



**Berichtsplan
zum Bericht**

**„Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und
lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur
inhalativen Anwendung bei Patienten mit
Asthma bronchiale“**

[Auftrag A05/13]

Version 1.0

10. Oktober 2005

Thema:

Nutzenbewertung fixer Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22.01.2005

Interne Auftragsnummer: A05/13

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Straße 27
51105 Köln

Tel: (0221) 35685-0

Fax: (0221) 35685-1

E-Mail: A05-13@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	4
2	Ziel der Untersuchung	9
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	10
3.1	Population.....	10
3.2	Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	10
3.3	Zielgrößen	11
3.4	Studientypen.....	11
3.5	Sonstige Studiencharakteristika	12
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien für Studien	13
4	Informationsbeschaffung.....	15
5	Informationsbewertung	16
6	Informationssynthese und –analyse	16
6.1	Meta-Analyse	16
6.2	Sensitivitätsanalyse	16
6.3	Subgruppenanalyse.....	17
7	Literaturverzeichnis.....	18
8	Anhang	22
8.1	Zeitplan.....	22
8.2	Abkürzungsverzeichnis	23

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener in der Asthma-Therapie zugelassener Medikamente beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung fixer Kombinationen aus Kortikosteroiden und Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

Das Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen und kommt in Deutschland bei rund 5 % der erwachsenen und 5–10 % der kindlichen Bevölkerung vor [1-3]. Zahlreiche epidemiologische Studien, die bevölkerungsbezogen mit gleichen Erhebungsinstrumenten in vergleichbaren Populationen durchgeführt wurden, zeigen, dass die Erkrankung in den letzten Jahrzehnten, insbesondere in westlichen Industrienationen, signifikant zugenommen hat, wobei in den letzten Jahren offensichtlich eine Plateaubildung auf hohem Niveau eingesetzt hat [4]. Die Erkrankung ist mit einer hohen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und entsprechenden Gesundheitskosten verbunden [1,5]. Insbesondere bei inadäquater oder nicht ansprechender Therapie ist die Erkrankung mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet [6].

Asthma bronchiale wird als eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege definiert, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion mit eingeschränktem Atemfluss charakterisiert ist [7].

Pathogenetisch werden die allergische oder extrinsische Form von der nicht-allergischen oder intrinsischen Form abgetrennt. Mischformen sind möglich. Bei Säuglingen und Kleinkindern handelt es sich häufig um eine infektgetriggerte obstruktive Ventilationsstörung [8,9]. Die klinische Symptomatik ist durch - häufig anfallsweise - Atemnot, Giemen, Pfeifen, Brummen, Brustengegefühl und Husten, insbesondere nachts und am frühen Morgen, charakterisiert [7].

Die individuelle Krankheitslast ist durch die akuten und chronischen Symptome, eine bei Kindern und Jugendlichen mögliche körperliche und geistige Entwicklungsstörung und eine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gekennzeichnet. Beeinträchtigt

werden besonders die Bereiche der physischen und psychischen Symptome, Partnerschaft, Freundschaft und Familie sowie die Freizeit- und Arbeitswelt. Patientenrelevante Endpunkte und Therapieziele werden sich aus diesen Bereichen rekrutieren [1,10].

Für Kinder und Erwachsene existiert eine vierstufige Schweregradeinteilung von intermittierenden, über geringgradig persistierenden bis zu mittelgradig und schwergradig persistierenden Formen, die durch entsprechende Symptome und veränderte Lungenfunktionsparameter charakterisiert sind [7]. Die Leitlinien geben für Kinder und Erwachsene schweregradabhängige Hinweise zur Bedarfs- und Dauertherapie. Die Pharmakotherapie des Asthmas in Deutschland ist nach Ansicht des Sachverständigenrats für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen und dessen Gutachten zu Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit durch Über-, Unter- und Fehlversorgung gekennzeichnet [11]. Insbesondere existieren Hinweise darauf, dass eine Basistherapie mit inhalativen Kortikosteroiden zu selten und eine Behandlung mit kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Rezeptoragonisten zu häufig durchgeführt wird.

Inhalierbare Kortikosteroide stellen die wirksamste antiinflammatorische Basistherapie beim Asthma bronchiale dar und sind seit langem in der Therapie des Asthmas etabliert [12]. In einem systematischen Dosisvergleich zwischen oralen und inhalativen Kortikosteroiden (ICS) zeigte sich, dass eine inhalative Dosis von 300-2000 µg verschiedener ICS der Wirksamkeit einer oralen Dosierung von 7,5 mg Prednisolon entspricht, wobei bei inhalativer Gabe mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil zu rechnen ist [13]. Die Substanzen besitzen keinen direkten Einfluss auf den Tonus der glatten Muskulatur und wirken daher nicht direkt bronchodilatatorisch. ICS werden für Kinder und Erwachsene als Dauertherapie ab geringgradig persistierendem Asthma empfohlen [7,9]. Relevante Nebenwirkungen sind Husten, Heiserkeit, paradoxer Bronchospasmus, Candidabefall der Mund- und Rachenschleimhaut und dosisabhängig auch systemische Nebenwirkungen [7,9,14,15].

Nicht alle Patienten sind mit ICS ausreichend behandelt. Neben einer Erhöhung der ICS-Dosis kommt dann auch die Kombinationstherapie mit anderen Substanzgruppen z.B. lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA) in Betracht.

Zu den Beta-2-Rezeptoragonisten der 4. Generation werden derzeit das durch die Verlängerung der lipophilen Seitenkette aus Carbuterol entstandene Formoterol, und das aus

Salbutamol durch Erhöhung der Lipophilie entwickelte Salmeterol gerechnet. Beide zeichnen sich durch eine verlängerte Wirkdauer von 9 bis 12 Stunden aus. Damit kann durch eine ein- bis zweimal tägliche regelmäßige Inhalation eine lang anhaltende konstante Bronchodilatation erreicht werden. Während der Wirkungseintritt von Salmeterol verzögert ist (10 bis 20 Minuten), hat Formoterol ebenfalls eine schnellwirksame Komponente.

Wesentliche Nebenwirkungen des Beta-2-Rezeptoragonisten betreffen einen feinschlägigen Skelettmuskel-Tremor, Unruhe, Tachykardie, Herzpalpitationen, Hypokaliämie, Störungen des Geschmackempfindens, Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen und Schlafstörungen [7,9]. Insbesondere bei den lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten besteht die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) des bronchoprotektiven Effekts gegenüber konstringierenden Stimuli und dem Eintritt einer Beta-2-Rezeptorsubsensitivität [16,17].

Es gibt Evidenz dafür, dass die zusätzliche Gabe von LABA zu der Basistherapie mit ICS die klinische Symptomatik und Lungenfunktion verbessert und die Zahl der Exazerbationen und den Verbrauch an kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten verringert [18-22]. Die Hinweise, dass bei unzureichend kontrolliertem Asthma die zusätzliche Gabe von LABA effektiver sein könnte als eine Dosiserhöhung der ICS [23-25], unterstützen auch die Entwicklung fixer Kombinationspräparaten von ICS und LABA.

Die Empfehlungen für die Gabe von Kombinationen aus ICS und LABA in den Leitlinien sind uneinheitlich.

Nach der Global Initiative For Asthma (GINA) Leitlinie werden bei Erwachsenen mit mittelgradig persistierendem Asthma Kombinationen von ICS und LABA als eine bevorzugte Option zur Dauertherapie und für Kinder unter 5 Jahren als alternative Therapieoption empfohlen. Bei schwergradig persistierendem Asthma wird diese Behandlung als bevorzugte Option zur Dauertherapie in allen Altersgruppen empfohlen [7].

Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie werden Kombinationen von ICS und LABA (gegebenenfalls als fixe Kombinationen) für mittelgradig und schwergradig persistierende Formen des Asthmas bei Erwachsenen empfohlen. Für Kinder mit mittelgradig persistierendem Asthma werden u.a. LABA als ergänzende Option bei nicht ausreichender

Wirksamkeit der ICS empfohlen. Für Kinder mit schwergradig persistierendem Asthma ist die Kombination aus ICS und LABA eine Option zur Dauertherapie [9].

Die Langzeittherapie mit lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten wird nur in Kombination mit einer antiinflammatorischen Therapie, z.B. ICS, empfohlen [8,26,27]. Es gibt Hinweise, dass eine LABA Monotherapie zu einer erhöhten Rate Asthma-bedingter Todesfälle führt [28]. Ein Vorteil eines fixen Kombinationspräparats von ICS und LABA könnte deshalb sein, dass die gemeinsame Gabe der antiinflammatorischen Therapie mit LABA sichergestellt wird. Dem gegenüber stehen mögliche Nachteile einer fixen Kombination, wie z.B. Schwierigkeiten bezüglich einer wünschenswerten Dosisanpassung oder Dosisreduktion einer Einzelsubstanz. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob eine möglicherweise erschwerte Dosisanpassung zu verstärkter Tachyphylaxieentwicklung für die LABA führt. Weitere Fragen betreffen den Vergleich der klinischen Wirksamkeit der fixen im Vergleich zur variablen Applikation sowie die Rate unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter der Fixkombination im Vergleich zur variablen Kombination von ICS und LABA.

Derzeit sind zwei fixe Wirkstoffkombinationen von ICS und LABA auf dem deutschen Markt zugelassen.

Kombination aus Budesonid und Formoterol:

Unter dem Handelsnamen Symbicort® Turbohaler® vertreibt die Firma AstraZeneca fixe Kombinationen aus Budesonid und Formoterolhemifumarat (Pulver zur Inhalation, 4,5 µg Formoterol mit 80 oder 160 µg Budesonid und 9 µg Formoterol mit 320 µg Budesonid) [29]. Die Präparate sind zugelassen für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in Kombination angezeigt ist, d.h. für Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, oder Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. Eine Zulassung besteht für Kinder ab 6 Jahren (4,5 µg Formoterol/80 µg Budesonid).

Kombination aus Fluticason und Salmeterol:

Als fixe Kombinationen von Fluticason-17-propionat und Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) sind zwei Präparate als Dosier Aerosol und Pulver zur Inhalation in jeweils drei Dosiskombinationen auf dem deutschen Markt zugelassen. Zum einen vertreibt die Firma GlaxoSmithKline die Präparate Viani® (Dosier-Aerosol, 25 µg Salmeterol mit 50, 125 oder 250 µg Fluticason) bzw. Viani® Diskus® (Pulver, 50 µg Salmeterol mit 100, 250 oder 500 µg Fluticason) [30]. Die Indikation der Zulassung bezüglich Asthma bronchiale entspricht dem Kombinationspräparat aus Budesonid und Formoterol. Die Kombination aus 50 µg Salmeterol und 100 µg Fluticason ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. Eine Zulassung besteht für Kinder ab 4 Jahren (maximal 100 µg Fluticason zweimal täglich).

Die Firma Schwarz Pharma vertreibt unter dem Handelsnamen atmadisc® bzw. atmadisc® Diskus® ein hinsichtlich der Dosierungsformen und Anwendungsbedingungen identisches Kombinationspräparat aus Salmeterol und Fluticason [31].

2 Ziel der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie Verfügbarkeit und Zulassungsstatus fixer Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten für die Therapie des Asthma bronchiale in Deutschland.

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind daher

- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol und der variablen inhalativen Kombination von Budesonid und Formoterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol und der variablen inhalativen Kombination von Fluticason und Salmeterol hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Asthma bronchiale
- die direkte vergleichende Nutzenbewertung der fixen inhalativen Kombinationen von Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol untereinander.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Aufgrund des Zulassungsstatus der genannten Präparate werden erwachsene Patienten und Kinder ab 4 Jahren (Fluticason plus Salmeterol) bzw. 6 Jahren (Budesonid plus Formoterol) mit Asthma bronchiale in die Untersuchung mit einbezogen.

Eine Einschränkung bezüglich der Pathogenese oder Schwere des Asthmas erfolgt nicht.

3.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Die zu prüfenden Interventionen sind die inhalative Therapie mit fixen Kombinationen aus Budesonid und Formoterol bzw. Fluticason und Salmeterol bei Patienten mit Asthma bronchiale. Als Kontrollgruppe gelten jeweils die variablen Kombinationen der Einzelkomponenten der beiden Fixkombinationen. Dabei müssen die Einzelkomponenten in einer der Fixkombination vergleichbaren Dosierung eingesetzt werden, bzw. es muss in beiden Gruppen eine z.B. symptomorientierte Dosisadaptation möglich sein. Darüber hinaus können die beiden fixen Kombinationen auch direkt verglichen werden.

Sollten in der jeweiligen Studie weitere antiasthmatische Therapien (z.B. kurzwirksame Beta-2-Rezeptoragonisten) erlaubt sein, muss diese zusätzliche Therapie in allen Behandlungsgruppen vergleichbar sein. Außerdem müssen die verwendeten Substanzen in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die den folgenden patientenrelevanten Therapiezielen zuzuordnen sind:

- Reduktion der Anzahl und Schwere der Asthmasymptome
- Reduktion von Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung
- Reduktion von Krankenhausaufnahmen und/oder Reduktion der Zahl ambulanter ärztlicher Behandlungen
- Reduktion der Häufigkeit und/oder der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- Reduktion von Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens
- Besserung bzw. Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Erhalt und Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit
- Reduktion der Asthma-bedingten Letalität und/oder Gesamtmortalität

Sofern verschiedene Therapieoptionen bezüglich dieser Therapieziele gleichwertig erscheinen, wird der langfristige Einfluss auf die Lungenfunktion als weiteres Kriterium in die Nutzenbewertung einfließen.

3.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 3.2 genannten Interventionen und für alle unter 3.3 genannten Therapieziele ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten, kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden deshalb ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Da es sich beim Asthma bronchiale um eine chronische Erkrankung handelt, werden die Patienten in der Regel über lange Zeit medikamentös behandelt. Dementsprechend soll insbesondere auch der Langzeitnutzen der angesprochenen fixen Kombinationsbehandlungen untersucht werden. Insbesondere für Beta-2-Rezeptoragonisten sind Gewöhnungseffekte innerhalb von Behandlungen bis zu 24 Wochen [32] beschrieben worden. Nach einer jüngeren Meta-Analyse zeigen sich Gewöhnungseffekte allerdings auch schon nach kürzeren Zeiträumen [17]. Um bei einem chronischen Geschehen wie dem Asthma bronchiale den längerfristigen Nutzen sicher beurteilen zu können, werden nur Studien mit einer Mindestbehandlungs- bzw. Beobachtungsdauer von 3 Monaten (12 Wochen) eingeschlossen.

3.6 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keine der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

E 1	Indikation: Asthma bronchiale (wie in 3.1 beschrieben)		
E 2a	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Budesonid und Formoterol	E 2b	Intervention: inhalative fixe Kombinationstherapie von Salmeterol und Fluticason
E 3a	Kontrollintervention: inhalative variable Kombinationstherapie mit Budesonid und Formoterol (wie unter 3.2 definiert)	E 3b	Kontrollintervention: inhalative variable Kombinationstherapie mit Salmeterol und Fluticason (wie unter 3.2 definiert)
E 4	Behandlungs- und Beobachtungsdauer mindestens 3 Monate (12 Wochen)		
E 5	Studiendesign: RCT		
E 6	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch, Spanisch oder andere Publikationssprachen, wenn englischer Titel und englischer Abstract dieser Publikationen vorhanden sind, aus denen die Relevanz der Studie hervorgeht		

Ausschlusskriterium:

A 1	Doppelpublikationen, sofern diese nicht zusätzliche Informationen für die Beurteilung der Studie liefern
A 2	Studien, die keine aus den unter 3.3 genannten Therapiezielen ableitbare Zielgrößen erheben
A 3	Keine Volltextpublikation vorhanden ^a
a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [33] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> - CENTRAL - EMBASE - MEDLINE
Hersteller	Anfrage an die Hersteller entsprechender Kombinationspräparate bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts zu.
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> - Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane Datenbanken (CCTR, DARE, HTA Database) - Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA - Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar - ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften - ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

5 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

6 Informationssynthese und –analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und –analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse durch das und gemäß den Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- eine biometrische Qualitätsbewertung, z.B. anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

6.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter (insbesondere Kinder bis 12 Jahre, Heranwachsende (13-17 Jahre), Erwachsene (≥ 18 Jahre))
- Asthma-Schweregrad
- Raucherstatus
- Kortikosteroiddosis

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert $> 50\%$ [34]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005. Stuttgart: Thieme; 2005.
2. Wahn U, Wichmann H, editors. Spezial Bericht Allergien. Stuttgart: Metzler-Poeschel; 2000.
3. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2005. Koordination und Qualität im Gesundheitswesen. Deutscher Bundestag Drucksache 15/5670. 15. Wahlperiode. 09.06.2005. <http://dip.bundestag.de/btd/15/056/1505670.pdf> Zugriff am 05. Oktober 2005.
4. Schäfer T, Ring J. Epidemiology of allergic disease. Allergy 1997; 52 (Suppl. 38): 14-22.
5. Wettengel R, Volmer T. Asthma – medizinische und ökonomische Bedeutung einer Volkskrankheit. Stuttgart: Rupp; 1994.
6. Lange P, Ulrik CS, Vestbo J. Mortality in adults with self-reported asthma. Lancet 1996; 347: 1285-1289.
7. National Institute of Health. Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2002, update 2004. www.ginasthma.com. Zugriff am 18. August 2005.
8. Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, Krause J, Kroegel C, Kroidl RF, et al. Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Pneumologie 1998; 52: 591-601.
9. Bundesärztekammer (BÄK) Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung, et al., editors. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Version 1.1, Juni 2005 in der Fassung vom September 2005, www.asthma.versorgungsleitlinien.de. Zugriff am 05. Oktober 2005.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, editor. Empfehlungen zur Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. Arzneiverordnung in der Praxis 2001;

Sonderheft Therapieempfehlungen. http://www.akdae.de/35/86_Asthma_2001_1Auflage.pdf.
Zugriff am 05. Oktober 2005.

11. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Gutachten 2000/2001 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Band III. Über-, Unter- und Fehlversorgung. Deutscher Bundestag. 14. Wahlperiode. Drucksache 14/6871 vom 31. 08. 2001. <http://dip.bundestag.de/btd/14/068/1406871.pdf>. Zugriff am 05. Oktober 2005.

12. Keiner N, Handwerk V, Fenske D für die AABG-Arbeitsgruppe der ADKA e. V. Inhalierbare Glucocorticoide und inhalierbare Beta₂-Sympathomimetika zur Behandlung des Asthma bronchiale. *Arzneimitteltherapie* 2005; 23: 11-17.

13. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2001 Issue 1* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD002160.

14. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled fluticasone versus inhaled beclomethasone or inhaled budesonide for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2005 Issue 2* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub3.

15. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 1999 Issue 3* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD001282.

16. Abramson MJ, Walters J, Walters EH. Adverse effects of beta-agonists: are they clinically relevant? *Am J Respir Med* 2003; 2: 287-297.

17. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta₂-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 802-813.

18. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327:1420-1425.

19. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144 (3 Pt 1): 622-625.
20. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, Kalberg C, Cox F, Emmett A, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 463-470.
21. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320: 1368-1373.
22. Ni Chroinin M, Greenstone IR, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta₂-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2004 Issue 4* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD005307.
23. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
24. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994; 344: 219-224.
25. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
26. Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2594-2603.

-
27. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Long-acting beta₂-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2583-2593.
 28. Knobil K, Yancey S, Kral K, Rickard K. Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART): Results From An Interim Analysis. Chest 2003; 124: 335S.
 29. Fachinformation Symbicort® Turbohaler®, AstraZeneca GmbH, November 2003.
 30. Fachinformation Viani® Diskus® und Viani® Dosieraerosol, GlaxoSmithKline GmbH und Co. KG, Januar 2005.
 31. Fachinformation atmadisc® Diskus® und atmadisc® Dosieraerosol, Schwarz Pharma GmbH, Januar 2005.
 32. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li QQ, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet 1990; 336: 1391-1396.
 33. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. Lancet 2001; 357: 1191-1194.
 34. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327: 557-560.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	März 2006
Einholung von Stellungnahmen	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	Mai 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Juni 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICS	Inhalative Corticosteroids
GINA	Global Initiative For Asthma
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LABA	Long-Acting Beta-2-Agonists
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)