

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

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag V06-02C
Version 1.0
Stand: 15.08.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.07.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-02C

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

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	2
3 Dokumentation der Stellungnahmen.....	5
3.1 Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Organisationen.....	5
3.1.1 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.....	6
4 Würdigung der Stellungnahmen.....	9
4.1 Eignung von Leitlinien zur Beschreibung eines aktuellen diagnostischen Standards	9
4.2 Ableitung eines diagnostischen Standards aus Therapiestudien	9
4.3 Bewertung des prädiktiven und diskriminativen Vermögens diagnostischer Verfahren.....	10
4.4 Versorgung aller Kinder mit obstruktiven Atemwegserkrankungen auch ohne zu erwartende Asthmaentwicklung.....	10
5 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stellungnehmende Personen und die von ihnen repräsentierten Fachgesellschaften	1
Tabelle 2: Potenzielle Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	2

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 17.04.2007 wurde der Berichtsplan „V06-02C: Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren“ in der Version 1.0 vom 05.04.2007 veröffentlicht. Zu diesem Berichtsplan konnten bis zum 15.05.2007 Stellungnahmen eingereicht werden.

Insgesamt wurde eine gemeinsame Stellungnahme durch zwei Fachgesellschaften abgegeben (Tabelle 1).

Tabelle 1: Stellungnehmende Personen und die von ihnen repräsentierten Fachgesellschaften

Fachgesellschaft / Organisation	Namen der Stellungnehmenden
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)	Herr Prof. Dr. med. F. Riedel
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA)	Herr Prof. Dr. med. C.-P. Bauer

2 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

In der Tabelle 2 sind potenzielle Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Tabelle 2: Potenzielle Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Fachgesellschaft / Organisation	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)	Herr Prof.. Dr. med. F. Riedel	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. (GPA)	Herr Prof.. Dr. med. C.-P. Bauer	Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte liegt nicht vor							

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 Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ 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?⁴

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?

¹ 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.

² 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.

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

⁴ 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?

3 Dokumentation der Stellungnahmen

3.1 Stellungnahmen von Fachgesellschaften und Organisationen

3.1.1 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.

Autoren:

Herr Prof. Dr. med. F. Riedel

Herr Prof. Dr. med. C.-P. Bauer

Adressen:

Prof. Dr. med. F. Riedel
Altonaer Kinderkrankenhaus
Bleickenallee 38
22763 Hamburg

Prof. Dr. med. C.-P. Bauer
Dorfstr. 1
83674 Gaißbach

Auftragsnummer.: V06-02C

Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Formblatt zur Abgabe schriftlicher Stellungnahmen zum Berichtsplan; Stand: 12/2006

Eingangsstempel

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Berichtsplan

Name, Vorname; Titel und Funktion des/der Stellungnehmenden
1. Riedel, Frank; Prof.Dr.med.; Vorsitzender der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)
2. Bauer, Carl-Peter; Prof.Dr.med.; Vorsitzender der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt im Namen folgender Institution / Organisation: GPP und GPA

Kontaktdaten
Name: Prof. Dr. Frank Riedel
Institution: Altonaer Kinderkrankenhaus
Anschrift: Bleickenallee 38, 22637 Hamburg
Tel./Fax-Nr.: 040/88908-201 / -204
E-Mail-Adresse: f.riedel@uke.uni-hamburg.de

Bitte strukturieren Sie Ihre Stellungnahme wie folgt
1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung,
Der vorliegende Berichtsplan (V06-02C) soll „Untersuchungen zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren“ bewerten. Im Berichtsplan zu Teilauftrag A und in diesem Berichtsplan gehen die jeweiligen Autoren davon aus, dass sich kein Gold-Standard zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale in dieser Altersgruppe finden lassen wird. Diese Auffassung teilen die beiden Fachgesellschaften.
In dem Teilprogramm V06-02A wird nun geprüft, ob evtl. über Leitlinien-Empfehlungen ein Referenz-Standard ermittelt werden kann. Hierzu nehmen die genannten

Fachgesellschaften wie folgt Stellung:

Die Diagnose „Asthma bronchial“ ist in den letzten 20 Jahren erst allmählich auch im Kleinkindesalter angewendet worden (sh. Russel, 2006), diese Tatsache spiegelt sich auch in einer kontinuierlichen Änderung der in den Leitlinien niedergelegten Definition für dieses Altersgruppe wieder. Es ist daher nicht sinnvoll, sich für die Versorgung (i.e. Behandlung) dieser Kinder auf eine zur Zeit gültige und in den Leitlinien konsentrierte Asthma-Definition zu beziehen.

Vielmehr sollte berücksichtigt werden, dass beim DMP die Diagnose der Indikationsstellung zur Behandlung dient. Bei Fehlen eines Goldstandards ist es hinsichtlich des Zieles der Indikationsstellung zur Behandlung daher sinnvoll, die Einschlusskriterien der Studien an Kleinkindern mit (DMP-)Asthmamedikamenten zu betrachten.

Zwei aktuelle und wichtige Therapiestudien sind bereits im Berichtsplan V06-02C unter der lfd. Nr. 12 (Murray et al, 2006) und 14 (Guilbert et al, 2006) aufgeführt, aus denen Einschlusskriterien zu entnehmen sind.

Dieses berührt auch die zweite Fragestellung: „Wie valide und zuverlässig sind die diagnostischen Verfahren in Bezug auf ihre Diskriminationsfähigkeit und Vorhersagefähigkeit unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes bzw. des natürlichen Krankheitsverlaufes?“

Die Zielsetzung ist hierbei sicher, nur Kleinkinder in das DMP einzuschleusen, die mit hinreichender Sicherheit weiter als Schulkinder Asthma haben werden, da bekannt ist, dass ein Großteil der Kleinkinder mit obstruktiven Atemwegserkrankungen kein klassisches Asthma entwickeln. Hier sind Diskriminierungskriterien hilfreich, wie sie in der Studie von Illig et al. (2006) aufgezeigt werden.

Es muß aber gefordert werden, dass somit die Gruppe der Kleinkinder mit obstruktiven Atemwegserkrankungen ohne zu erwartende Asthmaentwicklung, nicht von der Verordnung von Asthma-Medikamenten, Schulungen und weiteren Präventiv- und ggf. Rehabilitationsmaßnahmen ausgeschlossen wird.

Literatur:

1. Russell G, The childhood asthma epidemic. Thorax. 2006 Apr;61(4):276-8.
2. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet. 2006 Aug 26;368(9537):763-70. Erratum in: Lancet. 2006 Sep 30;368(9542):1154

2. Verweise auf bislang unpublizierte, für die Nutzenbewertung relevante Daten.

Keine bekannt

4 Würdigung der Stellungnahmen

4.1 Eignung von Leitlinien zur Beschreibung eines aktuellen diagnostischen Standards

Die Stellungnehmenden wiesen auf die kontinuierliche Änderung der in Leitlinien dargelegten diagnostischen Definitionen des Asthma bronchiale hin und bezweifelten, ob Leitlinien deshalb geeignet seien, einen aktuell gültigen Standard der Diagnose zu identifizieren.

Unbestritten unterliegt die Diagnosestellung einem zeitlichen Wandel. Dies gilt jedoch für jegliche Wissens- und Evidenzgrundlagen in der Medizin. Deshalb ist der Versuch, einen aktuell gültigen Standard zur Diagnose bzw. eine allgemein akzeptierte Definition des Asthma bronchiale mittels Leitlinien zu identifizieren, durchaus möglich und sinnvoll. Die Suche nach einem diagnostischen Gold- oder Referenzstandard ist Gegenstand des Projektes V06-02A.

Eine Änderung des Berichtsplanes zum Projekt V06-02C ist nicht erforderlich, da hier keine Leitlinien, sondern aktuelle Studien analysiert werden.

4.2 Ableitung eines diagnostischen Standards aus Therapiestudien

Weiterhin wurde unter Bezug auf zwei im Berichtsplan zum Projekt V06-02C genannte Therapiestudien darauf hingewiesen, dass auch Therapiestudien als Quellen eines diagnostischen Standards infrage kämen. Ziel des Projekts V06-02C ist allerdings die Bewertung der diagnostischen Genauigkeit (d. h. Diskriminations- und Vorhersagefähigkeit) der in der Versorgung in Deutschland etablierten Verfahren zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Dazu können Therapiestudien zunächst in aller Regel nichts beitragen, da – bis auf Ausnahmefälle – keine Patienten in solche Studien eingeschlossen werden, die nicht den diagnostischen Kriterien für die zu behandelnde Erkrankung entsprechen (Testnegative).

Allerdings schließt die Evaluierung diagnostischer Tests durchaus auch die Bewertung von aus dem Testergebnis resultierenden (z. B. therapeutischen) Konsequenzen ein (> Level 2 des Modells nach Fryback und Thornbury [1]; siehe auch: [2] sowie Abschnitt 2.3 in [3]). Wird dies in Studien nicht direkt geprüft, kann ein Abgleich mit in Therapiestudien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zur Diagnose der zu behandelnden Erkrankung (Projekt V06-02B) und den Diagnosekriterien aus zu bewertenden Diagnose- oder Kohortenstudien (Projekt V06-02C) sinnvoll sein. Vorausgesetzt, in diesen Therapiestudien konnte ein patientenrelevanter Nutzen nachgewiesen werden, kann dadurch ggf. indirekt ein Nutzen für die Anwendung des diagnostischen Tests abgeleitet werden („linked evidence“ [4]).

Ein solcher Abgleich wird als gesondertes Ziel (2b) in den Berichtsplan des Projektes V06-02C aufgenommen.

4.3 Bewertung des prädiktiven und diskriminativen Vermögens diagnostischer Verfahren

In der Stellungnahme wurde die Frage nach der Validität und Zuverlässigkeit diagnostischer Verfahren hinsichtlich ihrer Diskriminationsfähigkeit und Vorhersagefähigkeit unter Berücksichtigung des natürlichen Krankheitsverlaufs aufgeworfen.

Der Berichtsplan zum Projekt V06-02C sieht bezüglich der Sicherung des prädiktiven und diskriminativen Wertes der Diagnosestellung die Identifizierung von Parametern vor, mit denen man in der Lage ist, unter Kleinkindern mit einer unspezifischen Bronchialsymptomatik diejenigen zu erkennen, die ein persistierendes Asthma entwickeln werden, und von denjenigen zu trennen, die nur eine vorübergehende Symptomatik haben. Hierzu ist der Hinweis, die in der MAS-Studie [5] genannten Diskriminierungskriterien zu berücksichtigen, wichtig und wird im Bericht berücksichtigt werden.

Eine Änderung des Berichtsplanes zum Projekt V06-02C ergibt sich hieraus jedoch nicht.

4.4 Versorgung aller Kinder mit obstruktiven Atemwegserkrankungen auch ohne zu erwartende Asthmaentwicklung

Die Stellungnehmenden wiesen abschließend auf das Erfordernis hin, allen Kleinkindern mit obstruktiven Atemwegserkrankungen auch bei geringer Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Asthma bronchiale die Versorgung mit entsprechenden medikamentösen und nichtmedikamentösen Verfahren zu ermöglichen.

Welche der bereits bestehenden Maßnahmen des strukturierten Behandlungsprogramms zu Asthma bronchiale (Disease-Management-Programm) nach wissenschaftlicher Analyse der Studienlage auch für die hier relevante Altersgruppe sinnvoll sind, ist Gegenstand des Projektes V06-02B. Die Versorgung der Patienten außerhalb eines strukturierten Behandlungsprogramms ist nicht Gegenstand des Projektes V06-02B.

Eine Änderung des Berichtsplanes zum Projekt V06-02C ist diesbezüglich nicht erforderlich.

5 Literatur

[1] Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. Med Decis Making 1991; 11: 88-94.

[2] Raum E, Perleth M. Methoden der Metaanalyse von diagnostischen Genauigkeitsstudien. Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Köln 2003.

[3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden. [Online-Text]. Version 2.0 vom 19.12.2006. [Zugriff am 28. Juni 2007]. Gelesen unter: <http://www.iqwig.de>.

[4] Medical Services Advisory Committee. Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. Commonwealth of Australia 2005 [Zugriff am 16.7.2007]. Gelesen unter: <http://www.msac.gov.au>.

[5] Illi S, Mutius E v, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, on behalf of the Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 2006; 368: 763-770.