Child* 1994; 71(1): 24-30.
22. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 317-322.
23. Meraz E, Nazeran H, Diong B, Menendez R, Ortiz G, Goldman M. Modeling human respiratory impedance in Hispanic asthmatic children. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007: 4251-4254.

24. Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, De Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1350-1355.
25. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 720-725.
26. Vanto T, Koskinen P. Serum eosinophil cationic protein in the evaluation of asthma severity in children. *Allergy* 1998; 53(4): 415-419.
27. Villa JR, Garcia G, Rueda S, Nogales A. Serum eosinophilic cationic protein may predict clinical course of wheezing in young children. *Arch Dis Child* 1998; 78(5): 448-452.
28. Wickman M, Lilja G, Söderström L, Van HageHamsten M, Ahlstedt S. Quantitative analysis of IgE antibodies to food and inhalant allergens in 4-year-old children reflects their likelihood of allergic disease. *Allergy* 2005; 60(5): 650-657.
29. Wickman M, Ahlstedt S, Lilja G, Van Hage Hamsten M. Quantification of IgE antibodies simplifies the classification of allergic diseases in 4-year-old children: a report from the prospective birth cohort study; BAMSE. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(6): 441-447.
30. Wilson NM, Bridge P, Phagoo SB, Silverman M. The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur Respir J* 1995; 8(3): 364-370.
31. Wilts M, Hop WC, Van der Heyden GH, Kerrebijn KF, De Jongste JC. Measurement of bronchial responsiveness in young children: comparison of transcutaneous oxygen tension and functional residual capacity during induced bronchoconstriction and -dilatation. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12(3): 181-185.
32. Wright AL, Stern DA, Kauffmann F, Martinez FD. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(4): 318-325.

Ausschlussgrund E3

1. Abreu Nogueira JM, Morais de Almeida M, Guimaraes Fernandes J, Santa Marta C, Leiria Pinto P, Rosado Pinto JE. ALATOP: sensitivity, specificity and predictive value of a new "in vitro" screening test of atopy. *Allerg Immunol (Paris)* 1994; 26(3): 99-101.
2. Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y, Ozdemir M. Skin test hypersensitivity for childhood asthma in Istanbul during a period of 16 years. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33(1): 15-19.

3. Akerman M, Valentine-Maher S, Rao M, Taningco G, Khan R, Tuysugoglu G et al. Allergen sensitivity and asthma severity at an Inner City Asthma Center. *J Asthma* 2003; 40(1): 55-62.
4. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The relationship between oxygen saturation and the clinical assessment of acutely wheezing infants and children. *Pediatr Emerg Care* 1995; 11(6): 331-339.
5. Anibarro B, Garcia-Ara MC, Martin F, Diaz JM, Boyano T, Ojeda JA. Nonspecific bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with hay fever. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6(4): 200-203.
6. Arias Irigoyen J. Mild to moderate asthmatics and free running. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9(1): 50-54.
7. Arshad SH, Karmaus W, Matthews S, Mealy B, Dean T, Frischer T et al. Association of allergy-related symptoms with sensitisation to common allergens in an adult European population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11(2): 94-102.
8. Artlich A, Busch T, Lewandowski K, Jonas S, Gortner L, Falke KJ. Childhood asthma: exhaled nitric oxide in relation to clinical symptoms. *Eur Respir J* 1999; 13(6): 1396-1401.
9. Avital A, Picard E, Uwyied K, Springer C. Comparison of adenosine 5'-monophosphate and methacholine for the differentiation of asthma from chronic airway diseases with the use of the auscultative method in very young children. *J Pediatr* 1995; 127(3): 438-440.
10. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50(5): 511-516.
11. Babey SH, Meng YY, Brown ER, Hastert TA. Nearly six million Californians suffer from asthma symptoms or asthma-like breathing problems. *Policy Brief UCLA Cent Health Policy Res* 2006; (PB2006-5): 1-7.
12. Backer V. Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents. *Dan Med Bull* 1995; 42(5): 397-409.
13. Bahceciler NN, Barlan IB, Nuholu Y, Baaran MM. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(4): 449-455.
14. Balemans WAF, Van der Ent CK, Schilder AGM, Sanders EAM, Zielhuis GA, Rovers MM. Prediction of asthma in young adults using childhood characteristics: development of a prediction rule. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(11): 1207-1212.

15. Banasiak NC. Childhood asthma part one: initial assessment, diagnosis, and education. *J Pediatr Health Care* 2007; 21(1): 44-48.
16. Bansal A, Farnham JM, Crapo RO, Hughes DC, Jensen RL, Cannon-Albright LA. A simple diagnostic index for asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(5): 756-760.
17. Baraldi E, Ghironi L, Piovani V, Carraro S, Zacchello F, Zanconato S. Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma. *Arch Dis Child* 2003; 88(4): 358-360.
18. Baraldi E, Giordano G, Pasquale MF, Carraro S, Mardegan A, Bonetto G et al. 3-Nitrotyrosine, a marker of nitrosative stress, is increased in breath condensate of allergic asthmatic children. *Allergy* 2006; 61(1): 90-96.
19. Barbato A, Panizzolo C, Biserna L, Cantarutti L, Giaquinto C, Frati F et al. Asthma prevalence and drug prescription in asthmatic children. *Allerg Immunol (Paris)* 2003; 35(2): 47-51.
20. Bede O, Gyurkovits K, Endreffy E, Pinter S. The analysis of MHC class II DRB1, -DQB1, -DQA1 genes in ragweed sensitive asthmatic children. *Period Biol* 1996; 98(4): 493-495.
21. Ben Hassine MR, Kasem J, Chibani M, Bouallegue M, Askri M. Consensus on the diagnosis of asthma in children in the surrounding regions [Französisch]. *Tunis Med* 1995; 73(2): 137-140.
22. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn V et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(8): 965-970.
23. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Guggenmoos-Holzmann L, Forster J, Bauerei CP et al. Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(7): 752-760.
24. Berry CA, Quinn K, Wolf R, Mosnaim G, Shalowitz M. Validation of the Spanish and English versions of the asthma portion of the Brief Pediatric Asthma Screen Plus among Hispanics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(1): 53-60.
25. Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boule M, Alain B et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(6): 640-644.
26. Beydon N, M'Buila C, Peiffer C, Bernard A, Zaccaria I, Denjean A. Can bronchodilator response predict bronchial response to methacholine in preschool coughers? *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(8): 815-821.

27. Birken CS, Parkin PC, Macarthur C. Asthma severity scores for preschoolers displayed weaknesses in reliability, validity, and responsiveness. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(11): 1177-1181.
28. Bisgaard H, Klug B. Lung function measurement in awake young children. *Eur Respir J* 1995; 8(12): 2067-2075.
29. Bishop J, Carlin J, Nolan T. Evaluation of the properties and reliability of a clinical severity scale for acute asthma in children. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(1): 71-76.
30. Black J, Baxter-Jones ADG, Gordon J, Findlay AL, Helms PJ. Assessment of airway function in young children with asthma: comparison of spirometry, interrupter technique, and tidal flow by inductance plethsmography. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(6): 548-553.
31. Bodart E, De Lange M, Vliers A. Use of a flexible fiberoptic bronchoscope under local anesthesia in infants [Französisch]. *Ann Pediatr* 1993; 40(6): 360-363.
32. Botulinska E, Tobolczyk J, Stasiak-Barmuta A, Hofman J. The basophil histamine release test in the diagnosis of atopic bronchial asthma in children. *Inflamm Res* 1999; 48(Suppl 1): S45-S46.
33. Bourrier T. Respiratory allergy and good clinical practice [Französisch]. *Arch Pediatr* 1999; 6(Suppl 1): 67S-71S.
34. Brady JP, Awan FB, Wafula EM, Onyango FE. Recognition of illness in very young infants by inexperienced health workers. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13(4): 401-407.
35. Brasier AR, Victor S, Boetticher G, Ju H, Lee C, Bleecker ER et al. Molecular phenotyping of severe asthma using pattern recognition of bronchoalveolar lavage-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 30-37.
36. Bridge PD, Wertheim D, Jackson AC, McKenzie SA. Pressure oscillation amplitude after interruption of tidal breathing as an index of change in airway mechanics in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40(5): 420-425.
37. Brodzikowska-Pytel A, Korzon M. Influence of congenital predisposition upon the development of allergic diseases in infancy. *Med Sci Monit* 1997; 3(6): 856-863.
38. Brugman SM, Larsen GL. Asthma in infants and small children. *Clin Chest Med* 1995; 16(4): 637-656.
39. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med* 2003; 24(2): 160-169.

40. Cabana MD, Slish KK, Nan B, Clark NM. Limits of the HEDIS criteria in determining asthma severity for children. *Pediatrics* 2004; 114(4): 1049-1055.
41. Camus M, Bernard C, Sinegre M. Methacholine use in pulmonary function tests for asthma diagnosis [Französisch]. *Journal de Pharmacie Clinique* 1998; 17(2): 83-88.
42. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child* 2000; 82(4): 327-332.
43. Carlsen KH, Carlson KC, Halvorsen R. Tidal flow volume loops and inflammatory indicators in small children. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107(1): 163-165.
44. Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. Tidal breathing analysis and response to salbutamol in awake young children with and without asthma. *Eur Respir J* 1994; 7(12): 2154-2159.
45. Carpagnano GE, Barnes PJ, Francis J, Wilson N, Bush A, Kharitonov SA. Breath condensate pH in children with cystic fibrosis and asthma: a new noninvasive marker of airway inflammation? *Chest* 2004; 125(6): 2005-2010.
46. Carroll CL, Sekaran AK, Lerer TJ, Schramm CM. A modified pulmonary index score with predictive value for pediatric asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(3): 355-359.
47. Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJR, McKenzie SA. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(6): 558-562.
48. Chang AB, Harrhy VA, Simpson J, Masters IB, Gibson PG. Cough, airway inflammation, and mild asthma exacerbation. *Arch Dis Child* 2002; 86(4): 270-275.
49. Chang AB, Phelan PD, Holst D, Robertson CF. Effect of capsaicin on airway responsiveness to hypertonic saline challenge in asthmatic and non-asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23(6): 412-416.
50. Chang AB, Phelan PD, Robertson CF. Cough receptor sensitivity in children with acute and non-acute asthma. *Thorax* 1997; 52(9): 770-774.
51. Chang AB, Phelan PD, Robertson CF, Roberts RGD, Sawyer SM. Relation between measurements of cough severity. *Arch Dis Child* 2003; 88(1): 57-60.
52. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4): 889-893.

53. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Seddon P. Comparison of resistance measured by the interrupter technique and by passive mechanics in sedated infants. *Eur Respir J* 2001; 18(2): 330-334.
54. Chen LC, Huang JL, Wang CR, Yeh KW, Lin SJ. Use of standard radiography to diagnose paranasal sinus disease of asthmatic children in Taiwan: comparison with computed tomography. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999; 17(2): 69-76.
55. Chey T, Jalaludin B, Hanson R, Leeder S. Validation of a predictive model for asthma admission in children: how accurate is it for predicting admissions? *J Clin Epidemiol* 1999; 52(12): 1157-1163.
56. Child F. The measurement of airways resistance using the interrupter technique (Rint). *Paediatr Respir Rev* 2005; 6(4): 273-277.
57. Choi SH, Kim DK, Yu J, Yoo Y, Koh YY. Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate in young children with asthma: their relationship with blood eosinophils and serum eosinophil cationic protein. *Allergy* 2007; 62(10): 1119-1124.
58. Chong Neto HJ, Rosario N, Dela Bianca AC, Sole D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(1): 86-87.
59. Cicutto LC, Downey GP. Biological markers in diagnosing, monitoring, and treating asthma: a focus on noninvasive measurements. *AACN Clin Issues* 2004; 15(1): 97-111.
60. Couto A, Goncalves L, Reis Ferreira JM. Diagnostic value of FEV1 in inhalatory challenge test. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 1997; 23(7): 421-422.
61. Croner S, Kjellman NI. Natural history of bronchial asthma in childhood: a prospective study from birth up to 12-14 years of age. *Allergy* 1992; 47(2): 150-157.
62. Csonka P, Mertsola J, Kaila M, Ashorn P. Regional variation in the diagnosis of asthma among preschool-age children. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(3): 189-192.
63. De Arruda-Chaves E, De Conti D, Tebaldi T. Nitric oxide sera levels as an inflammatory marker in asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12(2): 120-123.
64. De Benedictis FM, Canny GJ, MacLusky IB, Levison H. Comparison of airway reactivity induced by cold air and metacholine challenges in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19(6): 326-329.

65. De Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6): 1249-1256.
66. Delacourt C, Benoist MR, Waernessickle S, Rufin P, Brouard JJ, Le Bourgeois M et al. Nine-year follow-up of asthmatic infants [Französisch]. *Revue Francaise d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 2005; 45(7): 530-532.
67. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, De Blic J et al. Repeatability of lung function tests during methacholine challenge in wheezy infants. *Thorax* 1998; 53(11): 933-938.
68. Delacourt C, Labbe D, Vassault A, Brunet-Langot D, De Blic J, Scheinmann P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994; 49(10): 843-847.
69. Delacourt C, Lorino H, Fuhrman C, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A et al. Comparison of the forced oscillation technique and the interrupter technique for assessing airway obstruction and its reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(6): 965-972.
70. Delacourt C, Lorino H, Herve-Guillot M, Reinert P, Harf A, Housset B. Use of the forced oscillation technique to assess airway obstruction and reversibility in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3): 730-736.
71. Derelle J. Chronic obstructive pulmonary diseases and asthma in children: diagnostic and therapeutic strategies [Französisch]. *Arch Pediatr* 2004; 11(Suppl 2): 103s-106s.
73. Dicipinigaitis PV, Alva RV. Safety of capsaicin cough challenge testing. *Chest* 2005; 128(1): 196-202.
73. Doekes G, Douwes J, Wouters I, De Wind S, Houba R, Hollander A. Enzyme immunoassays for total and allergen specific IgE in population studies. *Occup Environ Med* 1996; 53(1): 63-70.
74. Dubus JC, Garnier JM, Unal D, Giraud F. Fiberoptic bronchoscopy under local anaesthesia in children [Französisch]. *Pediatric* 1992; 47(12): 839-844.
75. Ducharme FM, Davis GM. Respiratory resistance in the emergency department: a reproducible and responsive measure of asthma severity. *Chest* 1998; 113(6): 1566-1572.
76. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: feasibility in young children with acute asthma. *Chest* 1997; 111(6): 1519-1525.

77. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005; 60(1): 13-16.
78. Dundas I, McKenzie S. Spirometry in the diagnosis of asthma in children. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12(1): 28-33.
79. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 2003; 123(3): 751-756.
80. Eber E, Steinbrugger B, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Lung volume measurements in wheezy infants: comparison of plethysmography and gas dilution. *Eur Respir J* 1994; 7(11): 1988-1994.
81. Edenharter G, Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn V, Forster J, Zepp F et al. Cord blood-IgE as risk factor and predictor for atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(6): 671-678.
82. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000; 105(2): 354-358.
83. El-Gamal Y, Awad A, Hossny E, El-Basiony S, Galal E. Short communication: Cockroach sensitivity in asthmatic Egyptian children. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6(4): 220-222.
84. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML. When a 'wheeze' is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants. *Eur Respir J* 2000; 16(4): 593-597.
85. Enright PL, Lebowitz MD, Cockcroft DW. Physiologic measures: pulmonary function tests; asthma outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2): S9-18.
86. Eysink P, Bindels P, Huisman J, Bottema B, Aalberse R, Schade B. Development of specific immunoglobulin E in coughing toddlers: a medical records review of symptoms in general practice. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(3): 133-141.
87. Fabrizi G, Corbo GM, Ferrante E, Macciocchi B, De Angelis V, Romano A et al. The relationship between allergy, clinical symptoms and bronchial responsiveness in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 68-73.
88. Farre R, Rotger M, Marchal F, Peslin R, Navajas D. Assessment of bronchial reactivity by forced oscillation admittance avoids the upper airway artefact. *Eur Respir J* 1999; 13(4): 761-766.
89. Fiocchi A, Terracciano L, Martelli A, Guerriero F, Bernardo L. The natural history of childhood-onset asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(3): 178-185.

90. Fitch PS, Brown V, Schock BC, Taylor R, Ennis M, Shields MD. Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur Respir J* 2000; 16(6): 1109-1114.
81. Formanek W, Inci D, Lauener RP, Wildhaber JH, Frey U, Hall GL. Elevated nitrite in breath condensates of children with respiratory disease. *Eur Respir J* 2002; 19(3): 487-491.
92. Fossing C. Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrische Praxis* 2003; 62(3): 405-415.
93. Frank PI, Frank TL, Cropper J, Hirsch S, Niven RM, Hannaford P et al. The use of a screening questionnaire to identify children with likely asthma. *Br J Gen Pract* 2001; 51(463): 117-120.
94. Franklin PJ, Turner SW, Le Souef PN, Stick SM. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children. *Thorax* 2003; 58(12): 1048-1052.
95. Frey U, Silverman M, Suki B. Analysis of the harmonic content of the tidal flow waveforms in infants. *J Appl Physiol* 2001; 91(4): 1687-1693.
96. Fuessl HS. Von der Stufendiagnostik zur Therapie: mehr Luft für Ihre Asthmatiker. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(40): 4-8.
97. Fuhlbrigge AL, Carey VJ, Finkelstein JA, Lozano P, Inui TS, Weiss ST et al. Validity of the HEDIS criteria to identify children with persistent asthma and sustained high utilization. *Am J Manag Care* 2005; 11(5): 325-330.
98. Fujisawa T, Terada A, Atsuta J, Iguchi K, Kamiya H, Sakurai M. Clinical utility of serum levels of eosinophil cationic protein (ECP) for monitoring and predicting clinical course in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(1): 19-25.
99. Galant SP, Morphew T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naive asthmatic children. *J Pediatr* 2007; 151(5): 457-462.
100. Galant SP, Morphew T, Amaro S, Liao O. Current asthma guidelines may not identify young children who have experienced significant morbidity. *Pediatrics* 2006; 117(4): 1038-1045.
101. Garcia de la Rubia S, Pajaron-Fernandez MJ, Sanchez-Solis M, Martinez-Gonzalez Moro I, Perez-Flores D, Pajaron-Ahumada M. Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(3): 232-236.

102. Garcia de la Rubia S, Pajaron-Fernandez MJ, Sanchez-Solis M, Martinez-Gonzalez Moro I, Perez-Flores D, Pajaron-Ahumada M. Exercise-induced asthma in children: a comparative study of free and treadmill running. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(3): 232-236.
103. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Montaner AE, Garde JG, Bernabe JJM, Belinchon JP. The use of spirometers and peak flow meters in the diagnosis and management of asthma among Spanish pediatricians: results from the TRAP study. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(4): 365-371.
104. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994; 23(6): 1236-1241.
105. Gill M, Walker S, Khan A, Green SM, Kim L, Gray S et al. Exhaled nitric oxide levels during acute asthma exacerbation. *Acad Emerg Med* 2005; 12(7): 579-586.
106. Gioldassi XM, Papadimitriou H, Mikraki V, Karamanos NK. Clara cell secretory protein: determination of serum levels by an enzyme immunoassay and its importance as an indicator of bronchial asthma in children. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 34(4): 823-826.
107. Godfrey S. Bronchial hyper-responsiveness in children. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1(2): 148-155.
108. Godfrey S, Cohen S, Avital A, Springer C. Timing and nature of wheezing at the endpoint of a bronchial challenge in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(3): 262-267.
109. Godfrey S, Uwyed K, Springer C, Avital A. Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children? *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(3): 193-200.
110. Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001; 119(4): 1001-1010.
111. Grant EN, Daugherty SR, Moy JN, Nelson SG, Piorkowski JM, Weiss KB. Prevalence and burden of illness for asthma and related symptoms among kindergartners in Chicago public schools. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83(2): 113-120.
112. Green R, Luyt D. Clinical characteristics of childhood asthmatics in Johannesburg. *S Afr Med J* 1997; 87(7): 878-882.

113. Greenfield RO, Lee AC, Tang R, Brugge D. Screening for asthma in Cantonese-speaking immigrant children. *BMC Public Health* [Online] 2005; 5: 48. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2458-5-48.pdf>.
114. Greenough A, Naik S, Itakura Y, Yuksel B, Cheeseman P, Nicolaidis KH. Perinatal lung function measurements and prediction of respiratory problems in infancy. *Physiol Meas* 1998; 19(3): 421-426.
115. Griffin MR, Walker FJ, Iwane MK, Weinberg GA, Staat MA, Erdman DD. Epidemiology of respiratory infections in young children: insights from the New Vaccine Surveillance Network. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(11): S188-S192.
116. Grimfeld A. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in childhood asthma: when and what for? *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997; 16: 92-93.
117. Gudinchet F. Importance of diagnostic imaging in the problems of asthma in childhood [Französisch]. *Rev Med Suisse Romande* 1994; 114(3): 223-226.
118. Guirau LM, Sole D, Naspitz CK. Bronchoprovocation with methacholine in children under two years old: a follow-up study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7(2): 110-114.
119. Gupta S, Crawford SG, Mitchell I. Screening children with asthma for psychosocial adjustment problems: a tool for health care professionals. *J Asthma* 2006; 43(7): 543-548.
120. Hall CB, Wakefield D, Rowe TM, Carlisle PS, Cloutier MM. Diagnosing pediatric asthma: validating the Easy Breathing Survey. *J Pediatr* 2001; 139(2): 267-272.
121. Hansen LG, Halken S, Host A, Moller K, Osterballe O. Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels: a follow-up at the age of 5 years; cord blood IgE; IV. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4(1): 34-40.
122. Hartl D, Griese M, Nicolai T, Zissel G, Prell C, Konstantopoulos N et al. Pulmonary chemokines and their receptors differentiate children with asthma and chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(4): 728-736.
123. Haynes JM. Conflicting methacholine challenge tests. *Respir Care* 2006; 51(1): 62-66.
124. Hederos CA, Hasselgren M, Hedlin G, Bornehag CG. Comparison of clinically diagnosed asthma with parental assessment of children's asthma in a questionnaire. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(2): 135-141.

125. Heffler E, Guida G, Marsico P, Bergia R, Bommarito L, Ferrero N et al. Exhaled nitric oxide as a diagnostic test for asthma in rhinitic patients with asthmatic symptoms. *Respir Med* 2006; 100(11): 1981-1987.
126. Higgins PS, Wakefield D, Cloutier MM. Risk factors for asthma and asthma severity in nonurban children in Connecticut. *Chest* 2005; 128(6): 3846-3853.
127. Holt EW, Tan J, Hosgood HD. The impact of spirometry on pediatric asthma diagnosis and treatment. *J Asthma* 2006; 43(7): 489-493.
128. Hopp RJ, Biven RE, Degan JA, Bewtra AK, Townley RG. The usefulness of questionnaire-derived information to predict the degree of nonspecific bronchial hyperresponsiveness. *Allergy Proc* 1995; 16(3): 129-134.
129. Hsu JY, Huang CM, King SL, Chiang CD. Importance of sputum differential cell counting in the diagnosis of airway diseases. *J Formos Med Assoc* 1997; 96(5): 330-335.
130. Huang CS, Chen SJ, Chung RL, Tang RB. Serum interleukin-5 measurements for monitoring acute asthma in children. *J Asthma* 2005; 42(4): 297-300.
131. Hudson M, Ninan T, Russell G. Evaluation of mean transit time in children as an indicator of airways obstruction. *Respir Med* 1992; 86(4): 301-304.
132. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 709-714.
133. Imai T, Takase M, Takeda S, Kougo T. Serum KL-6 levels in pediatric patients: reference values for children and levels in pneumonia, asthma, and measles patients. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(2): 135-141.
134. Jean R, Rufin P, Pfister A, Landais P, Waernessyckle S, De Blic J et al. Diagnostic value of nasal provocation challenge with allergens in children. *Allergy* 1998; 53(10): 990-994.
135. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003; 124(4): 1318-1324.
136. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996; 25(3): 609-616.
137. Jepson G, Butler T, Gregory D, Jones K. Prescribing patterns for asthma by general practitioners in six European countries. *Respir Med* 2000; 94(6): 578-583.

- 13.8 Joesch JM, Kim H, Kieckhefer GM, Greek AA, Baydar N. Does your child have asthma? Filled prescriptions and household report of child asthma. *J Pediatr Health Care* 2006; 20(6): 374-383.
139. Jones A. Asymptomatic bronchial hyperreactivity and the development of asthma and other respiratory tract illnesses in children. *Thorax* 1994; 49(8): 757-761.
140. Kable S, Henry R, Sanson-Fisher R, Ireland M, Corkrey R, Cockburn J. Childhood asthma: can computers aid detection in general practice? *Br J Gen Pract* 2001; 51(463): 112-116.
141. Kable S, Henry R, Sanson-Fisher R, Ireland M, Cockburn J. Is a computer questionnaire of childhood asthma acceptable in general practice? *Fam Pract* 2006; 23(1): 88-90.
142. Kam KL, Hsieh KH. Comparison of three in vitro assays for serum IgE with skin testing in asthmatic children. *Ann Allergy* 1994; 73(4): 329-336.
143. Kannisto S, Korppi M. Bronchial lability index in the diagnosis of asthma in children. *Pediatric Asthma Allergy & Immunology* 1999; 13(3): 141-148.
144. Kannisto S, Vanninen E, Korppi M. Evaluation of the interrupter technique in measuring post-exercise bronchodilator responses in children. *Clin Physiol* 2000; 20(1): 62-68.
145. Kielbasa B, Moeller A, Sanak M, Hamacher J, Hutterli M, Cmiel A et al. Eicosanoids in exhaled breath condensates in the assessment of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(7): 660-669.
146. Killian KJ, Summers E, Watson RM, O'Byrne PM, Jones NL, Campbell EJ. Factors contributing to dyspnoea during bronchoconstriction and exercise in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1993; 6(7): 1004-1010.
147. Kivastik J, Gibson AM, Primhak RA. Feasibility of shortened methacholine challenge in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(2): 146-150.
148. Kivastik J, Gibson AM, Primhak RA. Methacholine challenge in pre-school children: which outcome measure? *Respir Med* 2007; 101(12): 2555-2560.
149. Klinkanova M, Lyutskanova T, Ivancheva D, Genkova N, Lyutakova E. Increased IgE: diagnostic value of the index in children with bronchial obstruction. *Folia Med (Plovdiv)* 1995; 37(4): 54.
150. Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics* 2001; 108(4): e69.

151. Klug B, Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2-4-year-old asthmatic children during methacholine challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(5): 290-300.
152. Klug BH. Evaluation of some techniques for measurements of lung function in young children. *Dan Med Bull* 2002; 49(3): 227-241.
153. Koh YY, Chae SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(8): 696-701.
154. Koh YY, Lim HS, Min KU, Kim YY. Maximal airway narrowing on the dose-response curve to methacholine is increased after exercise-induced bronchoconstriction. *J Asthma* 1996; 33(1): 55-65.
155. Koller DY, Wojnarowski C, Herkner KR, Weinlander G, Raderer M, Eichler I et al. High levels of eosinophil cationic protein in wheezing infants predict the development of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(6 Pt 1): 752-756.
156. Kooi EMW, Schokker S, Van der Molen T, Duiverman EJ. Airway resistance measurements in pre-school children with asthmatic symptoms: the interrupter technique. *Respir Med* 2006; 100(6): 955-964.
157. Korppi M, Kuikka L, Reijonen T, Remes K, Juntunen-Backman K, Launiala K. Bronchial asthma and hyperreactivity after early childhood bronchiolitis or pneumonia: an 8-year follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(10): 1079-1084.
158. Kotaniemi-Syrjänen A, Laatikainen A, Waris M, Reijonen TM, Vainionpää R, Korppi M. Respiratory syncytial virus infection in children hospitalized for wheezing: virus-specific studies from infancy to preschool years. *Acta Paediatr* 2005; 94(2): 159-165.
159. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003; 111(3): e255-e261.
160. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1338-1343.
161. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60(10): 1280-1286.

162. Laadhar Kharrat L, Zitouni M, Beji M, Kallel Sellami M, Daghfous J, Makni S. CIS Rapid Screen I test versus skin prick test for the diagnosis of allergic asthma in children [Französisch]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004; 62(2): 243-244.
163. Labbe A, ublet-Cuvelier B, Jouaville L, Beaugeon G, Fiani L, Petit I et al. Prospective longitudinal study of urinary eosinophil protein X in children with asthma and chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31(5): 354-362.
164. Laoudi Y, Laufer N, Cauchon E, Lefevre F, Berthelot V, Just J et al. Diagnosis and treatment of asthma in children [Französisch]. *Soins Pediatr Pueric* 2006; (232): 18-21.
165. Lazo-Velasquez JC, Recabarren Lozada A, Montes Cruz H. Evaluation of severity of bronchial asthma through an exercise bronchial challenge. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40(5): 457-463.
166. Le Bourgeois M, Goncalves M, Le Clainche L, Benoist MR, Fournet JC, Scheinmann P et al. Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest* 2002; 122(3): 791-797.
167. Lee H, Arroyo A, Rosenfeld W. Parents' evaluations of wheezing in their children with asthma. *Chest* 1996; 109(1): 91-93.
168. Leupold W. Nicht alles, was hustet, ist Asthma: zur Differentialdiagnose des Asthma bronchiale im Kindesalter. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146(15): 419-422.
169. Leuppi JD, Anderson SD, Brannan JD, Belousova E, Reddel HK, Rodwell LT. Questionnaire responses that predict airway response to hypertonic saline. *Respiration* 2005; 72(1): 52-60.
170. Liccardi G, Dente B, Triggiani M, Russo M, Diamare F, Massari A et al. A multicenter evaluation of the CARLA system for the measurement of specific IgE antibodies vs. other different methods and skin prick tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12(4): 235-241.
171. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Cockcroft DW, Becker AB. Diagnosing asthma in children: what is the role for methacholine bronchoprovocation testing? *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(5): 481-489.
172. Lilja G, Kusoffsky E, Johansson SG, Oman H. Screening of atopic allergy in 5-year-old children: a comparison of the diagnostic properties of Phadiatop Paediatric and Phadiatop. *Allergy* 1995; 50(4): 316-321.
173. Linna O. Children's ability to identify bronchial obstruction. *Acta Paediatr* 1994; 83(6): 662-663.

174. Lodrup Carlsen KC, Halvorsen R, Ahlstedt S, Carlsen KH. Eosinophil cationic protein and tidal flow volume loops in children 0-2 years of age. *Eur Respir J* 1995; 8(7): 1148-1154.
175. Lodrup Carlsen KC, Stenzler A, Carlsen KH. Determinants of tidal flow volume loop indices in neonates and children with and without asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24(6): 391-396.
176. Loland L, Buchvald FF, Halkjaer LB, Anhoj J, Hall GL, Persson T et al. Sensitivity of bronchial responsiveness measurements in young infants. *Chest* 2006; 129(3): 669-675.
177. Lowenthal M, Patterson R, Greenberger PA, Grammer LC. The application of an asthma severity index in patients with potentially fatal asthma. *Chest* 1993; 104(5): 1329-1331.
178. Lum S. Lung function in preschool children: applications in clinical and epidemiological research. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7(Suppl 1): S30-S32.
179. Luyt DK, Davis G, Dance M, Simmank K, Patel D. Clinical characteristics of black asthmatic children. *S Afr Med J* 1995; 85(10): 999-1001.
180. Lyttle BD, Hollestelle AM. Asthma: assessment and management in a pediatric hospital. *Can Fam Physician* 1993; 39: 793-798.
181. Mallozi MC, Sole D, Naspitz CK. Bronchial provocation with metacholine in young children: a simplified method. *Rev Paul Med* 1992; 110(2): 89-90.
182. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Turpeinen M. Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma. *Thorax* 2003; 58(6): 494-499.
183. Malmberg LP, Mäkelä MJ, Mattila PS, Hammaren-Malmi S, Pelkonen AS. Exercise-induced changes in respiratory impedance in young wheezy children and nonatopic controls. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(6): 538-544.
184. Marchal F, Mazurek H, Habib M, Duvivier C, Derelle J, Peslin R. Input respiratory impedance to estimate airway hyperreactivity in children: standard method versus head generator. *Eur Respir J* 1994; 7(3): 601-607.
185. Marcucci F, Passalacqua G, Canonica GW, Frati F, Salvatori S, Di Cara G et al. Measurement of nasal IgE in an epidemiological study: assessment of its diagnostic value in respiratory allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 2004; 36(6): 225-231.
186. Mari A. Allergy-like asthma and rhinitis: a cross-sectional survey of a respiratory cohort and a diagnostic approach using the autologous serum skin test. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133(1): 29-39.

187. Martinati LC, Boner AL. Clinical diagnosis of wheezing in early childhood. *Allergy* 1995; 50(9): 701-710.
188. Mata Fernandez C, Fernandez-Benitez M, Perez Miranda M, Guillen Grima F. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(3): 201-210.
189. May KL. Arnold's nerve reflex among pollinosis patients: sign of predictable asthma? *J Investig Allergol Clin Immunol* 1996; 6(1): 47-49.
190. Mayefsky JH, El-Shinaway Y. The usefulness of pulse oximetry in evaluating acutely ill asthmatics. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8(5): 262-264.
191. McGill KA, Sorkness CA, Ferguson-Page C, Gern JE, Havighurst TC, Knipfer B et al. Asthma in non-inner city Head Start children. *Pediatrics* 1998; 102(1): 77-83.
192. McKean MC, Oommen A. Episodic viral wheeze in young children: current and future treatment. *Asthma Journal* 2000; 5(3): 112-119.
193. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health* 2004; 94(6): 985-989.
194. Mehdi N, Weinberger M, Abu-Hasan M. Etiology and outcome of childhood chronic cough using a simple diagnostic approach. *Pediatric Asthma Allergy and Immunology* 2005; 18(2): 55-61.
195. Miller CJ, Joseph J, Safa W, Flood PE, Dunn EV, Shaheen HM. Accuracy of Arabic versions of three asthma symptoms questionnaires against the clinical diagnosis of asthma. *J Asthma* 2007; 44(1): 29-34.
196. Mitra AD, Ogston S, Crighton A, Mukhopadhyay S. Lung function and asthma symptoms in children: relationships and response to treatment. *Acta Paediatr* 2002; 91(7): 789-792.
197. Molkhou P. "Allergic Progression": importance of Phadiatop and RAST fx5 as screening measures for childhood atopy [Französisch]. *Allerg Immunol (Paris)* 1999; 31(Spec No): 31-35.
198. Montuschi P, Martello S, Felli M, Mondino C, Barnes PJ, Chiarotti M. Liquid chromatography/mass spectrometry analysis of exhaled leukotriene B4 in asthmatic children. *Respir Res [Online]* 2005; 6: 119.

199. Morais-Almeida M, Gaspar A, Pires G, Prates S, Rosado-Pinto J. Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(2): 183-189.
200. Morris MJ, Madgwick RG, Collyer I, Denby F, Lane DJ. Analysis of expiratory tidal flow patterns as a diagnostic tool in airflow obstruction. *Eur Respir J* 1998; 12(5): 1113-1117.
201. Morton RL, Sheikh S, Corbett ML, Eid NS. Evaluation of the wheezy infant. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(3): 251-256.
202. Naik S, Greenough A, Giffin F, Dimitriou G, Price JF. Prospective study of lung volumes in young asthmatic children. *Acta Paediatr* 1997; 86(12): 1298-1300.
203. Nair SJ, Daigle KL, DeCuir P, Lapin CD, Schramm CM. The influence of pulmonary function testing on the management of asthma in children. *J Pediatr* 2005; 147(6): 797-801.
204. Nazario S, Casal JR, Torres-Palacios A, Rodriguez W, Delamater AM, Applegate EB et al. Parent-reported asthma in Puerto Rican children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37(5): 453-460.
205. Neary J. Improving the diagnosis of childhood asthma. *Br J Gen Pract* 2001; 51(463): 92-93.
206. Nelson BV, Sears S, Woods J, Ling CY, Hunt J, Clapper LM et al. Expired nitric oxide as a marker for childhood asthma. *J Pediatr* 1997; 130(3): 423-427.
207. Nemet D, Wolach B, Yacobovich J, Eliakim A. Exercise in childhood asthma: provoking agent, diagnostic tool and therapeutic measure. *Isr Med Assoc J* 2000; 2(2): 99-103.
208. Neville RG, Bryce FP, Robertson FM, Crombie IK, Clark RA. Diagnosis and treatment of asthma in children: usefulness of a review of medical records. *Br J Gen Pract* 1992; 42(365): 501-503.
209. Nicolaou NC, Lowe LA, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Exhaled breath condensate pH and childhood asthma: unselected birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(3): 254-259.
210. Nielsen JP, Ostergaard PA, Harris RI, Gammelby P. Comparison of CLA with BPT, SPT, and RAST in children with asthma. *Allergy* 1992; 47(1): 30-34.
211. Nielsen KG. Lung function and bronchial responsiveness in young children: clinical and research applications. *Dan Med Bull* 2006; 53(1): 46-75.
212. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4): 554-559.

213. Nielsen KG, Bisgaard H. Lung function response to cold air challenge in asthmatic and healthy children of 2-5 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6): 1805-1809.
214. Nielsen KG, Bisgaard H. Hyperventilation with cold versus dry air in 2- to 5-year-old children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(3): 238-241.
215. Niggemann B, Kleinau I, Schmitt M, Wahn U. Twenty-four-hour time course of eosinophil granule proteins ECP and EPX during bronchial allergen challenges in serum of asthmatic children. *Allergy* 1994; 49(2): 74-80.
216. Niggemann B, Kleinau I, Schou C, Hansen GN, Wahn U. Discrepancies between in vitro and in vivo tests for house dust mite allergy: in domestic exposure a better predictor than sensitization? *Clin Exp Allergy* 1994; 24(10): 946-948.
217. Nowak D, Von Mutius E. Asthma bronchiale im Kindes- und Erwachsenenalter: Risikofaktoren, Diagnose, Standardtherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(10): 509-516.
218. Nussbaum E. Usefulness of miniature flexible fiberoptic bronchoscopy in children. *Chest* 1994; 106(5): 1438-1442.
219. Obata T, Iikura Y. Comparison of bronchial reactivity to ultrasonically nebulized distilled water, exercise and methacholine challenge test in asthmatic children. *Ann Allergy* 1994; 72(2): 167-172.
220. Oh JW, Shin S, Lee HB. Urine leukotriene E and eosinophil cationic protein in nasopharyngeal aspiration from young wheezy children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(5): 416-421.
221. Ohshima Y, Katamura K, Miura M, Mikawa H, Mayumi M. Serum levels of interleukin 4 and soluble CD23 in children with allergic disorders. *Eur J Pediatr* 1995; 154(9): 723-728.
222. Olaguibel Rivera JM, Alvarez-Puebla MJ, Anda M, Gomez B, Garcia BE, Tabar AI et al. Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15(2): 102-106.
223. Ostergaard MS. Childhood asthma: reasons for diagnostic delay and facilitation of early diagnosis; a qualitative study. *Prim Care Respir J* 2005; 14(1): 25-30.
224. Oxelius VA, Hultquist C, Husby S. Gm allotypes as indicators of non-atopic and atopic bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 101(1): 66-71.
225. Oymar K. High levels of urinary eosinophil protein X in young asthmatic children predict persistent atopic asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(6): 312-317.

226. Oymar K, Bjerknes R. Is serum eosinophil cationic protein in bronchiolitis a predictor of asthma? *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9(4): 204-207.
227. Paganelli R, Ansotegui IJ, Sastre J, Lange CE, Roovers MH, De Groot H et al. Specific IgE antibodies in the diagnosis of atopic disease: clinical evaluation of a new in vitro test system, UniCAP, in six European allergy clinics. *Allergy* 1998; 53(8): 763-768.
228. Parkin PC, Macarthur C, Saunders NR, Diamond SA, Winders PM. Development of a clinical asthma score for use in hospitalized children between 1 and 5 years of age. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(8): 821-825.
229. Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Marelli A, Farioli L, Ghezzi M. Clinical evaluation of CAP System and RAST in the measurement of specific IgE. *Allergy* 1992; 47(5): 463-466.
230. Pattemore PK, Holgate ST. Bronchial hyperresponsiveness and its relationship to asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(11): 886-900.
231. Paull K, Covar R, Jain N, Gelfand EW, Spahn JD. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(4): 311-317.
232. Peat JK, Salome CM, Toelle BG, Bauman A, Woolcock AJ. Reliability of a respiratory history questionnaire and effect of mode of administration on classification of asthma in children. *Chest* 1992; 102(1): 153-157.
233. Peat JK, Toelle BG, Mellis CM. Problems and possibilities in understanding the natural history of asthma. *Dis Mon* 2001; 47(1): 16-33.
234. Peat JK, Toelle BG, Mellis CM. Problems and possibilities in understanding the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(3 Suppl): S144-S152.
235. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of a new interrupter device for measuring bronchial responsiveness and the response to bronchodilator in 3 year old children. *Eur Respir J* 1996; 9(7): 1374-1380.
236. Phagoo SB, Wilson NM, Silverman M. Evaluation of the interrupter technique for measuring change in airway resistance in 5-year-old asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20(6): 387-395.
237. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(11): 1070-1076.

238. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(2): 163-169.
239. Plaut TF, Westby L. A minimal response to albuterol challenge does not exclude a diagnosis of asthma. *J Asthma* 1997; 34(3): 255-256.
240. Plebani M, Borghesan F, Basso D, Faggian D. Receiver-operating characteristic (ROC) curves: a fundamental tool for improving the clinical usefulness of in vitro IgE tests. *Allergy* 1996; 51(6): 407-411.
241. Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and in vivo tests for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74(1): 23-28.
242. Popp W, Bock A, Herkner K, Wagner C, Zwick H, Sertl K. Factors contributing to the occurrence and predictability of bronchial hyperresponsiveness to methacholine in children. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(4): 735-742.
243. Powell CVE, McNamara P, Solis A, Shaw NJ. A parent completed questionnaire to describe the patterns of wheezing and other respiratory symptoms in infants and preschool children. *Arch Dis Child* 2002; 87(5): 376-379.
244. Poysa L, Pulkkinen A, Korppi M, Remes K, Juntunen-Backman K. Diet in infancy and bronchial hyperreactivity later in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1992; 13(4): 215-221.
245. Purohit A, Bohadana A, Kopferschmitt-Kubler MC, Mahr L, Linder J, Pauli G. Lung auscultation in airway challenge testing. *Respir Med* 1997; 91(3): 151-157.
246. Quah BS, Mazidah AR, Hamzah AM, Simpson H. Prevalence of wheeze, night cough and doctor-diagnosed asthma in pre-school children in Kota Bharu. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000; 18(1): 15-21.
247. Randolph C. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheeze of children (Dundas, I., Chan, E. Y., Bridge, P.D., et al. *Thorax* 2005; 60(1): 13-16). *J Asthma* 2005; 42(10): 897.
248. Reid J, Walker S, Penrose A, Charlton R. The diagnosis and initial treatment of asthma in young children in New Zealand and the United Kingdom. *N Z Med J* 1998; 111(1069): 248-251.
249. Reijonen TM, Korppi M, Kuikka L, Savolainen K, Kleemola M, Mononen I et al. Serum eosinophil cationic protein as a predictor of wheezing after bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23(6): 397-403.

250. Remes S, Korppi M, Remes K, Savolainen K, Mononen I, Pekkanen J. Serum eosinophil cationic protein (ECP) and eosinophil protein X (EPX) in childhood asthma: the influence of atopy. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25(3): 167-174.
251. Remes ST, Korppi M, Remes K. Outcome of children with respiratory symptoms without objective evidence of asthma: a two-year, prospective, follow-up study. *Acta Paediatr* 1998; 87(2): 165-168.
252. Riedler J, Golser A, Huttegger I. Eignet sich die Laufbelastung im Freien zur Erfassung der bronchialen Hyperreaktivität bei Kindern mit mildem episodischem Asthma bronchiale? *Klin Padiatr* 1992; 204(5): 373-377.
253. Rietveld S, Oud M, Rijssenbeek-Nouwens LH, Vaghi D, Dooijes EH. Characteristics and diagnostic significance of spontaneous wheezing in children with asthma: results of continuous in vivo sound recording. *J Asthma* 1999; 36(4): 351-358.
254. Rietveld S, Rijssenbeek-Nouwens LH. Diagnostics of spontaneous cough in childhood asthma: results of continuous tracheal sound recording in the homes of children. *Chest* 1998; 113(1): 50-54.
255. Rietveld S, Rijssenbeek-Nouwens LH, Prins PJ. Cough as the ambiguous indicator of airway obstruction in asthma. *J Asthma* 1999; 36(2): 177-186.
256. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998; 14(3): 181-184.
257. Roberts EM. Does your child have asthma? Parent reports and medication use for pediatric asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157(5): 449-455.
258. Rolla G, Guida G, Heffler E, Badiu I, Bommarito L, De Stefani A et al. Diagnostic classification of persistent rhinitis and its relationship to exhaled nitric oxide and asthma: a clinical study of a consecutive series of patients. *Chest* 2007; 131(5): 1345-1352.
259. Roorda RJ, Gerritsen J, Van Aalderen WM, Knol K. Skin reactivity and eosinophil count in relation to the outcome of childhood asthma. *Eur Respir J* 1993; 6(4): 509-516.
260. Roth A. Hospital admissions of young children for status asthmaticus in Honolulu, Hawaii, 1986 to 1989. *Ann Allergy* 1993; 71(6): 533-536.
261. Rusconi F, Gagliardi L, Aston H, Silverman M. Changes in respiratory rate affect tidal expiratory flow indices in infants with airway obstruction. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(4): 236-240.

262. Rusconi F, Patria MF, Cislighi GU, Sideri S, Gagliardi L. Total serum IgE and outcome in infants with recurrent wheezing. *Arch Dis Child* 2001; 85(1): 23-25.
263. Rutishauser M. Fehldiagnose: Asthma bronchiale. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(38): 1381.
264. Sabbah A, Kerdranvat H, Lauret MG. Measurement of interferon gamma (gamma IFN) and interleukin 4 (IL4) in asthma and atopic dermatitis [Französisch]. *Allerg Immunol (Paris)* 1993; 25(10): 408-410.
265. Sachdev HP, Mahajan SC, Garg A. Improving antibiotic and bronchodilator prescription in children presenting with difficult breathing: experience from an urban hospital in India. *Indian Pediatr* 2001; 38(8): 827-838.
266. Sachdev HP, Vasanthi B, Satyanarayana L, Puri RK. Simple predictors to differentiate acute asthma from ARI in children: implications for refining case management in the ARI Control Programme. *Indian Pediatr* 1994; 31(10): 1251-1259.
267. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J* 2006; 27(1): 29-35.
268. Sanders DL, Aronsky D. Prospective evaluation of a Bayesian Network for detecting asthma exacerbations in a Pediatric Emergency Department. *AMIA Annu Symp Proc* 2006: 1085.
269. Santoso H. The value of a single skin prick testing for specific IgE Dermatophagoides pteronyssinus to distinguish atopy from non-atopic asthmatic children in the tropics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16(2): 69-74.
270. Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Measurement of peak flow in children: a comparison between the low-range mini Wright and the low-range Ferraris pocket peak flow meter. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 34(3): 225-228.
271. Schatz MX, Nakahiro R, Jones CH, Roth RM, Joshua A, Petitti D. Asthma population management: development and validation of a practical 3-level risk stratification scheme. *Am J Manag Care* 2004; 10(1): 25-32.
272. Schellhase DE, Fawcett DD, Schutze GE, Lensing SY, Tryka AF. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr* 1998; 132(2): 312-318.

273. Schildge J, Klar B, Gaiser R. Die Bestimmung der bronchialen Sensitivität: ist die Widerstandsmessung mittels Unterbrechermethode ein zuverlässiges Verfahren? *Pneumologie* 2001; 55(9): 425-430.
274. Schmitt M, Niggemann B, Kleinau I, Nasert S, Kapp A, Wahn U. Lymphocyte subsets, sIL2-R and sICAM-1 in blood during allergen challenge tests in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4(4): 208-213.
275. Schönberger H, Van Schayck O, Muris J, Bor H, Van den Hoogen H, Knottnerus A et al. Towards improving the accuracy of diagnosing asthma in early childhood. *Eur J Gen Pract* 2004; 10(4): 138-145.
276. Scolozzi R, Vicentini L, Boccafogli A, Camerani A, Pradella R, Cavallini A et al. Comparative evaluation of RAST and MAST-CLA for six allergens for the diagnosis of inhalant allergic disease in 232 patients. *Clin Exp Allergy* 1992; 22(2): 227-231.
277. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood; I: gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23(11): 941-948.
278. Seear M, Wensley D. Chronic cough and wheeze in children: do they all have asthma? *Eur Respir J* 1997; 10(2): 342-345.
279. Sekerel BE, Saraclar Y, Kalayci O, Cetinkaya F, Tuncer A, Adaliolu G. Comparison of four different measures of bronchial responsiveness in asthmatic children. *Allergy* 1997; 52(11): 1106-1109.
280. Sennhauser FH, Güntert BJ. Prävalenz des Asthma bronchiale im Kindesalter in der Schweiz: die Bedeutung von Symptomatik und Diagnose. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122(6): 189-193.
281. Sette L, Del Col G, Comis A, Milic-Emili J, Rossi A, Boner AL. Effect of pattern of preceding inspiration on FEV1 in asthmatic children. *Eur Respir J* 1996; 9(9): 1902-1906.
282. Sette L, Ganassini A, Boner AL, Rossi A. Maximal inspiratory pressure and inspiratory muscle endurance time in asthmatic children: reproducibility and relationship with pulmonary function tests. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24(6): 385-390.
283. Shields MD, Brown V, Stevenson EC, Fitch PS, Schock BC, Turner G et al. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(10): 1382-1389.

284. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F. Eosinophil cationic protein in nasal secretion and in serum and myeloperoxidase in serum in respiratory syncytial virus bronchiolitis: relation to asthma and atopy. *Acta Paediatr* 1994; 83(11): 1151-1155.
285. Silver EJ, Crain EF, Weiss KB. Burden of wheezing illness among U.S. children reported by parents not to have asthma. *J Asthma* 1998; 35(5): 437-443.
286. Slieker MG, Van der Ent CK. The diagnostic and screening capacities of peak expiratory flow measurements in the assessment of airway obstruction and bronchodilator response in children with asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59(2): 155-159.
287. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4): 473-478.
288. Söderström L, Kober A, Ahlstedt S, De Groot H, Lange CE, Paganelli R et al. A further evaluation of the clinical use of specific IgE antibody testing in allergic diseases. *Allergy* 2003; 58(9): 921-928.
289. Sole D, Komatsu MK, Carvalho KV, Naspitz CK. Pulse oximetry in the evaluation of the severity of acute asthma and/or wheezing in children. *J Asthma* 1999; 36(4): 327-333.
290. Souza ACTG, Pereira CAC. Bronchial provocation tests using methacholine, cycle ergometer exercise and free running in children with intermittent asthma [Portugiesisch]. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81(1): 65-72.
291. Spencer NJ, Lewis MA, Logan S. Diagnostic and socio-demographic changes in multiple hospital admission in children under two over a five-year period. *J Public Health Med* 1993; 15(4): 332-336.
292. Springer C, Godfrey S, Vilozni D, Bar-Yishay E, Noviski N, Avital A. Comparison of respiratory inductance plethysmography with thoracoabdominal compression in bronchial challenges in infants and young children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(3): 665-669.
293. Stanbrook MB, Chapman KR, Kesten S. Gas trapping as a predictor of positive methacholine challenge in patients with normal spirometry results. *Chest* 1995; 107(4): 992-995.
294. Steen HJ, Stewart MC, McAuley D, Parker S. Changing trends in approach to wheezy children by family doctors. *Ir Med J* 1992; 85(2): 59-60.
295. Steinbrugger B, Eber E, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. A comparison of a single-step cold-dry air challenge and a routine histamine provocation for the assessment of bronchial responsiveness in children and adolescents. *Chest* 1995; 108(3): 741-745.

296. Stevens MMW, Scribano PV, Gorelick MH. Screening for poor short-term outcome in acute pediatric asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(5): 432-439.
297. Stocks J. Introduction and overview of preschool lung function testing. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7(Suppl 1): S2-S4.
298. Stocks J. Clinical implications of pulmonary function testing in preschool children. *Paediatr Respir Rev* 2006; 7(Suppl 1): S26-S29.
299. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szeffler SJ. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(5): 1040-1047.
300. Takalo R, Piirila P, Sovijarvi ARA. Repeatability of successive measurements with a portable nitric oxide analyser in patients with suggested or diagnosed asthma. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68(8): 830-832.
301. Takeda K, Shibasaki M, Imoto N, Shimakura Y, Takita H. Comparison of basophil histamine release, eosinophil cationic protein and non-specific airway responsiveness between mite-sensitive asthmatic and non-asthmatic children and non-allergic controls. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(8): 918-925.
302. Tang RB, Wu KG, Hwang B. Comparison between skin testing and in vitro testing for diagnosis of allergen in asthmatic children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1994; 54(4): 246-250.
303. Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(6): 1264-1271.
304. Tauber E, Halmerbauer G, Frischer T, Gartner C, Horak F Jr., Veiter A et al. Urinary eosinophil protein X in children: the relationship to asthma and atopy and normal values. *Allergy* 2000; 55(7): 647-652.
305. Thamrin C, Frey U. Effect of bacterial filter on measurement of interrupter resistance in preschool and school-aged children. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(8): 781-787.
306. Tinkelman D, Conner B. Diagnosis and management of asthma in the young child. *J Asthma* 1994; 31(6): 419-425.
307. Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6): 652-659.

308. Trubel H, Banikol WKR. Variability analysis of oscillatory airway resistance in children. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94(4): 364-370.
309. Turner DJ, Stick SM, Lesouef KL, Sly PD, Lesouef PN. A new technique to generate and assess forced expiration from raised lung volume in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5): 1441-1450.
310. Turner SW, Craig LCA, Harbour PJ, Forbes SH, McNeill G, Seaton A et al. Spirometry in 5-year-olds-validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(12): 1144-1151.
311. Ublagger E, Schreuer M, Eder W, Von Mutius E, Benz MR, Braun-Fahlränder C et al. Validation of questions on asthma and wheeze in farming and anthroposophic children. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(8): 1033-1039.
312. Van Asperen PP. Towards a better understanding of childhood asthma. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(4): 272-275.
313. Van der Ent CK, Brackel HJ, Mulder P, Bogaard JM. Improvement of tidal breathing pattern analysis in children with asthma by on-line automatic data processing. *Eur Respir J* 1996; 9(6): 1306-1313.
314. Van der Ent CK, Brackel HJ, Van der Laag J, Bogaard JM. Tidal breathing analysis as a measure of airway obstruction in children three years of age and older. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(4): 1253-1258.
315. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. *Chest* 2005; 128(3): 1146-1155.
316. Vink GR, Arets HGM, Van der Laag J, Van der Ent CK. Impulse oscillometry: a measure for airway obstruction. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35(3): 214-219.
317. Visser MJ, De Wit MC, Van Aalderen WM, Postma DS, Brand PL. Exhaled nitric oxide in children measured by tidal breathing method: differences between asthmatics and nonasthmatic controls. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29(6): 434-437.
318. Wagner CL, Brooks JG, Richter SE, Pratt K, Phelps DL. The "88% saturation test": a simple lung function test for young children. *Pediatrics* 1994; 93(1): 63-67.
319. Wakefield DB, Cloutier MM. Modifications to HEDIS and CSTE algorithms improve case recognition of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(10): 962-971.

320. Walsh-Kelly CM, Hennes HM. Do clinical variables predict pathologic radiographs in the first episode of wheezing? *Pediatr Emerg Care* 2002; 18(1): 8-11.
321. Wanger JS, Ikle DN, Irvin CG. Airway responses to a diluent used in the methacholine challenge test. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(3): 277-282.
322. Weller T. Confirming an asthma diagnosis in the under-fives. *Community Nurse* 2000; 6(4): 19-20.
323. Williams PB, Siegel C, Portnoy J. Efficacy of a single diagnostic test for sensitization to common inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(2): 196-202.
324. Wilson NM, Lamprill JR, Mak JCW, Clarke JR, Bush A, Silverman M. Symptoms, lung function, and beta2-adrenoceptor polymorphisms in a birth cohort followed for 10 years. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(1): 75-81.
325. WinklerPrins V, Van den Nieuwenhof L, Van den Hoogen H, Bor H, Van Weel C. The natural history of asthma in a primary care cohort. *Ann Fam Med* 2004; 2(2): 110-115.
326. Wright RO, Steele DW, Santucci KA, Natarajan R, Jay GD. Continuous, noninvasive measurement of pulsus paradoxus in patients with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(9): 914-918.
327. Yaziciolu M, One U, One DS, Salman N, Yalcin I, Guler N. The significance of sputum ECP levels in differential diagnosis of asthma in children. *J Asthma* 1999; 36(6): 493-502.
328. Yaziciolu M, Sayinba P, One U, Saltik A, Turul M. Al atop: a new in vitro screening test for atopy. *J Int Med Res* 1994; 22(6): 313-322.
329. Yiallourous PK, Milner AD. Effective argon-FRC with a rebreathing technique in children with acute asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19(1): 46-51.
330. Yong SC, Smith CM, Wach R, Kurian M, Primhak RA. Methacholine challenge in preschool children: methacholine-induced wheeze versus transcutaneous oximetry. *Eur Respir J* 1999; 14(5): 1175-1178.
331. You B, Peslin R, Duvivier C, Vu VD, Grilliat JP. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *Eur Respir J* 1994; 7(2): 318-323.
332. Yu J, Yoo Y, Kim DK, Kang H, Koh YY. Bronchial responsiveness and serum eosinophil cationic protein levels in preschool children with recurrent wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(6): 686-692.
333. Yuksel B, Greenough A, Giffin F, Nicolaidis KH. Tidal breathing parameters in the first week of life and subsequent cough and wheeze. *Thorax* 1996; 51(8): 815-818.

334. Zitt M. Clinical applications of exhaled nitric oxide for the diagnosis and management of asthma: a consensus report. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1238-1250.

335. Zubovi I, Rozmani V, Ahel V, Banac S. Manifold significance of serum eosinophil cationic protein in asthmatic children. *Acta Med Croatica* 2002; 56(2): 53-56.

Ausschlussgrund E4

1. Arias Irigoyen J. Mild to moderate asthmatics and free running. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9(1): 50-54.

2. Baeza Bacab MA, Davila Velazquez JR, Loeza Medina SR. Prevalence of positive skin tests to indoor allergens in preschooler children with respiratory allergy in Merida, Yucatan, Mexico [Spanisch]. *Rev Alerg Mex* 2005; 52(6): 237-242.

3. Benito Fernandez J, Mintegui Raso S, Sanchez Echaniz J, Montejo Fernandez M, Soto Pedre E. Usefulness of oxygen saturation and peak expiratory flow in the management of acute asthma [Spanisch]. *An Esp Pediatr* 1996; 45(4): 361-364.

4. Bonillo Perales A, Romero Gonzalez J, Picazo Angelin B, Tapia Ceballos L, Romero Sanchez J, Martinez Marin MI. Prognostic value and accuracy of crisis indicators in severe asthma [Spanisch]. *An Esp Pediatr* 1997; 47(6): 606-610.

5. Boznaski A, Boznaska-Widerska A, Domanasiewicz M, Hebrowska A, Zajac J. Determination of allergen-specific IgE antibodies with fluoro-GAST 3M diagnostic systems in children with bronchial asthma [Polnisch]. *Pneumonol Alergol Pol* 1994; 62(Suppl 2): 28-33.

6. Brand PL, Hoekstra MO. Diagnosis and treatment of recurrent coughing and wheezing in children younger than 4 years old [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141(10): 464-467.

7. Chen YZ. A nationwide survey in China on prevalence of asthma in urban children [Chinesisch]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41(2): 123-127.

8. De Vries TW, Wormmeester L, Van Pinxteren-Nagler E, Bakker AJ, Brand PL. Routine laboratory tests unnecessary for children referred for recurrent wheezing and/or asthma [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144(44): 2107-2111.

9. Garcia de la Rubia, S., Pajaron Fernandez MJ, Martinez Gonzalez-Moro I, Sanchez-Solis de Querol M, Perez Flores D, Pajaron de Ahumada M. The behavior of FEV1 and PEFR in the free running test for the detection of exercise-induced asthma in childhood [Spanisch]. *An Esp Pediatr* 1998; 49(3): 237-240.

10. Garde JM, Medina Pomares J. Round Table: severe asthma in pediatrics: diagnosis and prognosis [Spanisch]. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999; 27(2): 46-53.
11. Gomez Vera J, Orea Solano M, Flores Sandoval G, Hernandez Rosas G, Naranjo Rosales S, Frias Mendivil M. Efficacy of a new in vitro test (Phadiatop paediatric) for the diagnosis of allergy in children [Spanisch]. *Rev Alerg Mex* 1993; 40(6): 155-159.
12. Grzelewska-Rzymowska I, Kowejsza A, Kwiatkowska S. Atopy with recurrent wheezy bronchitis in children [Polnisch]. *Pneumonol Alergol Pol* 2001; 69(1): 73-83.
13. Holmen TL, Aas K, Hjort PF, Holmen J. The child with bronchial obstruction in general practice: need for better follow-up [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1992; 112(5): 625-627.
14. Iimura A, Yoshihara S, Arisaka O. The utility of the interrupter technique in pediatric asthma [Japanisch]. *Arerugi* 2002; 51(11): 1131-1134.
15. Ikeda Y, Makino S. Measurement of total IgE in sera from normal subjects and allergic patients by chemiluminescent immunoassay [Japanisch]. *Arerugi* 1994; 43(2): 134-141.
16. Kolle S, Morkve O. Diagnosis and treatment of obstructive lung diseases [Norwegisch]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1998; 118(21): 3268-3271.
17. Malmberg P, Pelkonen A, Poussa T, Pohjanpalo A, Haahtela T, Turpeinen M. Reference values of the oscillometric technique give support to asthma diagnostics in small children [Finnisch]. *Duodecim* 2001; 117(15): 1541-1544.
18. Mazurek H, Jedrys U, Clavel R, Springer G. Comparison of study results for levels of specific antibodies using the RAST-IgE method and specific bronchial provocation in children with asthma [Polnisch]. *Pediatr Pol* 1995; 70(8): 645-650.
19. Medina RR, Mora PM. Evaluation of the RAST in the diagnosis of children with food allergy [Spanisch]. *Rev Alerg Mex* 1996; 43(1): 9-12.
20. Obata T, Matsuda S, Akasawa A, Iikura Y, Masaki T. Relationship between arterial blood gas tensions and a clinical scoring system in asthmatic patients [Japanisch]. *Arerugi* 1992; 41(1): 15-21.
21. Pellicer C, Galdiz B, Perpina M, De Diego A, Sobradillo V. Current use, methodology and evaluation of nonspecific bronchial provocation tests in our country [Spanisch]. *Arch Bronconeumol* 1995; 31(1): 6-12.
22. Piotrowska T, Siergiejko G, Siergiejko Z. Comparison of sensitivity and specificity of two bronchial provocation tests with methacholine and hypertonic saline in bronchial

hyperreactivity evaluation in asthmatics [Polnisch]. *Polski Merkurusz Lekarski* 2007; 22(128): 126-129.

23. Protsiuk TL. Prognostic and diagnostic criteria in the development of bronchial asthma in children of young school age [Ukrainisch]. *Lik Sprava* 2006; (8): 60-65.

24. Ramos E, Orea Solano M, Flores Sandoval G, Martinez Infante EA, Hernandez Rosas G, Villalobos Benitez G. Correlation between the concentrations of total serum IgE and skin tests [Spanisch]. *Rev Alerg Mex* 1994; 41(4): 94-97.

25. Resendiz Gomez F, Gomez Vera J, Orea Solano M. Pulse oxymetry in the diagnosis of asthma in children [Spanisch]. *Rev Alerg Mex* 2004; 51(3): 102-106.

26. Takahashi Y, Oshima J, Okada Y, Shikano T. A study of allergological examination in infants and young children at first expiratory wheezing episode [Japanisch]. *Arerugi* 2002; 51(6): 476-481.

27. Terada A, Fujisawa T, Iguchi K, Astuta J, Togari H. Exhaled nitric oxide of childhood asthma [Japanisch]. *Arerugi* 1999; 48(4): 466-471.

28. Vazquez Nava F, Salvador Casados Robledo J, Salazar Herrera F. Eosinophils in peripheral blood and nasal mucus, in asthmatic and healthy subjects [Spanisch]. *Rev Alerg Mex* 1998; 45(1): 4-8.

29. Zawistowska E, Szmidt M. The clinical course of bronchial asthma from childhood to adult age [Polnisch]. *Pol Merkurusz Lek* 1999; 6(35): 248-251.

Ausschlussgrund E5

1. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129(5): 1132-1141.

Ausschlussgrund E6

1. Abramo TJ, Wiebe RA, Scott SM, Primm PA, McIntyre D, Mydler T. Noninvasive capnometry in a pediatric population with respiratory emergencies. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12(4): 252-254.

2. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax* 2006; 61(8): 694-698.

3. Samet JM, Cushing AH, Lambert WE, Hunt WC, McLaren LC, Young SA et al. Comparability of parent reports of respiratory illnesses with clinical diagnoses in infants. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(2): 441-446.

Ausschlussgrund A2

1. Wasser T, Miller R, Pilacik A. Using graphical and statistical software to diagnosis pediatric asthma with Vocal Cord Dysfunction (VCD). AMIA Annu Symp Proc 2006: 1138. .

2. Kohortenstudien

Ausschlussgrund E1

1. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TAE et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(1): 144-149.
2. Devulapalli CS, Lodrup Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinkel P et al. No evidence that early use of inhaled corticosteroids reduces current asthma at 10 years of age. *Respir Med* 2007; 101(8): 1625-1632.
3. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PLP. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(3): 565-569.

Ausschlussgrund E2

1. Adachi Y, Murakami G, Matsuno M, Adachi YS, Kayahara M, Okada T et al. Longitudinal study of bronchial hyperreactivity in preschool children with bronchial asthma. *Ann Allergy* 1992; 68(3): 261-266.
2. Agosti M, Vegni C, Gangi S, Benedetti V, Marini A. Allergic manifestations in very low-birthweight infants: a 6-year follow-up. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91(441): 44-47.
3. Almqvist C, Egmar AC, Hedlin G, Lundqvist M, Nordvall SL, Pershagen G et al. Direct and indirect exposure to pets: risk of sensitization and asthma at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(9): 1190-1197.
4. Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(5): 612-618.
5. Balemans WAF, Rovers MM, Schilder AGM, Sanders EAM, Kimpen JLL, Zielhuis GA et al. Recurrent childhood upper respiratory tract infections do not reduce the risk of adult atopic disease. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(2): 198-203.
6. Benn CS, Thorsen P, Jensen JS, Kjaer BB, Bisgaard H, Andersen M et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(1): 72-77.
7. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O, Bergmann KE, Kujat J, Dudenhausen JW et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(2): 205-209.

8. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn V et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(8): 965-970.
9. Bierbaum S, Nickel R, Zitnik S, Ahlert I, Lau S, Deichmann KA et al. Confirmation of association of IL-15 with pediatric asthma and comparison of different controls. *Allergy* 2006; 61(5): 576-580.
10. Bisgaard H. The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (COPSAC): design, rationale, and baseline data from a longitudinal birth cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(4): 381-389.
11. Brauer M, Hoek G, Smit HA, De Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007; 29(5): 879-888.
12. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. Recurrent cough: natural history and significance in infancy and early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26(4): 256-261.
13. Businco L, Frediani T, Lucarelli S, Finocchi M, Puddu M, Businco E. A prospective study of wheezing infants: clinical and immunological results. *Ann Allergy* 1979; 43(2): 120-122.
14. Calam R, Gregg L, Simpson B, Morris J, Woodcock A, Custovic A. Childhood asthma, behavior problems, and family functioning. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(3): 499-504.
15. Calam R, Gregg L, Simpson A, Simpson B, Woodcock A, Custovic A. Behavior problems antecede the development of wheeze in childhood: a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 323-327.
16. Cantani A, Micera M. A prospective study of asthma desensitization in 1182 children, 592 asthmatic children and 590 nonatopic controls. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9(6): 325-329.
17. Cantani A, Micera M. Epidemiology of atopy in 220 children: diagnostic reliability of skin prick tests and total and specific IgE levels. *Minerva Pediatr* 2003; 55(2): 129-137.
18. Castro-Rodriguez JA, Stern DA, Halonen M, Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM et al. Relation between infantile colic and asthma/atopy: a prospective study in an unselected population. *Pediatrics* 2001; 108(4): 878-882.
19. Caudri D, Wijga A, Gehring U, Smit HA, Brunekreef B, Kerkhof M et al. Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(10): 1078-1085.

20. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Bottle feeding in the bed or crib before sleep time and wheezing in early childhood. *Pediatrics* 2002; 110(6): e77.
21. Chen CM, Rzehak P, Zutavern A, Fahlbusch B, Bischof W, Herbarth O et al. Longitudinal study on cat allergen exposure and the development of allergy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(5): 1148-1155.
22. Clark CE, Coote JM, Silver DA, Halpin DM. Asthma after childhood pneumonia: six year follow up study. *BMJ* 2000; 320(7248): 1514-1516.
23. Cogswell JJ, Mitchell EB, Alexander J. Parental smoking, breast feeding, and respiratory infection in development of allergic diseases. *Arch Dis Child* 1987; 62(4): 338-344.
24. Croner S, Kjellman NI. Natural history of bronchial asthma in childhood: a prospective study from birth up to 12-14 years of age. *Allergy* 1992; 47(2): 150-157.
25. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, de Blic J et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 1): 1382-1386.
26. Foucard T, Sjöberg O. A prospective 12-year follow-up study of children with wheezy bronchitis. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73(5): 577-583.
27. Giles GG, Lickiss N, Gibson HB, Shaw K. Respiratory symptoms in Tasmanian adolescents: a follow up of the 1961 birth cohort. *Aust N Z J Med* 1984; 14(5): 631-637.
28. Hancox RJ, Milne BJ, Taylor DR, Greene JM, Cowan JO, Flannery EM et al. Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study. *Thorax* 2004; 59(5): 376-380.
29. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(5): 386-392.
30. Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl 15): 23-28.
31. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C et al. The role of early childhood infectious diseases in the development of asthma up to school age. *Allergy and Clinical Immunology International* 2001; 13(3): 99-106.

32. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001; 322(7283): 390-395.
33. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 709-714.
34. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006; 368(9537): 763-770.
35. Jaakkola JJK, Hwang BF, Jaakkola N. Home dampness and molds, parental atopy, and asthma in childhood: a six-year population-based cohort study. *Environ Health Perspect* 2005; 113(3): 357-361.
36. Joseph CLM, Havstad S, Ownby DR, Peterson EL, Maliarik M, McCabe MJ Jr. et al. Blood lead level and risk of asthma. *Environ Health Perspect* 2005; 113(7): 900-904.
37. Kjellman B, Gustafsson PM. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequences. *Respir Med* 2000; 94(5): 454-465.
38. Marinho S, Simpson A, Lowe L, Kissen P, Murray C, Custovic A. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy* 2007; 62(4): 385-393.
39. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332(3): 133-138.
40. Prescott SL, King B, Strong TL, Holt PG. The value of perinatal immune responses in predicting allergic disease at 6 years of age. *Allergy* 2003; 58(11): 1187-1194.
41. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 509-515.
42. Remes ST, Korppi M, Remes K. Outcome of children with respiratory symptoms without objective evidence of asthma: a two-year, prospective, follow-up study. *Acta Paediatr* 1998; 87(2): 165-168.
43. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 720-725.

44. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 176-180.
45. Sly PD, Hibbert ME. Childhood asthma following hospitalization with acute viral bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7(3): 153-158.
46. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4): 661-675.
47. Vance GHS, Thornton CA, Bryant TN, Warner JA, Warner JO. Ovalbumin-specific immunoglobulin G and subclass responses through the first 5 years of life in relation to duration of egg sensitization and the development of asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(10): 1542-1549.
48. Wickman M, Lilja G, Söderström L, Van HageHamsten M, Ahlstedt S. Quantitative analysis of IgE antibodies to food and inhalant allergens in 4-year-old children reflects their likelihood of allergic disease. *Allergy* 2005; 60(5): 650-657.
49. Wickman M, Ahlstedt S, Lilja G, Van Hage Hamsten M. Quantification of IgE antibodies simplifies the classification of allergic diseases in 4-year-old children: a report from the prospective birth cohort study; BAMSE. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(6): 441-447.
50. Wickman M, Kull I, Pershagen G, Nordvall SL. The BAMSE project: presentation of a prospective longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl 15): 11-13.
51. WinklerPrins V, Van den Nieuwenhof L, Van den Hoogen H, Bor H, Van Weel C. The natural history of asthma in a primary care cohort. *Ann Fam Med* 2004; 2(2): 110-115.
52. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM, Halonen M, Martinez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(4 Pt 1): 1259-1265.
53. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56(3): 192-197.

Ausschlussgrund E3

1. Ahrens P, Zielen S, Stöver B, Von Loewenich V, Hofmann D. Die pulmonalen Folgen der Langzeitbeatmung von very low birth weight Frühgeborenen: Ergebnisse einer Nachuntersuchung der Kinder im Alter von 6-9 Jahren. *Klin Padiatr* 1991; 203(5): 366-371.

2. Alati R, O'Callaghan M, Najman JM, Williams GM, Bor W, Lawlor DA. Asthma and internalizing behavior problems in adolescence: a longitudinal study. *Psychosom Med* 2005; 67(3): 462-470.
3. Alford SH, Zoratti E, Peterson EL, Maliarik M, Ownby DR, Johnson CC. Parental history of atopic disease: disease pattern and risk of pediatric atopy in offspring. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(5): 1046-1050.
4. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy* 2001; 56(6): 491-497.
5. Arshad SH, Karmaus W, Matthews S, Mealy B, Dean T, Frischer T et al. Association of allergy-related symptoms with sensitisation to common allergens in an adult European population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001; 11(2): 94-102.
6. Balemans WAF, Van der Ent CK, Schilder AGM, Sanders EAM, Zielhuis GA, Rovers MM. Prediction of asthma in young adults using childhood characteristics: development of a prediction rule. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(11): 1207-1212.
7. Balfour-Lynn L, Tooley M, Godfrey S. Relationship of exercise-induced asthma to clinical asthma in childhood. *Arch Dis Child* 1981; 56(6): 450-454.
8. Blair H. Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. *Arch Dis Child* 1977; 52(8): 613-619.
9. Braback L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments: a nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(1): 38-43.
10. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settupane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis: a risk factor for asthma. *Chest* 1987; 91(5): 671-674.
11. Brauer M, Hoek G, Van Vliet P, Meliefste K, Fischer PH, Wijga A et al. Air pollution from traffic and the development of respiratory infections and asthmatic and allergic symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(8): 1092-1098.
12. Brooks K, Samms-Vaughan M, Karmaus W. Are oral contraceptive use and pregnancy complications risk factors for atopic disorders among offspring? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(6): 487-496.
13. Brzozowska A, Majak P, Grzelewski T, Stelmach W, Kaczmarek J, Stelmach P et al. Measurement of specific airway resistance decreased the risk of delay in asthma diagnosis in children. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(1): 47-54.

14. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: a longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(4): 863-869.
15. Burr ML, Merrett TG, Dunstan FD, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(11): 1247-1253.
16. Callahan Rodehorst TK, Wilhelm SL, Stepan MB. Screening for asthma: results from a rural cohort. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2006; 29(4): 205-224.
17. Carter ER, Pulos E, Delaney J, Matheson EJ, Moffitt DR. Allergy history does not predict skin test reactivity in asthmatic children. *J Asthma* 2000; 37(8): 685-690.
18. Chalut DS, Ducharme FM, Davis GM. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): a responsive index of acute asthma severity. *J Pediatr* 2000; 137(6): 762-768.
19. Chang AB, Harrhy VA, Simpson J, Masters IB, Gibson PG. Cough, airway inflammation, and mild asthma exacerbation. *Arch Dis Child* 2002; 86(4): 270-275.
20. Cortes Alvarez N, Martin Mateos MA, Plaza Martin AM, Giner Munoz MT, Piquer M, Sierra Martinez JI. Risk factors of developing asthma in children with recurrent wheezing in the first three years of life. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35(6): 228-231.
21. Crispino Santos M, Alves Cunha A. A brief questionnaire for screening asthma among children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33(1): 20-26.
22. Devereux G, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(5): 499-507.
23. Dik N, Tate RB, Manfreda J, Anthonisen NR. Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life. *Chest* 2004; 126(4): 1147-1153.
24. Ducharme FM, Chalut D, Plotnick L, Savdie C, Kudirka D, Zhang X et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. *J Pediatr* 2008; 152(4): 476-480.
25. Ducharme FM, Davis GM. Respiratory resistance in the emergency department: a reproducible and responsive measure of asthma severity. *Chest* 1998; 113(6): 1566-1572.
26. Ducharme FM, Davis GM. Measurement of respiratory resistance in the emergency department: feasibility in young children with acute asthma. *Chest* 1997; 111(6): 1519-1525.

27. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(10): 972-977.
28. Dutau G, Micheau P, Rittie JL, Juchet A, Rance F, Bremont F. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and asthma [Französisch]. *Arch Pediatr* 2000; 7(Suppl 3): 536s-543s.
29. Esther CR, Boysen G, Olsen BM, Collins LB, Ghio AJ, Swenberg JW et al. Mass spectrometric analysis of biomarkers and dilution markers in exhaled breath condensate reveals elevated purines in asthma and cystic fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 20.03.2009 [Epub ahead of print].
30. Evans M, Palta M, Sadek M, Weinstein MR, Peters ME. Associations between family history of asthma, bronchopulmonary dysplasia, and childhood asthma in very low birth weight children. *Am J Epidemiol* 1998; 148(5): 460-466.
31. Fabrizi G, Corbo GM, Ferrante E, Macciocchi B, De Angelis V, Romano A et al. The relationship between allergy, clinical symptoms and bronchial responsiveness in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992; 176: 68-73.
32. Frischer T, Meinert R, Urbanek R, Kuehr J. Variability of peak expiratory flow rate in children: short and long term reproducibility. *Thorax* 1995; 50(1): 35-39.
33. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Neumann PJ, Dockery DW et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 61-67.
34. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994; 23(6): 1236-1241.
35. Geller-Bernstein G, Kenett R, Weisglass L, Tsur S, Lahav M, Levin S. Atopic babies with wheezy bronchitis: follow-up study relating prognosis to sequential IgE values, type of early infant feeding, exposure to parental smoking and incidence of lower respiratory tract infections. *Allergy* 1987; 42(2): 85-91.
36. Gillies JD, Reed MH, Simons FE. Radiologic assessment of severity of acute asthma in children. *J Can Assoc Radiol* 1980; 31(1): 45-47.
37. Gilliland FD, Berhane K, Li YF, Rappaport EB, Peters JM. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(6): 917-924.

38. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003; 158(5): 406-415.
39. Goksor E, Gustafsson PM, Alm B, Amark M, Wennergren G. Reduced airway function in early adulthood among subjects with wheezing disorder before two years of age. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(4): 396-403.
40. Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001; 119(4): 1001-1010.
41. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000; 55(3): 240-245.
42. Habukawa C, Nagasaka Y, Murakami K, Takemura T. High-pitched breath sounds indicate airflow limitation in asymptomatic asthmatic children. *Respirology* 2009; 14(3): 399-403.
43. Haland G, Lodrup Carlsen KC, Mowinckel P, Munthe-Kaas MC, Devulapalli CS, Berntsen S et al. Lung function at 10 yr is not impaired by early childhood lower respiratory tract infections. *Pediatr Allergy Immunol* 27.02.2009 [Epub ahead of print].
44. Hansen LG, Halken S, Host A, Moller K, Osterballe O. Prediction of allergy from family history and cord blood IgE levels: a follow-up at the age of 5 years; cord blood IgE; IV. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4(1): 34-40.
45. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63(11): 974-980.
46. Hervas D, Milan JM, Garde J. Differences in exhaled nitric oxide in atopic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008; 36(6): 331-335.
47. Hill DJ, Hosking CS, Shelton MJ, Turner MW. Childhood asthma: clinical and immunological changes over a decade. *Clin Exp Allergy* 1991; 21(3): 343-349.
48. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003; 326(7386): 422-423.

49. Horak E, Murr C, Streif W, Schroecksnadel K, Schennach H, Fuchs D. Association between neopterin in cord blood, urinary neopterin in early childhood and the development of atopic dermatitis, asthma and hay fever. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(1): 11-16.
50. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40(4): 316-323.
51. Jones A. Asymptomatic bronchial hyperreactivity and the development of asthma and other respiratory tract illnesses in children. *Thorax* 1994; 49(8): 757-761.
52. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases; I: comparison of study designs; a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61(2): 221-228.
53. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases; II: comparison of outcomes and exposures; a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61(9): 1104-1111.
54. Kerrebijn KF, Hoogeveen-Schroot HC, Van der Wal MC. A prospective study on chronic respiratory disease in children; I: aim and methods, results of the first year. *Scand J Respir Dis* 1973; 54(1): 3-15.
55. Kim CK, Kim JT, Kang H, Yoo Y, Koh YY. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(10): 1409-1414.
56. Klintberg B, Berglund N, Lilja G, Wickman M, Van Hage-Hamsten M. Fewer allergic respiratory disorders among farmers' children in a closed birth cohort from Sweden. *Eur Respir J* 2001; 17(6): 1151-1157.
57. Koopman LP, Brunekreef B, De Jongste JC, Neijens HJ. Definition of respiratory symptoms and disease in early childhood in large prospective birth cohort studies that predict the development of asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(3): 118-124.
58. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, Remes S. Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(2): 155-160.
59. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003; 111(3): e255-e261.

60. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008; 63(8): 1054-1060.
61. Lopez N, De Barros-Mazon S, Vilela MM, Silva CM, Ribeiro JD. Genetic and environmental influences on atopic immune response in early life. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9(6): 392-398.
62. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Carlin JB, Abramson MJ, Hill DJ et al. Skin prick test can identify eczematous infants at risk of asthma and allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(11): 1624-1631.
63. Maas T, Dompeling E, Van Schayck CP, Muris JWM, Schönberger H, Wesseling G et al. Birth cohort studies on asthma development. *Pediatric Asthma Allergy and Immunology* 2005; 18(4): 201-215.
64. Mai X, Bottcher MF, Leijon I. Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(6): 523-530.
65. Mai X, Gaddlin P, Nilsson L, Finnstrom O, Björkstén B, Jenmalm MC et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(3): 184-192.
66. Mai X, Gaddlin P, Nilsson L, Leijon I. Early rapid weight gain and current overweight in relation to asthma in adolescents born with very low birth weight. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(5): 380-385.
67. Marchal F, Loos N, Schweitzer C, Gauthier R. Several aspects of respiratory function testing in children [Französisch]. *Rev Mal Respir* 2000; 17(1): 67-75.
68. Martel MJ, Rey E, Malo JL, Perreault S, Beauchesne MF, Forget A et al. Determinants of the incidence of childhood asthma: a two-stage case-control study. *Am J Epidemiol* 2009; 169(2): 195-205.
69. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002; 3(3): 193-197.
70. Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in early life with persistently diminished serum IgE levels. *Thorax* 1995; 50(10): 1067-1072.
71. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109(2 Suppl): 362-367.

72. Morais-Almeida M, Gaspar A, Pires G, Prates S, Rosado-Pinto J. Risk factors for asthma symptoms at school age: an 8-year prospective study. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(2): 183-189.
73. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJK. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5): 867-873.
74. Noble V, Murray M, Webb MS, Alexander J, Swarbrick AS, Milner AD. Respiratory status and allergy nine to 10 years after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1997; 76(4): 315-319.
75. Oddy WH. Breastfeeding and asthma in children: findings from a West Australian study. *Breastfeed Rev* 2000; 8(1): 5-11.
76. Oddy WH, De Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19(5): 899-905.
77. Oddy WH, Sly PD, De Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 2003; 88(3): 224-228.
78. Oddy WH, Peat JK, De Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(1): 65-67.
79. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Early predictors for adult asthma and lung function abnormalities in infants hospitalized for bronchiolitis: a prospective 18- to 20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27(4): 341-349.
80. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(11): 1070-1076.
81. Piippo-Savolainen E, Remes S, Korppi M. Does blood eosinophilia in wheezing infants predict later asthma? A prospective 18-20-year follow-up. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(2): 163-169.
82. Roel E, Faresjo A, Zetterström O, Trelle E, Faresjo T. Clinically diagnosed childhood asthma and follow-up of symptoms in a Swedish case control study. *BMC Fam Pract [Online]* 2005; 6: 16. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2296-6-16.pdf>.
83. Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest* 2001; 119(3): 685-690.

84. Sanders DL, Aronsky D. Prospective evaluation of a Bayesian Network for detecting asthma exacerbations in a Pediatric Emergency Department. *AMIA Annu Symp Proc* 2006; 1085.
85. Schönberger H, Van Schayck O, Muris J, Bor H, Van den Hoogen H, Knottnerus A et al. Towards improving the accuracy of diagnosing asthma in early childhood. *Eur J Gen Pract* 2004; 10(4): 138-145.
86. Sigurs N. A cohort of children hospitalised with acute RSV bronchiolitis: impact on later respiratory disease. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3(3): 177-183.
87. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(2): 137-141.
88. Smith JA, Drake R, Simpson A, Woodcock A, Pickles A, Custovic A. Dimensions of respiratory symptoms in preschool children: population-based birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12): 1358-1363.
89. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008; 31(5): 974-981.
90. Stick SM. Childhood antecedents of adult respiratory disease. *Respirology* 1997; 2(1): 1-6.
91. Tariq SM, Hakim EA, Matthews SM, Arshad SH. Influence of smoking on asthmatic symptoms and allergen sensitisation in early childhood. *Postgrad Med J* 2000; 76(901): 694-699.
92. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Larsen K, Skadhauge LR, Steffensen I et al. The incidence of asthma in young adults. *Chest* 2005; 127(6): 1928-1934.
93. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Larsen K, Skadhauge LR, Steffensen IE et al. Risk factors for asthma in young adults: a co-twin control study. *Allergy* 2006; 61(2): 229-233.
94. To T, Gershon A, Wang C, Dell S, Cicutto L. Persistence and remission in childhood asthma: a population-based asthma birth cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(12): 1197-1204.

95. Turner SW, Craig LCA, Harbour PJ, Forbes SH, McNeill G, Seaton A et al. Spirometry in 5-year-olds-validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(12): 1144-1151.
96. Wegienka G, Havstad S, Zoratti EM, Ownby DR, Johnson CC. Association of early life wheeze and lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(1): 29-34.
97. Willers SM, Devereux G, Craig LCA, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax* 2007; 62(9): 773-779.
98. Wilson NM, Dore CJ, Silverman M. Factors relating to the severity of symptoms at 5 yrs in children with severe wheeze in the first 2 yrs of life. *Eur Respir J* 1997; 10(2): 346-353.
99. Wright AL, Taussig LM. Lessons from long-term cohort studies: childhood asthma. *Eur Respir J Suppl* 1998; 27: 17s-22s.
100. Xu B, Pekkanen J, Laitinen J, Jarvelin M. Body build from birth to adulthood and risk of asthma. *Eur J Public Health* 2002; 12(3): 166-170.
101. Yawn BP, Wollan P, Kurland M, Scanlon P. A longitudinal study of the prevalence of asthma in a community population of school-age children. *J Pediatr* 2002; 140(5): 576-581.

Ausschlussgrund E4

1. Benito Fernandez J, Mintegui Raso S, Sanchez Echaniz J, Montejo Fernandez M, Soto Pedre E. Usefulness of oxygen saturation and peak expiratory flow in the management of acute asthma [Spanisch]. *An Esp Pediatr* 1996; 45(4): 361-364.
2. Bernztein R, Grenoville M. Chronic cough in pediatrics [Spanisch]. *Medicina (B Aires)* 1995; 55(4): 324-328.
3. Brigante E, Cirillo G, Aurelio G, Nocerino G, Carbone MT, De Seta L. Recurrent asthmatic bronchitis in the first years of life: a 3-year follow-up [Italienisch]. *Pediatr Med Chir* 1998; 20(3): 205-208.
4. Kerrebijn KF, Hoogeveen-Schroot HC, Van der Wal MC. CARD in children: a 5 years longitudinal study [Niederländisch]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1976; 120(24): 1030-1038.
5. Martins P, Caires I, Rosado Pinto J, Lopes da Mata P, Torres S, Valente J et al. The clinical use of exhaled nitric oxide in wheezing children [Portugiesisch]. *Rev Port Pneumol* 2008; 14(2): 195-218.

Ausschlussgrund E5

1. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J* 2005; 25(3): 455-461.
2. Duramad P, Harley K, Lipsett M, Bradman A, Eskenazi B, Holland NT et al. Early environmental exposures and intracellular Th1/Th2 cytokine profiles in 24-month-old children living in an agricultural area. *Environ Health Perspect* 2006; 114(12): 1916-1922.
3. Gammelgaard A, Knudsen LE, Bisgaard H. Perceptions of parents on the participation of their infants in clinical research. *Arch Dis Child* 2006; 91(12): 977-980.
4. Huang JL, Chen CC, Kuo ML, Hsieh KH. Exposure to a high concentration of mite allergen in early infancy is a risk factor for developing atopic dermatitis: a 3-year follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12(1): 11-16.
5. Johnson CC, Peterson EL, Ownby DR. Gender differences in total and allergen-specific immunoglobulin E (IgE) concentrations in a population-based cohort from birth to age four years. *Am J Epidemiol* 1998; 147(12): 1145-1152.
6. Luethviksson BR, Arason GJ, Thorarensen O, Ardal B, Valdimarsson H. Allergic diseases and asthma in relation to serum immunoglobulins and salivary immunoglobulin A in pre-school children: a follow-up community-based study. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(1): 64-69.
7. Tariq SM, Arshad SH, Matthews SM, Hakim EA. Elevated cord serum IgE increases the risk of aeroallergen sensitization without increasing respiratory allergic symptoms in early childhood. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(8): 1042-1048.
8. Tariq SM, Hakim EA, Matthews SM, Arshad SH. Influence of smoking on asthmatic symptoms and allergen sensitisation in early childhood. *Postgrad Med J* 2000; 76(901): 694-699.
9. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5): 587-593.

Ausschlussgrund E6

1. Luyt DK, Davis G, Dance M, Simmank K, Patel D. Clinical characteristics of black asthmatic children. *S Afr Med J* 1995; 85(10): 999-1001.

Ausschlussgrund A2

1. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001; 108(2): e33.

2. Wright AL, Stern DA, Kauffmann F, Martinez FD. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(4): 318-325.

3. Referenzen der Leitlinien aus Projekt V06-02A

Ausschlussgrund E2

1. Brooke AM, Lambert PC, Burton PR, Clarke C, Luyt DK, Simpson H. The natural history of respiratory symptoms in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1): 1872-1878.
2. Johnstone DE. A study of the natural history of bronchial asthma in children. *Am J Dis Child* 1968; 115(2): 213-216.
3. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(10): 1253-1258.
4. Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. *Arch Dis Child* 1986; 61(7): 642-646.
5. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75(5): 392-398.
6. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991; 66(9): 1050-1053.
7. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999; 149(11): 1030-1037.
8. Van Asperen PP, Mukhi A. Role of atopy in the natural history of wheeze and bronchial hyper-responsiveness in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5(3): 178-183.
9. Villa JR, Garcia G, Rueda S, Nogales A. Serum eosinophilic cationic protein may predict clinical course of wheezing in young children. *Arch Dis Child* 1998; 78(5): 448-452.

Ausschlussgrund E3

1. Godden DJ, Ross S, Abdalla M, McMurray D, Douglas A, Oldman D et al. Outcome of wheeze in childhood: symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(1): 106-112.
2. Gracchi V, Boel M, Van der Laag J, Van der Ent CK. Spirometry in young children: should computer-animation programs be used during testing? *Eur Respir J* 2003; 21(5): 872-875.

3. Kneyber MCJ, Steyerberg EW, De Groot R, Moll HA. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. *Acta Paediatr* 2000; 89(6): 654-660.
4. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002; 3(3): 265-272.
5. Lewis S, Butland B, Strachan D, Bynner J, Richards D, Butler N et al. Study of the aetiology of wheezing illness at age 16 in two national British birth cohorts. *Thorax* 1996; 51(7): 670-676.
6. Li JT, O'Connell EJ. Clinical evaluation of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76(1): 1-13.
7. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89(1): 21-26.
8. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-338.
9. Shields MD, Brown V, Stevenson EC, Fitch PS, Schock BC, Turner G et al. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing. *Clin Exp Allergy* 1999; 29(10): 1382-1389.
10. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1501-1507.

Ausschlussgrund E5

1. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000; 106(6): 1406-1412.
2. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95(4): 500-505.

Ausschlussgrund E6

1. Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ* 1993; 306(6889): 1386-1390.

Ausschlussgrund A1

1. Frank PI, Frank TL, Cropper J, Hirsch S, Niven RM, Hannaford P et al. The use of a screening questionnaire to identify children with likely asthma. Br J Gen Pract 2001; 51(463): 117-120.
2. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hopper JL, Dalton MF et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. Int J Epidemiol 1996; 25(3): 609-616.

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I et al. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases; I: comparison of study designs; a GALEN initiative. *Allergy* 2006; 61(2): 221-228.
2. Maas T, Dompeling E, Van Schayck CP, Muris JWM, Schönberger H, Wesseling G et al. Birth cohort studies on asthma development. *Pediatric Asthma Allergy and Immunology* 2005; 18(4): 201-215.
3. Peat JK, Toelle BG, Mellis CM. Problems and possibilities in understanding the natural history of asthma. *Dis Mon* 2001; 47(1): 16-33.

Anhang D: Anteil der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation**Diagnose- und Kohortenstudien**

Tabelle 21: Anteil der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation – Diagnose- und Kohortenstudien

Kategorie	Studie	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Beschreibung in der Studie	Anteil der Kinder im Intervall [2,5) basierend auf Angaben in der Studie	Geschätzter ^a Anteil der Kinder im Intervall [2,5) basierend auf	
							Normalverteilung	Gleichverteilung
A ^b	McKenzie 2000	203			2 bis < 5 Jahre	100 %		
	Castro-Rodriguez 2000	1246			Erhebung der Symptome bei allen Kindern im Alter von 2 und 3 Jahren	100 %		
	Dodge 1996	273			Getrennte Darstellung der Gruppe der 3–4 Jährigen	100 % für dargestellte Subgruppe		
	Eysink 2005	156			Appendix: 80,5 % der Kinder sind 2 bis 4 Jahre alt	80,5 %		
	Wever-Hess 1999	188			Getrennte Darstellung der Gruppe der 2–4 Jährigen	100 % für dargestellte Subgruppe		
B ^c	Avital 2001	71	4,5 Jahre	0,2 Jahre	2–7 Jahre		0,99	0,58
	Devulapalli 2008	449	2,2 Jahre	0,3 Jahre	zum Zeitpunkt des 2. Geburtstages		80,2 %	74,5 %
C ^d	Song 2008	132	5,0 Jahre	0,8 Jahre	3 bis 6 Jahre		50,8 %	50,6 %

a: Die Schätzung der Anteile unter Annahme der Normalverteilung basieren auf Mittelwert und Standardabweichung. Die Schätzung der Anteile unter Annahme der Gleichverteilung basiert primär auf der Spannweite, ansonsten auf Mittelwert und Standardabweichung.

b: Anteil > 80 % sicher der Publikation zu entnehmen

c: geschätzter Anteil basierend auf Normal- oder Gleichverteilung: > 80 %

d: geschätzter Anteil basierend auf NV und GV < 80 % oder keine Angaben

Therapiestudien

Tabelle 22: Anteil der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation – Therapiestudien

Kategorie	Studie	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Beschreibung in der Studie	Anteil der Kinder im Intervall [2,5] basierend auf Angaben in der Studie	Geschätzter ^a Anteil der Kinder im Intervall [2,5] basierend auf	
							Normalverteilung	Gleichverteilung
A ^b	Bisgaard 2005	549			2–5 Jahre	12 % in der Montelukast-Gruppe; 13 % in der Placebo-Gruppe		
	Guilbert 2006	285	3,0	0,6	24–48 Monate	100 %		
	Knorr 2001 ^c	519			Subgruppenanalyse: 2–< 5 Jahre	100 %		
	Wasserman 2006	332	3,0		24–47 Monate	100 %		
B ^c	Storr 1986	29	3,6	0,4	20 Monate–5,6 Jahre		99,9	72
C ^d	Baker 1999	481	4,6	2,2	6 Monate–8 Jahre		45	36
	Bisgaard 1990	71	2,0		11–36 Monate		-	48
	Bisgaard 1999	237	2,3	0,9	12–47 Monate		64	65
	Brown 2002	95	4,3		1–6,99 Jahre	48 % der Kinder waren 3 Jahre und jünger	-	50
	Butz 2006	221	4,5	2,1	2–9 Jahre		48	41
	FLTB3017	225	2,4	0,9	12–47 Monate		66	62

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Anteil der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation – Therapiestudien

Kategorie	Studie	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Beschreibung in der Studie	Anteil der Kinder im Intervall [2,5] basierend auf Angaben in der Studie	Geschätzter ^d Anteil der Kinder im Intervall [2,5] basierend auf	
							Normalverteilung	Gleichverteilung
	Gleeson 1990	39	4,9	0,6	2–11 Jahre		56	55
	Hederos 2005	60	2,3		3 Monate–6 Jahre		-	-
	Holzheimer 1998	80	4,1		2–5 Jahre		-	75
	Kemp 1999	359	4,7	2,2	6 Monate–8 Jahre		45	35
C ^d	Meesters 1994	63	2,4	1,0	0–4 Jahre		66	62
	Robertson 2007	202			2–5 Jahre	81,4 % (Montelukast) und 79 % (Placebo) beziehen sich auf [2-6]	-	-
	Schokker 2008	96	2,6	1,2	1–5 Jahre		67	64
	Stevens 2002	200			18 Monate–5 Jahre		-	76
	Wilson 1996	76	3,8	1,6	6 Monate–6,5 Jahre		64	54

a: Die Schätzung der Anteile unter Annahme der Normalverteilung basieren auf Mittelwert und Standardabweichung. Die Schätzung der Anteile unter Annahme der Gleichverteilung basiert primär auf der Spannweite, ansonsten auf Mittelwert und Standardabweichung.
b: Anteil > 80 % sicher der Publikation zu entnehmen
c: geschätzter Anteil basierend auf Normal- oder Gleichverteilung: > 80 %
d: geschätzter Anteil basierend auf NV und GV < 80 % oder keine Angaben
e: dargestellt die Berechnungen der Subgruppenanalyse

Anhang E: Studien der Kategorie C

Die Kategorieneinteilung erfolgte gemäß Abschnitt. Die Studiencharakteristika der Studie der Kategorie C werden zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 23: Studiencharakteristika der Diagnosestudie Kategorie C

Studie	Land	Gruppen	Alter (MW)	Setting	Testverfahren	Referenzverfahren	definierter Cut-off-Wert
Song (2008)	Korea	Asthma: n=77 Kontrollen: n=55	4,9 Jahre 5,1 Jahre	Universitäts- klinik (Pulmologie)	Impuls-Oszillometrie	Spirometrie	idealer Wert aus ROC-Kurve

Anhang F: Bewertungsinstrumente**Formular zur Bewertung von Studien mit dem QUADAS-Instrument (nach [37,38])**

IQWiG-Auftrags-Nr.	V06-02C	Quellenangabe in Publikation (fakultativ)
Studienbezeichnung:		
Quelle / Jahr:		
Bewerter(in):		
Bewertet am:		
Zusammenfassung:		
1. War die Bandbreite (Verteilung) der Patienten repräsentativ für die Patienten, die den Test in der Praxis erhalten werden?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
2. Kann der Referenzstandard das Zielkriterium richtig abbilden/klassifizieren?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
3. Ist das Zeitintervall zwischen dem Referenzstandard und dem zu bewertenden Diagnoseverfahren kurz genug, um sicher zu sein, dass sich der Endpunkt (Zielkriterium) zwischen beiden Tests nicht geändert hat?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
4. Wurde die gesamte Stichprobe oder eine Zufallsauswahl der Stichprobe mit einem diagnostischen Referenzstandard verifiziert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
5. Haben alle Patienten den Referenzstandard erhalten, unabhängig von dem Ergebnis des zu bewertenden Diagnoseverfahrens?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
6. War der Referenzstandard unabhängig vom zu bewertenden Diagnoseverfahren (d.h. der zu bewertende Test war nicht Teil des Referenzstandards)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
7. Wurden die Ergebnisse des zu bewertenden Tests ohne Kenntnis der Ergebnisse des Referenzstandards interpretiert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
8. Wurden die Ergebnisse des Referenzstandards ohne Kenntnis der Ergebnisse des zu bewertenden Tests interpretiert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
9. Waren bei der Interpretation der Ergebnisse die gleichen klinischen Daten verfügbar wie sie entsprechend in der Praxis verfügbar wären?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
10. Wurden nicht interpretierbare / unbestimmte Testergebnisse berichtet?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	

11. Wurden Studienabbrecher erklärt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
12. Falls ein cut-off-Wert (Trennwert) verwendet wurde, wurde dieser etabliert bevor die Studie begonnen hat (vorab festgelegter Trennwert)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
13. Ist es unwahrscheinlich, dass sich die Technik des zu bewertenden Diagnoseverfahrens seit Durchführung der Studie geändert hat?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
14. Stellt die Studie eine klare Definition eines als "positiv" betrachteten Testergebnisses bereit?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
15. Wurde die Behandlung vorenthalten bis beide Testverfahren (der zu bewertende Diagnostiktest und der Referenzstandard) durchgeführt wurden?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
16. Wurden Daten bzgl. Beobachtbarvariabilität berichtet und waren sie innerhalb einer akzeptierbaren Spannweite?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	
17. Wurden Daten bzgl. Messgerätvariabilität berichtet und waren sie innerhalb einer akzeptierbaren Spannweite?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar _____	

Kriterien zur Beurteilung der statistischen Studienqualität:

18. Dateninkonsistenz	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, denn:	
19. Statistische Auswertung und Ergebnisdarstellung	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> unklar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> inadäquat	

Bewertungsbogen für Kohortenstudien [39]

Study identification <i>Include author, title, reference, year of publication</i>			
Guideline topic		Key question no:	
Checklist completed by:			
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY			
In a well conducted cohort study:		In this study the criterion is: <i>(Circle one option for each question)</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
SELECTION OF SUBJECTS			
1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed?		
1.6	Comparison is made between full participants and those lost to follow-up, by exposure status.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
ASSESSMENT			
1.7	The outcomes are clearly defined.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable

1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.10	The measure of assessment of exposure is reliable.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?		

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding, and to establish a causal relationship between exposure and effect? <i>Code ++, + or –</i>	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the exposure being investigated?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	

Anhang G: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen an Hand 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.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. Torsten Schäfer	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Susanne Schramm	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Cathleen Muche-Borowski	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Dagmar Lühmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Externe Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. Thomas Keil	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
PD Dr. Dirk Stengel	nein	nein	nein	nein	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 Firma² abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut³ finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt⁴ 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, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁵

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche 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 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, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

² 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.

³ 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.

⁴ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁵ 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, welche 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. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche 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?