

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

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) – Teil 2

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

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“ offen zu legen. 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. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

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

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

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter:

Asthma bronchiale, Diagnostik, Disease-Management-Programm (DMP), Kinder, systematisches Review, linked evidence

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Wissenschaftliche Bewertung verschiedener Untersuchungsmethoden zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren. Vorbericht V06-02C Teil 2. Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Disease-Management-Programme.....	2
1.3 Asthma bronchiale	2
1.4 Sicherheit der Diagnosestellung.....	3
1.5 Therapie	4
1.5.1 Medikamentöse Verfahren	5
1.5.2 Nichtmedikamentöse Verfahren.....	5
1.6 Linked Evidence	6
2 Ziele der Untersuchung	7
3 Projektablauf	8
4 Methoden.....	9
4.1 Linked Evidence	9
4.2 Verknüpfung der Diagnose- und Therapiestudien über den Indextest	10
4.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	10
4.3.1 Zielgrößen	11
4.4 Informationsbewertung	12
4.5 Informationssynthese und -analyse	12
4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	12
4.6.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	13
5 Ergebnisse	14
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	14
5.1.1 Resultierender Studienpool aus den Projekten V06-02B und V06-02C – Teil 1	14
5.2 Charakteristika und Bewertung der Studien	16
5.3 Studienpool für „linked Evidence“	16

5.3.1	Diagnosestudien	16
5.3.2	Therapiestudien	21
5.4	Zusammenführen der Diagnose- und Therapiestudien.....	34
5.5	Zusammenfassung.....	36
5.5.1	Diagnostische Einschlusskriterien der Therapiestudien.....	36
5.5.2	Vergleich mit diagnostischen Studien.....	37
6	Diskussion	39
7	Fazit	41
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	42
9	Literatur	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamentöse Interventionen im DMP Asthma.....	5
Tabelle 2: Nichtmedikamentöse Interventionen im DMP Asthma	6
Tabelle 3: In den Projekten V06-02B und V06-02C – Teil 1 bewertete Studien – Übersicht. 15	
Tabelle 4: In V06-02C –Teil 1 eingeschlossene Diagnosestudien.....	18
Tabelle 5: In V06-02C –Teil 1 eingeschlossene Kohortenstudien.....	19
Tabelle 6: Pool der Therapiestudien.....	22
Tabelle 7: Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien.....	27
Tabelle 8: Kriterien für das Zusammenführen von Diagnose- und Therapiestudien.....	35

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Direkte Evidenz versus „Linked Evidence“. Übersetzt nach: [26] 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMP	Adenosin 5´-Monophosphat
BDR	Bronchodilator response, Reaktion auf Bronchodilatation
BID	bis in die, 2 mal täglich
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DMP	Disease-Management-Programm
eNO	Exhaled Nitric Oxide, exhalatives Stickoxid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HNO-	Hals-Nasen-Ohren-
ICS	Inhalatives Kortikosteroid
IgE	Immunglobulin E
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LABA	Long acting beta-adrenoceptor agonists, langwirksame Beta-2-Sympathomimetika
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
m	Männlich
PRN	pro re nata, bei Bedarf
QD	quaque die, 1 mal täglich
RAST	Radioallergensorbenttest
Rint _{exp}	Exspiratorische Interrupter Resistance
RKI	Robert-Koch-Institut
RSAV	Risikostrukturausgleichsverordnung
s, sek	Sekunde
SABA	Kurzwirksames Beta-2-Mimetikum
SD	Standard deviation, Standardabweichung
TCRS	Tucson Children's Respiratory Study

Abkürzung	Bedeutung
TESOLD	Tucson Epidemiologic Study of Obstructive Lung Disease
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 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 vorliegende zweite Teil des Vorberichtes V06-02C umfasst die Bearbeitung des Ziels 2b („linked evidence“ aus Therapiestudien – vgl. Kapitel 2:). Beide Teile werden 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 [1]. 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 [2]. 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 Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (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 [3].

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 Deutschland 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 gleich bleibende Tendenz bzw. eine Abnahme der Prävalenz in dieser Altersgruppe [4]. Im Rahmen des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (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 % [5].

Ein Asthma bronchiale beginnt häufig im frühen Kindesalter [6,7], 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 [7,8].

Ein chronisches Asthma bronchiale bildet sich häufiger bei Kindern mit einer Atopie¹ aus [3]. 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 [3]. Allerdings sind die Ergebnisse aus Langzeitstudien uneinheitlich [11,12].

Die Klassifikation der Asthmaschweregrade erfolgt in der Literatur nicht einheitlich. In der „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma“ [11] 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 [3,11].

Durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung gerade im Kleinkindalter hofft man, die Ausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale verhindern zu können [11,13-15].

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

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 Ig-E-Bildung und / oder einer veränderten unspezifischen Reaktivität assoziiert [9,10].

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 [16].

Vor dem Hintergrund einer möglichen Einschreibung der 2- bis 5-Jährigen in ein DMP und der dazu notwendigen gesicherten Diagnose [17] 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 mit Hinblick auf den jeweiligen Versorgungssektor evaluiert werden [1]. Die Diagnosestellung muss daher gemäß dem aktuellen medizinischen Standard erfolgen.

Goldstandard zur Diagnose des Asthma bronchiale

Der so genannte Goldstandard oder Referenzstandard [18,19] 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 [20].

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 so genannten 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 [3,11,21].

Im Rahmen der Prävention werden spezifische medikamentöse Maßnahmen der Immuntherapie, wie z. B. Impfungen und Desensibilisierungen, empfohlen [11].

Im DMP Asthma [22] 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 [23-25].

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 [22] 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

Für die Beurteilung diagnostischer Maßnahmen kann neben der Information aus Diagnosestudien eine Analyse der in Therapiestudien verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien zur Diagnose der zu behandelnden Erkrankung 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“). Dies ist v. a. dann hilfreich, wenn es nur wenige oder keine Informationen aus randomisierten kontrollierten Studien gibt, die eine vollständige Bewertung der diagnostischen Maßnahme möglich machen [26,27].

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die wissenschaftliche Bewertung der diagnostischen Genauigkeit 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 in vergleichenden Interventionsstudien, in denen ein therapeutischer Nutzen nachgewiesen wurde?

Die Ziele 1 und 2a wurden bereits im 1. Teil des Vorberichtes bearbeitet. Der Vorbericht V06-02C – Teil 1 wurde am 10.06.08 veröffentlicht.

Zu Ziel 2b: Zur Bewertung diagnostischer Verfahren zählt auch 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. Diese Studien wurden hinsichtlich der eingesetzten diagnostischen Verfahren mit den durch den Vorbericht V06-02C – Teil 1 gewonnenen Diagnosestudien verglichen. Die 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 therapeutischen Interventionen mit Informationen zur diagnostischen Güte zusammengeführt.

3 Projektablauf

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 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 Kölner Fördervereins für das Allergie- und Asthmakranke Kind e. V. (FAAK) Köln und am 07.11.2006 mit einer Vertreterin des Deutschen Allergie- und Asthmabundes e. V. (DAAB) durchgeführt.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

Der vorliegende Vorbericht (V06-02C – Teil 2) beinhaltet die Ergebnisse zu Ziel 2b (vgl. Kapitel 2). Die Ergebnisse zu den Zielen 1 und 2a wurden bereits vorab im Vorbericht V06-02C – Teil 1 publiziert. Es erfolgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse beider Vorberichte in einem gemeinsamen Abschlussbericht.

4 Methoden

4.1 Linked Evidence

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 einem Test und einer Intervention, prüft. Stehen die Informationen zum diagnostischen Test und zur therapeutischen Intervention nur in getrennten Studien zur Verfügung, kann man versuchen diese Studienergebnisse zusammenzuführen, sozusagen zu „verlinken“ (vgl. Abbildung 1). 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 verglichen (Abbildung 1). Bei einem solchen Vergleich ist es, wie auch bei der direkten Evidenz, notwendig, dass ein geeigneter Referenzstandard verwendet wurde [26,27].

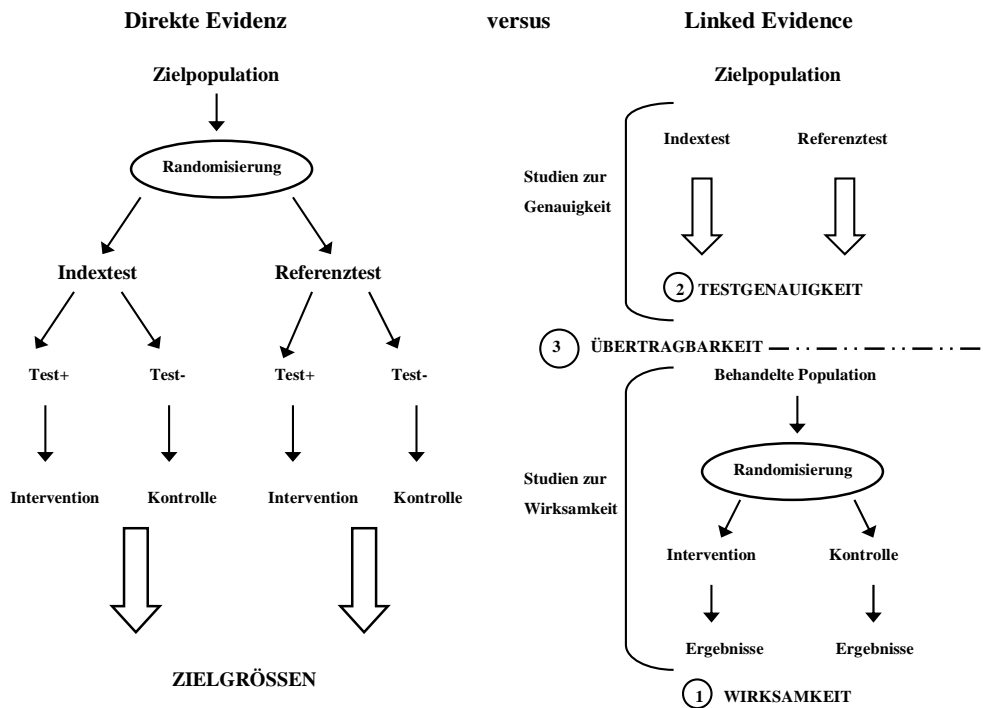


Abbildung 1: Direkte Evidenz versus „Linked Evidence“. Übersetzt nach: [26]

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 Verzerrungspotential 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 Basispopulation der Diagnosestudie und die der Therapiestudie.

Die Verknüpfung der Diagnose- und Therapiestudien erfolgt bei der Methode der „linked evidence“ 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.

4.2 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 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung wurden Ergebnisse der Vorberichte V06-02B und V06-02C – Teil 1 verwendet. Es wurden die Studien in die Bewertung aufgenommen, die in diesen beiden Projekten als relevant identifiziert worden waren.

Die Voraussetzung für eine weitergehende Analyse der Diagnosekriterien in den Therapiestudien war, dass die Kriterien, die zur Therapieentscheidung führen, ausreichend beschrieben werden.

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 5.1.1).

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.

Detaillierte Informationen zur Population, Intervention, zu Studientypen, Ein- und Ausschlusskriterien und zur Informationsbeschaffung können den Vorberichten V06-02B (veröffentlicht am 02.07.2007) und V06-02C – Teil 1 (veröffentlicht am 10.06.08) entnommen werden.

4.3.1 Zielgrößen

In diesem Projekt wurden, wie auch in den Projekten V06-02 B und V06-02C – Teil 1, folgende Zielgrößen festgelegt:

Als Zielgrößen für die Diagnosestudien wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio) und diagnostisches Chancenverhältnis (Diagnostic Odds Ratio [DOR]) definiert.

Zur Beurteilung der positiven und negativen Effekte der medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen wurden 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)

4.4 Informationsbewertung

Die vollständige Bewertung der Diagnose- und Therapiestudien wurde in den Vorberichten V06-02B und V06-02C – Teil 1 vorgenommen. Die Darstellung der Methoden zur Informationsbewertung erfolgte daher ausführlich in den o. g. Vorberichten. In dem vorliegenden Bericht ist eine zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse dieser Bewertung zu finden (vgl. Tabelle 4, 5 und 7).

4.5 Informationssynthese und -analyse

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 Asthmadignose, der Behandlungseffekt sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Weiterhin wurde erfasst, ob zu den in den Therapiestudien verwendeten Diagnosekriterien eine relevante Diagnosestudie (V06-02C – Teil 1) 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.

4.6 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.

4.6.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Auftragsbearbeitung

Der Vorbericht wird in 2 Teilpublikationen veröffentlicht. Der vorliegende zweite Teil umfasst die Bearbeitung von Ziel 2b (vgl. Kapitel 2). Der erste, bereits veröffentlichte Teil des Vorberichtes V06-02C umfasste die Bearbeitung der Ziele 1 und 2a.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Für den vorliegenden Bericht wurden die relevanten Studien der Projekte V06-02B und V06-02C – Teil 1 zugrunde gelegt. Eine detaillierte Darstellung der Informationsbeschaffung ist in den jeweiligen Vorberichten zu finden.

5.1.1 Resultierender Studienpool aus den Projekten V06-02B und V06-02C – Teil 1

Tabelle 3 zeigt den aus den beschriebenen Recherche- und Screeningschritten resultierenden Studienpool der Diagnose- sowie der Therapiestudien aus den Projekten V06-02B und V06-02C – Teil 1. Es handelt sich um 6 Diagnosestudien und 18 Therapiestudien (vgl. Kapitel 8).

Die Studien wurden in den Vorberichten V06-02B und V06-02C – Teil 1 entsprechend der Sicherheit in Bezug auf den Anteil der Kinder in der relevanten Altersgruppe an der Studienpopulation in 3 Kategorien eingeteilt, sodass die Gewichtung der Studien im Vorbericht unterschiedlich war².

² **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 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 dem begonnenen 3. Lebensjahr und dem vollendeten 5. Lebensjahr mindestens 80 % der Gesamtzahl der Kinder in der Studie ausmacht, so wurde dieser Anteil anhand der vorhandenen Angaben geschätzt. Die Schätzung erfolgte unter Verwendung der verfügbaren Angaben zu Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite und unter 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 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 waren ebenfalls nicht fazitrelevant.

Tabelle 3: In den Projekten V06-02B und V06-02C – Teil 1 bewertete Studien – Übersicht

Diagnose- / Kohortenstudien				
Studie		Studientyp	getestete Verfahren (Indextest)	Kategorie
Castro-Rodriguez	2000	Kohortenstudie	prognostischer Index aus Symptomen und Risikofaktoren	A
Dodge	1996	Kohortenstudie	Symptomscore	A
Eysink	2005	Kohortenstudie	prognostischer Index aus Symptomen, Risikofaktoren und Laborparametern	A
McKenzie	2000	Phase-2-Studie	Messung des Atemwegswiderstandes mittels Interrupter-Technik ($R_{int_{exp}}$ - Baseline und postbronchodilatatorisch)	A
Wever-Hess	1999	Kohortenstudie	prognostischer Index aus Symptomen, Risikofaktoren, Triggerfaktoren und Laborparametern	A
Avital	2001	Phase-2-Studie	Messung des Entzündungsparameters eNO	B
Therapiestudien				
Studie		Studientyp	getestete Stoffgruppe	Kategorie
Bisgaard	2005	RCT	Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	A
Guilbert	2006	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	A
Wasserman	2006	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	A
Storr	1986	RTC	inhalative Kortikosteroide (ICS)	B
Baker	1999	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Bisgaard	1990	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Bisgaard	1999	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Brown	2002	RCT	Schulung	C
Butz	2006	RCT	Schulung	C
Gleeson	1990	RCT	systemische Kortikosteroide	C
Hederos	2005	RCT	Schulung	C
Holzheimer	1998	RCT	Schulung	C
Kemp	1999	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Mesters	1994	RCT	Schulung	C
Robertson	2007	RCT	Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	C
Schokker	2008	RCT	inhalative Kortikosteroide (ICS)	C
Stevens	2002	RCT	Schulung	C
Wilson	1996	RCT	Schulung	C
Abkürzungen:	eNO		exhalatives Stickoxid	
	Rint		expiratorische Interrupter Resistance	

5.2 Charakteristika und Bewertung der Studien

Die wesentlichen Merkmale der Studiendesigns, der Studienpopulationen sowie der getesteten diagnostischen Verfahren und Interventionen sind in den Vorberichten V06-02B und V06-02C – Teil 1 detailliert aufgeführt. Dies gilt ebenfalls für die ausführliche Darstellung der Bewertung der Studien. Die für diesen Teilbericht notwendigen Aspekte werden in den folgenden Abschnitten zusammengefasst dargestellt.

5.3 Studienpool für „linked Evidence“

In den Tabellen 4 bis 6 wird der Studienpool für die geplante Zusammenführung von Diagnose- und Therapiestudien im Sinne der „linked evidence“ abgebildet. Die Studien wurden hinsichtlich der unter 4.1 beschriebenen Kriterien analysiert.

5.3.1 Diagnosestudien

Im Vorbericht V06-02C – Teil 1 konnten 6 für die Fragestellung des Projektes relevante Studien identifiziert werden, 2 Diagnosestudien (Phase 2) und 4 Kohortenstudien. Tabelle 4 und 5 geben eine Übersicht über die in den Studien getesteten Diagnoseverfahren sowie über die methodische Bewertung der Studien.

In den beiden eingeschlossenen Diagnosestudien wurde die Güte einzelner oder aber mehrerer Lungenfunktionsparameter (Rint, BDR, eNO) untersucht. In den 4 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 Kriterium, das als spezifisches Symptom in alle Verfahren einbezogen wurde, ist das Symptom „Giemen“. Weitere relevante Kriterien 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.

5.3.1.1 Referenzstandard

In den Diagnosestudien wurde, wie bereits im Vorbericht V06-02C – Teil 1 dargestellt, kein einheitlicher etablierter Referenzstandard verwendet. Das macht eine Verlinkung mit den Therapiestudien im Sinne der „linked evidence“ im eigentlichen Sinne unmöglich. Des Weiteren 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“ anwendbar, da sich der Zeitverlauf in der Regel nicht in den Einschlusskriterien der Therapiestudien wieder findet.

Daher wird das unter Abschnitt 4.2 beschriebene Verfahren der Verknüpfung über den Indextest zur Anwendung kommen.

Tabelle 4: In V06-02C –Teil 1 eingeschlossene Diagnosestudien

Studie	Land	Setting	Testverfahren	Referenzverfahren	Methodische Qualität (vgl. V06-02C – Teil 1)
Kategorie A					
McKenzie (2000)	Groß- britan- nien	Pädiatrische Lungenklinik	Messung des Atemwegwiderstandes mittels Rint_{exp} Baselinewert und nach Bronchodilatation (Interrupter- Technik)	Ärztlicher Befund eines Giemens bzw. eines chronischen Hustens	Leichte Mängel unklare Aspekte: - Verblindung - Reproduzierbarkeit - Fallzahlkalkulation
Kategorie B					
Avital (2001)	Israel	Pulmonologie, Universitätsklinik ^a	Messung des Entzündungsparameters eNO	Asthmadiagnose anhand typischer Symptome und Konzentration des AMP (Adenosin 5'- Monophosphat) zur bronchialen Provokation	Grobe Mängel unklare Aspekte: - Selektionsprozess - Verblindung - Reproduzierbarkeit - Fallzahlkalkulation - Kleine Stichproben- umfänge
Abkürzungen:		eNO:	exhalatives Stickoxid		
		Rint_{exp}:	expiratorische Interrupter Resistance		
a:		Messung der Kontrollgruppe im Kindergarten durchgeführt			

Tabelle 5: In V06-02C –Teil 1 eingeschlossene Kohortenstudien

Studie	Land	Setting	Testverfahren	Referenzverfahren	Methodische Qualität (vgl. V06-02C – Teil 1)
Kategorie A					
Castro-Rodriguez (2000)	USA	Geburtskohorte Teil der TCRS ^a	A) Stringent Index <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 3-maliges Giemen in den ersten 3 Lebensjahren • Ein Major^a-oder 2 Minorkriterien^b B) Loose Index <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 1-maliges Giemen in den ersten 3 Lebensjahren • Ein Major^a- oder 2 Minorkriterien^b Beide Indizes über Elternfragebogen im Alter von 2 und 3 Jahren ermittelt	<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 oder <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 3 Episoden Giemen während des vergangenen Jahres (unabhängig von einer Arzt diagnose „Asthma“) 	Grobe Mängel unklare Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> - Probandenfluss - Verblindung - Validität des Referenztests
Dodge (1996)	USA	Stichprobe von Haushalten (nicht mexikanisch-amerikanisch) Teil der TESOLD	Respiratorische Symptome (Husten, Giemen, Erkältungskrankheiten, SOBWZ) <ul style="list-style-type: none"> A) im Alter von 1 – 2 Jahren B) im Alter von 3 – 4 Jahren Onlinebefragung der Eltern	Elternangabe: Arzt diagnose „Asthma“ im Alter von: 3 – 11 Jahren 5 – 11 Jahren	Grobe Mängel unklare Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> - Selektionskriterien - Probandenfluss - Verblindung - Fallzahlkalkulation - Validität des Referenztests

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): In V06-02C –Teil 1 eingeschlossene Kohortenstudien

Studie	Land	Setting	Testverfahren	Referenzverfahren	Methodische Qualität (vgl. V06-02C – Teil 1)
Eysink (2005)	Niederlande	Patienten aus allgemeinmedizinischen Praxen	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	Leichte Mängel unklare Aspekte: - Verblindung
Wever-Hess (1999)	Niederlande	Patienten der Ambulanz eines Kinderkrankenhauses	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.	Leichte Mängel unklare Aspekte: - Verblindung
Abkürzungen:					
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					

5.3.2 Therapiestudien

In die Auswertung wurden zunächst alle Therapiestudien unabhängig von der Eingruppierung in die Kategorie A, B oder C einbezogen (vgl. Abschnitt 4.2).

5.3.2.1 Angaben zur Diagnosestellung

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

In 5 der 18 Therapiestudien wurden die asthmaspezifischen Einschlusskriterien ausführlich beschrieben, sodass eine Beurteilung der Verfahren grundsätzlich möglich war. Es handelt sich um die Studien: Bisgaard 2005 und 1999, Guilbert 2006, Hederos 2005 und Wilson 1996 [28-32]. Die Informationen in den verbleibenden 13 Studien reichten nicht aus, um das Verfahren sicher beschreiben zu können. Bei 10 ausgeschlossenen Studien fehlten präzise Angaben zur Diagnosestellung des Asthma bronchiale. Bei 3 Studien diente nicht die Diagnose eines Asthma bronchiale als Einschlusskriterium sondern eine rezidivierende Bronchialsymptomatik, z. B. Giemen. Da keine Unterscheidung bezüglich der Gründe 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 6 dargestellt.

Es handelt sich bei den 5 Therapiestudien, die den Studienpool für den vorliegenden Bericht bilden, um 2 Studien der Kategorie A und 3 Studien der Kategorie C (vgl. Abschnitt 5.1.1).

Tabelle 6: Pool der Therapiestudien

Studie	Asthaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren	Diagnosestellung des Asthma 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. [33]

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Pool der Therapiestudien

Studie	Asthmaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren	Diagnosesstellung des Asthma ausreichend beschrieben	Diagnostisches Verfahren in Diagnose- / Kohortenstudie überprüft (vgl. V06-02 C –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
Wilson 1996	<p>Obstruktionen der Atemwege, reversibel nach Bronchodilatator-Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • (mindestens 3 (bei Kindern unter 2 Jahren 2) Arztbesuche wegen Asthma, Giemen, Husten, ROAD (reversibel obstructive airway disease) oder RAD (reactive airway disease) oder • 1 erforderliche Notfallbehandlung^b oder • 1 Krankenhausaufenthalt^b und • Behandlung mit Antiasthmatica 	ja	nein
Baker 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Asthmadiagnose nach akzeptierten Kriterien 	nein kein Diagnoseverfahren / -algorithmus beschrieben	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Pool der Therapiestudien

Studie	Asthaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren	Diagnosesstellung des Asthma ausreichend beschrieben	Diagnostisches Verfahren in Diagnose- / Kohortenstudie überprüft (vgl. V06-02 C –Teil 1)
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
Gleeson	1990 Akutes Asthma <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Pool der Therapiestudien

Studie	Asthaspezifische Einschlusskriterien / Diagnostische Verfahren	Diagnosesstellung des Asthma ausreichend beschrieben	Diagnostisches Verfahren in Diagnose- / Kohortenstudie überprüft (vgl. V06-02 C –Teil 1)
Robertson 2007	Arztdiagnose eines intermittierenden Asthma <ul style="list-style-type: none"> • 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
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 Asthasymptome und der Medikamentenbedarf 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		

5.3.2.2 Zusammenfassende Beschreibung der Therapiestudien

Wesentliche Informationen zu den 5 Therapiestudien, die als Studienpool für den vorliegenden Bericht identifiziert wurden, werden in Tabelle 7 dargestellt.

Bei den Publikationen handelt es sich um 3 Studien zu medikamentösen Interventionen (Fluticason bzw. Montelukast) und 2 Studien zu Schulungsmaßnahmen. Für 4 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. Nur bei der Studie von Bisgaard 2005 wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Hier blieb lediglich unklar, ob die durchgeführte Zwischenauswertung vorab geplant war.

Als Endpunkte wurden die bereits im Projekt V06-02B festgelegten Kriterien verwendet. Diese sind in Abschnitt 4.3.1 des vorliegenden Berichtes beschrieben.

5.3.2.3 Ergebnisse der Therapiestudien

Aus den 5 im Sinne der „linked evidence“ auswertbaren Therapiestudien können nur eingeschränkt Aussagen zu Nutzen und Schaden der betrachteten Interventionen abgeleitet werden. Für 4 Studien wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für die verbleibende Studie von Bisgaard 2005 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. Unter Berücksichtigung dieser Punkte können allenfalls Hinweise darauf abgeleitet werden, dass durch die untersuchten Interventionen eine geringfügige Verbesserung der Symptomatik erreicht werden kann. Eine detaillierte Beschreibung der in den Studien gefundenen Therapieeffekte ist Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 %KI]	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
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</p> <p>Nächtliches Erwachen: ≤ 2-mal/Monat: 84 % aller Patienten</p>	<p>Montelukast 4 mg QD n = 278</p> <p>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>	<p>Niedrig</p> <p>unklare Aspekte: - Planung der Zwischenauswertung</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 %KI]	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
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>Fluticason 50 µg BID (FP 100) n = 80 vs. Fluticason 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>keine Angabe</p> <p>Exazerbationsrate 37 % Placebo 26 % FP 100 20 % FP 200 Placebo vs. FP 200 (p=0,022)</p>	<p>Niedrig</p> <p>Unklare bzw. zur Abwertung führende Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zum primären Endpunkt keine ausreichenden quantitativen Ergebnisdaten - Randomisierungsverfahren und Concealment nicht beschrieben

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 % KI]	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
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: 40,1 % [5,8]</p>	<p>Fluticason 88 µg BID n = 143</p> <p>vs.</p> <p>Placebo n = 142</p> <p>durchgeführte Begleitmedikation: als Endpunkt erfasst</p>	<p>Anteil der episodenf freien Tage im Beobachtungsjahr</p> <p>Anteil der episodenf freien 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 % Fluticason [81,2 – 90,9]</p> <p>85,9 % Placebo [79,9 – 90,3]</p> <p>p = 0,78</p> <p>93,2 % Fluticason [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 % Fluticason [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>	<p>Hoch</p> <p>Anhalt für ergebnisgesteuerte Berichterstattung: Diskrepanz: geplante Auswertung – durchgeführte Auswertung zwischen dem Designpaper und der Publikation zu den Ergebnissen: Ergebnisse von nicht vorab definierten Zielgrößen werden berichtet.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 % KI]	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
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>	Fluticason 88 µg BID n = 143 vs. Placebo n = 142	<p>Lungenfunktionsprüfung am Ende der Beobachtungsphase</p> <p>Krankenhausaufenthalte angegeben als Anzahl/100 Patientenjahre</p> <p>ungeplante Arztbesuche angegeben als Anzahl/100 Patientenjahre</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: Beeinflussung des Längenwachstums</p>	<p>Ergebnisse der Spirometrie nicht berichtet. Impuls-Oszillometrie: kein signifikanter Unterschied</p> <p>Behandlungszeitraum: 1,05 Fluticason [0,34 – 3,25] 1,76 Placebo [0,73 – 4,23] p = 0,47</p> <p>Beobachtungszeitraum: 0,76 Fluticason [0,11 – 5,38] 1,54 Placebo [0,39 – 6,51] p = 0,55</p> <p>Behandlungszeitraum: 79,0 Fluticason [68,7 – 90,7] 83,9 Placebo [73,3 – 96,1] p = 0,51</p> <p>Beobachtungszeitraum: 79,0 Fluticason [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 Fluticason [10,7 – 14,5] + 13,7 cm Placebo [11,8 – 15,6] p < 0,001</p>	<p>Hoch</p> <p>Anhalt für ergebnisgesteuerte Berichterstattung: Diskrepanz: geplante Auswertung – durchgeführte Auswertung zwischen dem Designpaper und der Publikation zu den Ergebnissen. Ergebnisse von nicht vorab definierten Zielgrößen werden berichtet.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte [95 % KI]	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Hederos 2005	Monozentrische Studie aus Schweden 40% Allgemeinärzte, 60% Pädiater der örtlichen Krankenhäuser	Risikofaktoren: z. T. Gegenstand des Einschlusskriteriums Felltragende Haustiere im Haushalt: 33 % Raucherhaushalt: 7 % Familiäre Allergiedisposition: 85 % Atopische Dermatitis: 48 %	Gruppenschulung, 4-mal mit betroffenen Eltern (90 min) n = 32 vs. übliche Behandlung (usual care) n = 28	kein primärer Endpunkt genannt Rate der Krankenhausaufenthalte und Arztbesuche Exazerbationen mit Notwendigkeit, dass ein Elternteil zu Hause bleiben muss SABA-Bedarf $\geq 0,4$ mg/d	Krankenhausaufenthalte: keine gruppengetrennte Darstellung Notfallbehandlung: keine gruppengetrennte Darstellung, als nicht signifikant unterschiedlich beschrieben Exazerbationen in den ersten 6 Monaten: 3,9 Tage Intervention 3,8 Tage Placebo in den letzten 6 Monaten: 2,1 Tage Intervention 3,9 Tage Placebo (p = 0,05) Die tatsächlichen Arbeitszeitausfälle wurden nicht berichtet, lediglich Schätzung. nach 18 Monaten: Anstieg von 16 % auf 31 % in der Interventionsgruppe (nicht signifikant) Anstieg von 11 % auf 59 % (p < 0,01) in der Kontrollgruppe	Hoch - Randomisierungsverfahren unklar - Concealment unklar - ITT und Teilnahmequote unklar - kein primärer Endpunkt benannt

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte Mittelwert [SE]	Verzerrungs-potential auf Studienebene
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:</p> <p>Symptomfreie Tage</p> <p>Elterliche Schlafstörungen bedingt durch die Erkrankung des Kindes (bezogen auf eine Woche)</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>	<p>Hoch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung und Randomisierungsverfahren unklar - Concealment unklar - ITT unklar - Drop-out-Rate 16 %

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Zusammenfassende Darstellung der Therapiestudien

Studie	Setting	Charakteristika der Studienpopulation*	Intervention / Kontrollintervention	Endpunkte (vgl. V06-02B)	Effekte Mittelwert [SE]	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
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 (vergänger 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>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]</p> <p>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]</p> <p>Follow-up: I: 2,3 [0,2] K: 2,3 [0,2] kein signifikanter Unterschied</p>	<p>Hoch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekrutierung und Randomisierungsverfahren unklar - Concealment unklar - ITT unklar - Drop-out-Rate 16 %
Abkürzungen:	VAS	Visuelle Analogskala				
	ITT	Intention-to-Treat-Analyse				
	I	Intervention				
	K	Kontrolle				
	KI	Konfidenzintervall				
	SD	Standardabweichung				
	SE	Standardfehler				
* Prozentangaben oder Mittelwert [Standardabweichung]; eigene Berechnung aus Angaben pro Gruppe						

5.4 Zusammenführen der Diagnose- und Therapiestudien

Für das Vorgehen der „linked evidence“ müssen im Idealfall die unter 4.1 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 4 bis Tabelle 7 sind diese Punkte im Einzelnen beschrieben und werden nun an dieser Stelle zusammen geführt (Tabelle 8).

Die geforderten Kriterien wurden von den Studien nicht erfüllt. Insbesondere konnten keine Studien gefunden werden, in der exakt die angewendeten diagnostischen Verfahren zum Studieneinschluss überprüft wurden. Die Studie von Guilbert et al. greift zum Studieneinschluss auf eine modifizierte Version des „asthma predictive index“ von Castro-Rodriguez et al zurück. Auf etwaige Modifikationen des asthma predictive index in der Studie von Guilbert 2006 wird in Abschnitt 5.5.2 eingegangen. Die Populationen der beiden Publikationen wurden als vergleichbar eingestuft. Für die Studie von 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. Den Einschlusskriterien der anderen 4 Studien konnten keine „passenden“ Diagnosestudien zugeordnet werden. Hinzu kommen sowohl bei den Diagnose- als auch bei den Therapiestudien die sehr schlechte methodische Qualität und das entsprechend hohe Verzerrungspotenzial, das eine Interpretation der Ergebnisse nur mit großer Vorsicht erlaubt.

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

Tabelle 8: 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 (2005)	ja ^b	niedrig	nein	entfällt	entfällt	entfällt
Bisgaard (1999)	ja	niedrig	nein	entfällt	entfällt	entfällt
Guilbert (2006)	ja	hoch	in modifizierter Form bei Castro-Rodriguez et al.	grobe Mängel	vergleichbar	vergleichbar
Hederos (2005)	ja	hoch	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

Der vorliegende Bericht befasst sich mit der Zusammenführung der Diagnose- und Therapiestudien der Projekte V06-02B und V06-02C – Teil 1. Ziel der Untersuchung war es, die klinische Wirksamkeit eines Testverfahrens zur Diagnose des Asthma bronchiale im Kleinkindalter abzuschätzen, da hierfür keine direkte Evidenz aus Phase-4-Studien vorliegt. 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 im Projekt V06-02C – Teil 1 eine Diagnosestudie bzw. eine Kohortenstudie gefunden wurde, um diese Ergebnisse zusammenführen zu können.

5.5.1 Diagnostische Einschlusskriterien der Therapiestudien

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 [28,29,32]. Die Notwendigkeit der Behandlung mit einem SABA wird in der Studie von Bisgaard et al. 1999 als fakultatives und in der Studie von Bisgaard et al. 2005 als obligates Kriterium herangezogen. Die Reversibilität der Bronchokonstriktion durch einen medikamentösen Bronchodilatator ist ein Definitionskriterium bei Wilson et al.

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 Nachweis einer allergischen Sensibilisierung operationalisiert werden. Guilbert et al. bedienten sich einer Modifikation des „asthma predictive index“ von Castro-Rodriguez 2000 [33], der auch im Projekt V06-02C – Teil 1 bewertet wurde (Vgl. Tabelle 5).

In keiner der Therapiestudien war das Ergebnis eines Lungenfunktionstests ein diagnostisches Einschlusskriterium. Die 2 im Projekt V06-02 C – Teil 1 ausgewerteten Diagnosestudien untersuchten jeweils Lungenfunktionsparameter (McKenzie 2000: $R_{int,exp}$ [34] und Avital 2001: eNO [35]). Entsprechend konnten hierzu keine weiterführenden Analysen im Sinne der „linked evidence“ durchgeführt werden.

Auch wenn die Therapiestudien Übereinstimmungen in den diagnostischen Einschlusskriterien aufwiesen, hatte keine der Studien den gleichen Algorithmus verwendet wie eine andere Therapiestudie bzw. wie eine der diagnostischen Kohortenstudien.

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 Asthmadiagnose zum Zeitpunkt der Durchführung war, sondern eine Vorhersage über die zukünftige Manifestation eines Asthmas. Die verwendeten Kriterien lassen sich in die Gruppe der asthmatypischen Symptome und in die der Merkmale des atopischen Formenkreises unterteilen. Unter Ersteren hat das Leitsymptom „Giemen“ die größte Bedeutung, Husten und Atemnot sind ebenfalls wichtige Anzeichen. Die Beziehung zum atopischen Formenkreis lässt sich 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 operationalisieren.

5.5.2 Vergleich mit diagnostischen Studien

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

Am ehesten, wenn auch nicht direkt, ist das Einschlussverfahren von Guilbert et al. auf das Verfahren von Castro-Rodriguez et al. zu beziehen. Guilbert et al. haben 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 et al. (mindestens 4 Wheezing-Episoden, davon mindestens 1 nach Arzt diagnose entsprechend elterlichen Angaben) entspricht nicht dem Algorithmus von Castro-Rodriguez et al., der als Vorbedingung jemals aufgetretenes und elterlicherseits berichtetes Giemen definiert. Unterschiede ergeben sich auch zwischen dem Designpaper [36], in dem die Wheezing-Episoden auf die letzten 12 Monaten bezogen werden und die Episodendauer aus mindestens 24 Stunden festgelegt wird und dem Online-Supplement der Originalpublikation, in der diese Einschränkung nicht erwähnt wird.

Die Sensitivität und Spezifität des von Castro-Rodriguez et al. entwickelten Index liegt 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.

Im Ergebnis zeigt die Studie von Guilbert et al. eine signifikante (relative) Zunahme symptomfreier Tage unter Fluticasongabe verglichen mit Placebo (93,2 % vs. 88,4 %). Dieser Effekt hielt allerdings nicht in der behandlungsfreien Nachbeobachtungsperiode an. Der Anteil symptomfreier Tage war in der Studie von Bisgaard 1999 ebenfalls deutlich höher als unter Placebo (36 % bzw. 29 % vs. 21 %, absolute Differenzen: 15 % bzw. 8 %; relative Differenzen: 71,4 % bzw. 38,1 %). Allerdings wurde hier mit einer Tagesdosis von 100 µg bzw. 200 µg nicht die gleiche Dosierung verwendet wie bei Guilbert 2006 (176 µg). Unklar bleibt, ob der stärkere Therapieeffekt bei Bisgaard 1999 durch das unterschiedliche Einschlussverfahren zu erklären ist. Neben der asthmatypischen Bronchialsymptomatik war bei Bisgaard 1999 die Einnahme eines SABA (Salbutamol) ein alternatives diagnostisches Kriterium. Die medikamentöse Behandlungsnotwendigkeit könnte wahrscheinlich einen spezifischeren Einschluss auch schwerer Fälle bedingen. Hierüber fehlen allerdings weitere Daten. Insgesamt lassen sich aber aufgrund der Modifikation die Algorithmen von Guilbert et al. und Castro-Rodriguez et al. nicht miteinander vergleichen bzw. Aussagen im Sinne der linked evidence zur diagnostischen Güte des Verfahrens von Guilbert et al. auf der Basis der Ergebnisse von Castro-Rodriguez et al. treffen.

Auch die anderen Therapiestudien schlossen die Teilnehmer ganz oder zu großen Teilen über die asthmatypische Bronchialsymptomatik ein, wobei die Definitionen variierten und für keines der Einschlussverfahren eine genau passende Diagnosestudie identifiziert wurde. Am ehesten anwendbar scheint die Studie von Dodge 1996 [37], in der die drei Symptomkomplexe „häufiges Husten“, „wheeze ohne Erkältungskrankheit“ und „Kurzatmigkeit mit wheeze“ zusammengefasst als Bronchialsymptomatik untersucht wurden. Die Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf eine spätere Asthmadignose lag bei Dodge et al. bei 66,7% bzw. 76,4% und damit etwas besser als bei Castro-Rodriguez et al. Die PPWs liegen mit 13% bis 41% ebenfalls nicht in einem befriedigenden Bereich. Einschränkend muss festgestellt werden, dass beide diagnostische Kohortenstudien methodisch als grob mangelhaft bewertet wurden.

Es konnten keine Aussagen bezüglich der klinischen Wirksamkeit der im Projekt V06-02C – Teil 1 bewerteten diagnostischen Verfahren abgeleitet werden. Aufgrund des fehlenden Referenzstandards war die Methodik der „linked evidence“ hier allenfalls im Ansatz anwendbar.

6 Diskussion

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

Durch die Recherche im Projekt V06-02C – Teil 1 wurden keine Diagnosestudien der Phase 4 nach Köbberling identifiziert, d. h. es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine direkte Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung. Es wurden daher die in den Projekten V06-02B und V06-02C – Teil 1 identifizierten Studien dahingehend 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 den meisten 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) [20]. 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 5 von 18 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 wurde. 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 Einschussverfahrens rückschließen zu können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die zur Verfügung stehenden Studien zu 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, so dass 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 [27]. 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.

7 Fazit

Es konnten keine Diagnose- und Therapiestudien im Sinne der „linked evidence“ zusammengeführt werden. Aussagen zu Güte einzelner in Therapiestudien verwendeter diagnostischer Verfahren bzw. zur klinischen Wirksamkeit der in Diagnosestudien der Phase 2 und 3 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, 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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. Sozialgesetzbuch (SGB): fünftes Buch (V); gesetzliche Krankenversicherung.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Das Glossar zur Gesundheitsreform: strukturierte Behandlungsprogramme [Online]. [Zugriff am 07.09.2006]. URL: http://www.das-glossar-zur-gesundheitsreform.de/glossar/strukturierte_behandlungsprogramme.html.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Online]. 2007 [Zugriff am 03.03.2008]. URL: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309>.
4. 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.
5. Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen: Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50(5-6): 701-710.
6. 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 am 14.08.2006]. URL: http://www.gpaev.de/typo/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/gem_Leitlinie_Asthma.pdf.
7. 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.
8. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332(3): 133-138.
9. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. *Springer-Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. Berlin: Springer; 2002.
10. Ring J. *Angewandte Allergologie*. München: Urban & Vogel; 2004.
11. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung; Version 1.3 [Online]. 02.2006 [Zugriff am 03.03.2008]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_asthma_lang_1.3.pdf.
12. Becker A, Berube D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T et al. Prevention strategies for asthma: primary prevention. *CMAJ* 2005; 173(Suppl 6): S20-S24.

13. 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.
14. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1985-1997.
15. 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.
16. 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.
17. Verordnung über das Verfahren zum Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung (Risikostruktur-Ausgleichsverordnung - RSAV).
18. Claassen JA. 'Gold standard', not 'golden standard' [Niederländisch]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2005; 149(52): 2937.
19. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med* 1979; 139(6): 627-628.
20. 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 am 03.03.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/V06-02A_Abschlussbericht_Standard_zur_Diagnosestellung_Asthma_bronchiale_bei_Kleinkindern.pdf.
21. National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma [Online]. 07.2007 [Zugriff am 03.03.2008]. URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Absatz 4 SGB V gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V "Anforderungen" an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen; Teil I: Asthma bronchiale. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-137/2004-09-21.pdf>.
23. Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, Cho M, Hunt D, Weingarten S. Evidence-based disease management. *JAMA* 1997; 278(20): 1687-1692.
24. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124(9): 832-837.

25. Hunter DJ, Fairfield G. Disease management. *BMJ* 1997; 315(7099): 50-53.
26. 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).
27. National Institute for Health and Clinical Excellence. Briefing paper for methods review workshop on diagnostic technologies [Online]. 30.11.2007 [Zugriff am 11.03.2008]. URL: <http://www.nice.nhs.uk/media/8AD/5C/FinalBriefingPaperDiagnosticsAMENDED120707.pdf>.
28. 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.
29. 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.[see comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 315-322.
30. 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.
31. 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 Paediatrica* 2005; 94(5): 602-608.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Avital A, Uwyedyed 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.
36. 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.

37. 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.