

IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 46

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

Abschlussbericht

Auftrag V06-02B
Version 1.0
Stand: 09.03.2009

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.07.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-02B

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenskonflikten sind in Anhang E dargestellt. 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.

Externe Sachverständige, an der Berichtserstellung unmittelbar beteiligt:

- Dr. Monika Lelgemann,
Universität Bremen, Interdisziplinäres Zentrum für Health Technology Assessment
- Martin Gerken,
Universität Bremen, Interdisziplinäres Zentrum für Health Technology Assessment
- Dr. med. Hans Wille,
Universität Bremen, Institut für Pharmakologie

Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Tobias Welte,
Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pneumologie

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.

Kurzfassung

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Ermittlung von Erkenntnissen zum Nutzen und Schaden von therapeutischen Interventionen bei Kindern mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion im Alter von 2 bis unter 5 Jahre (Teilziel 1). In dieser Altersgruppe ist die definitive Diagnose eines Asthma bronchiale noch nicht regelhaft möglich, so dass eine breite, symptomorientierte Krankheitsdefinition verwendet wurde. Viele diese Kinder sind später im Schulalter beschwerdefrei und entwickeln kein Asthma bronchiale, so dass die Nutzen- und insbesondere die Schadensbilanz der Interventionen für diese Kinder als Teilziel 2 untersucht werden sollte.

Die Auswahl der untersuchten medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen basierte auf den Empfehlungen des DMP Asthma bronchiale, das für Kinder ab 5 Jahre zugänglich ist.

Methoden

Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage randomisierter, placebokontrollierter Interventionsstudien von mindestens 12 Wochen Dauer. Hierzu wurden systematische Datenbankrecherchen (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, BIOSIS, für nichtmedikamentöse Verfahren zusätzlich CINAHL, PsycINFO, PSYNDEX) durchgeführt. Medikamentöse Interventionen wurden, soweit zutreffend, in der Indikation „Dauertherapie“ und „Bedarfstherapie“ untersucht. Aufgrund der oft unpräzisen Berichterstattung wurde eine Operationalisierung der vorgegebenen Altersspanne eingeführt.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und einem Anhörungsverfahren unterzogen. Der vorliegende Abschlussbericht wurde im Anschluss an das Anhörungsverfahren erstellt.

Ergebnisse

Es wurden 14 Interventionen untersucht, darunter 8 verschiedene medikamentöse Interventionen (4 als Bedarfs- und 6 als Dauertherapie) und 4 nichtmedikamentöse Interventionen:

Medikamentöse Interventionen

- systemische Kortikosteroide
- inhalative Kortikosteroide
- Leukotrienrezeptorantagonisten
- kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)
- Methylxanthine
- Anticholinergika
- inhalative langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)
- spezifische Immuntherapie / Maßnahmen der Hyposensibilisierung

Nichtmedikamentöse Interventionen

- Schulung der Kinder und/oder der Betreuungspersonen
- Sport und körperliche Aktivität
- psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung
- Allergenvermeidung oder Allergenkarrenz

Für 12 der untersuchten 14 Interventionen konnte aus insgesamt 13280 Suchtreffern keine Publikation identifiziert werden, die der Altersgruppe und den anderen Ein- und Ausschlusskriterien entspricht und demnach keine Aussage zu Nutzen und Schaden getroffen werden.

Ergebnisse zu Teilziel 1

Eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann für Fluticasonpropionat aus der Gruppe der inhalativen Kortikosteroide und eingeschränkt für Montelukast aus der Gruppe der Leukotrienrezeptorantagonisten getroffen werden. Beide Substanzen wurden in den eingeschlossenen Publikationen in der Indikation „Dauertherapie“ untersucht; für beide Substanzen wurden je 2 Studien identifiziert. Die 4 Studien unterschieden sich untereinander deutlich bezüglich der Patientenkollektive, Laufzeiten und gewählten Endpunkte sowie deren Operationalisierungen.

Hinsichtlich Montelukast ist zu beachten, dass es in den beiden berücksichtigten Studien nicht gemäß der deutschen Zulassung eingesetzt wurde. Hieraus folgt, dass für die in Deutschland zugelassene Indikation keine abschließende Aussage im Fazit getroffen werden kann. Aufgrund der Bedeutung der beiden Studien bei insgesamt spärlicher Datenlage für Kinder dieser Altersgruppe wurden die Studien vollumfänglich in den Bericht aufgenommen und ihre Ergebnisse dargelegt

Zusammenfassung der Ergebnisse für inhalative Kortikosteroide und Leukotrienrezeptorantagonisten

Anzahl und Schwere der Symptome: Mit inhalativem Fluticasonpropionat und Montelukast p. o. lässt sich eine Reduktion der Symptomatik bronchialer Obstruktion erzielen. Unter Fluticasonpropionat 88 µg 2-mal täglich wird eine Verbesserung um absolut 5 % gesehen. Für Montelukast 4 mg liegen die erreichten Verbesserungen in den Studien zwischen absolut 9 % und 3 %.

Verbrauch inhalativer kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika: Der Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika ist unter Fluticasonpropionat und Montelukast geringer als unter Placebo. Eine vergleichende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse ist aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunktes nur eingeschränkt möglich.

Exazerbationen (mit und ohne Notfallbehandlung): Die angegebenen absoluten Werte bzw. Prozentsätze in den Studien sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar, da unterschiedliche Maßeinheiten verwendet werden. In den beiden Fluticasonpropionat-Studien treten im Vergleich zu Placebo Exazerbationen seltener auf. In einer Montelukast-Studie handelt es sich um den prädefinierten primären Endpunkt, der Unterschied ist statistisch signifikant. In der 2. Montelukast-Studie unterscheidet sich der Anteil von Patienten mit mindestens einer Exazerbation dagegen nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen: Die Zahl der erforderlichen Arztbesuche und stationären Einweisungen wird durch Fluticasonpropionat und Montelukast in jeweils einer Studie gesenkt. Die Zahlenwerte sind aufgrund unterschiedlicher Endpunktdefinitionen nur sehr eingeschränkt vergleichbar.

Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse treten in keiner der Studien unter der Therapie mit Fluticasonpropionat oder Montelukast auf. In der 2-jährigen Fluticasonpropionat-Studie kommt es unter Fluticasonpropionat zu einer Verminderung des Längenwachstums von 1,1 cm verglichen mit Placebo. Unter Montelukast finden sich keine als klinisch relevant berichteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Aktivitäten des täglichen Lebens: In einer Montelukast-Studie werden Fehlzeiten im Kindergarten als gleich häufig berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Aufgrund fehlender Angaben in den Studien kann zu diesem Endpunkt keine Aussage getroffen werden.

Obstruktionsbedingte Letalität und/oder Gesamtmortalität: Diese Zielgröße wird nur in einer Fluticasonpropionat-Studie berichtet. Dort treten keine Todesfälle auf.

Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern: Diese Zielgröße ist lediglich in einer Montelukast-Studie ein berichteter Endpunkt. Dort wird kein statistisch signifikanter Unterschied in der asthmabezogenen Lebensqualität der Eltern zwischen den Behandlungsgruppen gesehen.

Ergebnisse zu Teilziel 2

Keine der eingeschlossenen Studien trifft eine Aussage darüber, bei welchem Prozentsatz der eingeschlossenen Kinder bei Erreichen des 6. Lebensjahres die sichere Diagnose Asthma gemäß den DMP-Kriterien gestellt werden konnte. Eine Differenzierung der Kinder in eine Gruppe, die ein Asthma entwickelte, und eine Gruppe, die kein Asthma entwickelte, ist nicht möglich.

Sichere Aussagen zum Teilziel 2 sind somit nicht möglich.

Fazit

- Für 12 von 14 der im DMP Asthma etablierten Interventionen aus dem medikamentösen und nichtmedikamentösen Bereich konnte keine Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum Nutzen und Schaden für Kinder zwischen dem beginnenden 3. Lebensjahr und dem vollendeten 5. Lebensjahr ermöglicht. Überwiegend sind die im DMP Asthma etablierten Interventionen für Kinder dieser Altersgruppe unzureichend untersucht.
- Inhalative Kortikosteroide sind bei Kindern dieser Altersklasse untersucht. Täglich 2-mal 88 µg führen zu einer symptomatischen Besserung der bronchialen Obstruktion, gemessen anhand verschiedener Parameter (z.B. asthmafrie Tage, 24-Stunden-Asthmasymptomscore). Auch die Rate der Exazerbationen wird gesenkt. Die erreichten absoluten Reduktionen sind gering.
- Unter inhalativem Fluticasonpropionat (88 µg BID) tritt in einer Studie über 2 Jahre im Vergleich zu Placebo eine mittlere Verminderung des Längenwachstums um 1,1 cm auf. Andere schwere unerwünschte Wirkungen werden unter der Therapie mit Fluticasonpropionat nicht berichtet.
- Insgesamt scheint der Nutzen inhalativer Kortikosteroide insbesondere bei Kindern mit gering ausgeprägter Symptomatik begrenzt. Insofern stellt sich die Frage, ob die Beeinträchtigung des Längenwachstums unter länger wählender Kortisongabe hierfür in Kauf genommen werden sollte.
- Anhand der eingeschlossenen Studien kann keine Aussage zum Nutzen und Schaden einer Therapie mit dem Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast gemäß der in Deutschland zugelassenen Indikation getroffen werden.

- Die Frage, inwieweit Kinder mit einer bronchialen Obstruktion, die im weiteren Verlauf kein Asthma entwickeln, von einer frühen medikamentösen Intervention profitieren bzw. dabei Schaden nehmen, lässt sich nicht definitiv beantworten, da keine der Studien darauf angelegt war, die Diagnose „Asthma bronchiale“ mit Erreichen des 6. Lebensjahres zu überprüfen.

Schlagwörter: Asthma bronchiale, bronchiale Obstruktion, Kleinkinder, Disease-Management-Programm (DMP), Dauertherapie, Bedarfstherapie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xiv
Abbildungsverzeichnis	xv
Abkürzungsverzeichnis.....	xvi
1 Hintergrund	1
1.1 Auftrag	1
1.2 Disease-Management-Programm (DMP).....	1
1.3 Asthma bronchiale und bronchiale Obstruktion im Kindesalter	2
1.4 Diagnostik	3
1.5 Therapie	3
1.5.1 Medikamentöse Verfahren	4
1.5.2 Nichtmedikamentöse Verfahren.....	4
2 Ziele der Untersuchung	6
3 Projektablauf	8
3.1 Verlauf des Projekts.....	8
3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht.....	9
4 Methoden.....	10
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	10
4.1.1 Population.....	10
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	10
4.1.2.1 Medikamentöse Therapien.....	11
4.1.2.2 Nichtmedikamentöse Therapien	12
4.1.3 Dauer der einzubeziehenden Studien	13
4.1.4 Zielgrößen	13
4.1.5 Studientypen.....	14
4.1.6 Sonstige Studiencharakteristika	14
4.1.7 Ein- / Ausschlusskriterien	15
4.2 Informationsbeschaffung.....	16
4.2.1 Identifizierung relevanter Studien.....	18

4.3	Informationsbewertung	18
4.4	Informationssynthese und -analyse	19
4.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	19
4.4.2	Meta-Analyse	19
4.4.3	Sensitivitätsanalyse	19
4.4.4	Subgruppenanalysen.....	20
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	20
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichtes.....	20
4.5.1.1	Zuordnung der Interventionen „Schulung“ und „psychische Betreuung“ ..	21
4.5.1.2	Weiterer Ausschlussgrund	21
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	21
5	Ergebnisse	22
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	22
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche für medikamentöse Interventionen.....	22
5.1.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche für systemische Kortikosteroide	22
5.1.1.2	Ergebnis der Literaturrecherche für kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA).....	24
5.1.1.3	Ergebnis der Literaturrecherche für Methylxanthine.....	26
5.1.1.4	Ergebnis der Literaturrecherche für Anticholinergika.....	28
5.1.1.5	Ergebnis der Literaturrecherche für inhalative Kortikosteroide.....	30
5.1.1.6	Ergebnis der Literaturrecherche für Leukotrienrezeptorantagonisten	32
5.1.1.7	Ergebnis der Literaturrecherche für langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA).....	34
5.1.1.8	Ergebnis der Literaturrecherche für spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung	36
5.1.2	Ergebnis der Literaturrecherche für nichtmedikamentöse Interventionen.....	38
5.1.2.1	Ergebnis der Literaturrecherche für Schulung (der Betreuungspersonen) .	38
5.1.2.2	Ergebnis der Literaturrecherche für Sport und körperliche Aktivität.....	40
5.1.2.3	Ergebnis der Literaturrecherche für psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung	42
5.1.2.4	Ergebnis der Literaturrecherche für Allergenkarenz und Allergenvermeidung	44
5.1.3	Anfrage an die Autoren.....	46
5.1.4	Informationen aus der Anhörung	46
5.1.5	Resultierender Studienpool	46

5.1.5.1	Medikamentöse Interventionen.....	47
5.1.5.2	Nichtmedikamentöse Interventionen	49
5.1.6	Kurzzusammenfassung des Ergebnisses der Literaturrecherche	50
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	55
5.2.1	Studien der Kategorie A	55
5.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	55
5.2.1.2	Studien- und Publikationsqualität	68
5.2.2	Studien der Kategorie B	73
5.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	73
5.2.2.2	Studien- und Publikationsqualität	73
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	74
5.3.1	Studien der Kategorie A	74
5.3.1.1	Asthmadiagnose ab dem 6. Lebensjahr	77
5.3.1.2	Anzahl und Schwere der Symptome.....	78
5.3.1.3	Verbrauch inhalativer kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika	83
5.3.1.4	Exazerbationen (mit und ohne Notfallbehandlung).....	84
5.3.1.5	Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen.....	87
5.3.1.6	Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse	89
5.3.1.7	Aktivitäten des täglichen Lebens	93
5.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	94
5.3.1.9	Obstruktionsbedingte Letalität und / oder Gesamtmortalität.....	94
5.3.1.10	Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern.....	95
5.3.2	Studien der Kategorie B	96
5.3.3	Subgruppenanalysen.....	97
5.3.4	Sensitivitätsanalysen	97
5.4	Zusammenfassung.....	98
5.4.1	Zusammenfassung der Informationsbeschaffung.....	98
5.4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse für inhalative Kortikosteroide und Leukotrienrezeptorantagonisten	99
5.4.3	Ergebnisse zu Teilziel 2	101
5.4.4	Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen	102
6	Diskussion	103
6.1	Hintergrund der Fragestellung	103
6.1.1	Teilziel 1.....	103
6.1.1.1	Resultierender Studienpool.....	103

6.1.1.2	Nutzen und Schaden	106
6.1.2	Teilziel 2.....	107
6.1.3	Weitere Übersichtsarbeiten zum Thema	109
6.2	Würdigung der Stellungnahmen und der Erörterung zum Vorbericht .	112
6.2.1	Auftragskonkretisierung und Projektanzahl.....	112
6.2.2	Studientypwahl: Konzentration auf RCTs	112
6.2.3	Festlegung der Altersgrenzen als Einschlusskriterium	113
6.2.4	Aufnahme von 2 Studien in die Kategorie B	114
6.2.5	Studientypwahl zur Wirksamkeit und Verträglichkeit.....	114
6.2.6	Bedeutsamkeit einiger Zielgrößen	115
6.2.7	Nicht-Eignung bestimmter Zielgrößen.....	115
6.2.8	Zulassungsbedingungen für Montelukast und Einbeziehung der Studie Bisgaard 2005 in das Fazit	116
6.2.9	Berücksichtigung zusätzlicher Studien aufgrund vorgelegter Subgruppendaten	117
6.2.10	Längenwachstum unter Fluticasonpropionat	117
6.2.11	Verzerrungspotenzial der Studien Wasserman 2006 und Guilbert 2006	118
6.2.12	Ausschluss der Studie Roorda 1999.....	118
6.2.13	Widerspruch zu G-BA-Aussage.....	118
6.2.14	Charakter der Aussagen zu und Evidenz zu Teilziel 2.....	119
6.2.15	Berücksichtigung von Studien zur Schulung	119
6.2.16	Gefahr des Verordnungsausschlusses für Kleinkinder mit Asthma bronchiale	120
6.2.17	Einbeziehung von Leitlinien sowie der „Stellungnahme zum Disease- Management-Programm für Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter“	121
7	Fazit	122
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	123
9	Literatur.....	124
Anhang A: Suchstrategien.....		133
Anhang B: Liste der im Volltext geprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....		202
Anhang C: Berechnungen zur Altersgruppe		251
Anhang D: Studien der Kategorie C		253

Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

..... 260

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Medikamentöse Interventionen im DMP Asthma.....	4
Tabelle 2: Nichtmedikamentöse Interventionen im DMP Asthma	5
Tabelle 3: Zu untersuchende medikamentöse Interventionen.....	12
Tabelle 4: Zu untersuchende nichtmedikamentöse Interventionen.....	13
Tabelle 5: Patientenbezogene Zielgrößen	14
Tabelle 6: Einschlusskriterien	15
Tabelle 7: Ausschlusskriterien	16
Tabelle 8: Quellen der Informationsbeschaffung.....	16
Tabelle 9: Resultierender Studienpool – medikamentöse Interventionen.....	48
Tabelle 10: Resultierender Studienpool – nichtmedikamentöse Interventionen.....	50
Tabelle 11: Bewertete Studien Kategorie A – Übersicht	52
Tabelle 12: Bewertete Studien Kategorie B – Übersicht	54
Tabelle 13: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien.....	61
Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien in den eingeschlossenen Studien	63
Tabelle 15: Charakteristika der in die Studien eingeschlossenen Patienten (Baseline-Werte)	65
Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität	71
Tabelle 17: Bewertete Studien – Endpunktübersicht	75
Tabelle 18: Zielgröße 1 – Asthmadiagnose ab dem 6. Lebensjahr	78
Tabelle 19: Zielgröße 2 – Anzahl und Schwere der Symptome	81
Tabelle 20: Zielgröße 3 – Verbrauch inhalativer SABA.....	84
Tabelle 21: Zielgröße 4 – Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung	86
Tabelle 22: Zielgröße 5 – Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen.....	89
Tabelle 23: Zielgröße 6 – Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse	91
Tabelle 24: Zielgröße 7 – Aktivitäten des täglichen Lebens.....	93
Tabelle 25: Zielgröße 8 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	94
Tabelle 26: Zielgröße 9 – Obstruktionsbedingte Letalität / Gesamtmortalität.....	95
Tabelle 27: Zielgröße 10 – Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern.....	96
Tabelle 28: Berechnungen zur Altersgruppe.....	251
Tabelle 29: Überblick Studien der Kategorie C	254

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis Literaturrecherche für systemische Kortikosteroide.....	23
Abbildung 2: Ergebnis Literaturrecherche für kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA).....	25
Abbildung 3: Ergebnis Literaturrecherche für Methylxanthine.....	27
Abbildung 4: Ergebnis Literaturrecherche für Anticholinergika	29
Abbildung 5: Ergebnis Literaturrecherche für inhalative Kortikosteroide	31
Abbildung 6: Ergebnis Literaturrecherche für Leukotrienrezeptorantagonisten	33
Abbildung 7: Ergebnis Literaturrecherche für langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA).....	35
Abbildung 8: Ergebnis Literaturrecherche für spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung	37
Abbildung 9: Ergebnis Literaturrecherche für Schulung	39
Abbildung 10: Ergebnis Literaturrecherche für Sport und körperliche Aktivität	41
Abbildung 11: Ergebnis Literaturrecherche für psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung	43
Abbildung 12: Ergebnis Literaturrecherche für Allergenkarrenz und Allergenvermeidung	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
API	Asthma Predictive Index
Beclo	Beclomethason
BID	2-mal täglich
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DMP	Disease-Management-Programm
DNCG	Dinatriumchromoglyzinsalz
EMA	European Medicines Agency
eNO	ausgeatmetes Stickstoffmonoxid
FDA	United States Food and Drug Administration
FCKW	Fluorchlorkohlenwasserstoffe
FL	Fluticasonpropionat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
GU	Gruppenunterschied
h	Stunde(n)
ICS	inhalative Kortikosteroide
IgE	Immunglobulin E
IQR	Interquartalsbereich
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISO	International Organization for Standardization (Internationale Organisation für Normung)
ITT	Intention-to-Treat
IU	international units (internationale Einheiten)
J	Jahr(e)
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LABA	langwirksame Beta-2-Sympathomimetika

Abkürzung	Bedeutung
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonisten
M	Monate
ML	Montelukast
N	Patientenanzahl
NLHBI	National Heart Lung and Blood Institute
n. s.	nicht signifikant (im Sinne von statistisch nicht bedeutsam)
PEAK	Prevention of Early Asthma in Kids
PEF	Peak Expiratory Flow (expiratorischer Spitzenfluss)
PEP	primärer Endpunkt
p. o.	per os
Plc	Placebo
pMDI	pressurized metered-dose inhaler (druckgasbetriebenes Dosieraerosol)
QD	1-mal täglich
RAST	Radioallergensorbenttest
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
RRR	relative Risikoreduktion
SABA	kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika
SE	standard error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
UE	unerwünschtes Ereignis
W	Woche(n)

1 Hintergrund

1.1 Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zur Vollendung des 5. Lebensjahres zu prüfen und den sich aus dieser Diagnostik ergebenden Nutzen von Interventionen bei diesen Patienten zu bewerten.

Der Auftrag umfasst 3 Fragestellungen:

- V06-02A: Was ist der Goldstandard bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren für die Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ unter Berücksichtigung des Zeitverlaufs der Erkrankung und der in der Versorgung etablierten Verfahren?
- V06-02B: Welche Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden von im DMP Asthma bronchiale etablierten therapeutischen Interventionen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine bronchiale Obstruktion im frühen Kindesalter aufweisen und im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln, liegen vor? Zu untersuchen sind medikamentöse und nichtmedikamentöse Verfahren.
- V06-02C: Wie hoch ist die diagnostische Genauigkeit verschiedener Untersuchungsmethoden bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren?

Bisher ist es möglich, Erwachsene und Kinder ab Beginn des 6. Lebensjahres in ein Disease-Management-Programm für Patienten mit Asthma bronchiale (DMP Asthma) [1] einzuschreiben. Aufgrund des vielfach früheren Krankheitsbeginns war mehrfach angeregt worden, auch jüngeren Kindern eine Teilnahme zu ermöglichen.

Die Ergebnisse der Bearbeitung aller 3 Fragestellungen sollen die Grundlage der Entscheidung des G-BA darstellen, ob Kinder im Alter vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr in das DMP Asthma bronchiale eingeschlossen werden sollen.

Der vorliegende Bericht bezieht sich auf den Auftrag V06-02B.

1.2 Disease-Management-Programm (DMP)

Ein Disease-Management-Programm ist ein strukturiertes Behandlungsprogramm zur Versorgung chronisch kranker Menschen. In ihm sollen Patienten über den gesamten Verlauf ihrer Erkrankung mit aufeinander abgestimmten Maßnahmen versorgt werden. Die eingesetzten Maßnahmen und Methoden sollen dem aktuellen Stand der Wissenschaft

entsprechen (§ 137f Abs. 2 SGB V). Ein DMP wird von einer gesetzlichen Krankenkasse getragen, durch einen Vertrag mit interessierten und geeigneten Leistungserbringern umgesetzt und muss beim Bundesversicherungsamt genehmigt werden.

Patienten sollen durch ein DMP eine Versorgung erhalten, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll. Neben der Optimierung der Behandlung ist es Ziel eines DMP, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen. Die Teilnahme an DMP ist für Patienten und Ärzte freiwillig.

Mit der 11. Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (11. RSA-ÄndV vom 22.10.2004) wurden die Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen festgelegt. Der erste Teil dieser Anforderungen befasst sich mit Programmen für Patienten mit Asthma bronchiale. Dieses Programm richtet sich an Kinder und Jugendliche (im Alter vom Beginn des 6. Lebensjahres bis zum vollendeten 18. Lebensjahr) und an Erwachsene.

1.3 Asthma bronchiale und bronchiale Obstruktion im Kindesalter

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 Entzündung 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 [2,3].

In Deutschland sind ca. 10 % der Kinder und 5 % der Erwachsenen von einem Asthma bronchiale betroffen [4], wobei weiterhin ein Anstieg der Prävalenz im Kindesalter zu verzeichnen ist [4,5].

In den ersten Lebensjahren leiden viele Kinder insbesondere im Rahmen viraler Infekte an bronchialer Obstruktion mit giemender Atmung („wheezing“). Nicht bei allen Kindern ist diese Symptomatik jedoch mit dem Beginn eines Asthma bronchiale gleichzusetzen. Viele der Kinder sind ab dem Schulalter und darüber hinaus symptomfrei und entwickeln kein chronisches Asthma [6,7]. Ältere Zahlen liefern Hinweise darauf, dass sich dieses nur in ca.

einem Drittel der Fälle entwickelt [8]. Bei gleichzeitig bestehender Atopie¹ bildet sich ein manifestes Asthma häufiger aus. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung eines Asthma bronchiale sind genetische Prädisposition, Geschlecht und Exposition gegenüber Tabakrauch oder Allergenen [3]. Hinsichtlich der Einschätzung ihrer Bedeutung sind die Ergebnisse aus Langzeitstudien allerdings uneinheitlich [3,9,10].

1.4 Diagnostik

Durch eine frühzeitige Diagnose und Behandlung gerade im Kleinkindalter hofft man, die Ausbildung eines persistierenden Asthma bronchiale bzw. eine Verschlechterung der Symptomatik oder des Verlaufs verhindern zu können.

Als Symptome werden in Leitlinien chronisch persistierendes bzw. rezidivierendes Giemen, lang anhaltender, rezidivierender Husten und anfallsartige Atemnot stark übereinstimmend, ein Engegefühl in der Brust weniger stark übereinstimmend genannt ([11] S. 36). Insbesondere die Durchführung technischer Untersuchungen (z. B. Peak-Flow-Messung, Spirometrie, Messung des Atemwegswiderstands), wie sie für Kinder ab Beginn des 6. Lebensjahres und Erwachsene im DMP Asthma empfohlen wird, ist in der hier zu betrachtenden Altersgruppe schwierig [12]. Eine sichere Diagnosestellung wird jedoch für eine Einschreibung in das DMP Asthma gefordert [1].

1.5 Therapie

Die Ziele der therapeutischen Interventionen bestehen darin, die Häufigkeit und Schwere akuter Beschwerden zu minimieren, chronische Krankheitserscheinungen zu vermeiden, die Lungenfunktion zu normalisieren, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten, die asthmabedingte Letalität so weit wie möglich zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Besonders bei Heranwachsenden kommt es darauf an, krankheitsbedingte Entwicklungsstörungen zu minimieren.

Zur Behandlung der betroffenen Patienten stehen sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Verfügung.

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

1.5.1 Medikamentöse Verfahren

Bei der medikamentösen Therapie wird grundsätzlich zwischen einer sogenannten Bedarfstherapie mit „Relievern“ und einer Dauertherapie mit „Controllern“ unterschieden. Entsprechend den Therapieprinzipien bei Erwachsenen und Kindern ab Beginn des 6. Lebensjahres folgt auch die medikamentöse Therapie bei Kleinkindern einem Stufen- bzw. einem Eskalationsschema [12]. 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 [2,9].

Im DMP Asthma [1] 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
spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung
Schutzimpfungen

1.5.2 Nichtmedikamentöse Verfahren

Nichtmedikamentöse Interventionen bestehen aus Maßnahmen der Primär- und Sekundärprävention sowie Maßnahmen, die im Rahmen der Rehabilitation erbracht werden

können. Primärprävention hat das Ziel, bei gesunden Kindern die Entstehung der Krankheit zu verhindern, bezogen auf die Fragestellung – also auf das Ziel, eine bronchiale Obstruktion oder ein chronisches Asthma zu verhindern. Als mögliche Maßnahmen werden in der Literatur das Stillen und die Vermeidung von Risikofaktoren, wie z. B. Allergenkarenz und Nikotinkarenz der Mutter und weiterer im Haushalt lebender Personen, genannt. Maßnahmen einer solchen Primärprävention sind für die hier gestellte Aufgabe nicht relevant, da der Gegenstand eines DMP die Diagnostik, Therapie, Sekundärprävention, Nachsorge und Rehabilitation ist und nicht die Primärprävention chronischer Erkrankungen [13-16].

Sekundärprävention soll das Fortschreiten einer Erkrankung durch frühe Diagnostik und Behandlung, also bei Kindern mit bronchialer Obstruktion die Entwicklung eines Asthmas, verhindern. In den Bereich der Sekundärprävention gehören neben den bereits oben aufgeführten Maßnahmen wie Allergenkarenz (insbesondere Verminderung der Belastung durch Hausstaubmilben) die Vermeidung des Kontakts mit Haustieren und die Herstellung einer rauchfreien Umgebung. Ebenso werden spezifische medikamentöse Maßnahmen der Immuntherapie, wie z. B. Impfungen und Desensibilisierungen, dem Bereich der Prävention und nicht der Therapie zugerechnet [17].

Körperliche Aktivität (Sport), Atemtherapie, Physiotherapie, psychische und psychosoziale Betreuung sowie Schulungsmaßnahmen werden ebenfalls den nichtmedikamentösen Therapien zugerechnet. Diese können sowohl einzeln als auch in Kombination im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen erbracht werden. Dabei dient die Kinder- und Jugendrehabilitation in Deutschland dazu, den Gesundheitszustand zu stabilisieren bzw. zu verbessern, Selbstständigkeit im Krankheitsmanagement zu erlangen, die Folgen der Erkrankung für die Familie zu minimieren und eine spätere drohende Erwerbsunfähigkeit abzuwenden. Die Grenzen zwischen Prävention und Rehabilitation sind fließend [1,18].

Tabelle 2 führt die in den Empfehlungen des G-BA zu Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme für Patienten mit Asthma bronchiale [1] 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

2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA:

„Welche Erkenntnisse zum Nutzen und Schaden von im DMP Asthma bronchiale etablierten therapeutischen Interventionen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren liegen vor, die eine bronchiale Obstruktion im frühen Kindesalter aufweisen und im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln? Zu untersuchen sind medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren.“

Zur Beantwortung dieser Fragestellung werden folgende Ziele verfolgt:

1. Es sollen Nutzen und Schaden der im DMP Asthma genannten medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen für Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion identifiziert werden, unabhängig davon, ob sie im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln.
2. Es sollen Nutzen und Schaden der im DMP Asthma genannten medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen für Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion identifiziert werden, die im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln.

Für das Erreichen des 2. Zieles sind 2 Annahmen denkbar:

- 2a Das Nutzen- und Schadenspotenzial – abgesehen von der Entwicklung eines Asthma bronchiale – ist für alle Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion gleich, unabhängig davon, ob sie im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln.
- 2b Das Nutzen- und / oder Schadenspotenzial ist für Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion, die im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln, anders als für diejenigen, die im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln.

Unter Annahme 2a lässt sich die dem Auftrag zugrunde liegende Fragestellung mit den Ergebnissen zum Teilziel 1 beantworten.

Unter Annahme 2b erfordert die Beantwortung der dem Auftrag zugrunde liegenden Fragestellung die zusätzliche Annahme, dass das subgruppenbildende Merkmal „Entwicklung eines Asthma bronchiale im weiteren Verlauf: ja/nein“ bereits zum Zeitpunkt der Präsentation einer bronchialen Obstruktion im frühen Kindesalter (und damit zum Zeitpunkt des Einschlusses in eine entsprechende Studie) determiniert ist und damit theoretisch eindeutig erhoben werden kann. Diese zusätzliche Annahme setzt weiterhin voraus, dass die Entwicklung eines Asthma bronchiale im weiteren Verlauf bei Kindern zwischen dem Beginn des 3. und dem vollendeten 5. Lebensjahr, die eine bronchiale Obstruktion aufweisen, unabhängig von den zur Behandlung der Obstruktion eingesetzten Interventionen ist. Sollte

dies nicht der Fall sein, müssten in Studien entsprechende statistische Verfahren eingesetzt worden sein (z. B. Latent-Class-Modelle), um die Identifikation der eigentlich interessierenden Subgruppen, nämlich der „richtig“ bzw. „irrtümlich“ in ein DMP eingeschlossenen Kinder vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr, zu ermöglichen.

Zusammenfassend war es also bei der Auftragsbearbeitung notwendig, in den zugrunde liegenden Studien Anhaltspunkte zu finden, die entweder Annahme 2a oder Annahme 2b stützen. Dabei ist zu beachten, dass Aussagen zu Teilziel 2 unter Annahme 2b nur einen hypothesengenerierenden Charakter haben können.

Diese Evaluation beinhaltet die zusammenfassende Bewertung der während der Dauer der Studie dokumentierten positiven und negativen Effekte der eingesetzten Arzneimittel bzw. nichtmedikamentösen Verfahren. Dabei stehen jeweils patientenrelevante Endpunkte im Mittelpunkt.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.07.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern vom Beginn des 3. bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zu prüfen und den sich aus dieser Diagnostik ergebenden Nutzen von Interventionen bei Kindern dieser Altersgruppe zu bewerten.

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 0.1 vom 15.08.2007 wurde am 22.08.2007 im Internet veröffentlicht. Zu dieser Version konnten bis zum 19.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Die Stellungnahmen wurden in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet am 12.03.2008 veröffentlicht. Gleichzeitig wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 01.07.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 29.07.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 28.10.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

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

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

Aus der Anhörung zum Vorbericht ergaben sich folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Die Studie **Knorr 2001** [19] wurde mit einer im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme durch die Firma MSD Sharp & Dohme eingereichten Subgruppenanalyse für die relevante Altersgruppe in den Pool der relevanten Studien zu medikamentösen Interventionen (LTRA) aufgenommen.
- Aufgrund der Diskussion um den Zulassungsstatus in der Anhörung wurde an verschiedenen Stellen des Berichts deutlicher dargestellt, dass die Ergebnisse der beiden zu LTRA berücksichtigten Studien (**Knorr 2001**, **Bisgaard 2005**) als nicht anwendbar angesehen werden. Dies ist in der fehlenden Übereinstimmung der Studienpopulationsmerkmale mit den Kriterien der deutschen Zulassung begründet.
- Der Studie **Roorda 1999** [20] war in unserer Literaturdatenbank ein falscher Volltext zugeordnet worden und die Studie daher als A3 „technische Dublette“ klassifiziert. Nach Korrektur ist die Studie nun als A2 eingeordnet, da auch nach Recherche beim American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine unter der bibliographischen Angabe kein Volltext auffindbar war. Die Angaben in Anhang B und Abbildung 5 wurden entsprechend korrigiert. Der korrespondierende Studienregistereintrag **FLTB3017** [21] wurde im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens in den Studienpool unter der Kategorie C eingegliedert.
- Die Studienqualität von **Guilbert 2006** [22] wurde nach Klärung von Differenzen zwischen Design- und Ergebnispublikation von „hohes Verzerrungspotenzial“ auf „niedriges Verzerrungspotenzial“ gestuft.
- Die Studienqualität von **Wasserman 2006** [23] wurde von „hohes Verzerrungspotenzial“ auf „niedriges Verzerrungspotenzial“ gestuft.
- Das Medikament Fluticasonpropionat wurde dem allgemeinen Gebrauch folgend fälschlicherweise mit „Fluticason“ bezeichnet. Dies wurde im gesamten Bericht korrigiert.
- Die Aussagen zu Teilziel 2 wurden eindeutiger formuliert, um zwischen Daten aus den Studien und Annahmen zu trennen. Dazu wurde der letzte Satz des 6. Punktes des Fazits gestrichen, Abschnitt 5.4.3 klarer formuliert und Abschnitt 6.1.2 ergänzt.
- Die Argumentation bezüglich des Montelukast-Zulassungsstatus unter 5.2.1.1 und 6.1.2 wurde klarer formuliert.
- In der Zusammenfassung, Abschnitt 5.4.2, wurden vorhandene Angaben zu den Endpunkten Aktivitäten des täglichen Lebens und obstruktionsbedingte Letalität ergänzt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien mit Kindern im Alter vom beginnenden 3. bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zu Studienbeginn und mit den Symptomen einer bronchialen Obstruktion.

Besondere Anforderungen an die Studienpopulation waren:

- a) Aufgrund der hohen diagnostischen Unsicherheit des Asthma bronchiale im Kleinkindalter wurden Studien mit Kindern eingeschlossen, die zu Beobachtungsbeginn der jeweiligen Studie Symptome einer bronchialen Obstruktion aufwiesen. Als Symptome des Asthma bronchiale wurden herangezogen: Giemen („wheezing“), Husten, Atemnot und Brustenge (vgl. auch Abschnitt 1.4). Diese Symptomorientierung entspricht dem Versorgungsalltag.
- b) Zu Ziel 2 mussten die heranzuziehenden Studien Aussagen darüber erlauben, welcher Anteil der symptomatischen Kinder (mit oder ohne Behandlung) ein Asthma bronchiale entwickelte. Hierzu wurde geprüft, inwiefern die Diagnosekriterien in den heranzuziehenden Studien denjenigen des DMP Asthma für Kinder ab Beginn des 6. Lebensjahres entsprechen.
- c) Da die Altersgruppe der Kinder zwischen dem Beginn des 3. und dem vollendeten 5. Lebensjahr angesprochen war, sollten die Patienten, für die eine Subgruppenanalyse geplant war (Kinder ohne Asthma bronchiale im weiteren Verlauf; gemäß Ziel 2), zum jeweiligen Beobachtungsende das 5. Lebensjahr vollendet haben.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Aufgrund der zu erwartenden spärlichen Studienlage wurden Studien einbezogen, in denen sowohl die Effekte von Einzelmaßnahmen (z. B. eines Arzneimittels) als auch von Maßnahmenkombinationen (z. B. Kombinationen von Arzneimitteln) geprüft wurden. Dies muss bei der Datenauswertung und -interpretation berücksichtigt werden.

Sollten außer der Test- und der Vergleichsintervention weitere antiasthmatische Therapien eingesetzt werden, mussten diese in den Behandlungsgruppen vergleichbar sein.

4.1.2.1 Medikamentöse Therapien

Gemäß der Fragestellung wurden in diesem Bericht alle im DMP Asthma aufgeführten medikamentösen Maßnahmen evaluiert.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Einzelsubstanzen – jeweils in Stoffgruppen zusammengefasst – wurden untersucht. Eingeschlossen wurden alle im DMP Asthma genannten Einzelsubstanzen, von denen mindestens ein Präparat in Deutschland für die Altersgruppe bzw. einen Teil der Altersgruppe zugelassen ist. Maßgeblich waren die Angaben in der jeweils aktuellen Fachinformation.

Weiterhin wurden Verfahren der Hyposensibilisierung einbezogen, die typischerweise in der relevanten Altersgruppe infrage kommen.

Grundsätzliche Voraussetzung war, dass die Präparate in einer für Kleinkinder geeigneten Applikationsform verfügbar sind. Bei den inhalativen Substanzen ist die Berücksichtigung der Applikationsform (Vernebler, Dosieraerosole mit Spacer und Pulverinhalatoren) relevant [11,24,25]. Die in den Studien verwendeten Inhalationshilfen wurden dokumentiert und einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, sofern dies erforderlich und anhand der Datenlage möglich war.

Grundsätzlich ist bei der Beurteilung der medikamentösen Interventionen immer zu berücksichtigen, dass sie bei unterschiedlicher Indikation (Bedarfs- oder Dauermedikation) und an unterschiedlichen Stellen eines Stufenschemas eingesetzt werden [12,17]. Dies sollte bei der Beurteilung hinsichtlich der relevanten klinischen Endpunkte (Zielgrößen) berücksichtigt werden.

Bei der Bewertung der Substanzen wurde als Vergleichstherapie die Placebogabe gewählt.

Tabelle 3: Zu untersuchende medikamentöse Interventionen

Bedarfstherapie	
Stoffgruppen	Einzelsubstanzen
systemische Kortikosteroide	Cloprednol, Triamcinolone, Methylprednisolon, Fluocortolon, Dexamethason, Betametason, Hydrocortison
kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)	Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin
Methylxanthine	Theophyllin
Anticholinergika (kurzwirksame)	Ipratropium
Dauertherapie	
Stoffgruppen	Einzelsubstanzen
systemische Kortikosteroide	Cloprednol, Triamcinolone, Methylprednisolon, Fluocortolon, Dexamethason, Betametason, Hydrocortison
inhalative Kortikosteroide (ICS)	Budesonid, Fluticasonpropionat, Beclometason
Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	Montelukast
Methylxanthine	Theophyllin
langwirksame Beta-2-Sympathomimetika / inhalativ (LABA)	Salmeterol
spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung	

Nicht analysiert wurde der Bereich Schutzimpfungen, da dieser Gegenstand der Schutzimpfungs-Richtlinien des G-BA ist [26]. Diese Richtlinien beruhen auf Empfehlungen der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (STIKO).

4.1.2.2 Nichtmedikamentöse Therapien

Untersucht wurden in dem vorliegenden Bericht Maßnahmen, die dem Bereich Sport bzw. körperliche Aktivität sowie der psychischen Betreuung zuzuordnen sind (Tabelle 4).

Rehabilitative Interventionen setzen sich aus Einzelmaßnahmen, insbesondere aus Sport, körperlicher Aktivität, Schulung und psychischer Betreuung, zusammen und werden über die Bewertung dieser Maßnahmen erfasst.

Als Vergleichsintervention wurde entweder der Verzicht auf die zu untersuchenden Maßnahmen oder eine Scheinintervention herangezogen.

Tabelle 4: Zu untersuchende nichtmedikamentöse Interventionen

Schulung (der Betreuungspersonen)
Sport und körperliche Aktivität
psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung
Allergenvermeidung bzw. -karenz

Die Schädlichkeit des Passivrauchens ist für Kinder und Erwachsene hinreichend nachgewiesen [27,28] und wurde deshalb in Bezug auf den Verlauf des Asthma bronchiale bei Kleinkindern nicht untersucht.

4.1.3 Dauer der einzubeziehenden Studien

Die europäische Zulassungsbehörde EMEA fordert für die Bewertung von Medikamenten bei der Indikation „Langzeittherapie bei Asthma bronchiale“ eine minimale Studiendauer von 6 Monaten [29]. Für die Indikation „allergische Rhinitis und Konjunktivitis“ sind 12 Wochen für die präventiv eingesetzten Medikamente bei nichtsaisonalen Allergien vorgesehen [30]. Im vorliegenden Bericht wurden Studien ab einer Dauer von 12 Wochen untersucht. Die restriktivere Festlegung der EMEA zu Asthma bronchiale wurde nicht angewendet, da sich der Bericht mit dem Symptomkomplex der bronchialen Obstruktion befasst und nicht primär auf Patienten mit der gesicherten Diagnose „Asthma bronchiale“ bezieht.

4.1.4 Zielgrößen

Die in Tabelle 5 aufgeführten Zielgrößen wurden zur Beurteilung der positiven und negativen Effekte der medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen herangezogen. Diese Zielgrößen wurden nach einem Literaturstudium und ausführlichen Gesprächen mit Patientenvertretern ermittelt sowie im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan 0.1 konkretisiert.

Tabelle 5: Patientenbezogene Zielgrößen

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

4.1.5 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung der positiven Effekte und somit auch für die Einschätzung des Nutzens und Schadens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie – sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt – mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Dabei wird berücksichtigt, dass Informationen über mögliche Schäden mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet sind als diejenigen über einen möglichen Nutzen [31]. Für alle unter 4.1.4 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den vorliegenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.1.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es wurden weltweit durchgeführte Studien eingeschlossen. Von Deutschland abweichende klimatische bzw. geografische Zonen führten nicht automatisch zum Ausschluss der Arbeit. Der Studienort wurde bzw. die Studienorte wurden im Rahmen der Auswertung dokumentiert, ggf. sollten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

Es wurden Studien in den Publikationssprachen Deutsch, Englisch und Französisch berücksichtigt.

4.1.7 Ein- / Ausschlusskriterien

Es wurden alle Studien herangezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien (Tabelle 6) und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien (Tabelle 7) erfüllen.

Tabelle 6: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion wie unter 4.1.1 definiert (in den Studien ein Probandenanteil von mindestens 80 % in der Altersgruppe vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) bzw. Betreuungspersonen solcher Kinder
E2	medikamentöse Therapien, definiert in Abschnitt 4.1.2.1, und nichtmedikamentöse Therapien, definiert in Abschnitt 4.1.2.2
E3	Vergleichsbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Placebo für medikamentöse Therapien (definiert in Abschnitt 4.1.2.1) ▪ Nichtbehandlung oder Scheinbehandlung für nichtmedikamentöse Therapien (definiert in Abschnitt 4.1.2.2)
E4	Zielgrößen wie in Abschnitt 4.1.4 definiert, wobei mindestens 1 Zielgröße enthalten sein muss
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikation in deutscher, englischer oder französischer Sprache (vgl. Abschnitt 4.1.6)
E7	Studiendauer wie unter 4.1.3 definiert
E8	nur für Zielgröße 1 (siehe Tabelle 5): Patienten haben am jeweiligen Studienende das 5. Lebensjahr vollendet bzw. Therapieeffekte für Teilgruppen mit diesem Alter lassen sich berechnen

Tabelle 7: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	keine Vollpublikation verfügbar ^a
A3	technische Dublette
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

Tabelle 8: Quellen der Informationsbeschaffung

Quelle	Kommentar														
Bibliografische Datenbanken	<p>Die Recherche erfolgte differenziert für die Bereiche medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapien in den folgenden Datenbanken:</p> <table> <tr> <td>medikamentöse Therapie:</td> <td>nichtmedikamentöse Therapie:</td> </tr> <tr> <td>▪ CENTRAL</td> <td>▪ CENTRAL</td> </tr> <tr> <td>▪ EMBASE</td> <td>▪ EMBASE</td> </tr> <tr> <td>▪ MEDLINE</td> <td>▪ MEDLINE</td> </tr> <tr> <td>▪ BIOSIS</td> <td>▪ CINAHL</td> </tr> <tr> <td></td> <td>▪ PsycINFO^a</td> </tr> <tr> <td></td> <td>▪ PSYINDEX^a</td> </tr> </table>	medikamentöse Therapie:	nichtmedikamentöse Therapie:	▪ CENTRAL	▪ CENTRAL	▪ EMBASE	▪ EMBASE	▪ MEDLINE	▪ MEDLINE	▪ BIOSIS	▪ CINAHL		▪ PsycINFO ^a		▪ PSYINDEX ^a
medikamentöse Therapie:	nichtmedikamentöse Therapie:														
▪ CENTRAL	▪ CENTRAL														
▪ EMBASE	▪ EMBASE														
▪ MEDLINE	▪ MEDLINE														
▪ BIOSIS	▪ CINAHL														
	▪ PsycINFO ^a														
	▪ PSYINDEX ^a														
Hersteller / Autoren	<p>Anfragen zu zusätzlichen Angaben, um ggf. Post-hoc-Subgruppenanalysen (gemäß Ziel 2) durchführen zu können</p> <p>Notwendige Voraussetzungen für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten:</p> <p>a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden.</p> <p>b) Der Hersteller stimmt bzw. die Studienkoordinatoren stimmen der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.</p>														
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.														
a: In diesen Datenbanken erfolgte keine Suche für Allergievermeidung bzw. -karenz.															

Medikamentöse Therapie

Die Suche erfolgte in folgenden Schritten:

- Erstrecherchen am 16.08.2007, 12.09.2007 und 28.11.2007 in MEDLINE, EMBASE und BIOSIS sowie am 11./12.09.2007 und 28.11.2007 in CENTRAL
- Nachrecherchen fanden zwischen dem 03.03. und 05.03.2008 statt

Nichtmedikamentöse Therapie

Die Suche erfolgte in folgenden Schritten:

- Erstrecherchen am 21.08.2007 und 14.12.2007 in MEDLINE; EMBASE, CINAHL, PsycINFO und PSYINDEX sowie am 11.09.2007 und 14.12.2007 in CENTRAL
- Nachrecherchen fanden am 06.03.2008 statt.

Die Strategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken sind in Anhang A dargelegt.

4.2.1 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken

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

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum durch 2 unabhängige Reviewer. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

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

4.3 Informationsbewertung

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

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten,
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten),
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität.

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten erfolgte mittels standardisierter Dokumentations- und Extraktionsbögen für randomisierte Interventionsstudien. Ein Reviewer führte die

Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein 2. Reviewer überprüfte die Extraktion. Auftretende Diskrepanzen wurden anhand der Originalpublikation aufgelöst.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Die Beurteilung der Studien- und Publikationsqualität erfolgte im Hinblick auf das resultierende Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse, sowohl im Hinblick auf die Ergebnisse auf Studienebene als auch für einzelne Endpunkte. Die Bewertung erfolgte mittels der genannten Extraktionsbögen für randomisierte Interventionsstudien. Die resultierende Einteilung umfasst die Einstufung auf 2 Ebenen: hohes oder niedriges Verzerrungspotenzial. Im Falle der Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials ist eine Begründung angegeben. Ein Reviewer führte die Beurteilung durch. Ein 2. Reviewer überprüfte diese. Auftretende Diskrepanzen wurden anhand der Originalpublikation oder durch Hinzuziehung einer 3., unbeteiligten Person aufgelöst.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der Einzelstudien sollten vergleichend dargestellt werden. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte nicht „studienbezogen“, sondern „endpunktbezogen“ und orientierte sich an den im Berichtsplan prädefinierten patientenrelevanten Zielgrößen.

4.4.2 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Aufgrund der Heterogenität der Studien und / oder fehlender Angaben waren die geplanten Meta-Analysen jedoch nicht sinnvoll, so dass diese nicht durchgeführt werden konnten.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren geplant hinsichtlich

- der in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich,
- verschiedener Inhalationshilfen im Vergleich sowie

- verschiedener Studienorte (klimatischer Zonen) im Vergleich.

Aufgrund der Heterogenität der Studien und / oder fehlender Angaben waren die geplanten Sensitivitätsanalysen jedoch nicht sinnvoll, so dass diese nicht durchgeführt werden konnten.

4.4.4 Subgruppenanalysen

Wie in den Abschnitten 1.2 und 1.3 beschrieben, besteht bisher keine verlässliche Möglichkeit zur Vorhersage darüber, welche Kinder mit der Symptomatik einer bronchialen Obstruktion im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln. Daher lassen sich der potenzielle Nutzen und Schaden der durchgeführten Interventionen bei Kindern ohne Entwicklung eines Asthma bronchiale im Verlauf ggf. in Form einer Post-hoc-Subgruppenanalyse ermitteln (siehe Kapitel 2). Die Einteilung der Subgruppen sollte anhand der „sicher“ gestellten Diagnose Asthma bronchiale (entsprechend den Vorgaben des DMP) für Kinder mit einem Mindestalter von 5 Jahren (Beginn des 6. Lebensjahres) erfolgen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sollten deskriptiv dargestellt werden. Für beide Ziele sollten – soweit aufgrund der Datenlage realisierbar – weitere Subgruppenanalysen mit den folgenden Merkmalen durchgeführt werden:

- Schweregrad der Erkrankung,
- Alter (für den Fall, dass sich Teilpopulationen der Studien außerhalb der angestrebten Altersgruppe der Kinder zwischen dem Beginn des 3. Lebensjahres und dem vollendeten 5. Lebensjahr befinden),
- Geschlecht,
- Hinweis auf atopische Disposition (hierunter werden Familienanamnese, Ekzem, Neurodermitis, allergische Rhinitis und nachgewiesene Sensibilisierung zusammengefasst).

Aufgrund der Heterogenität der Studien und / oder fehlender Angaben waren die geplanten Subgruppenanalysen jedoch nicht sinnvoll, so dass diese nicht durchgeführt werden konnten.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichtes

Die Angaben zur Informationsbeschaffung, -bewertung, -synthese und -analyse (Abschnitte 4.2 bis 4.4) wurden im Vergleich zum Berichtsplan konkretisiert und ausführlicher beschrieben.

4.5.1.1 Zuordnung der Interventionen „Schulung“ und „psychische Betreuung“

Die nichtmedikamentösen Interventionen „Schulung“ und „psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung“ waren in den Studien nicht abgrenzbar. Regelmäßig enthielten Schulungsinterventionen über die reine Wissensvermittlung hinausgehende Komponenten einer psychischen Betreuung. Umgekehrt enthielten Programme der psychischen Betreuung oft eine Schulungskomponente. Im Rahmen dieses Berichtes wurden Maßnahmen, die eine Schulungskomponente enthalten, der Gruppe „nichtmedikamentöse Interventionen – Schulung“ zugeordnet. Umgekehrt erfolgte die Zuordnung zur Gruppe „nichtmedikamentöse Interventionen – psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung“ nur, wenn darin keine Schulungskomponente enthalten war.

4.5.1.2 Weiterer Ausschlussgrund

Es wurde der Ausschlussgrund A3 „technische Dublette“ eingeführt. Damit wurden im Volltextreview gefundene echte Dubletten, die nicht automatisch im Rahmen der Recherche aussortiert wurden, gekennzeichnet.

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen oder Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurden insgesamt 14 verschiedene Interventionen betrachtet. Bei der Literaturrecherche wurde nicht hinsichtlich einer Dauertherapie und Bedarfstherapie der bronchialen Symptomatik unterschieden, sodass insgesamt 12 Recherchestrategien resultierten. Theophyllin und systemische Kortikosteroide wurden sowohl bei der Indikation „Dauertherapie“ als auch bei der Indikation „Bedarfstherapie“ untersucht.

Abbildung 1 bis Abbildung 12 zeigen die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche nach Studien in bibliografischen Datenbanken und die Resultate des Literaturscreenings gemäß Ein- und Ausschlusskriterien.

Zur Beantwortung der Fragestellung des G-BA wurden 2 Teilziele definiert (siehe Kapitel 2). Für die Bearbeitung von Ziel 2 wurden keine separaten Recherchen durchgeführt, entsprechend dem Berichtsplan sollte diese Frage, wenn möglich, mit Subgruppenauswertungen der aus Ziel 1 resultierenden Fragen beantwortet werden (siehe hierzu auch 5.3.3). Es wurden zu diesem Teilziel keine Autorenanfragen gestellt, da aus den Studienbeschreibungen ersichtlich war, dass die notwendigen Untersuchungen zur Bearbeitung von Ziel 2 nicht durchgeführt worden waren (siehe 5.3.1.1).

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche für medikamentöse Interventionen

5.1.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche für systemische Kortikosteroide

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 1463 Treffer, von denen 1386 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 1).

Insgesamt wurden 77 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 76 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

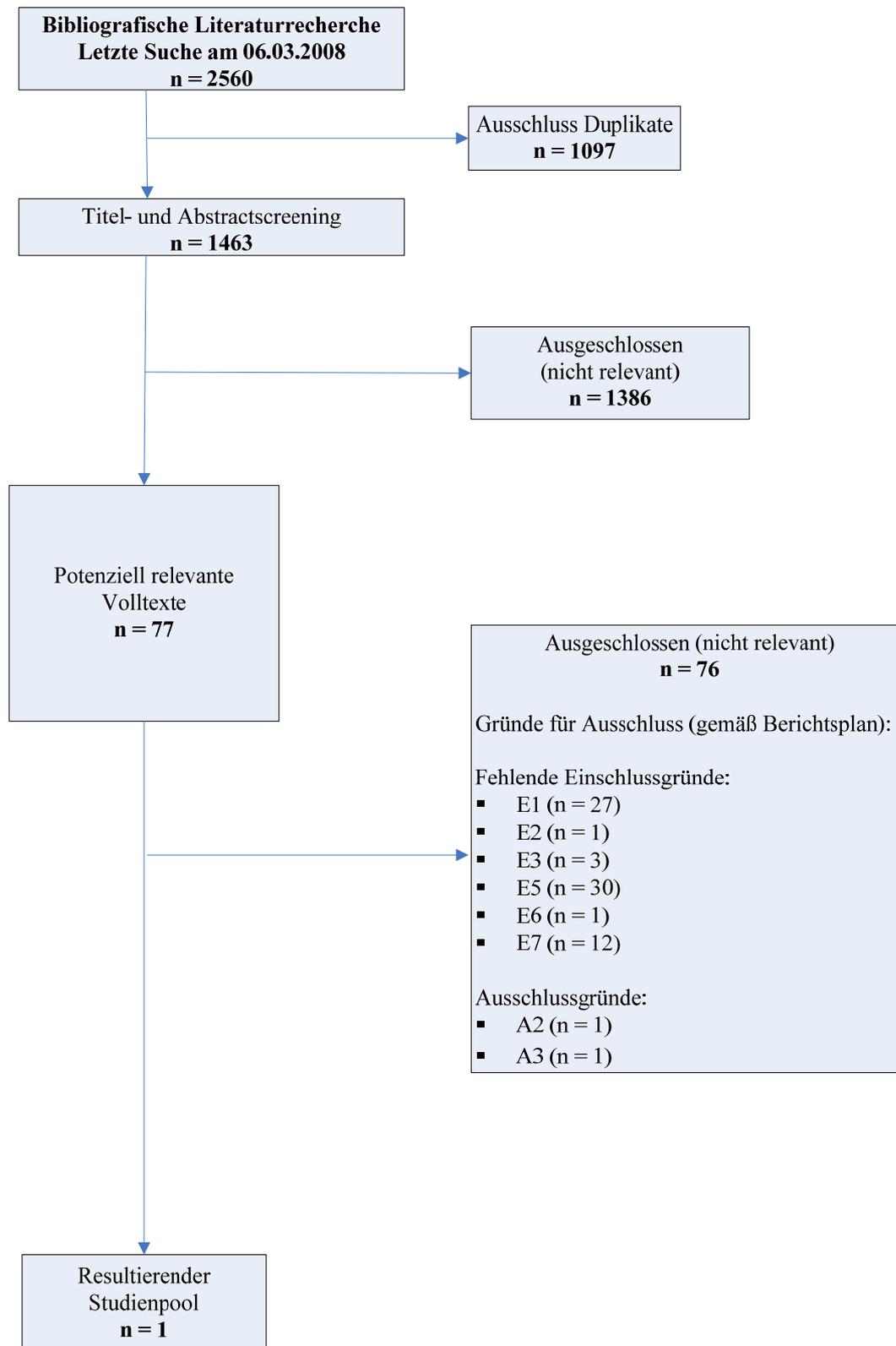


Abbildung 1: Ergebnis Literaturrecherche für systemische Kortikosteroide

5.1.1.2 Ergebnis der Literaturrecherche für kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 1781 Treffer, von denen 1749 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 2).

Insgesamt wurden 32 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 32 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

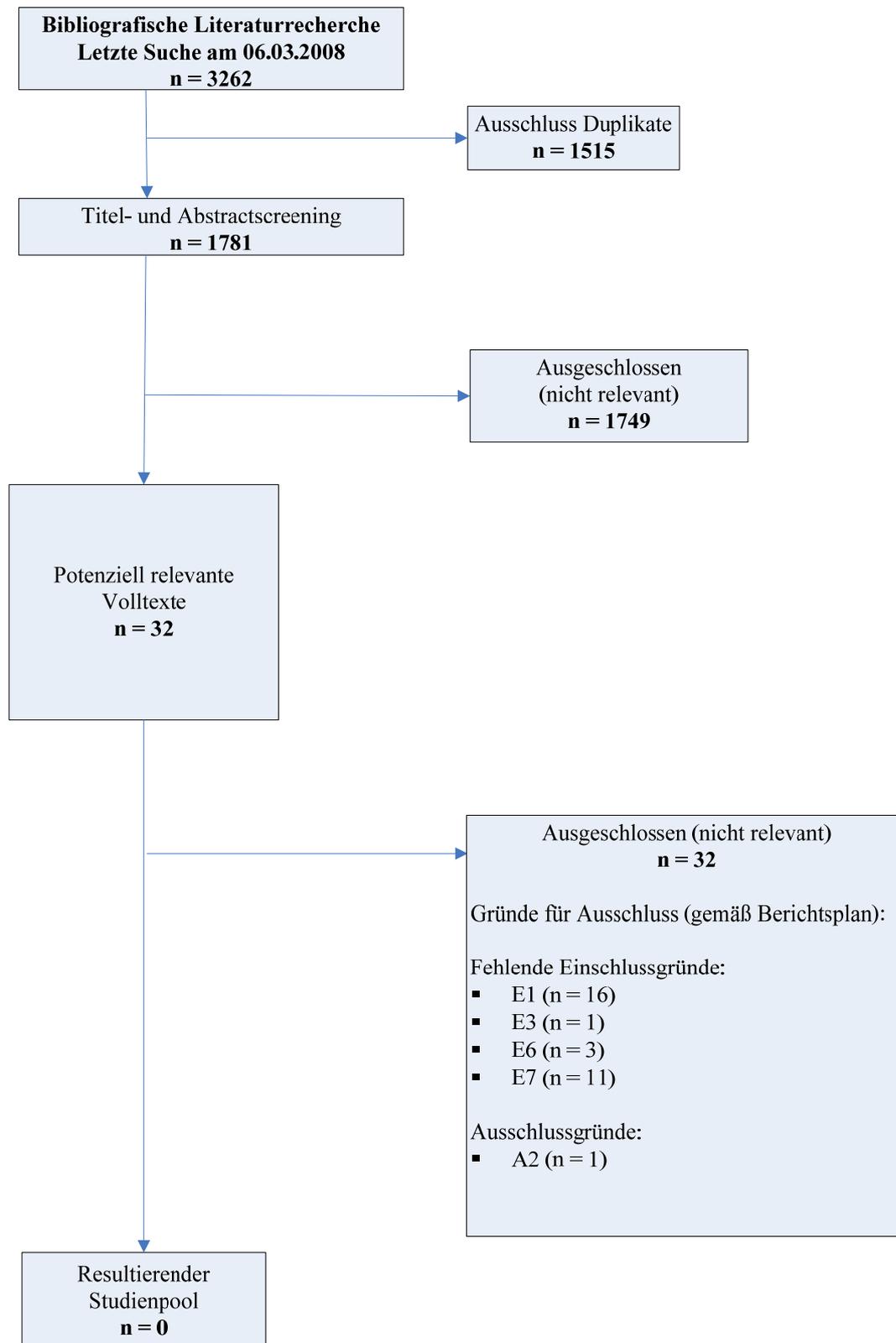


Abbildung 2: Ergebnis Literaturrecherche für kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)

5.1.1.3 Ergebnis der Literaturrecherche für Methylxanthine

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 776 Treffer, von denen 747 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 3).

Insgesamt wurden 29 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 29 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

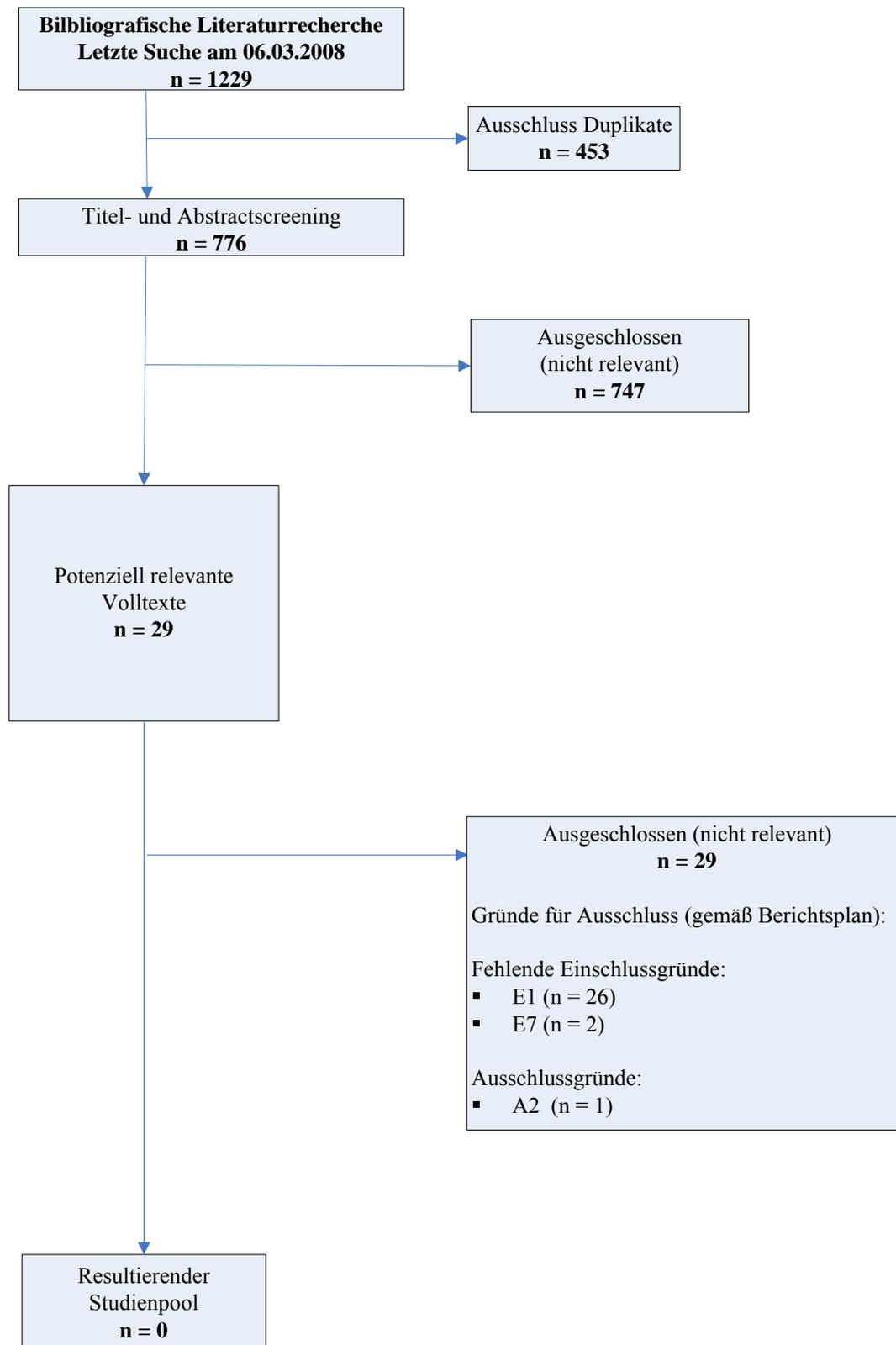


Abbildung 3: Ergebnis Literaturrecherche für Methylxanthine

5.1.1.4 Ergebnis der Literaturrecherche für Anticholinergika

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 324 Treffer, von denen 303 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 4).

Insgesamt wurden 21 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 21 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

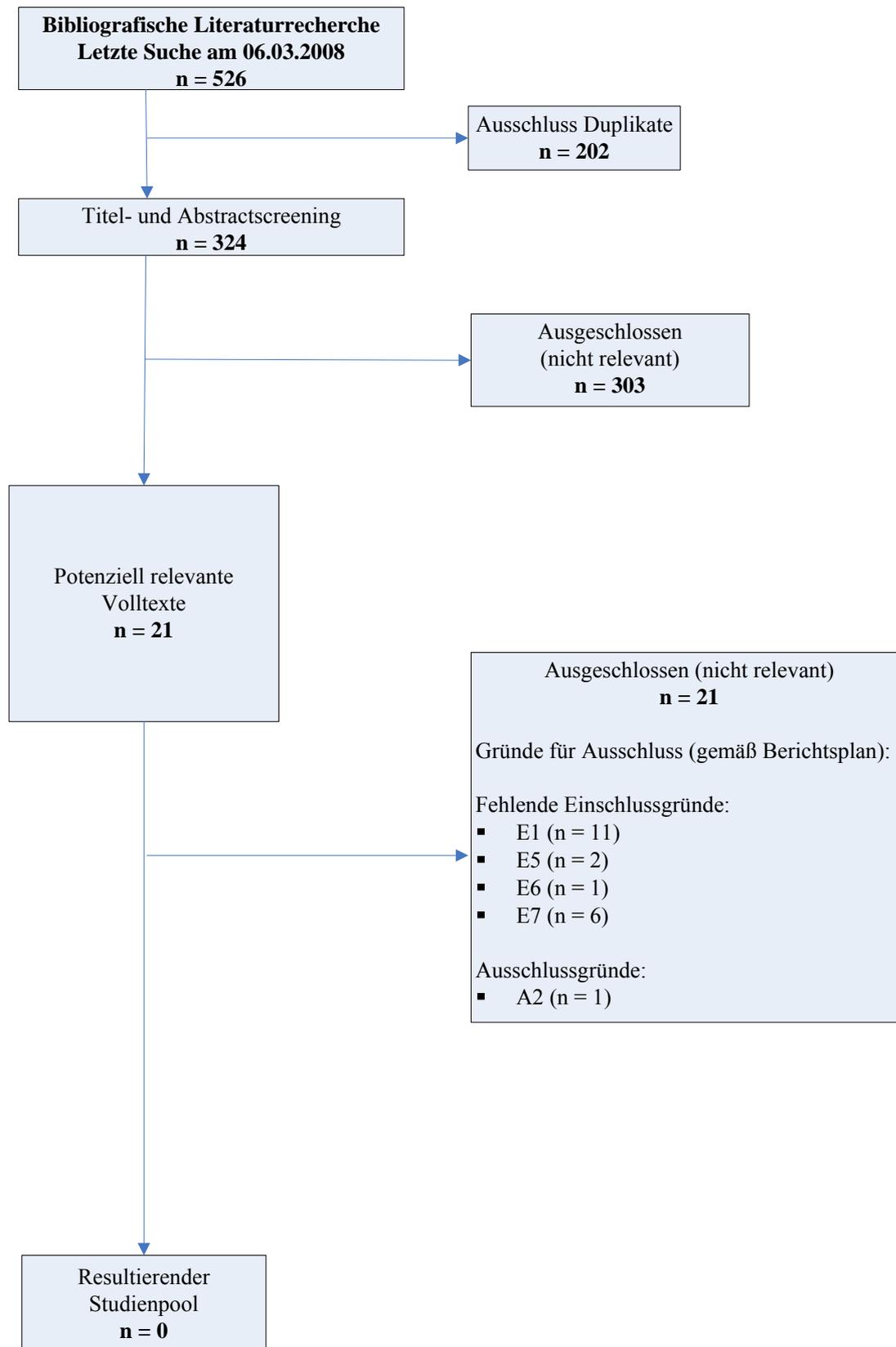


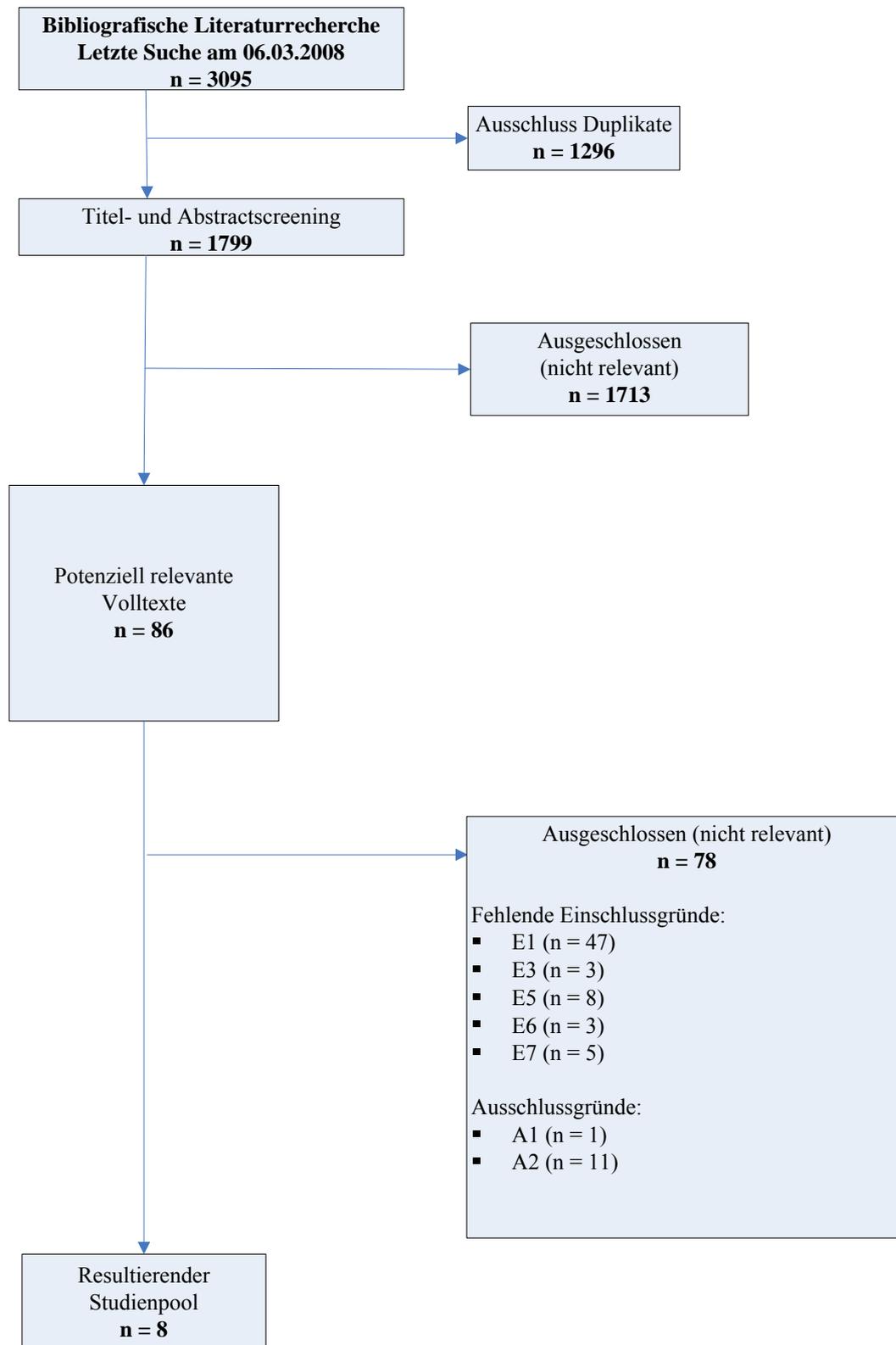
Abbildung 4: Ergebnis Literaturrecherche für Anticholinergika

5.1.1.5 Ergebnis der Literaturrecherche für inhalative Kortikosteroide

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 1799 Treffer, von denen 1713 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 5).

Insgesamt wurden 86 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 78 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Abbildung 5: Ergebnis Literaturrecherche für inhalative Kortikosteroide¹¹ Differenz: Gesamtzahl zu Tabelle 9 durch Aufnahme einer Studie im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens

5.1.1.6 Ergebnis der Literaturrecherche für Leukotrienrezeptorantagonisten

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 434 Treffer, von denen 419 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 6).

Insgesamt wurden 15 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 12 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

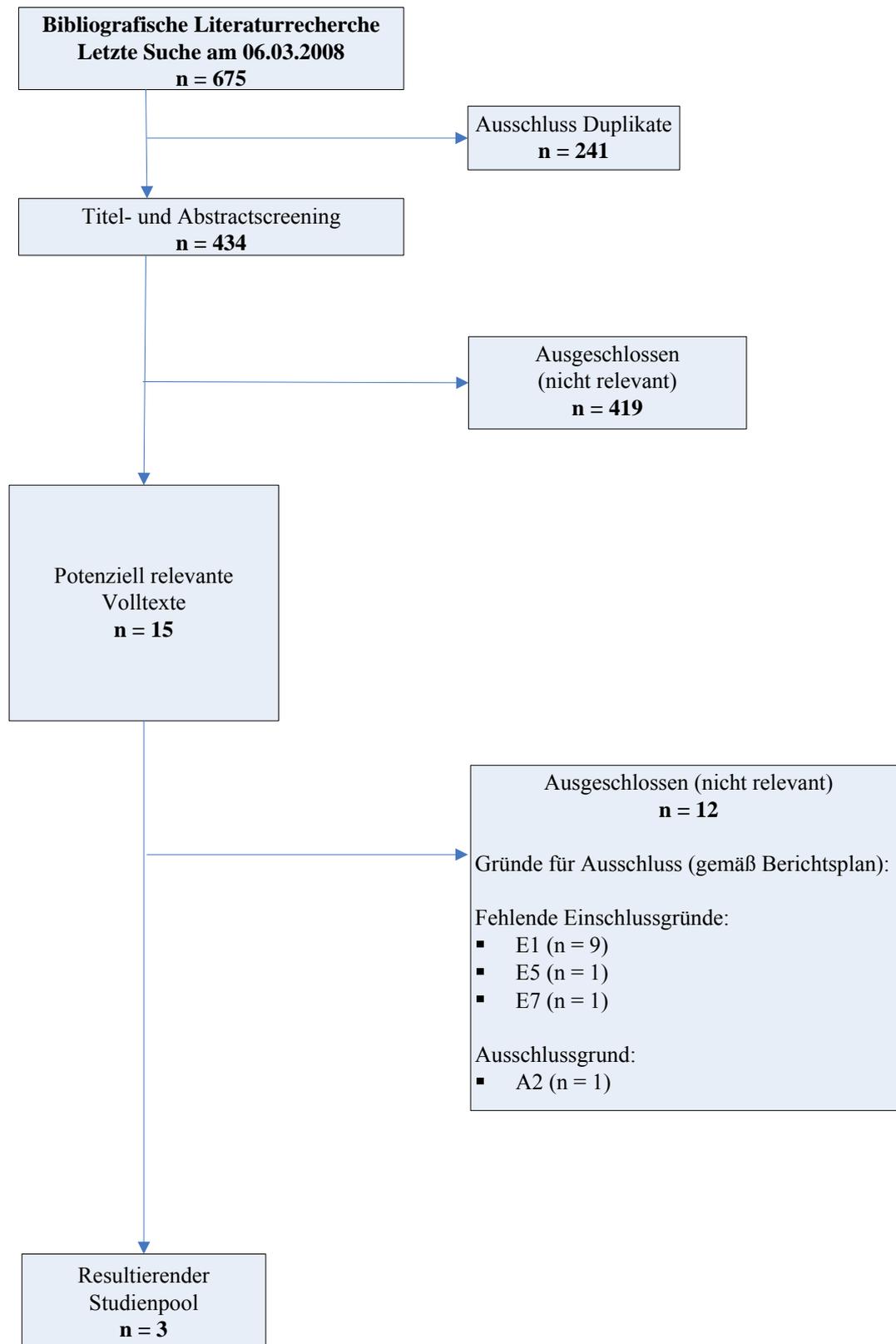


Abbildung 6: Ergebnis Literaturrecherche für Leukotrienrezeptorantagonisten

5.1.1.7 Ergebnis der Literaturrecherche für langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 526 Treffer, von denen 492 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 7).

Insgesamt wurden 34 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 34 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

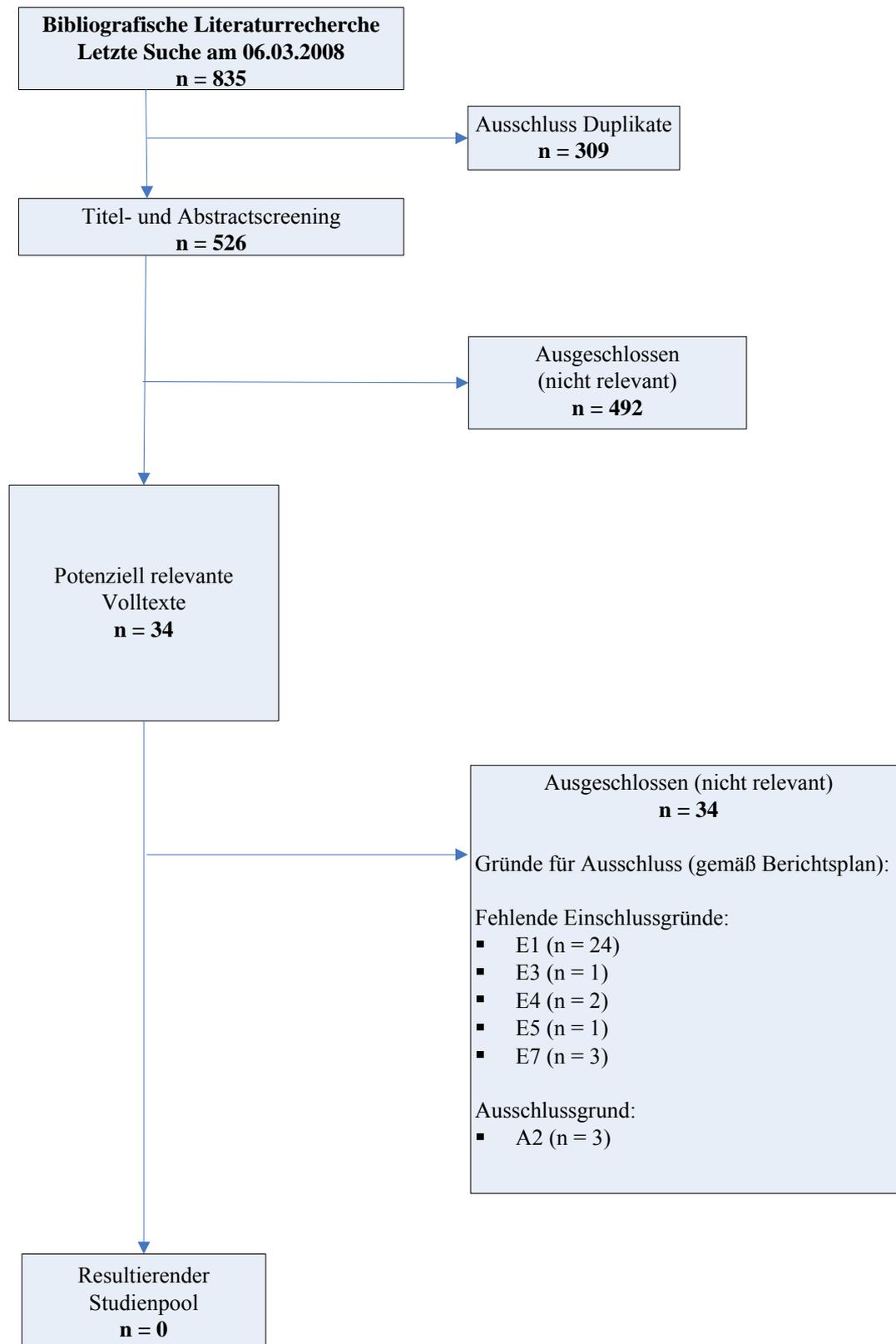


Abbildung 7: Ergebnis Literaturrecherche für langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)

5.1.1.8 Ergebnis der Literaturrecherche für spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 868 Treffer, von denen 786 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 8).

Insgesamt wurden 82 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 82 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

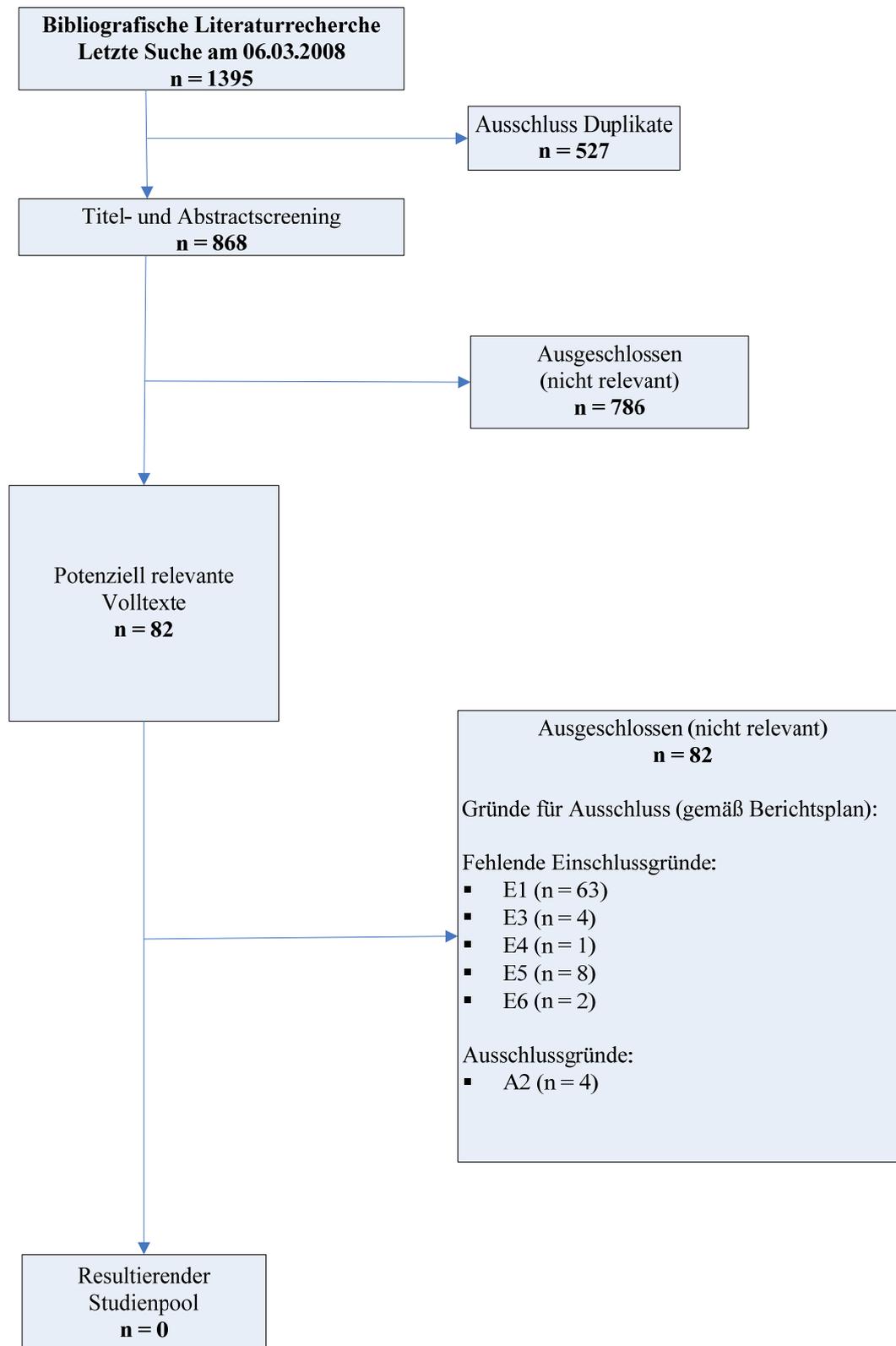


Abbildung 8: Ergebnis Literaturrecherche für spezifische Immuntherapie /
Hyposensibilisierung

5.1.2 Ergebnis der Literaturrecherche für nichtmedikamentöse Interventionen

5.1.2.1 Ergebnis der Literaturrecherche für Schulung (der Betreuungspersonen)

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 1526 Treffer, von denen 1475 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 9).

Insgesamt wurden 51 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 44 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

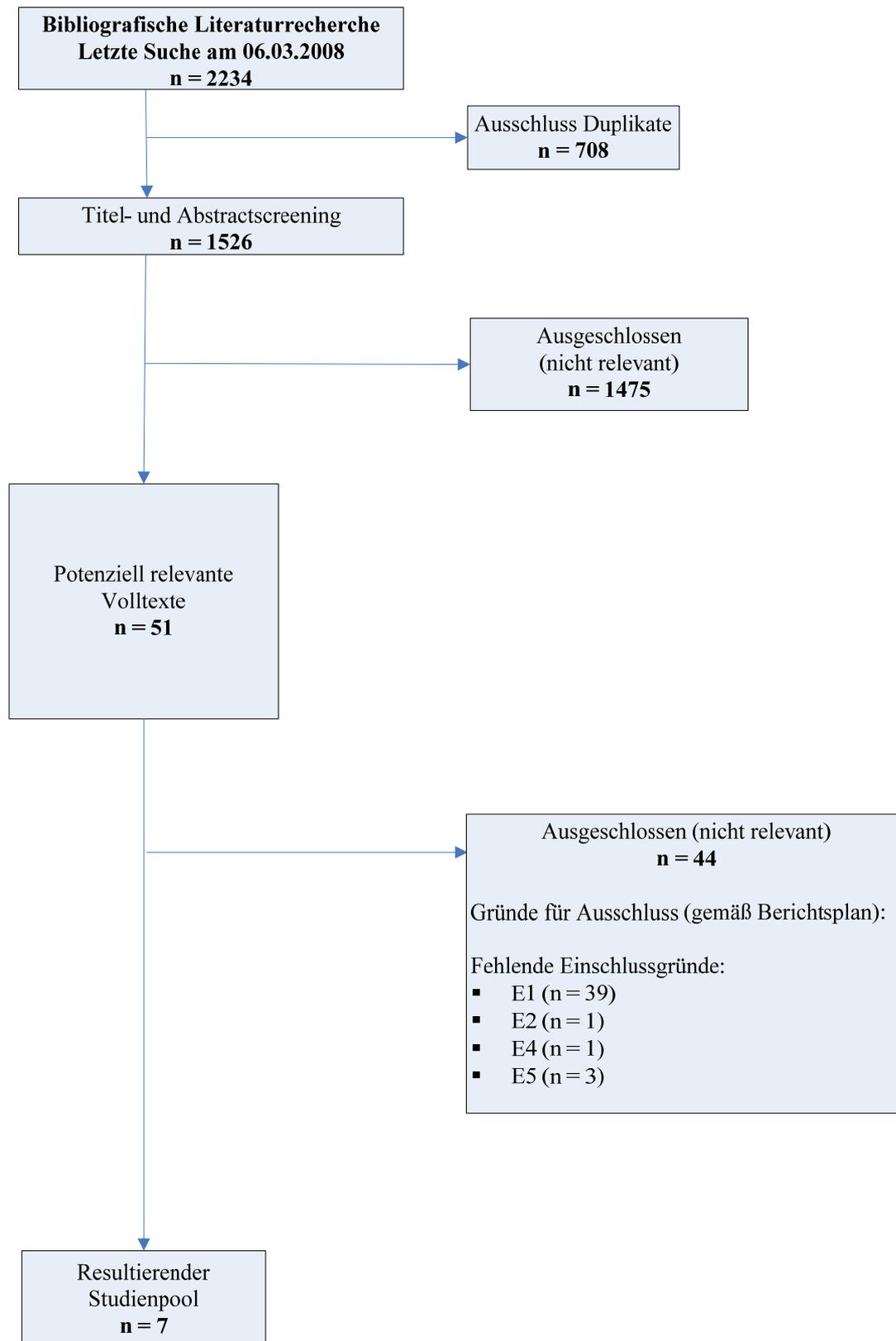


Abbildung 9: Ergebnis Literaturrecherche für Schulung

5.1.2.2 Ergebnis der Literaturrecherche für Sport und körperliche Aktivität

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 790 Treffer, von denen 777 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 10).

Insgesamt wurden 13 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 13 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

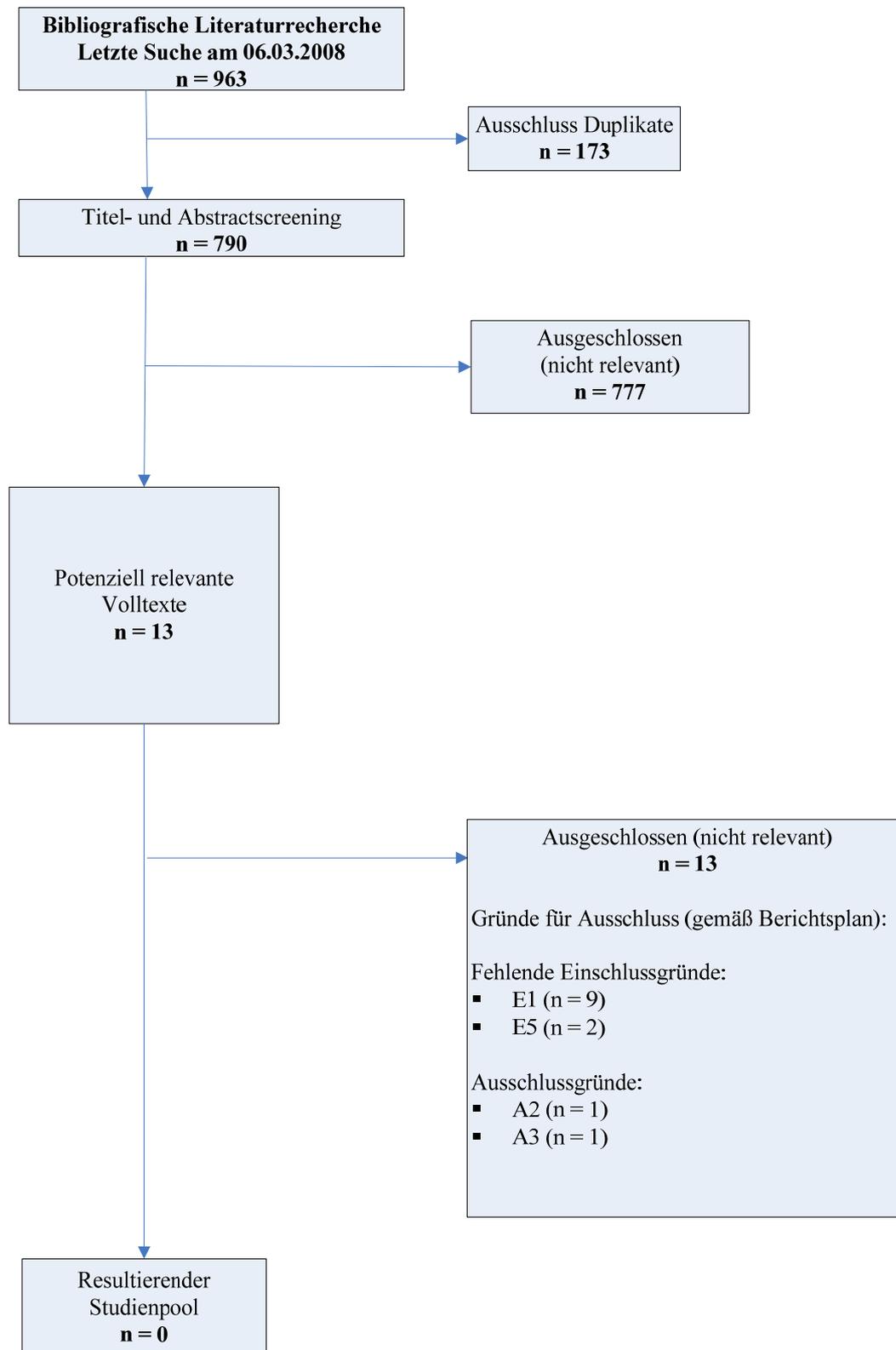


Abbildung 10: Ergebnis Literaturrecherche für Sport und körperliche Aktivität

5.1.2.3 Ergebnis der Literaturrecherche für psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 1955 Treffer, von denen 1937 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 11).

Insgesamt wurden 18 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 18 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

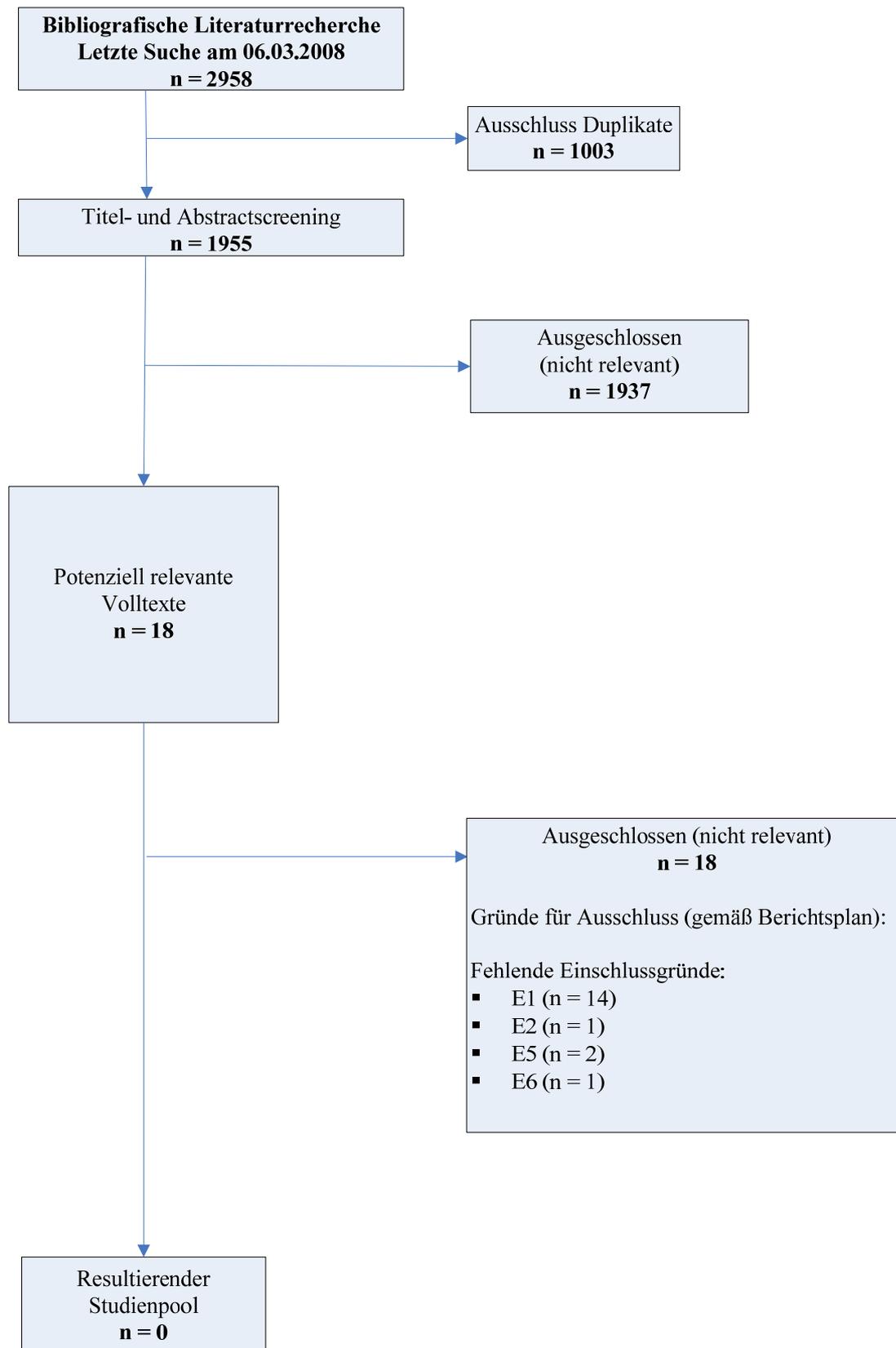


Abbildung 11: Ergebnis Literaturrecherche für psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung

5.1.2.4 Ergebnis der Literaturrecherche für Allergenkarenz und Allergenvermeidung

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die Primärrecherche 1844 Treffer, von denen 1806 im Konsens von beiden Reviewern als nicht relevant ausgeschlossen wurden (vgl. Abbildung 12).

Insgesamt wurden 38 Volltexte überprüft.

Die Zitate der 38 im Volltext gesichteten nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

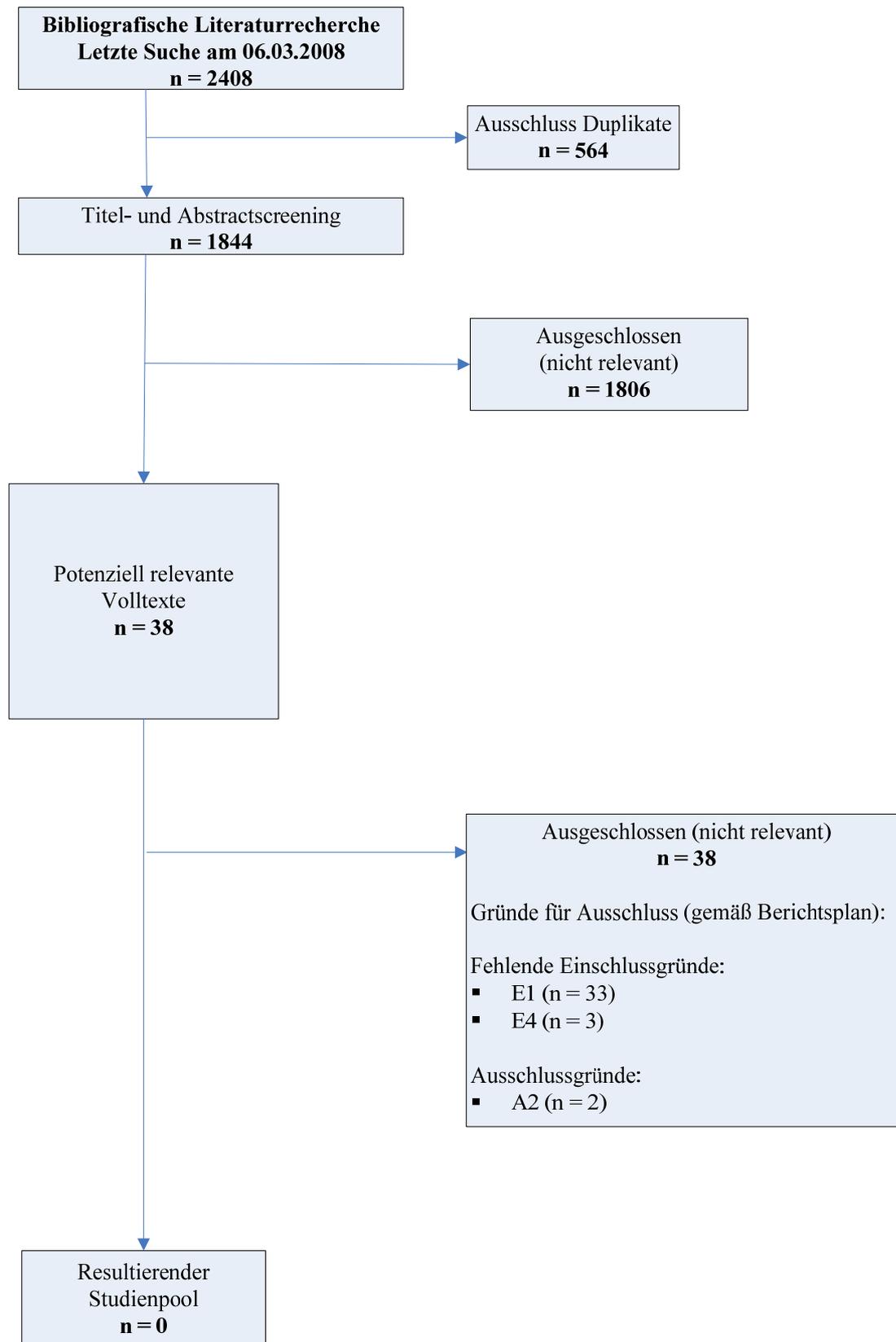


Abbildung 12: Ergebnis Literaturrecherche für Allergenkarenz und Allergenvermeidung

5.1.3 Anfrage an die Autoren

Durch die Stellungnahme der Firma GalaxoSmithKline wurde die Bewertung der Studienqualität von **Guilbert 2006** [22] als zu restriktiv kritisiert. Da die Einstufung der Studie mit hohem Verzerrungspotenzial auf zunächst unerklärlichen Differenzen zwischen Design- und Ergebnispublikation beruhte, wurde die Erstautorin schriftlich kontaktiert. Sie hat am 04.09.2008 geantwortet.

5.1.4 Informationen aus der Anhörung

Aus der Stellungnahme der Firma MSD Sharp & Dohme zum Vorbericht resultiert eine Subgruppenanalyse der Studie **Knorr 2001** [19] für die relevante Altersgruppe. Darin werden für die Kinder vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr Daten zu den Wirksamkeitsendpunkten sowie Heterogenitätstest zwischen den Alterssubgruppen gezeigt. Daten für Baseline-Charakteristika und unerwünschte Ereignisse wurden nicht vorgelegt. Soweit verfügbar, werden im Folgenden Subgruppendaten (Alterssubgruppen) genannt und als solche kenntlich gemacht.

Der Studienregisterauszug zu Studie **FLTB3017** [21] wurde im Stellungnahmeverfahren eingereicht und in den Studienpool eingegliedert.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Die praktische Anwendung des Einschlusskriteriums E1 „Patienten mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion wie unter 4.1.1 definiert (in den Studien ein Probandenanteil von mindestens 80 % in der Altersgruppe vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) bzw. Betreuungspersonen solcher Kinder“ stellte eine Schwierigkeit in der Umsetzung dar. Nur wenigen Studien kann zweifelsfrei entnommen werden, ob das Kriterium $\geq 80\%$ erfüllt ist, bei einer Altersspanne der in der jeweiligen Studie eingeschlossenen Kinder, die den Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr umfasst (z. B. Alter der Kinder 2 bis 8 Jahre). Als Konsequenz wurden in einem ersten Schritt alle Studien als potenziell einzuschließend definiert, bei denen der Mittelwert des Alters der eingeschlossenen Kinder innerhalb der definierten Spanne lag. In einem 2. Schritt wurden die resultierenden Studien dann in die 3 Kategorien A, B und C eingeteilt:

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

bedeutet, dass die Angaben entweder aus den Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten zu entnehmen sind und / oder sich bereits durch die Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Studie ergeben. Studien der Kategorie A wurden in den vorliegenden Bericht aufgenommen, endpunktbezogen dargestellt 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 abgeschätzt. 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 in dem relevanten Altersbereich, basierend auf einer Normal- oder Gleichverteilungsannahme, $\geq 80\%$ betrug. Studien der Kategorie B wurden in den vorliegenden Bericht aufgenommen und zusammenfassend dargestellt. Sie wurden für das Fazit nicht herangezogen. Die Unterscheidung hinsichtlich der Berücksichtigung im Fazit und der Darstellung wurde getroffen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Annahme einer Normal- bzw. Gleichverteilung unzutreffend ist.

Kategorie C: Hier wurden alle Studien zusammengefasst, für die die zur Kategorie B angegebene Berechnung ergab, dass das Kriterium $\geq 80\%$ der eingeschlossenen Kinder in der geforderten Altersklasse sowohl unter Annahme einer Normalverteilung als auch unter Annahme einer Gleichverteilung nicht erfüllt ist. Ebenfalls in Kategorie C enthalten sind die Studien, denen die für die Berechnung erforderlichen Angaben nicht entnommen werden können. Die Studien der Kategorie C wurden in den Anhang des vorliegenden Berichts aufgenommen und dort zusammenfassend dargestellt. Ihre Ergebnisse wurden für das Fazit nicht berücksichtigt.

Die Berechnungen (Kategorien B und C) sind in Tabelle 28 in Anhang C dargestellt.

5.1.5.1 Medikamentöse Interventionen

Bei der Literaturrecherche zu medikamentösen Interventionen wurde nicht hinsichtlich einer Dauertherapie und Bedarfstherapie der bronchialen Symptomatik unterschieden. Hieraus ergaben sich somit 8 Recherchestrategien für 10 Interventionen. Theophyllin und systemische Kortikosteroide wurden sowohl bei der Indikation „Dauertherapie“ als auch bei der Indikation „Bedarfstherapie“ untersucht.

Nach der unter 5.1.3 vorgenommenen Klassifizierung nach Altersrelevanz können 2 Studien aus dem Bereich inhalative Kortikosteroide und 1 Studie zu LTRA eingeschlossen werden.

Eine weitere Untersuchung von ICS fällt in die Kategorie B unter Annahme einer Normalverteilung wird das Einschlusskriterium erfüllt. Eine Studie zu systemischen Kortikoiden, eine Studie zu LTRA und die restlichen Studien zu ICS fallen in die Kategorie C – weder unter Annahme einer Normal- noch unter der Annahme einer Gleichverteilung erfüllen sie die Einschlusskriterien. Die Studien wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

Eine Analyse der Studien nach Zulassungsstatus der Interventionen ergab, dass 1 Studie die Zulassungskriterien „persistierendes Asthma“ sowie „erwiesene fehlende Fähigkeit zur Einnahme von ICS“ bei LTRA nicht erfüllt. Eine weitere Studie zu Montelukast, für die während des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht eine altersgruppenbezogen adäquate Subgruppenanalyse vorgelegt wurde, erfüllt das Kriterium „erwiesene fehlende Fähigkeit zur Einnahme von ICS“ nicht. Diese Studien werden im Ergebnisteil dargestellt, aus dem Fazit jedoch ausgeschlossen.

Tabelle 9: Resultierender Studienpool – medikamentöse Interventionen

Stoffgruppe Studie	N gesamt Kategorie für potenziellen Einschluss ^a	Einschluss ^b	Bedarfs- therapie	Dauertherapie
systemische Kortikosteroide	n = 1	n = 0	ja	ja
Gleeson 1990 [32]	C	nein		
kurzwirksame Beta-2- Sympathomimetika (SABA)	n = 0	n = 0	ja	nein
Methylxanthine	n = 0	n = 0	ja	ja
Anticholinergika (kurzwirksame)	n = 0	n = 0	ja	nein
inhalative Kortikosteroide (ICS)	n = 9	n = 2	nein	ja
Guilbert 2006 [22]	A	ja		
Wasserman 2006 [23]	A	ja		
Storr 1986 [33]	B	ja ^c		
Baker 1999 [34]	C	nein		
Bisgaard 1990 [35]	C	nein		
Bisgaard 1999 [36]	C	nein		
Kemp 1999 [37]	C	nein		
Schokker 2008 [38]	C	nein		
FLTB3017 ^d [21]	C	nein		

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Resultierender Studienpool – medikamentöse Interventionen

Stoffgruppe Studie	N gesamt Kategorie für potentiellen Einschluss ^a	Einschluss ^b	Bedarfs- therapie	Dauertherapie
Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	n = 3	n = 2	nein	ja
Bisgaard 2005 [39]	A	(ja) ^f		
Knorr 2001 [19]	A ^c	(ja) ^f		
Robertson 2007 [40]	C	nein		
inhalative langwirksame Beta-2- Sympathomimetika (LABA)	n = 0	n = 0	nein	ja
spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung	n = 0	n = 0	Kategorien nicht anwendbar	
a: Kategoriensystem im Text (Abschnitt 5.1.3) beschrieben b: gezählt werden nur Studien der Kategorie A c: Erklärung für eingeschränkte Berichterstattung im Abschnitt 5.1.3 d: nach Einreichung im Anhörungsverfahren aufgenommen, nicht aus Suche resultierend (siehe 6.2.12) e: nach Vorlage von Subgruppendaten, siehe 6.2.9 f: keine Fazitrelevanz aufgrund fehlender Übereinstimmung mit der deutschen Zulassung für LTRA (SINGULAIR [®]) gemäß Fachinformation (vgl. auch Abschnitt 5.2.1)				

5.1.5.2 Nichtmedikamentöse Interventionen

Für nichtmedikamentöse Interventionen wurden 4 Recherchen durchgeführt, aus denen die in Tabelle 10 dargestellten Studien als potenziell relevant hervorgingen. Alle diese Studien sind der Intervention Schulung zuzuordnen. Nach der unter 5.1.3 dargestellten Systematik sind diese Studien der Kategorie C zuzuordnen. Weder unter Annahme einer Normal- noch unter Annahme einer Gleichverteilung erfüllen sie die Einschlusskriterien. Die Studien wurden aus der Bewertung ausgeschlossen.

Tabelle 10: Resultierender Studienpool – nichtmedikamentöse Interventionen

Intervention Studie	Kategorie für potenziellen Einschluss^a	Einschluss
Schulung (der Betreuungspersonen)	n = 7	n = 0
Brown 2002 [41]	C	nein
Butz 2006 [42]	C	nein
Hederos 2005 [43]	C	nein
Holzheimer 1998 [44]	C	nein
Mesters 1994 [45]	C	nein
Stevens 2002 [46]	C	nein
Wilson 1996 [47]	C	nein
Sport und körperliche Aktivität	n = 0	n = 0
psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung	n = 0	n = 0
Allergenvermeidung bzw. -karenz	n = 0	n = 0
a: Kategoriensystem im Text (Abschnitt 5.1.5) beschrieben		

5.1.6 Kurzzusammenfassung des Ergebnisses der Literaturrecherche

Maßgeblich für das im Vorbericht gezogene Fazit sind die 4 Studien der Kategorie A **Wasserman 2006** [23], **Guilbert 2006** [22], **Bisgaard 2005** [39] und **Knorr 2001** [19]. Die Studie **Wasserman 2006** und die Studie **Guilbert 2006** untersuchen inhalative Kortikosteroide, die Studien **Bisgaard 2005** und **Knorr 2001** untersuchen jeweils einen Leukotrienrezeptorantagonisten.

Über die Studie der Kategorie B, **Storr 1986** [33], wird getrennt berichtet. Hier erfolgte keine endpunktbezogene Beurteilung und Extraktion der Daten. Die Ergebnisse wurden nicht für das Fazit herangezogen. Es handelt sich um eine Studie mit einer Prüfsubstanz aus der Gruppe der inhalativen Kortikosteroide.

Die 15 Studien der Kategorie C werden in Tabelle 29 in Anhang D zusammenfassend dargestellt. Eine detaillierte Auswertung und Berücksichtigung im Vorbericht und Fazit erfolgt nicht. Untersuchte medikamentöse Interventionen sind inhalative Kortikosteroide, systemische Kortikosteroide und Leukotrienrezeptorantagonisten, aus der Gruppe der nichtmedikamentösen Interventionen sind Schulungsmaßnahmen evaluiert.

Tabelle 11 und Tabelle 12 enthalten alle Studien der Kategorie A und B in der Übersicht. Bezogen auf die einzelnen Interventionsgruppen ergibt sich das nachfolgend dargestellte Ergebnis.

Medikamentöse Interventionen – Bedarfstherapie

Zu den eingeschlossenen 4 medikamentösen Interventionen in der Bedarfstherapie konnte für keine der Interventionen eine Studie identifiziert werden, die die in Abschnitt 4.1.7 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllt.

Medikamentöse Interventionen – Dauertherapie

Zu den eingeschlossenen 6 medikamentösen Interventionen (einschließlich Immuntherapie) konnten lediglich für 2 Interventionen (inhalative Kortikosteroide und Leukotrienrezeptorantagonisten) Studien identifiziert werden, die die in Abschnitt 4.1.7 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllen. Für die übrigen 4 Interventionen erfüllt keine Studie die Einschlusskriterien.

Nichtmedikamentöse Interventionen

Zu den eingeschlossenen 4 nichtmedikamentösen Interventionen (inkl. Allergenkarrenz) konnte keine Studie identifiziert werden, die die in Abschnitt 4.1.7 aufgeführten Einschlusskriterien erfüllt.

Tabelle 11: Bewertete Studien Kategorie A – Übersicht

Intervention Studie	Studiendesign Hypothese	Studiendauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Patientencharakterisierung	Ort der Durchführung / Zeitraum	Primärer Endpunkt^a
ICS Wasserman 2006	RCT, doppelblind, parallel Überlegenheit gegen Placebo	Screeningphase: 2–4 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen	Gesamt 332 FL88 108 FL44 111 Plc 113	Kinder, die Dauertherapie und/ oder regelmäßige Bedarfstherapie benötigen und darunter kontrolliert sind	USA, 77 Zentren Zeitraum: nicht genannt	24 h-Asthmascore
ICS Guilbert 2006	RCT, doppelblind, parallel Überlegenheit gegen Placebo	Run-in-Phase: 1 Monat Behandlungsphase: 2 Jahre Beobachtungsphase: 1 Jahr	Gesamt 285 FL 143 Plc 142	Kinder, die intermittierende, behandlungsbedürftige Symptomatik zeigen und erhebliche atopische Prädisposition mitbringen, jedoch ohne Dauertherapie kontrolliert sind	USA, 5 Zentren (Denver, Madison, San Diego, St. Louis, Tucson) Rekrutierung 01/2001–01/2002	episodenfreie Tage im Beobachtungsjahr
LTRA Bisgaard 2005	RCT, doppelblind, parallel Überlegenheit gegen Placebo	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 48 Wochen	Gesamt 549 ML 278 Plc 271	Kinder, die intermittierende behandlungsbedürftige Symptomatik im Rahmen von Atemwegsinfekten haben, aber ansonsten weitgehend symptomfrei sind und keiner Dauertherapie bedürfen	weltweit in 23 Ländern, 68 Zentren Rekrutierung über 12 Monate	Anzahl der Exazerbationen

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Bewertete Studien Kategorie A – Übersicht

Intervention Studie	Studiendesign Hypothese	Studiendauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Patientencharakterisierung	Ort der Durchführung / Zeitraum	Primärer Endpunkt^a
LTRA Knorr 2001	RCT, doppel-blind, parallel Überlegenheit gegen Placebo	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen	Gesamt 689 ML 461 Plc 228 2-4 J 519 ML 349 Plc 170	Kinder mit persistierender Symptomatik, nicht ausreichend kontrolliert	weltweit in 22 Ländern, 93 Zentren 12/1997-03/1999	unerwünschte Ereignisse
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, FL44: Fluticasonpropionat 44 µg BID, FL88: Fluticasonpropionat 88 µg BID, Plc: Placebo, BID: 2-mal täglich, FL: Fluticasonpropionat, ML: Montelukast a: Details zu den Endpunkten werden in den entsprechenden Abschnitten (5.3.1.2 und 5.3.1.4) berichtet.						

Tabelle 12: Bewertete Studien Kategorie B – Übersicht

Intervention Studie	Studiendesign Hypothese	Studiendauer	Interventions- gruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Patientencharakterisierung	Ort der Durchführung / Zeitraum	Primärer Endpunkt
ICS Storr 1986	RCT, doppel- blind, parallel Überlegenheit gegen Placebo	Behandlungsphase: 6 Monate	Gesamt 29 Becl 15 Plc 14	Kinder mit schweren Symptomen einer bronchialen Obstruktion, nicht ausreichend kontrolliert	UK (Brighton), 1 Zentrum Zeitraum: nicht genannt	„Ansprechrate“ (wird im Ergebnisteil nicht berichtet)
ICS: inhalative Kortikosteroide, Becl: Beclomethason, RCT randomisierte kontrollierte Studie, Becl: Beclomethason, Plc: Placebo						

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studien der Kategorie A

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 13 bis Tabelle 17 zeigen die wichtigsten Aspekte des Studiendesigns, der medikamentösen Interventionen und die Charakteristika der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien.

Die 4 in die Auswertung eingeschlossenen Studien untersuchten 2 medikamentöse Interventionen: inhalatives Kortikosteroid (Fluticasonpropionat) in der Studie **Wasserman 2006** [23] und der Studie **Guilbert 2006** [22] und einen Leukotrienrezeptorantagonisten (Montelukast) in den Studien **Bisgaard 2005** [39] und **Knorr 2001** [19]. Bei allen 4 eingeschlossenen Studien handelt es sich um randomisierte placebokontrollierte Studien. Alle Studien sind als Überlegenheitsstudien angelegt. 3 Studien sind 2-armig [19,22,39], 1 Studie [23] ist als 3-armige Studie angelegt, in der 2 Dosierungen der Prüfsubstanz gegenüber Placebo verglichen wurden. Zu **Guilbert 2006** liegt eine Designpublikation vor [48]; zu **Bisgaard 2005** und **Guilbert 2006** liegt jeweils ein im Internet publizierter Anhang vor. Die Angaben zur Studie **Knorr 2001** beziehen sich bei der Darstellung der Studienpopulation auf die Gesamtstudie, da hierzu keine Alterssubgruppendaten vorgelegt wurden.

Die in die 3 Studien eingeschlossenen Kinder unterscheiden sich hinsichtlich der Schwere der Symptomatik erheblich. Im Schweregrad vergleichbar sind die Kinder in der Studie **Guilbert 2006** (Fluticasonpropionat) und **Bisgaard 2005** (Montelukast): Sie hatten eine gering ausgeprägte Symptomatik. Unter einer schwereren Symptomatik bronchialer Obstruktion litten die Kinder in den Studien **Wasserman 2006** (Fluticasonpropionat) und **Knorr 2001** (Montelukast). In der Studie **Wasserman 2006** betrug der Prozentsatz symptomfreier Tage zu Studienbeginn 7 % bzw. 10,6 % in den Gruppen mit Fluticasonpropionat und 10,2 % in der Placebogruppe. In der Studie **Knorr 2001** betrug der Prozentsatz von Tagen mit Asthmasymptomen zu Studienbeginn 88,1 %, jedoch lag der durchschnittliche Tagessymptomscore nur bei 0,95 (Placebo) bzw. 0,98 (Montelukast) auf einer Skala von 0 bis 5. In der Studie **Guilbert 2006** betrug der Prozentsatz episodensfreier Tage in den ersten beiden Monaten nach Studienbeginn 97 % in der Interventionsgruppe und 96 % in der Placebogruppe. In der Studie **Bisgaard 2005** hatten 85 % der Kinder zu Studienbeginn an weniger als 2 Tagen pro Woche Symptome. Zu Studienende betrug der Prozentsatz asthmafrier Tage in der Interventionsgruppe 75,8 % und 72,7 % in der Placebogruppe. Die unterschiedlichen Definitionen von „asthmafrier, episodensfreien und symptomfreien Tagen“ sind für den Vergleich zu berücksichtigen und schränken die Aussagekraft ein. In die Studien wurden zwischen n = 285 und n = 689 Patienten eingeschlossen. Die Anzahl der beteiligten Zentren schwankt zwischen 5 und 93, der Mittelwert der pro Zentrum eingeschlossenen Patienten variiert damit zwischen den Studien erheblich und liegt zwischen 4,3 und 57. Beide Fluticasonpropionat-Studien wurden ausschließlich in den USA

durchgeführt, die Montelukast-Studien rekrutierten Patienten weltweit, wobei Zentren in 22 bzw. 23 Ländern beteiligt waren.

Inhalative Kortikosteroide

In der Studie **Wasserman 2006** erhielten die Kinder in den Interventionsgruppen 44 µg oder 88 µg Fluticasonpropionat, jeweils 2-mal täglich. Als Treibgas wurde Chlorofluorcarbon in den Verumgruppen und in der Placebogruppe verwendet. Eine weitere Information über die Placebozubereitung ist der Publikation nicht zu entnehmen. Die Applikation erfolgte über Inhalierhilfen, die zusätzlich mit einer Gesichtsmaske verbunden waren. Die Interventionsphase betrug 12 Wochen.

Eingeschlossen wurden Kinder, bei denen im Jahr zuvor mindestens 2 Exazerbationen der bronchialen Obstruktionssymptomatik aufgetreten waren. Exazerbation war definiert als zunehmende Symptome mit der Notwendigkeit einer ärztlichen Behandlung und medikamentösen Therapie. Zusätzlich musste in den 6 Wochen vor Studienbeginn (Aufnahme) eine Dauermedikation erfolgt sein und / oder. in den letzten 3 Wochen die mindestens 2-mal tägliche Gabe kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika.

Der 12-wöchigen Interventionphase ging eine 2- bis 4-wöchige Screeningphase voran, nach der die Kinder randomisiert den 3 Gruppen zugeteilt wurden. 161 der 493 Teilnehmer der Screeningphase schieden aus und wurden nicht in die Studie aufgenommen. Gründe für die Nichtaufnahme waren: keine den Einschlusskriterien entsprechende Symptomatik (n = 72), kein Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (n = 68), Einwilligung zurückgezogen (n = 20), Asthmaexazerbationen (n = 19), unerwünschte Ereignisse (n = 13), Symptomtagebuch an weniger als 80 % der Tage geführt (n = 6), Inhalation wurde nicht toleriert (n = 1) und andere (n = 27). Bei der Aufzählung waren offensichtlich Mehrfachnennungen erlaubt. Weitere Angaben zur Screeningphase können der Publikation nicht entnommen werden. Am Ende der Screeningphase (in den letzten 7 Tagen) wurde ein Ausgangswert des für den primären Endpunkt verwendeten 24-Stunden-Asthmascores erhoben. 67 % der in die Screeningphase eingeschlossenen Kinder wurden randomisiert und somit in die eigentliche Studie eingeschlossen. Als Komedikation erlaubt waren Cromoglyzin, Nedocromil, Theopyllin und Montelukast, allerdings nur, wenn die Medikation mehr als 4 Wochen vor Anfang der Screeningphase begonnen wurde und in einer konstanten Dosis verabreicht wurde. Nicht erlaubt war die zusätzliche Einnahme weiterer Kortikosteroide, Ipratropiumbromid und von Leukotrienrezeptorantagonisten (mit Ausnahme des Montelukast). Die Gabe kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika als Bedarfsmedikation war erlaubt, die Häufigkeit des Bedarfs ist ein Zielkriterium.

Primärer Endpunkt ist die Besserung der obstruktiven Symptomatik im Gruppenvergleich gemessen anhand der mittleren Veränderung des genannten 24-Stunden-Asthmascores. Dieser wurde von den Eltern in einem Symptomtagebuch erfasst. Angaben zur Validierung des Scores sowie zu einer vorherigen Unterrichtung der Eltern können der Publikation nicht

entnommen werden. Über die genaue Definition des prädefinierten primären Endpunktes besteht Unsicherheit (siehe hierzu Abschnitt 5.2.1.2).

Nach Angabe der Autoren ist die Zielsetzung der Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit von inhalativem Fluticasonpropionat bei Kindern mit Asthma zu ermitteln.

In der Studie **Guilbert 2006** erhielten die Kinder in der Interventionsgruppe 2-mal täglich 88 µg Fluticasonpropionat (je 2 Hübe à 44 µg) per Dosieraerosol. Die Kinder der Placebogruppe erhielten „Placeboinhalationen“. In beiden Gruppen wurden Zubereitungen des Dosieraerosols des Herstellers verwendet, die verwendeten Applikationshilfen wurden zusätzlich mit einer Gesichtsmaske verbunden. Über das verwendete Treibgas sind der Publikation keine Angaben zu entnehmen. Die Studiendauer betrug 3 Jahre. An eine 2-jährige Interventionsphase (Verum gegen Placebo) schloss sich eine Beobachtungsphase von 1 weiteren Jahr an. Über die Ergebnisse der Beobachtungsphase wird in diesem Bericht nur im Text berichtet. Der Randomisierung ging eine 4-wöchige Placebo-Run-in-Phase voraus, an deren Ende die Kinder, die die Einschlusskriterien erfüllten (siehe unten), randomisiert wurden. 171 der 456 Teilnehmer der Placebo-Run-in-Phase schieden aus und wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Gründe für die Nichtaufnahme waren: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 139), kein Interesse an Studienteilnahme (n = 23), Umzug oder andere persönliche Gründe (n = 6) und andere Gründe (n = 3). Weitere Angaben zur Run-in-Phase können der Publikation nicht entnommen werden. Somit wurden 62,5 % der in die Run-in-Phase aufgenommenen Kinder eingeschlossen. Aufgenommen wurden Kinder mit einer intermittierenden behandlungsbedürftigen Symptomatik und einem hohen Risiko, ein Asthma bronchiale zu entwickeln, die jedoch keine Dauertherapie benötigten. Das hohe Risiko, ein Asthma bronchiale zu entwickeln, wurde mittels des modifizierten Asthma Predictive Index (API) ermittelt, der positiv sein musste. Der modifizierte API beinhaltet mindestens 4 Episoden bronchialer Obstruktion (wheezing) in der Anamnese plus mindestens 1 weiteres Hauptkriterium oder 2 weitere Nebenkriterien:

- Hauptkriterien: Asthmaerkrankung eines Elternteils, diagnostizierte atopische Dermatitis, allergische Reaktion auf mindestens ein „Luftallergen“,
- Nebenkriterien: Nahrungsmittelallergie gegen Milch, Eier oder Erdnüsse; Symptome bronchialer Obstruktion nicht assoziiert mit Erkältungskrankheit, Prozentsatz Eosinophiler > 4 %.

Zu den Ausschlusskriterien gehörte u. a. eine Vorbehandlung mit ICS über mehr als 4 Monate, der Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (SABA) an mehr als 4 Tagen pro Woche während der Run-in-Phase und eine stationäre Therapie aufgrund einer bronchialen Obstruktion in den letzten 28 Tagen. Eingeschlossen wurden die Kinder nur dann, wenn während der 28-tägigen Placebo-Run-in-Phase an mindestens 22 Tagen das geforderte Asthmatagebuch geführt wurde und sich die Gabe des Placebo-Dosieraerosols mittels der elektronischen Zählhilfe verifizieren ließ. Zu Studienbeginn wurden die Eltern

hinsichtlich der zu verabreichenden Medikation bei einer Verschlechterung der Symptomatik geschult. (Es wurden nur Kinder aus 5 Asthma-Zentren rekrutiert, die bereits zuvor in einem Netzwerk zusammengeschlossen waren.) Die Bedarfstherapie bestand in der Gabe von Albuterol (Vernebelung oder Dosieraerosol). Die Eltern erhielten die Anweisung, im Falle einer akuten Exazerbation einen Arzt aufzusuchen. Die dann einzusetzende Therapie folgte einem Algorithmus, der u. a. die Gabe von oralem Prednisolon, Montelukast und zusätzlichem Fluticasonpropionat beinhaltete. Auch das Ausschleichen der Therapie war in einem Algorithmus festgelegt. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Differenz des Anteils „episodenfreier Tage“ in der Beobachtungsphase im Gruppenvergleich.

Die Autoren wollten mit der Studie Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK) klären, inwieweit sich die Entwicklung eines Asthma bronchiale bei Kindern mit obstruktiver Symptomatik und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines Asthma bronchiale durch die frühzeitige (vor Bestehen einer dauerhaften Symptomatik und einer Lungenfunktions-einschränkung) regelmäßige Gabe eines inhalativen Kortikosteroids positiv beeinflussen lässt.

Leukotrienrezeptorantagonisten

In der Studie **Bisgaard 2005** erhielten die Kinder 4 mg Montelukast 1-mal täglich als Kautablette oder ein korrespondierendes Placebopräparat. Die Studiendauer (Interventionsphase) betrug 48 Wochen, der eine 1-wöchige Screeningphase und eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase vorausgingen. Am Ende dieser 3 Wochen wurden die Kinder randomisiert den 2 Gruppen zugeteilt. 219 der 768 Teilnehmer der Placebo-Run-in-Phase schieden aus und wurden nicht in die Studie aufgenommen. Gründe für die Nichtaufnahme waren: Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 125), unerwünschte Ereignisse (n = 41), Einverständnis zurückgezogen (n = 33), lost to follow-up (n = 11), Verstöße gegen das Protokoll (n = 8) und Laborwertveränderungen im Sinne unerwünschter Effekte (n = 1). Weitere Angaben zur Screeningphase und der Run-in-Phase können der Publikation nicht entnommen werden. Von den ursprünglich gescreenten Kindern wurden 71 % eingeschlossen. Eingeschlossen wurden Kinder, die intermittierende behandlungsbedürftige Symptome einer bronchialen Obstruktion (Husten, Giemen, Kurzatmigkeit) aufwiesen. Diese waren gekennzeichnet durch mindestens 3 Episoden asthmatischer Symptome (Arztdiagnose) über einen Zeitraum von ≥ 3 Tagen mit der erforderlichen Gabe eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (SABA) in den letzten 12 Monaten. Dauerhafte Symptome stellten ein Ausschlusskriterium dar. Etwa 45 % der Kinder waren mit inhalativen Kortikosteroiden vorbehandelt. Während der Studie war eine Komedikation zur Therapie einer allergischen Rhinitis erlaubt (Cromoglyzin-Nasenspray, nasales Kortikosteroid oder Antihistaminika) und die Weiterführung einer begonnenen Immuntherapie. Eine Bedarfstherapie mit kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika entsprechend der üblichen Praxis im jeweiligen Prüfzentrum (oral, vernebelt oder als Dosieraerosol) war vorgesehen. Primärer Endpunkt der Studie ist die Exazerbationsrate.

Die Autoren wollten mit der Studie den Effekt einer regelmäßigen Gabe von Montelukast bei Kindern mit intermittierender Asthmasymptomatik, die mit viral bedingter Erkältung assoziiert ist, auf die Exazerbationsrate untersuchen. Zur Verifizierung der viral bedingten Erkältungskrankheit wurde daher an einigen der Zentren zusätzlich Nasenschleim virologisch untersucht, um die Diagnose einer viral bedingten Symptomatik bestätigen zu können. Lediglich in 50 % der untersuchten Fälle gelang ein Virusnachweis, die Rate liegt deutlich unter der anhand von vorangegangenen Studien zu erwartenden. Die Ergebnisse sind nach Einschätzung der Autoren nur deskriptiv verwertbar.

In der Studie **Knorr 2001** erhielten die Kinder 4 mg Montelukast 1-mal täglich abends als Kautablette oder ein korrespondierendes Placebopräparat. Die Studiendauer (Interventionsphase) betrug 12 Wochen, der eine 2-wöchige einfach verblindete Placebo-Run-in-Phase vorausging. Am Ende dieser 2 Wochen wurden die Kinder randomisiert den 2 Gruppen zugeteilt. 459 der 1148 Teilnehmer der Placebo-Run-in-Phase wurden nicht in die Studie aufgenommen. Gründe für die Nichtaufnahme wurden nicht berichtet. Weitere Angaben zu der Run-in-Phase können der Publikation nicht entnommen werden. Unter den 689 in die Studie aufgenommenen Kindern befanden sich 519 in der für den vorliegenden Bericht relevanten Altersgruppe, für die eine Subgruppenanalyse vorgelegt wurde. Eingeschlossen wurden Kinder mit arzt diagnostiziertem Asthma, die im Vorjahr mindestens 3 Episoden mit Symptomen hatten. Während der Studie waren eine die Weiterführung einer Vorbehandlung mit ICS oder DNCG bei bis zu 50 % der Patienten und die Weiterführung einer Immuntherapie erlaubt. Tatsächlich waren etwa 28 % der Kinder mit inhalativen Kortikosteroiden vorbehandelt und führten dies fort. Eine Bedarfstherapie mit kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika entsprechend der üblichen Praxis im jeweiligen Prüfzentrum (oral, vernebelt oder als Dosieraerosol) war vorgesehen. Primärer Endpunkt der Studie waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Die zugelassene Indikation für Montelukast nach der Fachinformation Stand 03/2008 [49] zum einzigen verfügbaren Präparat, SINGULAIR® lautet: „SINGULAIR® ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Beta-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. SINGULAIR® kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten inhalativen Kortikosteroiden bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit oralen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfalle hatten und zeigten, dass sie nicht instande sind, inhalative Kortikosteroide anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2)[...]“. Mit anderen Worten: Eine Zulassung als First-Line-Therapie im Sinne einer gleichrangigen Alternative zu inhalativen Kortikosteroiden liegt nicht vor. In der in die Auswertung einbezogenen Studie **Bisgaard 2005** zu Montelukast waren 45 % der Kinder mit inhalativen Kortikosteroiden vorbehandelt. Diese Kinder erfüllen nicht die gemäß der deutschen Zulassung geforderten Kriterien. Angaben zu den übrigen Kindern (55 %), die im

Jahr vor Studienbeginn nicht mit ICS vorbehandelt wurden – insbesondere zu einer eventuellen Unmöglichkeit der ICS-Behandlung – fehlen. In der Studie **Knorr 2001** wurden 28 % der Patienten mit ICS weiterbehandelt, d.h. es fand eine Zusatzbehandlung im Sinne der Zulassung statt. Jedoch fehlen Angaben zur Unmöglichkeit der ICS-Behandlung bei den übrigen 72 % der Kinder.

Tabelle 13: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Intervention Studie	Applikationsform	Beschreibung der Behandlungsregimes		Beschreibung weiterer relevanter Behandlungen / Komedikation	Abbruchkriterien
		Verum	Kontrolle		
ICS Wasserman 2006	pMDI mit FCKW- Treibgas und Inhalierhilfe (AeroChamber Plus oder OptiChamber) mit Gesichtsmaske	FL 88 µg BID FL 44 µg BID	Placebo BID	Salbutamol (pMDI oder Fertiginhalat) bedarfsweise erlaubt: DNCG, Nedocromil, Theophyllin und Montelukast wenn seit mindestens 4 Wochen bestehend und in konstanter Dosis fortgesetzt verboten: Kortikosteroide (nasal, inhalativ und systemisch), andere Beta-Agonisten, Ipratropium, LTRA außer Montelukast	Exazerbation, definiert als Symptomatik, die mit SABA nicht beherrscht wird und zusätzlicher Medikations- bedarf
ICS Guilbert 2006	pMDI ^a mit Inhalierhilfe (AeroChamber) und Gesichtsmaske	FL 2x44 µg BID	Placebo BID	Salbutamol (pMDI 90 µg/Hub 2x oder Fertiginhalat 2,5 mg) bedarfsweise. Orales Prednisolon für 4d, Montelukast, Fluticasonpropionat (gemäß Behandlungsalgorithmus ^b) erlaubt: bei Symptomatik trotz Steigerung nach Algorithmus weitere Medikation gemäß NHLBI- Leitlinie nach Maßgabe des Arztes verboten: nicht genannt	2 oder mehr Krankenhaus- aufenthalte innerhalb von 12 Monaten Intubation wegen Exazerbation hypoxischer Krampfanfall wegen Exazerbation
LTRA Bisgaard 2005	oral	Montelukast 4 mg QD	Placebo QD	SABA (inhalativ oder oral): bedarfsweise erlaubt: nasales DNCG, nasales Kortison, Antihistaminika nach Bedarf Hyposensibilisierung in konstanter Dosis wenn seit mindestens 6 Monaten bestehend verboten: Astemizol ab Vorquartal. Kortikosteroide, Nedocromil, DNCG, LABA, Antimuskarinergika, Ketotifen, Theophyllin ab Vorwoche	nicht genannt

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Intervention Studie	Applikationsform	Beschreibung der Behandlungsregimes		Beschreibung weiterer relevanter Behandlungen / Komedikation	Abbruchkriterien
		Verum	Kontrolle		
LTRA Knorr 2001	oral	Montelukast 4 mg QD	Placebo QD	SABA (inhalativ oder oral): bedarfsweise. Orales Kortikosteroid (gemäß Behandlungsplan) erlaubt: DNCG, ICS in konstanter Dosis wenn mindestens 1 Monat bestehend, bei bis zu 50 % der Patienten, Hyposensibilisierung in konstanter Dosis wenn vorbestehend verboten: Astemizol ab Vorquartal. Kortikosteroide ab Vormonat, Nedocromil, DNCG, LABA, Anti- muskarinergerika, Ketotifen ab 2 Vorwochen, Theophyllin ab Vorwoche	Studienmedikation für mehr als 5 Tage in Folge unterbrochen Behandlung mit einem ausgeschlossenen Medikament mehr als 1 Behandlung mit oralen Kortikosteroiden Zusatzmedikation wegen Verschlechterung der Asthmasymptomatik erforderlich
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, SABA: kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika, QD: täglich, BID: 2x täglich, pMDI: druckgasbetriebenes Dosieraerosol, FL: Fluticasonpropionat, DNCG: Dinatriumchromoglyzinsalz, FCKW: Fluorchlorkohlenwasserstoffe, LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika, NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute USA, UE: unerwünschtes Ereignis					
a: Hersteller GlaxoSmithKline b: stufenweises Vorgehen mit Step-down-Versuch, komplette Auflistung in Designpublikation [48]					

Tabelle 14: Ein- und Ausschlusskriterien in den eingeschlossenen Studien

Intervention Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
ICS Wasserman 2006	Alter 24–47 Monate mindestens 2 Exazerbationen (Asthmasymptomatik, die medizinische Behandlung und Medikation erforderte) im Vorjahr; regelmäßige Dauertherapie in den letzten 6 Monaten und/oder SABA-Bedarf mindestens 2-mal wöchentlich in den letzten 3 Wochen; während Screeningphase mindestens milde Tages- oder Nacht-Symptome an mindestens 5 von 7 Tagen, darunter mindestens 2-mal SABA-Bedarf	Exazerbation während der Screeningphase (Symptomatik, die Medikation außer SABA erforderte); Vorgeschichte mit lebensbedrohlichem Asthma. Infekt der oberen oder unteren Luftwege oder systemische Kortisonanwendung oder mittel-/hochdosiertes ICS in den letzten 8 Wochen; Behandlung mit mehr als 2 Zyklen systemischen Kortison in den letzten 6 Monaten. Einnahme einer anderen Prüfmedikation in den letzten 30 Tagen
ICS Guilbert 2006^a	Alter 24–48 Monate positiver modifizierter “Asthma Predictive Index” (API) ^b	Entwicklungsstörung oder signifikante Erkrankung außer Asthma. Mehr als 4 Monate Vorbehandlungsdauer mit ICS; mehr als 4 Behandlungszyklen mit systemischem Kortison im Vorjahr. ICS-Bedarf oder mehr als 4 Tage mit SABA pro Woche während Placebo-Run-in-Phase. Frühgeburtlichkeit, neonataler O ₂ -Bedarf über > 5 Tage, Beatmung. Hyposensibilisierung; Einnahme einer anderen Prüfmedikation in den letzten 28 Tagen. Krankenhausbehandlung wegen Asthma in den letzten 28 Tagen, weniger als 22 Tage ohne Medikationseinnahme oder Symptomtagebuchdokumentation während Placebo-Run-in-Phase

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien in den eingeschlossenen Studien

Intervention Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
LTRA Bisgaard 2005	Alter 2–5 Jahre mindestens 3 arzt diagnostizierte Episoden mit obstruktive Symptomatik über mindestens 3 Tage und SABA-Bedarf im Vorjahr, davon mindestens 1 Episode im letzten Halbjahr Episoden assoziiert mit (viralem) Atemwegsinfekt	Asthma-Dauertherapie. Symptomscore ^c > 2,0 an mehr als insgesamt 4 Tagen in der Run-in-Phase Symptomscore > 2,0 an mehr als 2 aufeinanderfolgenden Tagen zwischen den Episoden im Vorjahr
LTRA Knorr 2001	Alter 2–5 Jahre mindestens 3 arzt diagnostizierte Episoden mit obstruktiver Symptomatik im Vorjahr während Screeningphase mindestens 8 Tage mit Symptomscore > 1 und SABA-Bedarf an mindestens 8 Tagen	Vorgeschichte mit Intubation wegen Asthma; stationäre Behandlung oder Behandlung in der Notaufnahme im Vormonat nicht auskuriertes Infekt der oberen oder unteren Luftwege oder Sinus in den letzten 3 Wochen
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, SABA : kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika		
<p>a: komplette Auflistung mit Detailangaben in Designpublikation, Tabelle 1 in [48]</p> <p>b: modifizierter API definiert als 4 oder mehr obstruktive Episoden in den ersten 3 Lebensjahren, davon mindestens 1 arzt diagnostiziert sowie mindestens 1 Hauptkriterium (elterliches Asthma oder arzt diagnostiziertes Ekzem [atopische Dermatitis] oder Sensibilisierung gegen mindestens 1 „Aeroallergen“) oder mindestens 2 Nebenkriterien (Sensibilisierung gegen Milch, Eier oder Erdnüsse oder Eosinophilie $\geq 4\%$ oder Giemen ohne Erkältungskrankheit). Ursprünglicher API nach [50]</p> <p>c: siehe Abschnitt 5.3.1.2</p>		

Tabelle 15: Charakteristika der in die Studien eingeschlossenen Patienten (Baseline-Werte)

Intervention Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Ge- schlecht w / m (%)	Symptom- dauer (Jahre) ^a	Atopie / Risikofaktoren (Behandlung/Placebo)	Symptomatik ^b (Behandlung/Placebo)	Vormedikation
ICS							
Wasserman 2006					Tabakrauchexposition 19 % gesamt	nicht berichtet	FL 88 µg / FL 44 µg / Placebo^d Orale Kortikosteroide
FL 88 µg	108	3,0 (2–3,9) ^c	42/58	2,0			23 / 14 / 19 (%)
FL 44 µg	111	3,0 (2–3,9) ^c	37/63	2,1			ICS 29 / 24 / 35 (%)
Placebo	113	3,0 (2–4) ^c	37/63	1,9			SABA ^e 97 / 100 / 99 (%) DNCG 37 / 32 / 35 (%) Ipratropium 6 / 6 / 4 (%) LABA ^e 4 / <1 / 3 (%)
ICS							
Guilbert 2006					Aeroallergen-Hauttest positiv 62 / 57 (%)	symptomfreie Tage (run-in) 73 / 74 (%)	nicht berichtet
FL	143	3,0 (0,6) ^f	38 / 62	2,03 ^g	Ekzem 58 / 49 (%)	SABA-Verbrauch (run-in) 1,0 / 1,1 (Tage/Woche)	
Placebo	142	3,0 (0,6) ^f	37 / 63	2,07 ^g	IgE 43 / 38 (IU)	Krankenhausbehandlung (Vorjahr) 7 / 7 (%)	
					Eosinophile 4,5 / 3,6 (%) ^h	Notfallbehandlung (Vorjahr) 47 / 47 (%)	
					Tabakrauchexposition 27 / 30 (%)		
					Haustiere 46 / 44 (%)		
					Familienanamnese Asthma 66 / 63 (%)		
					Familienanamnese Atopie 60 / 55 (%)		

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Charakteristika der in die Studien eingeschlossenen Patienten (Baseline-Werte)

Intervention Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Ge- schlecht w / m (%)	Symptom- dauer (Jahre) ^a	Atopie / Risikofaktoren (Behandlung/Placebo)	Symptomatik ^b (Behandlung/Placebo)	Vormedikation
LTRA Bisgaard 2005				n. g.	RAST positiv 34 / 36 (%) Allergische Rhinitis ^j	Tagessymptomscore (Median) 0 / 0 Asthmasymptome > 2mal/Woche 17 % / 13 %	ML / Placebo SABA-Verbrauch ^l (Median) 0 / 0 > 2 Behandlungszyklen orale Kortikosteroide im Vorjahr 11 / 5 (%) keine oralen Kortikosteroide im Vorjahr 67 % gesamt
LTRA Knorr 2001					RAST positiv 47 / 51 (%)	Asthmasymptome (d/Woche) 6,2 / 6,1	ML / Placebo SABA-Bedarf (d/Woche) 5,6 / 5,6
ML	278	3,7 (2-6) ⁱ	38 / 62				
Placebo	271	3,7 (2-6) ⁱ	35 / 65				
ML	461	3,6 (1,1) ^f	41 / 59	2,4 (1,3) ^k			
Placebo	228	3,6 (1,1) ^f	42 / 58	2,4 (1,3) ^k			

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Charakteristika der in die Studien eingeschlossenen Patienten (Baseline-Werte)

ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, SABA: kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika, FL: Fluticasonpropionat, ML: Montelukast, RAST: Radioallergensorbenttest, IU: internationale Einheiten, LABA: langwirksame Beta-2-Sympathomimetika, DNCG: Dinatriumchromoglyzinsalz, SD: Standardabweichung, IgE: Immunglobulin E

- a: kein Variabilitätsmaß berichtet
- b: Details zu den Endpunkten werden in den entsprechenden Abschnitten (5.3.1.2 ff.) berichtet
- c: Mittelwert (Spannweite)
- d: jeweils im Vorhalbjahr
- e: Salmeterol
- f: Mittelwert (Standardabweichung)
- g: errechnet aus: Durchschnittsalter – Alter bei Beginn der Symptomatik
- h: Anteil Eosinophiler im Blut wird als signifikant unterschiedlich berichtet ($p = 0,01$)
- i: Median (Spannweite)
- j: Anzahl Hübe in 14 d
- k: Zahlen nur berichtet für Subgruppe mit Virusidentifikation: ML 28 %, Placebo 22 %

5.2.1.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zur Studien- und Berichtsqualität zusammen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien **Wasserman 2006**, **Guilbert 2006**, **Bisgaard 2005** und **Knorr 2001** wird als niedrig eingestuft.

Für alle 4 Studien gilt, dass sich das Verzerrungspotenzial für die einzelnen Endpunkte nicht von dem auf Studienebene unterscheidet. Für die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Signifikanzniveaus ist auf Studienebene zu beachten, dass in allen Studien multiple Auswertungen einer Vielzahl prädefiniertes sekundärer Endpunkte erfolgten, jedoch keine Adjustierung für multiples Testen durchgeführt wurde.

Inhalative Kortikosteroide

In der Studie **Wasserman 2006** erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach dem Alter, jedoch nicht nach Zentren ($n = 77$). Es wird beschrieben, dass eine zusätzliche Randomisierung für 2 verschiedene Inhalierhilfen erfolgte. Nähere Details zum Randomisierungsprozess sowie zu der zusätzlichen Randomisierung im Hinblick auf die Inhalierhilfen werden nicht gegeben. In der Ergebnisberichterstattung findet sich der Hinweis, dass die Ergebnisse in den Gruppen mit den verschiedenen Inhalierhilfen nicht differieren. Hinsichtlich der Verblindung findet sich allein die Angabe, dass es sich um eine „doppelblinde“ Studie handelt. Insbesondere findet sich auch keine Angabe darüber, wie das Placebodosieraerosol hergestellt wurde bzw. wer es zur Verfügung stellte. Die Fallzahlplanung wurde von der FDA im Hinblick auf Sicherheitsaspekte vorgenommen, die allerdings nicht genauer spezifiziert werden. Zudem wird für den primären Endpunkt im Nachhinein eine Powerberechnung angegeben. Es wurden zahlreiche sekundäre Endpunkte erhoben, die prädefiniert worden waren. Von den 332 eingeschlossenen Kindern schieden 36 (11 %) vorzeitig aus. Alle 332 gingen nach Angabe der Autoren in die Auswertung der Sicherheitsdaten ein. Hinsichtlich der Wirksamkeit wurden 324 Patienten in die Auswertung einbezogen.

Den Publikationen zur Studie **Guilbert 2006** kann entnommen werden, dass eine verdeckte stratifizierte Blockrandomisierung durchgeführt wurde, stratifiziert nach dem Alter der Kinder und den Zentren ($n = 5$). Hinsichtlich der Verblindung findet sich die Angabe, dass die Placebo-Aerosole ebenfalls vom pharmazeutischen Hersteller des Verumpräparates (Fluticasonpropionat) zur Verfügung gestellt wurden und nicht von den Verumpräparaten zu unterscheiden waren. In der Designpublikation [48] ist angegeben, dass zum Studienende alle Teilnehmer befragt wurden, in welcher Gruppe sie gewesen zu sein annahmen, um die Aufrechterhaltung der Verblindung zu überprüfen. Allerdings finden sich zum Ergebnis der Befragung keine Angaben. Um die Therapietreue zu verbessern, erhielten alle Eltern Schulungs- und Informationsmaterial. Zudem waren die Mitarbeiter der beteiligten Zentren angehalten, motivierend auf die beteiligten Eltern und Kinder einzuwirken. Überprüft wurde die Einnahmetreue mittels einer Zählvorrichtung am Dosieraerosol. Primärer Endpunkt der

Studie ist der Anteil episodischer Tage in der Beobachtungsphase im Gruppenvergleich. Zur Analyse der Daten wurde ein vom Protokoll abweichendes statistisches Verfahren eingesetzt, ohne dies zu begründen. Die Fallzahlplanung wurde für diesen Endpunkt durchgeführt. Von den in die Studie eingeschlossenen 285 Kindern schieden in der Verumgruppe 12 (n = 11 Interventionsphase / n = 1 Beobachtungsphase) und 17 Kinder in der Placebogruppe (n = 12 Interventionsphase / n = 5 Beobachtungsphase) aus. Es werden keine Abbruchgründe genannt. Angegeben ist, dass nach dem Intention-to-Treat-Prinzip ausgewertet wurde.

Leukotrienrezeptorantagonisten

Den Beschreibungen in der Publikation der Studie **Bisgaard 2005** kann entnommen werden, dass eine verdeckte Blockrandomisierung durchgeführt wurde. Über eine Stratifizierung nach Zentren finden sich keine Angaben. Die Studie ist doppelblind, die Kinder in der Placebogruppe erhielten eine identisch aussehende Placebokautablette. Die Einnahmetreue wurde durch Zählung überprüft. Primärer Endpunkt der Studie ist die Anzahl von Asthma-Exazerbationen, für diesen wurde eine Fallzahlplanung durchgeführt. Im Verlauf der Studie zeigte sich, dass die Exazerbationsraten, die der Fallzahlplanung zugrunde liegen, nicht erreicht wurden (verblindetes Komitee): Statt der ursprünglich geplanten 290 Kinder wurde die Zahl auf 550 erhöht. Inwieweit die Zwischenauswertung geplant war, kann der Publikation nicht zweifelsfrei entnommen werden. In der Auswertung kam ein „modifiziertes Intention-to-Treat-Prinzip“ zum Einsatz. (Es wurden nur Kinder berücksichtigt, die mindestens 1 Tag behandelt wurden und für die wenigstens für 1 Tag Eintragungen aus dem Symptomtagebuch vorlagen.) Von den in die Studie eingeschlossenen 549 Kindern schieden in der Verumgruppe 19 (n = 3 lost to follow-up) und in der Placebogruppe 30 (n = 2 lost to follow-up) vorzeitig aus. Nach Angaben der Autoren wurden für die Berechnung der Wirksamkeitskriterien 265 Kinder der Verumgruppe und 257 Kinder der Placebogruppe berücksichtigt, da für die anderen kein Symptomtagebuch vorlag oder keine Daten für die gesundheitsökonomische Analyse. In der Publikation wird an keiner anderen Stelle auf die gesundheitsökonomische Analyse Bezug genommen. In die Auswertung der Daten zu Sicherheitsendpunkten seien alle randomisierten Kinder einbezogen.

Den Beschreibungen in der Publikation der Studie **Knorr 2001** kann entnommen werden, dass die Kinder im Verhältnis 2:1 zu Montelukast oder Placebo randomisiert wurden. Angaben zur verdeckten Zuteilung fehlen. Die Studie ist doppelblind, die Kinder in der Placebogruppe erhielten eine identisch aussehende Placebokautablette. Primärer Endpunkt der Studie sind unerwünschte Ereignisse, für diesen wurde eine Fallzahlplanung durchgeführt. In der Auswertung wurde für Sicherheitsdaten nach dem „Intention-to-Treat-Prinzip“ verfahren, für alle anderen Endpunkte kam ein „modifiziertes Intention-to-Treat-Prinzip“ zum Einsatz. (Es wurden nur Kinder berücksichtigt, für die Baselinedaten und mindestens ein Messpunkt nach Randomisierung vorlagen.) Für den Endpunkt „nächtliche Asthmasymptome“ wurden nur 556 (davon 417 in der relevanten Alterssubgruppe) Kinder berücksichtigt, die in der Run-in-Phase an mindestens 2 Nächten pro Woche Asthmasymptome hatten. Von den in die

Studie eingeschlossenen 689 Kindern schieden in der Verumgruppe 45 (n = 7 lost to follow-up) und in der Placebogruppe 26 (n = 2 lost to follow-up) vorzeitig aus. In die Auswertung der Daten zu Sicherheitsendpunkten seien alle randomisierten Kinder einbezogen. Angaben zur relevanten Alterssubgruppe liegen jeweils nicht vor.

Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität

Intervention Studie (N) Studiendauer	randomisierte Gruppeneinteilung / Concealment adäquat	Verblindung Patienten / Behandler / Begutachter	Fallzahl- planung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt / Zahl der Abbrecher	ITT- Analyse adäquat	Anhalt für ergebnis- gesteuerte Bericht- erstattung / Dateninkonsistenz innerhalb der Publikationen	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	unklar ^a / unklar	ja / ja / ja	unklar ^b	ja / ja Gesamt 36 FL 88 µg 6 FL 44 µg 12 Placebo 18	ja	nein / nein	niedrig
ICS Guilbert 2006 N=285 2+1 J	ja / ja	ja ^c / ja / ja	adäquat	ja / nein Gesamt ^d 23 FL 11 Placebo 12	ja	ja ^e / nein	niedrig
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	ja / ja	ja / ja / ja	adäquat	ja / ja Gesamt 49 Montelukast 19 Placebo 30	ja	nein / nein	niedrig
LTRA Knorr 2001 N=689 12 W	ja / unklar	ja / ja / ja	adäquat	ja / ja Gesamt 71 Montelukast 45 Placebo 26	ja	nein / nein	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, N: Anzahl randomisierter Patienten, ITT: Intention-to-Treat, J: Jahre, W: Wochen, FL: Fluticasonpropionat

- a: keine Detailangaben; zusätzlich Randomisierung zu 1 von 2 Inhalationshilfen
- b: von der United States Food and Drug Administration (FDA) festgelegt
- c: laut Designpublikation mittels Befragung geprüft, in Publikation nicht berichtet
- d: in der Behandlungsphase
- e: vom Protokoll abweichende statistische Datenauswertung

5.2.2 Studien der Kategorie B

Die Kategorie B der eingeschlossenen Studien enthält eine Studie.

5.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Studie **Storr 1986** [33] ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit vernebelten Beclomethasons im Vergleich zur Placebogabe untersucht. In die Studie wurden 29 Kinder eingeschlossen. Die Kinder erhielten randomisiert eine Beclomethason- oder eine Kochsalzlösung über identische Vernebler. Die Dosis betrug 100 µg Beclomethason 3-mal täglich oder eine entsprechende Kochsalzvernebelung. Im Fall weiterbestehenden Giemens waren die Eltern angehalten, zusätzlich Salbutamol zu vernebeln. Die Studiendauer betrug 6 Monate. Eingeschlossen wurden Kinder, die schwere Symptome einer bronchialen Obstruktion aufwiesen, die medikamentös nicht ausreichend kontrolliert war. Die Zahl der Krankenhauseinweisungen in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn betrug mindestens 2, die Spanne liegt zwischen 4 und 14. Der überwiegende Teil der Kinder war mit oralem Kortikosteroid vorbehandelt, 16 der Kinder benutzten bereits Vernebler mit unterschiedlichen Substanzen. Die Studie begann mit einer 2-wöchigen Run-in-Phase, in der die Beclomethason- bzw. Placebogabe einsetzte. Jede vorher verabreichte Medikation wurde am Ende der Run-in-Phase abgesetzt. Weitere Angaben zur Run-in-Phase können der Publikation nicht entnommen werden, insbesondere sind keine Angaben zur Zahl der in dieser Phase bereits ausgeschiedenen Kinder enthalten. Als Komedikation war die Gabe von oralen Bronchodilatoren, Antibiotika und oralem Kortikosteroid erlaubt. Ein primärer Endpunkt ist nicht angegeben.

5.2.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Studien- und Berichtsqualität der Studie **Storr 1986** liegt deutlich unter derjenigen der in der Kategorie A berichteten Studien und erfüllt heutige Anforderungen nicht. Zur Randomisierung ist keine weitere Angabe enthalten, außer dass diese erfolgte. Ob eine verdeckte Zuteilung erfolgte, ist unklar. Die Verblindung wurde bei 7 Kindern (50 %) der Placebogruppe und 4 Kindern (25 %) der Verumgruppe gebrochen, da sich die Symptomatik verschlechterte. Die Kinder aus der Placebogruppe wechselten dann in die Beclomethason-Gruppe, die Kinder aus dieser Gruppe erhielten die Medikation weiter. Als Endpunkt für die Fallzahlberechnung wurde die Ansprechrate verwendet, die allerdings nicht berichtet wird. Das Verzerrungspotenzial muss als hoch eingeschätzt werden.

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.1 Studien der Kategorie A

Die Tabelle 17 enthält eine Übersicht über die in den Studien berichteten Endpunkte und ihre Zuordnung zu den im Berichtsplan prädefinierten patientenrelevanten Zielgrößen. Detailangaben zur Definition bzw. Operationalisierung des jeweiligen Studienendpunktes finden sich in den folgenden jeweiligen Abschnitten.

Für die Studie **Knorr 2001** werden ausschließlich die Daten der relevanten Alterssubgruppe berichtet.

Tabelle 17: Bewertete Studien – Endpunktübersicht^a

Zielgrößen ^b	ICS Wasserman 2006	ICS Guilbert 2006	LTRA Bisgaard 2005	LTRA Knorr 2001
1 Asthmadiagnose ab 6. Lebensjahr	-	-	-	-
2 Anzahl und Schwere der Symptome	24-h-Asthmascore (PEP) (*+), Änderung des Tages-/Nacht-Symptomscores (*+), Anteil symptomfreier Tage (*+), Anteil symptom- und SABA-freier Tage (*+)	episodenfreie Tage (*+)	Anteil symptomfreier Tage (*+), Symptomscore (*)	Änderung des Tages-/Nacht-Symptomscores (*+#), Anteil symptomfreier Tage (*+#), Anteil Tage mit Tages-Asthmasymptomen (+#)
3 Verbrauch inhalativer SABA	Salbutamol-Verbrauch (*+)	Bedarf an Komedikation (*+)	SABA-Verbrauch (* ^c)	Anteil Tage mit SABA-Bedarf (*+#)
4 Exazerbationen	Anteil Patienten ohne Exazerbation (*+), Zeit bis zur Exazerbation (*+)	Exazerbationen (*+)	Anzahl der Exazerbationen (PEP) (*+), Zeit bis zur ersten Exazerbation (*+), Dauer der Exazerbation (*+), Schwere der Exazerbation (*+), Anteil Patienten mit Exazerbationen (*+)	Anteil Patienten mit mind. 1 Exazerbation (*+#)
5 Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen	-	ungeplante Arztbesuche (*+), Krankenhausaufenthalte (*+)	asthmabezogener Ressourcenverbrauch ^f (*+)	ungeplante Arztbesuche (*), Krankenhausaufenthalte (*)
6 unerwünschte Ereignisse	Wachstumsgeschwindigkeit (*+), Urinkortisol (*+), Pilzbefall (*), Pilzkultur (*+), Abbruch wegen UE (*+)	Größe (*+), schwerwiegende UE (*+)	medikationsbezogene UE (*+), Labor-UE (*+)	UE (PEP) (*+), Abbruch wegen UE (*+), Größe (*), Labor-UE (*+)
7 Aktivitäten des täglichen Lebens	-	-	Anteil der Kinder mit Ausfalltagen im Kindergarten (+)	-

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Endpunktübersicht^a

Zielgrößen ^b	ICS Wasserman 2006	ICS Guilbert 2006	LTRA Bisgaard 2005	LTRA Knorr 2001
8 gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	Lebensqualität des Kindes (*)	-	-
9 Letalität / Mortalität	-	Todesfälle (*+)	-	-
10 Auswirkungen auf die Eltern	-	-	Anteil Kinder mit beeinträchtigten Eltern (+)	asthmaspezifische Lebensqualität der Eltern (*+)
sonstige^d	PEF (falls möglich) (*+), Plasma-Fluticasonpropionatspiegel (*+), Tage unter Studienmedikation (+)	episodenfreie Tage im Beobachtungsjahr (PEP) (*+), Anteil Eosinophiler im Blut (*+), IgE (*+), Hauttest (*+), Lungenfunktionsmessung ^c (*+), Spirometrie mit Broncholyse (*), eNO-Messung (*), genetische Untersuchung(*), ≥2 Monate open-label ICS (+), erfolgreiche Verblindung (*), Therapie-treue (+), Zeit bis zur 1. Behandlung mit systemischem Kortison (+), Zeit bis zur 2. Behandlung mit systemischem Kortison (+)	Anzahl Behandlungszyklen mit oralem Kortison (*+), Anzahl Behandlungszyklen mit inhalativem Kortison (*+), Anteil Eosinophiler im Blut (*+),	Anteil Eosinophiler im Blut (*+), Anteil Patienten mit oralem Kortisonbedarf (*+#), Globaleindruck Arzt (*+#), Globaleindruck Eltern (*+#), Anteil Abbrecher wegen Asthma (*+), Beginn der Wirksamkeit (*+)
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SABA: kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika, PEF: Peak Flow, eNO: ausgeatmetes Stickstoffmonoxid, UE: unerwünschtes Ereignis, (*): prädefiniert, (+): berichtet, (#): Daten für Alterssubgruppe, PEP: primärer Endpunkt, -: kein Endpunkt definiert und berichtet				
a: Die genauen Endpunktdefinitionen bzw. -operationalisierungen sind bei der Ergebnisdarstellung des jeweiligen Endpunktes zu finden.				
b: Nummerierung nach Tabelle 5 in 4.1.4				
c: laut Fragebogen implizit erhoben, nicht explizit prädefiniert, nicht dargestellt				
d: Auflistung sämtlicher prädefiniertes und / oder berichteter Endpunkte, die keiner Zielgröße zugeordnet wurden				
e: Impuls-Oszillometrie bei 5 Hz				
f: nicht näher definiert, berichtet wurde Anteil Patienten mit mindestens 1 ungeplanten Arztbesuch oder Krankenhausaufenthalt				

5.3.1.1 Asthmadiagnose ab dem 6. Lebensjahr

Wie unter 1.4 erläutert, wird für die Einschreibung in das DMP Asthma [1] eine sichere Diagnosestellung, für die bestimmte technische Untersuchungen (siehe DMP Asthma, Abschnitt 1.2.2) vorgeschrieben sind, zu Beginn des 6. Lebensjahres gefordert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Inhalative Kortikosteroide

In der Studie **Wasserman 2006** ist die Veränderung der Werte der morgendlichen Peak-Flow-Messung einer der prädefinierten sekundären Endpunkte. Die Untersuchung konnte nur bei 25 % der Kinder durchgeführt werden, die anderen waren aufgrund ihres Alters zur technischen Durchführung nicht in der Lage. Am Ende der Intervention waren die Werte in den beiden Fluticasonpropionatgruppen deutlicher gebessert worden als in der Placebogruppe. Statistische Auswertungen erfolgten aufgrund der geringen Patientenzahl nicht. Eine Aussage zur sicheren Diagnosestellung Asthma kann aufgrund dieser Ergebnisse nicht getroffen werden. Schon aufgrund des Alters der eingeschlossenen Kinder (mittleres Alter: 3 Jahre) und der Laufzeit der Studie (12 Wochen) kann zur sicheren Diagnosestellung Asthma bei Erreichen des 6. Lebensjahres keine Aussage getroffen werden.

In der Studie **Guilbert 2006** war geplant, am Ende der Interventionszeit und am Ende der Beobachtungszeit eine Spirometrie durchzuführen. Diese war nur bei 56 % der Patienten so durchführbar, dass verwertbare Messwerte resultierten; die Ergebnisse werden in der Publikation nicht dargelegt. Bei allen Kindern wurde eine Impuls-Oszillometrie durchgeführt. Die Aussagekraft der Impuls-Oszillometrie-Messung im Hinblick auf die Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ ist bei Kindern dieser Altersgruppe nicht eindeutig [51,52]. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden nach der 2-jährigen Interventionsphase nicht. Auch nach der sich anschließenden 1-jährigen Beobachtungsphase bestanden keinerlei Unterschiede zwischen den Gruppen. Zwar hatten am Ende der Beobachtungsphase die Kinder im Mittel das 6. Lebensjahr erreicht, aber dennoch kann zur sicheren Diagnosestellung Asthma bei Erreichen des 6. Lebensjahres keine Aussage getroffen werden, da diese nicht nach DMP-Kriterien durchgeführt wurde.

Leukotrienrezeptorantagonisten

In den Studien **Bisgaard 2005** und **Knorr 2001** wurden keine technischen Untersuchungen mit dem Ziel der Diagnosestellung eines Asthma bronchiale durchgeführt. Zur sicheren Diagnosestellung Asthma bei Erreichen des 6. Lebensjahres kann keine Aussage getroffen werden.

Tabelle 18: Zielgröße 1 – Asthmadiagnose ab dem 6. Lebensjahr

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	nicht berichtet	-
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	nicht berichtet	-
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	nicht berichtet	-
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	nicht berichtet	-
(#): Daten für relevante Alterssubgruppe ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, N: Anzahl randomisierter Patienten, J: Jahre, W: Wochen		

5.3.1.2 Anzahl und Schwere der Symptome

Das Zielkriterium „Anzahl und Schwere der Symptome einer bronchialen Obstruktion“ wird in den Studien unterschiedlich operationalisiert; in allen Studien werden verschiedene Symptomscores verwendet. Die Symptome wurden durch die Eltern der Kinder erfasst. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19 dargestellt.

In der Studie **Wasserman 2006** wurde ein nicht validierter 24-Stunden-Asthmasymptomscore verwendet. In der Studie **Guilbert 2006** wurde ebenfalls ein nicht validierter Score verwendet. Der in den Studien **Bisgaard 2005** und **Knorr 2001** übereinstimmend verwendete Symptomscore ist validiert [53].

Für das Symptom „Giemen“ gibt es Hinweise, dass die Wahrnehmung durch die Eltern sehr variabel und wenig zuverlässig ist [54]. Sowohl für die interne Validität der Studie als auch für die Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist daher eine Schulung der Eltern im

Hinblick auf eine validierte Form der Erfassung wichtig. Eine entsprechende Angabe findet sich allein in der Studie **Guilbert 2005**. Die Eltern wurden anfänglich geschult, die Symptomerfassung wurde mittels Tagebuch durchgeführt und die Ergebnisse wurden durch geschultes Personal 14-tägig jeweils retrospektiv erfragt. Diese Art der Erfassung ist in der Literatur beschrieben [55]. Die anderen Studien machen hierzu keine Angaben.

Inhalative Kortikosteroide

Primärer Endpunkt in der Studie **Wasserman 2006** ist ein 24-Stunden-Asthmasymptomscore, der mittels eines von den Eltern geführten Tagebuches erhoben wurde. Angaben hinsichtlich einer Validierung des Scores können der Publikation nicht entnommen werden. Geprüft wurde hinsichtlich des Unterschiedes zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende nach 12 Wochen. Der Symptomscore besserte sich in allen 3 Gruppen, ein signifikanter Unterschied ergibt sich für den Vergleich zwischen der Fluticasonpropionatgruppe mit 88 µg BID und der Placebogruppe. Als weitere Endpunkte sind der Anteil asthmafrier Tage, definiert als Tage mit einem Asthmasymptomscore von 0, sowie die Anzahl asthmafrier Tage ohne Gabe kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika angegeben.

Die Studie **Guilbert 2006** berichtet über den Prozentsatz episodenfrier Tage bei Studienbeginn und im Studienverlauf als einen der prädefinierten sekundären Endpunkte. Episodenfrie Tage sind definiert als Tage (vermutlich 24 Stunden, aber keine exakte Angabe), an denen keine „asthmaähnlichen Symptome“ vorliegen, sowie keine zusätzliche antiasthmatische Therapie (einschließlich SABA vor Anstrengung) und keine ungeplanten Arztbesuche erforderlich sind. Die Eltern erhoben die Symptome und dokumentierten diese in Tagebüchern. Diese wurden durch das Studienzentrum 14-tägig telefonisch abgefragt. Die absolute Risikodifferenz am Ende der 2-jährigen Interventionszeit beträgt 4,8 % (FL 93,2 % [91,1 %; 94,9 %]; Plc 88,4 % [84,9 %; 91,2 %]) zugunsten der Fluticasonpropionatgruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist statistisch signifikant.

Es handelt sich nicht um das primäre Zielkriterium; dieses ist definiert als der Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe am Ende der 3-jährigen Studiendauer. Hier besteht zwischen den Gruppen kein Unterschied, die Werte sind in beiden Gruppen geringfügig niedriger (86,8 % in der Fluticasonpropionatgruppe versus 85,9 % in der Placebogruppe) als am Ende der ersten 2 Jahre.

Leukotrienrezeptorantagonisten

In der Studie **Bisgaard 2005** wird der Anteil asthmafrier Tage berichtet. Der Wert des „least square mean difference“ beträgt 3,48 % zugunsten der Montelukast-Gruppe, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Erhebung und die Dokumentation der Symptome erfolgten durch die Eltern. Verwendet wurde ein validiertes Symptomtagebuch. Eine Angabe über die Frequenz der Kontaktaufnahme zwischen dem Studienzentrum und den Eltern ist der Publikation nicht zu entnehmen.

In der Subgruppenanalyse zu **Knorr 2001** wird bezüglich der Endpunkte „Tagessymptomscore“ und „Nachtsymptomscore“ eine Heterogenität der Ergebnisse in der I^2 -Statistik zwischen den Alterssubgruppen gesehen: Bei beiden Endpunkten wird in der Subgruppe ≥ 5 Jahre kein signifikanter Effekt von Montelukast gesehen im Gegensatz zur Subgruppe < 5 Jahre, für die ein signifikanter Effekt nachgewiesen wird. Die übrigen Endpunkte Anteil symptomfreier Tage und Tage mit Tages-Asthmasymptomen sind in der I^2 -Statistik homogen. Tages- und Nachtsymptomscore besserten sich unter Montelukast und unter Placebo. Die absolute Differenz beträgt 0,18 bzw. 0,19 Punkte auf einer Skala von 0 bis 5 (Tag) bzw. 0 bis 4 (Nacht), die „least square mean difference“ beträgt $-0,18$ und ist statistisch signifikant. Unter Montelukast wird der Anteil symptomfreier Tage gegenüber Placebo statistisch signifikant um 9,1 % erhöht, der Anteil der Tage mit Tages-Asthmasymptomen statistisch signifikant um 6,9 % gemindert. Die Erhebung und die Dokumentation der Symptome erfolgten durch die Eltern. Verwendet wurde ein validiertes Symptomtagebuch. Eine Angabe über die Frequenz der Kontaktaufnahme zwischen dem Studienzentrum und den Eltern ist der Publikation nicht zu entnehmen. Nachtsymptomscores wurden nur bei Kindern ausgewertet, die mindestens 2 Nächte mit Symptomen in der Placebo-Run-in-Phase hatten.

Tabelle 19: Zielgröße 2 – Anzahl und Schwere der Symptome

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis				
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	24-h-Asthma-Symptomscore ^{a, b} (*)	Gruppe	Studienbeginn^c (SE)	Änderung^d (SE)	GU	
		FL 88 µg	1,2 (0,1)	-0,7 (0,1)	p≤0,05	
		FL 44 µg	1,1 (0,1)	-0,5 (0,1)	n.s.	
		Plc	1,2 (0,1)	-0,5 (0,1)		
			Studienbeginn	Änderung^f	GU	
		Anteil asthmafreier Tage ^e	FL 88 µg	7,0 %	47 %	p≤0,02
			FL 44 µg	10,6 %	38 %	n.s.
			Plc	10,2 %	33 %	
			Studienbeginn	Änderung^f	GU	
		Anteil asthmafreier Tage ohne SABA-Bedarf	FL 88 µg	5,7 %	48 %	p≤0,02
			FL 44 µg	9,1 %	41 %	n.s.
			Plc	8,1 %	35 %	
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	Anteil episodenfrier Tage ^e	Anteil [95 %-KI]				
		FL	93,2 % [91,1 %; 94,9 %]			
		Plc	88,4 % [84,9 %; 91,2 %]			
		Gruppenunterschied ^h : p=0,006				
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	Anteil asthmafreier Tage ⁱ	Gruppe	Mittel			
		ML	75,8 %			
		Plc	72,7 %			
		Gruppenunterschied ⁱ : 3,48 % [-0,13;7,08], p=0,059				

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Zielgröße 2 – Anzahl und Schwere der Symptome

LTRA		Gruppe (N)	Studienbeginn^l	Änderung^j
Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	Tagessymptomscore ^m	ML (347)	0,99	-0,38
		Plc (169)	0,92	-0,23
		Gruppenunterschied ^j : -0,18 [-0,28; -0,09]		
		Gruppe (N)	Studienbeginn^l	Änderung^j
	Nachtsymptomscore ⁿ	ML (278)	1,19	-0,47
		Plc (139)	1,20	-0,33
		Gruppenunterschied ^j : -0,19 [-0,30; -0,08]		
		Gruppe (N)	Mittel	
	Anteil symptomfreier Tage ^k	ML (348)	34,5 %	
		Plc (169)	26,9 %	
		Gruppenunterschied ^j : 9,07 % [4,13; 14,00]		
		Gruppe (N)	Mittel	
	Anteil Tage mit Tages- Asthmasymptomen	ML (347)	59,1 %	
		Plc (169)	64,9 %	
		Gruppenunterschied ^j : -6,94 % [-12,02; -1,85]		
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, FL: Fluticasonpropionat, Plc: Placebo, N: Anzahl randomisierter Patienten, KI: Konfidenzintervall, J: Jahre, W: Wochen, IQR: Interquartalsbereich, SE: Standardfehler, n.s.: nicht signifikant, (*): primärer Endpunkt, GU: Gruppenunterschied, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe, ML: Montelukast				
a: Symptomtagebuch mit 3 Fragen (Giemen, Husten, Luftnot) auf einer 4-Punkt-Skala				
b: wobei der primäre Endpunkt nicht zweifelsfrei definiert ist; vermutlich der Vergleich beider Dosisstufen gemeinsam gegen Placebo				
c: Mittelwert der 7 Tage vor Randomisierung				
d: Änderung zwischen Studienbeginn und Studienende (Mittelwert der 14 Tage vor Studienende), adjustiert				
e: 24-Stunden-Symptomscore = 0				
f: aus Grafik „Figure 3“ abgetragen; „least square mean difference“ der multifaktoriellen Regression				
g: am Ende der 2-jährigen Behandlungsperiode, definiert als keine Asthmasymptome, keine ungeplanten Arztbesuche wegen Atemwegsbeschwerden, keine zusätzliche Asthamedikation einschließlich Salbutamol; in Publikation als Anteil definiert, in Designpublikation [48] als Anzahl definiert				
h: am Ende der 2-jährigen Interventionszeit				
i: keine Tages- oder Nachtsymptome [53], kein Beta-Agonisten-Gebrauch, kein Kortisongebrauch, kein asthmabezogener Ressourcenverbrauch				
j: „least square mean difference“ der multifaktoriellen Regression				
k: keine Tages- oder Nachtsymptome [53], kein Beta-Agonisten-Gebrauch, kein Asthmaanfall (kein oraler Kortisonbedarf, keine ungeplante Behandlung)				
l: Mittelwert der Placebo-Run-in-Phase				
m: nach [53]				
n: nach [53], nur bei Kindern mit mind. 2 Nächten mit Symptomen in der Placebo-Run-in-Phase				

5.3.1.3 Verbrauch inhalativer kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika

In 3 der 4 Studien wird über den Verbrauch kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika berichtet. In keiner der Studien handelt es sich um den primären Endpunkt. Die Operationalisierung und die gewählten Bezugsgrößen differieren zwischen den Studien erheblich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt.

Inhalative Kortikosteroide

In der Studie **Wasserman 2006** lag der Verbrauch von Beta-2-Sympathomimetika zu Beginn bei 1,1 bis 1,3 Sprühstößen pro 24 Stunden. Im Verlauf der Studie nahm der Bedarf in allen 3 Gruppen ab, die Abnahme unterscheidet sich signifikant zwischen der Gruppe mit Fluticasonpropionat 88 µg BID und der Placebogruppe. Zwischen Fluticasonpropionat 44 µg BID und Placebo bestand kein signifikanter Unterschied.

In der Studie **Guilbert 2006** war am Ende der Interventionszeit ein Unterschied von absolut 3,6 % hinsichtlich der mittleren Anzahl der Tage mit SABA-Gebrauch pro Jahr (14,4 % Fluticasonpropionatgruppe versus 18,0 % Placebogruppe) zu erkennen. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant. Am Ende der Beobachtungsdauer unterschieden sich die beiden Gruppen nicht (18 % Fluticasonpropionatgruppe versus 18 % Placebogruppe).

Leukotrienrezeptorantagonisten

In der Studie **Bisgaard 2005** wird der Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika zu Studienbeginn als absolute Zahl erforderlicher Sprühstöße in 14 Tagen dargestellt. Angaben zum Verbrauch während der Studie werden nicht berichtet, obwohl er vermutlich erfasst wurde, da er Teil der Definition des primären Endpunktes ist.

In der Studie **Knorr 2001** werden die Tage mit SABA-Verbrauch berichtet, da unterschiedliche Darreichungsformen kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika zulässig waren. Unter Montelukast sinkt der Anteil der Tage mit SABA-Bedarf statistisch signifikant gegenüber Placebo.

Tabelle 20: Zielgröße 3 – Verbrauch inhalativer SABA

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis			
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	SABA-Verbrauch ^a	Gruppe	Studienbeginn	Änderung^b	GU
			(SE)	(SE)	
		FL 88 µg	1,3 (0,1)	-0,8 (0,1)	p = 0,02
		FL 44 µg	1,1 (0,1)	-0,8 (0,1)	n.s.
		Plc	1,2 (0,1)	-0,6 (0,1)	
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	SABA-Verbrauch ^c : mittlere Anzahl an Tagen mit SABA- Verbrauch / Jahr	Gruppe	Mittel [95 %-KI]		
		FL	14,4	[10,8; 18,0]	
		Plc	18,0	[14,4; 21,6]	
		Gruppenunterschied:		p = 0,07	
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	SABA-Verbrauch	erfasst, nicht als Zielgröße definiert, nicht berichtet			
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	Anteil Tage mit SABA-Bedarf	Gruppe (N)	Mittel		
		ML (349)	49,13 %		
		Plc (170)	55,25 %		
		Gruppenunterschied ^b :		-7,75 % [-12,15; -3,35]	
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, FL: Fluticasonpropionat, Plc: Placebo, N: Anzahl randomisierter Patienten, KI: Konfidenzintervall, J: Jahre, W: Wochen, n.s.: nicht signifikant, GU: Gruppenunterschied, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe, ML: Montelukast					
a: innerhalb von 24 Stunden verabreichte Salbutamol-Sprühstöße oder Fertiginhalate					
b: „least square mean difference“ der multifaktoriellen Regression					
c: am Ende der 2-jährigen Behandlungsperiode					

5.3.1.4 Exazerbationen (mit und ohne Notfallbehandlung)

In den 4 Studien wird „Exazerbation“ verschieden definiert bzw. operationalisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 dargestellt.

Inhalative Kortikosteroide

In der Studie **Wasserman 2006** bezeichnet Exazerbation eine bronchiale Symptomatik, die mit der alleinigen Zusatzgabe von SABA nicht beherrscht werden kann und weiterer Medikation bedarf. Das Auftreten einer Exazerbation ist in der Studie gleichbedeutend mit

Therapieversagen und stellt damit auch das Erreichen eines Endpunktes dar. Der Anteil der Patienten ohne Exazerbation ist in den beiden Fluticasonpropionatgruppen annähernd gleich (87 % bzw. 86 %) und um 10 % (absolut) höher als in der Placebogruppe (76 %). Der Unterschied zwischen der Gruppe mit dem höherdosierten Fluticasonpropionat und der Placebogruppe ist statistisch signifikant.

In der Studie **Guilbert 2006** wird die Operationalisierung der Zielgröße Exazerbation nicht näher beschrieben. Berichtet wird über die Untergruppe der Kinder, bei denen 1 Exazerbation auftritt, die die Gabe eines systemischen Kortikosteroids erforderlich macht. Am Ende der 2-jährigen Therapie unterschieden sich die Gruppen deutlich: Die Zahl pro 100 Patientennjahre liegt bei 57,4 in der Fluticasonpropionatgruppe und bei 89,4 in der Placebogruppe. Am Ende der Nachbeobachtungszeit besteht zwischen den Gruppen nahezu kein Unterschied: 85,5 in der Fluticasonpropionatgruppe versus 82,5 in der Placebogruppe.

Leukotrienrezeptorantagonisten

In der Studie **Bisgaard 2005** wird Exazerbation definiert als Episode mit Symptomen an 3 konsekutiven Tagen (Tagessymptomscore $\geq 1,0$), mindestens 2 SABA-Gaben täglich oder Kortisonbedarf für mindestens 1 Tag oder Hospitalisierung wegen Asthma. Angegeben ist als der prädefinierte primäre Endpunkt die Exazerbationsrate pro Jahr. Diese ist in der Montelukastgruppe geringer als in der Placebogruppe (1,6 versus 2,3): Die relative Reduktion durch Montelukast im Vergleich zu Placebo beträgt 31,9 % und ist statistisch signifikant. Weiterhin wird der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zur ersten Exazerbation“ berichtet: Der Median der Werte unterscheidet sich zwischen den Gruppen deutlich (206 Tage bei Montelukast versus 147 Tage bei Placebo). Der Unterschied ist statistisch signifikant. Die durchschnittliche Dauer und Schwere der Exazerbation werden als gleich angegeben.

In der Studie **Knorr 2001** wird Exazerbation definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik mit oralem Kortisonbedarf oder ungeplanter Arztbesuch, Notfallbehandlung oder Krankenhausbehandlung. Die Reduktion unter Montelukast ist in der Alterssubgruppe statistisch nicht signifikant.

Tabelle 21: Zielgröße 4 – Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis			
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	Anteil an Patienten ohne Exazerbation ^a	Gruppe	Anteil	Gruppenunterschied	
		FL 88 µg	87 %	p=0,04	
		FL 44 µg	86 %	p=0,08	
		Plc	76 %		
	Zeit bis zur ersten Exazerbation	(Ergebnisse nur grafisch [Kaplan-Meier-Kurve] berichtet)			
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	Exazerbationen mit Bedarf an systemischem Kortison ^b (n / 100 Patientenjahre)	Gruppe	Rate	[95 %-KI]	
		FL	57,4	[49,0; 67,3]	
		Plc	89,4	[78,3; 102,2]	
		Gruppenunterschied: p<0,001			
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	Exazerbationsrate ^c (*): (n/J) [95 %-KI]	Gruppe	Rate	[95 %-KI]	
		ML	1,60	[1,35;1,88]	
		Plc	2,34	[1,97;2,79]	
				RR [95 %-KI]	RRR
				Gruppenunterschied: 0,68 [0,56;0,83]	31,9 %
				p-Wert	p≤0,001
	Zeit bis zur ersten Exazerbation (Tage)	Gruppe	Median		
		ML	206		
		Plc	147		
		Gruppenunterschied: p=0,024			
	Dauer der Exazerbation	in beiden Gruppen ähnlich (keine Angaben zur statistischen Signifikanz)			
	Schweregrad der Exazerbation	in beiden Gruppen ähnlich (keine Angaben zur statistischen Signifikanz)			
	Anteil Patienten mit Exazerbation	Ergebnisse nur grafisch (Kaplan-Meier-Kurve) berichtet			

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Zielgröße 4 – Exazerbationen mit und ohne Notfallbehandlung

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis	
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	Anteil Patienten mit mindestens einer Exazerbation ^d	Gruppe (N) ML (349) Plc (170) Gruppenunterschied: p=0,18	Mittel 26,93 % 32,94 %
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, ML: Montelukast, FL: Fluticasonpropionat, Plc: Placebo, N: Anzahl randomisierter Patienten, KI: Konfidenzintervall, J: Jahre, W: Wochen, (*): primärer Endpunkt, RR: relatives Risiko, RRR: relative Risikoreduktion, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe			
a: Symptomatik, die mit SABA nicht beherrscht wird und zusätzlicher Medikationsbedarf; als Abbruchgrund definiert b: am Ende der 2-jährigen Behandlungsperiode c: Episode einer Exazerbation definiert als 3 konsekutive Tage mit Symptomen (Tagessymptomscore $\geq 1,0$) und mindestens 2 SABA-Gaben täglich oder Kortisonbedarf für mindestens 1 Tag oder Hospitalisierung wegen Asthma d: Exazerbation definiert als Verschlechterung der Asthmasymptomatik mit oralem Kortisonbedarf oder ungeplanter Arztbesuch, Notfallbehandlung oder Krankenhausbehandlung			

5.3.1.5 Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen

Nur für 2 der Studien liegen Angaben zur Notwendigkeit stationärer Aufenthalte und ungeplanter Arztbesuche vor. Die gewählten Bezugsgrößen differieren zwischen den Studien. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt.

Inhalative Kortikosteroide

In der Studie **Wasserman 2006** wird über diesen Endpunkt nicht berichtet.

In der Studie **Guilbert 2006** werden die Anzahl ungeplanter Arztbesuche und die Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund obstruktiver Symptomatik dargelegt. Die Zahl ungeplanter Arztbesuche (n/100 Patientejahre) war während der Interventionsphase in der Fluticasonpropionatgruppe geringfügig niedriger als in der Placebogruppe (FL 79,0 [67,7; 90,7]; Plc 83,9 [73,3; 96,1]). Der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Zahl der stationären Aufenthalte (n / 100 Patientejahre) war in beiden Gruppen niedrig (FL 1,05 [0,34; 3,25]; Plc 1,76 [0,76; 4,23]). Der Gruppenunterschied ist statistisch nicht signifikant.

Am Ende der 1-jährigen Beobachtungsphase nach Intervention war die Zahl der ungeplanten Arztbesuche (n / 100 Patientejahre) in der Fluticasonpropionatgruppe höher als in der Placebogruppe (FL 108,1; Plc 88,0). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Zahl der stationären Aufnahmen (n / 100 Patientejahre) ist unter Fluticasonpropionat in der

Behandlungs- wie in der Beobachtungsphase beiden Phasen – statistisch nicht signifikant – geringer (Beobachtungsphase: FL 0,76; Plc 1,54).

Leukotrienrezeptorantagonisten

In der Studie **Bisgaard 2005** werden der Anteil der Patienten, die aufgrund obstruktiver Symptomatik ungeplant einen Arzt aufsuchen mussten, und der Anteil der Patienten, die aus diesem Grund stationär behandelt werden mussten, berichtet. Für beide Endpunkte besteht ein geringer Vorteil zugunsten der mit Montelukast behandelten Kinder. Allerdings sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant.

In der Studie **Knorr 2001** wurden ungeplante Behandlungen erfasst, jedoch nicht berichtet.

Tabelle 22: Zielgröße 5 – Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis		
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	nicht berichtet	-		
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	ungeplante Arztbesuche ^a (n/100 Patientenjahre)	Gruppe	n	[95 %-KI]
		FL	79,0	[67,7; 90,7]
		Plc	83,9	[73,3; 96,1]
		Gruppenunterschied p=0,51		
	Krankenhausaufenthalte ^a (n/100 Patientenjahre)	FL	1,05	[0,34; 3,25]
		Plc	1,76	[0,76; 4,23]
		Gruppenunterschied p=0,47		
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	Anteil Patienten mit ≥ 1 ungeplantem Arztbesuch	Gruppe	Anteil	
		ML	37,0 %	
		Plc	42,4 %	
		Gruppenunterschied: n. g.		
	Anteil Patienten mit Krankenhausaufenthalt	ML	4,2 %	
		Plc	5,8 %	
		Gruppenunterschied: n. g.		
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	nicht berichtet	-		
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, ML: Montelukast, FL: Fluticasonpropionat, Plc: Placebo, N: Anzahl randomisierter Patienten, KI: Konfidenzintervall, J: Jahre, W: Wochen, n. g.: nicht genannt, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe				
a: am Ende der 2-jährigen Behandlungsperiode				

5.3.1.6 Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse

Alle 4 Studien berichten über unerwünschte Ereignisse, die Qualität und Präzision der Berichterstattung unterscheidet sich deutlich zwischen den Studien. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

Inhalative Kortikosteroide

In beiden Studien zu inhalativen Kortikosteroiden wird über Einflüsse auf das Längenwachstum der eingeschlossenen Kinder berichtet.

In der Studie **Wasserman 2006** wurde die mittlere Länge zu Beginn der Studie angegeben, im weiteren Verlauf die Wachstumsgeschwindigkeit im Gruppenvergleich. Es wird allein das Konfidenzintervall berichtet, ein Punktschätzer wird nicht angegeben: Es konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Zusätzlich wird über die nächtliche Urinkortisolausscheidung berichtet. In den beiden Fluticasonpropionatgruppen kommt es zu einer Abnahme (um 0,3 µg bzw. um 0,1 µg); in der Placebogruppe besteht keine Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

Die Rate mikrobiell nachgewiesener Pilzinfektionen im Mund- und Rachenbereich ist unter Fluticasonpropionat höher als unter Placebo, sie beträgt unter der höheren Fluticasonpropionatdosis 5 % und unter Placebo 2 %. Auch die Rate als unerwünschte Wirkung berichteter Pilzinfektionen im Mund- und Nasenbereich ist unter Fluticasonpropionat höher als unter Placebo. Der Publikation ist eine eindeutige Definition einer Pilzinfektion nicht zu entnehmen. Zu vermuten ist, dass bei allen Kindern regelmäßig Abstriche für Pilzkulturen entnommen wurden und darüber hinaus regelmäßig eine klinische Untersuchung im Hinblick auf Pilzinfektionen im Nasen-Rachen-Raum erfolgte. Die Rate kulturell nachgewiesener Infektionen war höher.

In der Studie **Guilbert 2006** sind Angaben zum absoluten Längenwachstum enthalten. Die Längenzunahme unterscheidet sich zwischen den Gruppen und beträgt am Ende der 2-jährigen Interventionsphase 1,1 cm (FL +12,6 cm; Plc +13,7 cm). Der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die absolute Größe unterscheidet sich zwischen den Gruppen um 0,9 cm. Der Unterschied ist nach Aussage der Autoren auf eine Reduzierung der Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr der Therapie zurückzuführen. Am Ende der Beobachtungsphase besteht immer noch eine geringere Zunahme des Längenwachstums in der Interventionsgruppe verglichen mit der Placebogruppe, der Unterschied beträgt 0,7 cm. Weitere Angaben über unerwünschte Effekte weist die Studie nicht aus.

Leukotrienrezeptorantagonisten

In der Studie **Bisgaard 2005** finden sich keine Angaben zu einer Verringerung des Längenwachstums. Es wird die Gesamtzahl medikamentenbezogener unerwünschter Wirkungen berichtet und die Anzahl unerwünschter Effekte, die zu einem Studienabbruch führten: Letztere traten allein in der Placebogruppe auf. Als schwere unerwünschte Wirkung wird bei Montelukast das Auftreten einer Vaskulitis (wie beim Churg-Strauss-Syndrom) diskutiert. In der Studie wurde zwar die Zahl der Eosinophilen ermittelt, aber immer im Zusammenhang mit Exazerbationen, um deren potenziell allergischen Hintergrund beurteilen

zu können. Hinweise auf Depressionen bis hin zu erhöhter Suizidalität im Zusammenhang mit Montelukast sind bei Kindern dieser Altersgruppe schwer zu ermitteln. Stimmungsschwankungen führten in der Placebogruppe bei einem Kind zum vorzeitigen Studienabbruch, dagegen bei keinem Kind in der Montelukastgruppe.

Die Studie **Knorr 2001** wurde primär auf die Erfassung unerwünschter Ereignisse angelegt. Diesbezügliche Daten für die relevante Alterssubgruppe wurden nicht zur Verfügung gestellt.

Tabelle 23: Zielgröße 6 – Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis			
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	Studienabbruch wegen UE	Gruppe	n		
		FL 88 µg	0		
		FL 44 µg	0		
		Plc	3		
	Candidiasis gesamt ^a			n	
		FL 88 µg	7		
		FL 44 µg	3		
		Plc	2		
	Candidiasis, kulturell bestätigt (%)		oropharyngeal		nasal
		FL 88 µg	14		< 1
FL 44 µg		8		2	
	Plc	13		3	
Wachstumsgeschwindigkeit (mm/12W) ^b		[95 %-KI Gruppenunterschied vs. Placebo]			
	FL 88 µg	n.g.	[-3,47; 3,24] p = 0,95		
	FL 44 µg	n.g.	[-2,75; 3,86] p = 0,74		
nächtliche Urinkortisolausscheidung (µg)		Gruppe	Studienbeginn	Änderung ^c	
		FL 88 µg	1,2	-0,3	
		FL 44 µg	1,3	-0,1	
	Plc	1,3		0,0	

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Zielgröße 6 – Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis		
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	Größenwachstum (cm) ^d	Gruppe	Studienbeginn	Änderung
			(SE)	(SE)
		FL	94,9 (6,1)	+ 12,6 (1,9)
		Plc	94,7 (5,4)	+ 13,7 (1,9)
		Gruppenunterschied	1,1	p < 0,001
	schwerwiegende UE	Gruppenunterschied nicht signifikant		
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	medikationsbezogene ^e UE	Gruppe	Anzahl (%)	
		ML	14 (5,0 %)	
		Plc	11 (4,1 %)	
	medikationsbezogene UE mit Abbruch ^f	ML	0	
		Plc	3	
	schwere Labor-UE	ML	0	
		Plc	0	
	Labor-UE mit Abbruch	ML	0	
Plc		0		
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	Abbruch wegen UE	nicht für Alterssubgruppe berichtet		
	Labor-UE	nicht für Alterssubgruppe berichtet		
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, FL: Fluticasonpropionat, Plc: Placebo, N: Anzahl randomisierter Patienten, KI: Konfidenzintervall, J: Jahre, W: Wochen, UE: unerwünschtes Ereignis, n. g.: nicht genannt, ML: Montelukast, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe				
a: gesamt (oral, nasal und unspezifizierte Lokalisation)				
b: kein Punktschätzer genannt und der Abbildung nicht zu entnehmen				
c: Gruppenunterschied „vernachlässigbar“				
d: am Ende der 2-jährigen Behandlungsperiode				
e: „considered drug related“				
f: widersprüchliche Daten zwischen Abbildung 1 und Text „safety“ innerhalb der Studie Bisgaard 2005				

5.3.1.7 Aktivitäten des täglichen Lebens

Zu diesem Endpunkt sind in den Studien nur wenige Angaben enthalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 dargestellt.

Inhalative Kortikosteroide

Keine der beiden Studien berichtet zu diesem Endpunkt.

Leukotrienrezeptorantagonisten

In der Studie **Bisgaard 2005** werden Fehlzeiten der Kinder im Kindergarten als gleich häufig berichtet.

In der Studie **Knorr 2001** finden sich keine Angaben zu diesem Endpunkt.

Tabelle 24: Zielgröße 7 – Aktivitäten des täglichen Lebens

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	nicht berichtet	-
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	nicht berichtet	-
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	Anteil Patienten mit Fehlzeiten im Kindergarten	in beiden Gruppen ähnlich (keine Angaben zur statistischen Signifikanz)
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	nicht berichtet	-
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, N: Anzahl randomisierter Patienten, J: Jahre, W: Wochen, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe		

5.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Keine Studie berichtet über Einflüsse auf die Lebensqualität der Kinder. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Zielgröße 8 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	nicht berichtet	-
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	Lebensqualität (laut Designpublikation [22] ermittelt)	nicht berichtet
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	nicht berichtet	-
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	nicht berichtet	-
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, N: Anzahl randomisierter Patienten, J: Jahre, W: Wochen, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe		

5.3.1.9 Obstruktionsbedingte Letalität und / oder Gesamtmortalität

Nur in einer Studie sind Aussagen hierzu enthalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 dargestellt.

Inhalative Kortikosteroide

In der Studie **Wasserman 2006** sind keine Angaben enthalten.

Die Studie **Guilbert 2006** berichtet, dass im Verlauf der Studie kein Todesfall aufgetreten ist. Keines der Kinder war intubationspflichtig, hypoxiebedingte Krampfanfälle traten nicht auf.

Leukotrienrezeptorantagonisten

In den Studien **Bisgaard 2005** und **Knorr 2001** sind keine Angaben zur Letalität oder Gesamtmortalität enthalten.

Tabelle 26: Zielgröße 9 – Obstruktionsbedingte Letalität / Gesamtmortalität

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis	
ICS Wasserman 2006 N=332 12 W	nicht berichtet	-	
ICS Guilbert 2006 N=285 2 J	Todesfälle (gesamt)	Gruppe FL Plc	Anzahl 0 0
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	nicht berichtet	-	
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	nicht berichtet	-	
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, FL: Fluticasonpropionat, Plc: Placebo, N: Anzahl randomisierter Patienten, J: Jahre, W: Wochen, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe			

5.3.1.10 Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern

Nur 2 Studien enthalten Aussagen zur Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern. Die Ergebnisse sind in Tabelle 27 dargestellt.

Inhalative Kortikosteroide

In der Studie **Wasserman 2006** sind keine Angaben hierzu enthalten.

In der Studie **Guilbert 2006** sind keine Angaben hierzu enthalten.

Leukotrienrezeptorantagonisten

In der Studie **Bisgaard 2005** wird angegeben, dass der Anteil der Eltern, die durch die Krankheit der Kinder beeinträchtigt sind, in beiden Gruppen gleich sei.

In der Studie **Knorr 2001** wird die asthmaspezifische Lebensqualität der Eltern anhand eines Fragebogeninstrumentes ermittelt, das für Eltern mit Kindern von 7 bis 17 Jahren validiert wurde. Daten für die relevante Alterssubgruppe wurden nicht vorgelegt.

Tabelle 27: Zielgröße 10 – Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern

Intervention Studie (N) Studiendauer	Zielgröße	Ergebnis
ICS Wasserman 2006 N=332 12W	nicht berichtet	-
ICS Guilbert 2006 N=285 2J	nicht berichtet	-
LTRA Bisgaard 2005 N=549 48 W	Anteil Kinder, deren Eltern durch die Erkrankung beeinträchtigt („affected“) sind	in beiden Gruppen ähnlich (keine Angaben zur statistischen Signifikanz)
LTRA Knorr 2001 N=519 (#) 12 W	asthmaspezifische Lebensqualität der Eltern	nicht für Alterssubgruppe berichtet
ICS: inhalative Kortikosteroide, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, N: Anzahl randomisierter Patienten, W: Wochen, J: Jahre, ML: Montelukast, (#): Daten für relevante Alterssubgruppe		
a: „least square mean difference“ der multifaktoriellen Regression		

5.3.2 Studien der Kategorie B

In der Studie **Storr 1986** werden als Ergebnisse die Anzahl und die Schwere der Symptome in Form des Mittelwertes eines Asthmasores (der nicht beschrieben ist) und des Prozentsatzes

symptomfreier Tage dargelegt. Es zeigt sich ein Vorteil für die Kinder in der Verumgruppe. Ebenfalls berichtet wird der Verbrauch an kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika: Dieser lag in der Placebogruppe bei 0,98 (mittlere Anzahl täglich verabreichter Sprühstöße) und in der Verumgruppe bei 0,52. Zu den übrigen im Rahmen des Berichtsplans definierten Zielgrößen sind keine Angaben enthalten.

Aufgrund nicht beherrschbarer Symptomatik wurde bei 7 Kindern (50 %) der Placebogruppe und bei 4 Kindern (27 %) der Verumgruppe entblindet. Die Kinder aus der Placebogruppe wechselten dann in die Beclomethasongruppe, die Kinder aus dieser Gruppe erhielten die Medikation weiter. Wie mit diesen Kindern hinsichtlich der Auswertung verfahren wurde, ist der Publikation nicht zu entnehmen. Vor dem Hintergrund des hohen Patientenanteils mit gebrochener Verblindung und des hohen Anteils von Kindern, die von der Placebogruppe in die Verumgruppe wechselten, sind die beschriebenen Resultate hinsichtlich Anzahl und Schwere der Symptome – wenn überhaupt – nur sehr eingeschränkt verwertbar. Das Ergebnis mit der größten Validität ist daher der Gruppenunterschied hinsichtlich der Notwendigkeit des Brechens der Verblindung nach Maßgabe der behandelnden Ärzte.

5.3.3 Subgruppenanalysen

Für die Bearbeitung von Teilziel 2 war laut Berichtsplan vorgesehen, Post-hoc-Subgruppenanalysen durchzuführen. Die Einteilung der Subgruppen sollte anhand der „sicheren Diagnosestellung (gemäß DMP Asthma) bei Erreichen des 6. Lebensjahres“ erfolgen.

Keine der eingeschlossenen Studien erlaubt die Bildung dieser Subgruppen, da keine der Studien eine Aussage hierzu trifft (siehe auch Abschnitt 5.3.1.1). Für alle weiteren Merkmale, für die laut Berichtsplan eine Subgruppenanalyse vorgesehen war (siehe Abschnitt 4.4.4), stehen in den Publikationen keine nach diesen Merkmalen stratifizierten Daten zur Verfügung.

5.3.4 Sensitivitätsanalysen

Für die laut Berichtsplan vorgesehenen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich verschiedener Auswertungsverfahren, Inhalationshilfen und klimatischer Zonen (Studienorte) stehen keine Daten zur Verfügung.

5.4 Zusammenfassung

Dieser Abschlussbericht umfasst die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und Literaturlauswertung für die im Folgenden aufgezählten, im DMP Asthma etablierten Interventionen für Kinder zwischen dem beginnenden 3. Lebensjahr und dem vollendeten 5. Lebensjahr, bei denen Symptome einer bronchialen Obstruktion bestehen. Maßgeblich für die Studienauswahl waren die unter 4.1.7 genannten Ein- und Ausschlusskriterien und die unter 5.1.3 beschriebene Kategorisierung.

5.4.1 Zusammenfassung der Informationsbeschaffung

Medikamentöse Interventionen – Bedarfstherapie

- Systemische Kortikosteroide: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.
- Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA): Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.
- Methylxanthine: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.
- Anticholinergika: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.

Medikamentöse Interventionen – Dauertherapie

- Inhalative Kortikosteroide: 2 Studien erfüllen die Einschlusskriterien und wurden in die Auswertung einbezogen.
- Leukotrienrezeptorantagonisten: 2 Studien erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Auswertung einbezogen.
- Inhalative langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA): Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.
- Methylxanthine: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.
- Systemische Kortikosteroide: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.

Medikamentöse Interventionen – Sonstige

- Spezifische Immuntherapie / Maßnahmen der Hyposensibilisierung: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.

Nichtmedikamentöse Interventionen

- Schulung der Kinder und/oder der Betreuungspersonen: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.
- Sport und körperliche Aktivität: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.
- Psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.
- Allergenvermeidung oder Allergenkarenz: Es wurde keine Studie identifiziert; eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann nicht getroffen werden.

5.4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse für inhalative Kortikosteroide und Leukotrienrezeptorantagonisten

Eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann getroffen werden für Fluticasonpropionat aus der Gruppe der inhalativen Kortikosteroide. Diese wurden in den 2 eingeschlossenen Studien in der Indikation „Dauertherapie“ untersucht.

Eine Aussage zum Nutzen und Schaden für Montelukast aus der Gruppe der Leukotrienrezeptorantagonisten kann für die beiden Studien **Knorr 2001** (berichtsrelevante Alterssubgruppe) und **Bisgaard 2005** nicht vorgenommen werden.

Asthmadiagnose ab 6. Lebensjahr: Keine der Studien macht eine Aussage zu diesem Endpunkt. Inwieweit eine früh begonnene Dauertherapie Einfluss auf das spätere Auftreten eines Asthma bronchiale hat, kann anhand der einbezogenen Studien nicht beantwortet werden.

Anzahl und Schwere der Symptome: Mit beiden untersuchten Substanzen, inhalativem Fluticasonpropionat und Montelukast p.o., lässt sich eine Reduktion der Symptomatik bronchialer Obstruktion erzielen. Die erreichten Verbesserungen liegen zwischen absolut 9 % (least square mean difference) unter Montelukast 4 mg p. o. in der Studie **Knorr 2001** (35 % symptomfreie Tage unter Montelukast versus 27 % symptomfreie Tage unter Placebo), absolut 5 % unter Fluticasonpropionat 88 µg 2-mal täglich (93 % episodenfremde Tage unter Fluticasonpropionat versus 88 % unter Placebo) in der Studie **Guilbert 2006** und 3 % unter

Montelukast 4 mg p. o. (76 % asthmafreie Tage unter Montelukast versus 73 % unter Placebo) in der Studie **Bisgaard 2005**. In der Studie **Wasserman 2006**, die Fluticasonpropionat in 2 Dosierungen (44 µg 2-mal täglich und 88 µg 2-mal täglich) gegen Placebo vergleicht, kann der Prozentsatz symptomfreier Tage um relativ 47 % bzw. 38 % unter Fluticasonpropionat gegenüber 33 % unter Placebo im Vergleich zum Ausgangswert gesteigert werden. Der Wert zu Studienbeginn beträgt 7 % in der Gruppe mit Fluticasonpropionat 88 µg, 10,6 % in der Gruppe mit Fluticasonpropionat 44 µg und 10,2 % in der Placebogruppe. Die Gabe von Fluticasonpropionat in der Studie **Guilbert 2006** über einen Zeitraum von 2 Jahren hat, verglichen mit Placebo, keinen positiven Effekt auf Symptome bronchialer Obstruktion nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 1 Jahr.

Verbrauch inhalativer kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika: Der Bedarf an kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetika ist unter Fluticasonpropionat geringer als unter Placebo. In der Studie **Guilbert 2006** beträgt die mittlere Anzahl von Tagen mit SABA-Verbrauch pro Jahr 14,4 in der Fluticasonpropionatgruppe und 18 in der Placebogruppe. In der Studie **Wasserman 2006** reduziert sich der Bedarf von im Mittel 1,3 Sprühstößen pro Tag um 0,8 Sprühstöße unter Fluticasonpropionat (88 µg BID) gegenüber einer Reduktion um durchschnittlich 0,6 Sprühstöße unter Placebo. Für Montelukast wurde in der Studie **Knorr 2001** ein Unterschied von absolut 8 % (least square mean difference) in der Anzahl der Tage mit SABA-Bedarf (49 % unter Montelukast versus 55 % unter Placebo) gesehen. In der Studie **Bisgaard 2005** sind entsprechende Angaben nicht enthalten.

Exazerbationen (mit und ohne Notfallbehandlung): Die angegebenen absoluten Werte bzw. Prozentsätze in den Studien sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar, da unterschiedliche Maßeinheiten verwendet werden (Anteil Patienten ohne Exazerbation, Anzahl der Exazerbationen pro 100 Patientenjahren und jährliche Exazerbationsrate). In der Montelukast-Studie **Bisgaard 2005** handelt es sich um den prädefinierten primären Endpunkt, der Unterschied ist statistisch signifikant (1,6 / Jahr unter Montelukast versus 2,34 / Jahr unter Placebo). In der zweiten Montelukast-Studie **Knorr 2001** unterscheidet sich der Anteil von Patienten mit mindestens einer Exazerbation dagegen nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. In den beiden Fluticasonpropionat-Studien treten im Vergleich zu Placebo Exazerbationen seltener auf.

Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen: Die Zahl der erforderlichen Arztbesuche und stationären Einweisungen wird durch Fluticasonpropionat in der Studie **Guilbert 2006** und durch Montelukast in der Studie **Bisgaard 2005** gesenkt. Die Zahlenwerte sind nur sehr eingeschränkt vergleichbar, da einmal über die Zahl ungeplanter Arztbesuche berichtet wird und einmal über den Anteil der Patienten mit mindestens 1 ungeplanten Arztbesuch. In den übrigen Studien wird der Endpunkt nicht berichtet.

Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse: Schwere unerwünschte Ereignisse treten in keiner der Studien unter der Therapie mit Fluticasonpropionat oder Montelukast auf. Eine

der Studien berichtet über eine erhöhte Rate klinisch diagnostizierter oraler Candidabesiedelung unter Fluticasonpropionatinhalation, die Rate an kulturell bestätigten Befunden unterscheidet sich nicht zwischen Placebo und Fluticasonpropionat. In der 2-jährigen Fluticasonpropionat-Studie **Guilbert 2006** kommt es unter Fluticasonpropionat zu einer Verminderung des Längenwachstums von 1,1 cm verglichen mit Placebo. Unter Montelukast traten in der Studie **Bisgaard 2005** unerwünschte Ereignisse, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie führen, bei 3 Kindern in der Placebogruppe auf, gegenüber keinem Abbruch in der Montelukastgruppe. Allerdings sind die Angaben zwischen der Abbildung 1 und der Textstelle „Safety“ in der Studie widersprüchlich. Für die Studie **Knorr 2001** wurden Daten für die relevante Alterssubgruppe nicht vorgelegt.

Aktivitäten des täglichen Lebens: In der Studie **Bisgaard 2005** werden Fehlzeiten im Kindergarten als gleich häufig berichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Aufgrund fehlender Angaben in den Studien kann zu diesem Endpunkt keine Aussage getroffen werden.

Obstruktionsbedingte Letalität und / oder Gesamtmortalität: Diese Zielgröße wird nur in der Studie **Guilbert 2005** berichtet. Dort traten keine Todesfälle auf.

Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern: Diese Zielgröße ist ein nur in der Studie **Knorr 2001** berichteter Endpunkt. Daten für die relevante Alterssubgruppe wurden nicht vorgelegt.

5.4.3 Ergebnisse zu Teilziel 2

Keine der eingeschlossenen Studien trifft eine Aussage, bei welchem Prozentsatz der eingeschlossenen Kinder bei Erreichen des 6. Lebensjahres die sichere Diagnose „Asthma bronchiale“ (gemäß DMP-Kriterien) gestellt werden konnte. Eine Differenzierung der Kinder in eine Gruppe, die ein Asthma entwickelte, und eine Gruppe, die kein Asthma entwickelte, ist nicht möglich.

Für die Bearbeitung von Teilziel 2 war im Berichtsplan vorgesehen, Post-hoc-Subgruppenanalysen durchzuführen. Die Einteilung der Subgruppen sollte anhand der sicheren Diagnosestellung (gemäß DMP Asthma) bei Erreichen des 6. Lebensjahres erfolgen. Keine der eingeschlossenen Studien erlaubt die Bildung dieser Subgruppen, da keine der Studien eine Aussage hierzu trifft (siehe auch Abschnitt 5.3.1.1).

Es ergeben sich somit aus den Daten der eingeschlossenen Studien keine Informationen für oder gegen die Annahme einer Effektmodifikation (siehe auch. Kapitel 2).

5.4.4 Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen

Die Studien erlauben aufgrund der vorhandenen Heterogenität und / oder fehlender Angaben keine weiteren Auswertungen.

6 Diskussion

6.1 Hintergrund der Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wurde gemäß dem Auftrag des G-BA der Nutzen und Schaden von im DMP Asthma etablierten therapeutischen Interventionen für Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren untersucht, die eine bronchiale Obstruktion im frühen Kindesalter aufweisen. Dazu wurden in Kapitel 2 Teilziele (Unterfragestellungen) definiert.

6.1.1 Teilziel 1

6.1.1.1 Resultierender Studienpool

Die wichtigste Aussage des Berichtes ist, dass nur 2 der 14 im DMP Asthma bronchiale etablierten Interventionen bei Kindern zwischen dem beginnenden 3. Lebensjahr und dem vollendeten 5. Lebensjahr in den die Einschlusskriterien erfüllenden Studien untersucht sind. Bei beiden handelt sich um medikamentöse Interventionen: inhalative Kortikosteroide und Leukotrienrezeptorantagonisten.

Gemäß Kapitel 2 sollte zur Bearbeitung der ersten Frage (Teilziel 1) eine systematische Recherche nach und Auswertung von randomisiert kontrollierten Studien erfolgen, in denen jeweils mindestens eine im DMP Asthma genannte Intervention für Kinder der genannten Altersklasse untersucht wird.

Den zu untersuchenden, im DMP Asthma etablierten medikamentösen Interventionen für Kinder ab dem beginnenden 6. Lebensjahr wurden jeweils die für die Altersgruppe der Kinder zwischen dem beginnenden 3. Lebensjahr bis zum vollendeten 5. Lebensjahr in der Indikation und der Applikationsform in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zugeordnet. In die Auswertung einbezogen sind nur Studien, die die genannten Interventionen mit Placebo vergleichen. Da die Frage im Zusammenhang mit dem DMP Asthma gestellt wurde, beträgt die Mindeststudiendauer auch für Interventionen zur Bedarfstherapie 12 Wochen. Die Studiendauer ist dabei von der Interventionsdauer zu unterscheiden; maßgeblich ist der Beobachtungszeitraum.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse (spärliche Datenlage) ist die Frage zu diskutieren, ob das Resultat der Literaturschau anders ausgesehen hätte, wenn das Einschlusskriterium nicht „in den Studien ein Probandenanteil von mindestens 80 % in der Altersgruppe vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bzw. Betreuungspersonen solcher Kinder“ gelautet hätte. Die Frage stellt sich insbesondere vor dem Hintergrund, dass die praktische Anwendung des Kriteriums „mindestens 80 % in der Altersgruppe“ erhebliche Schwierigkeiten bereitet, da die erforderlichen Angaben in den Studien bzw. Publikationen nicht durchgängig enthalten sind.

Um nicht fälschlicherweise Studien auszuschließen, wurde im Falle fehlender Angaben ersatzweise der Altersmittelwert als Einschlusskriterium verwendet. Lag dieser innerhalb der geforderten Spanne, wurde die Studie zunächst als potenziell relevant klassifiziert. In einem 2. Schritt erfolgte dann die im Folgenden und in Kapitel 5.1.3 beschriebene Einteilung in Studien der Kategorie A, B und C.

Studien der Kategorie A sind die Studien, bei denen der Publikation zweifelsfrei zu entnehmen ist, dass $\geq 80\%$ der eingeschlossenen Kinder in der vorgegebenen Altersspanne (zwischen dem Beginn des 3. Lebensjahres und dem vollendeten 5. Lebensjahr) liegen. Dieser Kategorie konnten primär 3 Studien zugeordnet werden (**Wasserman 2006**, **Guilbert 2006** und **Bisgaard 2005**). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden zu einer weiteren Studie (**Knorr 2001**) Subgruppendaten zur Verfügung gestellt.

Wenn aus den vorhandenen Angaben nicht eindeutig hervorgeht, ob der Anteil der berücksichtigten Kinder zwischen dem begonnenen 3. Lebensjahr und vollendeten 5. Lebensjahr mindestens 80 % der Gesamtzahl der Kinder in der Studie ausmacht, 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. Der Kategorie B konnte 1 Studie (**Storr 1986**) zugeteilt werden. Die Studie wurde in den vorliegenden Bericht aufgenommen und zusammenfassend dargestellt. Für das Fazit wurde sie nicht herangezogen.

In der Kategorie C wurden alle Studien zusammengefasst, 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 enthalten sind die Studien, denen die für die Berechnung erforderlichen Angaben nicht entnommen werden können. Die Studien der Kategorie C wurden in die Anhänge C und D des vorliegenden Berichts aufgenommen und dort zusammenfassend dargestellt. Ihre Ergebnisse wurden für das Fazit nicht berücksichtigt.

Auch die Einbeziehung der Studien der Kategorie B und C, würde die zentrale Aussage, des Berichtes, dass nur für 2 der hier 14 untersuchten und im DMP Asthma genannten Interventionen für Kinder im Alter zwischen dem beginnenden 3. Lebensjahr und dem vollendeten 5. Lebensjahr eine Aussage zum Nutzen und Schaden getroffen werden kann, nicht wesentlich ändern. Die Studie der Kategorie B, **Storr 1986**, untersucht ebenfalls inhalative Kortikosteroide, somit resultiert keine Evaluation einer weiteren im DMP Asthma etablierten medikamentösen Intervention. Die Studie **Storr 1986** weist zudem erhebliche methodische Mängel auf, eine Verwendung der Ergebnisse ist – wenn überhaupt – nur sehr

eingeschränkt möglich. Bei Einbeziehung der Studien der Kategorie C käme für den Bereich der medikamentösen Interventionen noch eine Substanzklasse hinzu (systemische Kortikosteroide). Hinsichtlich der nichtmedikamentösen Interventionen bestünde eine Änderung, da 7 der Studien der Kategorie C Schulungsmaßnahmen evaluieren. Allerdings könnte aus diesen Studien auch nur ein Anhalt für eine Aussage hinsichtlich des Nutzens gewonnen werden, da gerade bei Schulungsmaßnahmen das Alter der Kinder eine große Rolle spielt. Zudem weisen die Studien hinsichtlich der methodischen Qualität schon ohne Detailbeurteilung größtenteils deutliche Limitationen auf. Außerdem wurde keine der Studien in Deutschland bzw. dem deutschen Sprachraum durchgeführt. Die Anwendbarkeit der Ergebnisse wäre somit, wenn überhaupt, nur sehr eingeschränkt möglich.

Die zentrale Aussage, dass nur der geringste Teil der im DMP Asthma bronchiale genannten Interventionen für Kinder der Altersgruppe zwischen dem Beginn des 3. Lebensjahres und dem vollendeten 5. Lebensjahr in den die Einschlusskriterien erfüllenden Studien untersucht ist und somit nur sehr eingeschränkte Aussagen zum Nutzen und Schaden der im DMP Asthma etablierten Interventionen für Kinder dieser Altersgruppe gemacht werden können, bleibt somit bestehen.

Das Ergebnis der geringen Anzahl vorliegender Studien ist angesichts der sehr großen Einschränkung der Altersspanne zu untersuchender Kinder nicht überraschend – insbesondere wenn berücksichtigt wird, dass schon für Kinder im Allgemeinen im Vergleich zu Erwachsenen die Zahl existierender und publizierter randomisiert kontrollierter Studien gering ist [56,57].

Einschränkend ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass innerhalb der Gruppe der medikamentösen Interventionen nur Substanzen untersucht wurden, für die mindestens 1 Präparat in Deutschland eine Zulassung für die Altersgruppe besitzt. Zu LTRA liegt eine Zulassung für SINGULAIR® vor; die beiden in diesem Bericht dargestellten Studien wurden jedoch außerhalb der Zulassung durchgeführt. Ihre Ergebnisse sind deshalb nicht fazitrelevant. Darüber hinaus kann bezüglich anderer Substanzen (z. B. Ciclesonid oder Formoterol) mit Kindern der interessierenden Altersgruppe keine Aussage gemacht werden. Aufgrund der Tatsache, dass gerade in der Pädiatrie Zulassungen seitens der Hersteller nicht immer, wenn es möglich wäre, beantragt werden, ist nicht auszuschließen, dass die Einschlusskriterien erfüllende Studien mit Substanzen ohne Zulassung vorliegen [58]. Weiterhin ist vor dem Hintergrund des gerade in der Pädiatrie häufigen Off-Label-Gebrauchs von Arzneimitteln (keine Zulassung für die Altersgruppe [58-60]) ebenfalls zu beachten, dass zu solchermaßen off-label eingesetzten Substanzen ebenfalls keine Aussagen getroffen werden können.

6.1.1.2 Nutzen und Schaden

Eine Aussage zum Nutzen und Schaden kann für Fluticasonpropionat aus der Gruppe der inhalativen Kortikosteroide und eingeschränkt für Montelukast aus der Gruppe der Leukotrienrezeptorantagonisten getroffen werden. Hinsichtlich Montelukast ist zu beachten, dass es in den Studien **Bisgaard 2005** und **Knorr 2001** nicht gemäß der deutschen Zulassung eingesetzt wurde (siehe hierzu 5.2.1.1).

Die Studien **Bisgaard 2005** und **Knorr 2001** zu Montelukast wurden aufgrund der besonderen Bedeutung der Ergebnisse bei insgesamt spärlicher Datenlage in vollem Umfang mit in den vorliegenden Bericht aufgenommen und endpunktbezogen dargestellt. Eine Berücksichtigung im Fazit finden sie entsprechend dem in den Allgemeinen Methoden [61] vorgesehenen Vorgehen nicht.

Bei der Auswertung der 4 Studien der Kategorie A (nach Abschnitt 5.1.3) ist zu berücksichtigen, dass sie sich hinsichtlich der untersuchten Interventionen, der Charakteristika der einbezogenen Kinder, der Studiendauer und der Endpunkte wesentlich voneinander unterscheiden. Die in die Studie **Wasserman 2006** eingeschlossenen Kinder leiden unter einer deutlich schwereren Symptomatik als die Kinder der Studie **Knorr 2001**, und diese wiederum unter einer schwereren Symptomatik als die Kinder in den Studien **Guilbert 2006** und **Bisgaard 2005**, jeweils gemessen am Anteil symptomfreier Tage. Die in nur 2 Studien (**Wasserman 2006** und **Knorr 2001**) berichteten Symptomscores liegen im unteren Bereich der Skala. Hinsichtlich der vergleichenden Interpretation der Ergebnisse bestehen Einschränkungen, da die Zielgrößen jeweils anders operationalisiert sind und die Bezugsgrößen differieren (z. B. Prozentsatz oder Anzahl pro 100 Patientenjahre). In der Studie **Wasserman 2006** werden keine absoluten Zahlen oder Prozentsätze angegeben, sondern nur die Werte für die „least square mean difference“, die aus der multifaktoriellen Regression resultieren. Ein weiteres Hindernis für den Vergleich der Studien sind die von 12 Wochen bis 2 Jahren sehr unterschiedlichen Laufzeiten.

Zusammenfassend ergibt sich das Ergebnis, dass sich mit inhalativem Fluticasonpropionat (88 µg 2-mal täglich) und Montelukast (4 mg p. o.) eine geringgradige Reduktion der Symptome einer bronchialen Obstruktion erzielen lässt.

Die geringere Dosis des Fluticasonpropionat (44 µg 2-mal täglich) ist schlechter untersucht. In der Studie, in der beide Dosierungen gegen Placebo verglichen werden, besteht im Vergleich zu Placeboinhalation statistisch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Symptome. Eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo zeigt sich für den primären Endpunkt (24-Stunden-Asthmasymptomscore) nur für die höhere Dosierung. Für den primären Endpunkt der Studie **Bisgaard 2005** (Anzahl der Exazerbationen) zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Montelukast gegenüber Placebo. Die Zahl beträgt 1,60 / Jahr unter Montelukast versus 2,34 / Jahr unter Placebo. Primärer Endpunkt der Studie **Guilbert 2006** ist die Anzahl episodischer Tage in der Beobachtungsphase. Zwischen den

beiden Gruppen besteht kein Unterschied: 86,8 % [95 %-KI: 81,2 % – 90,9%] unter Fluticasonpropionat versus 85,9 % [95 %-KI: 79,9 % – 90,3 %] unter Placebo. In der Behandlungsphase beträgt der Wert 93,2 % unter Fluticasonpropionat und 88,4 % unter Placebo. Der Verbrauch kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika lässt sich durch Fluticasonpropionat und Montelukast senken. Für Fluticasonpropionat lässt sich für die Endpunkte Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen und obstruktionsbedingte Letalität/Gesamtmortalität kein signifikanter Vorteil aus mindestens einer Studie gegenüber Placebo feststellen. Für Montelukast lässt sich für die Endpunkte Krankenhausaufenthalte und ambulante Behandlungen, Aktivitäten des täglichen Lebens und Auswirkung der Erkrankung auf die Eltern kein signifikanter Vorteil aus mindestens einer Studie gegenüber Placebo feststellen. Der gering gradigen Besserung der Symptomatik durch Fluticasonpropionat steht eine Verminderung des Längenwachstums von 1,1 cm im Verlauf von 2 Jahren gegenüber. Unter Montelukast treten keine schweren unerwünschten Ereignisse auf. Das Längenwachstum wird nicht berichtet, jedoch gibt es aus der Literatur keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Längenwachstums unter Montelukast [62,63].

6.1.2 Teilziel 2

Es sollten der Nutzen und der Schaden der im DMP Asthma bronchiale etablierten therapeutischen Interventionen für diejenigen Kinder der genannten Altersklasse dargelegt werden, die im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln. Aus der Literatur ist bekannt, dass nur ein bestimmter Prozentsatz (etwa 30 %) der Kinder, die im Vorschulalter unter bronchialer Obstruktion leiden, ein Asthma bronchiale entwickelt [6,7]. Der überwiegende Teil der Kinder ist zum Zeitpunkt des Schuleintritts symptomfrei. In der deutschen Multizentrischen Allergie Studie (MAS) trifft dies vor allem auf Kinder ohne atopische Sensibilisierung zu [64]. Durch die frühzeitige Diagnose und Behandlung gerade im Kleinkindalter soll die Ausbildung eines persistierenden Asthmas verhindert werden. Vor dem Hintergrund, dass nur ein geringer Prozentsatz der Kinder überhaupt Asthma entwickelt, ist die Nutzen-Schaden-Bilanz der hierzu eingesetzten Interventionen gerade für diese Kinder von größter Bedeutung.

Zur Beantwortung dieser Frage (Teilziel 2) war vorgesehen, eine Subgruppenanalyse durchzuführen, der folgende potenzielle Annahmen zugrunde liegen:

- a) Das Nutzen- und / oder Schadenspotenzial – abgesehen von der Entwicklung eines Asthma bronchiale – ist für alle Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion gleich, unabhängig davon, ob sie im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln.

- b) Das Nutzen- und / oder Schadenspotenzial ist für Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion, die im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln, anders als für diejenigen, die im weiteren Verlauf kein Asthma bronchiale entwickeln.

Zusammenfassend war es also bei der Auftragsbearbeitung notwendig, anhand der zugrunde liegenden Studien Anhaltspunkte zu finden, die entweder Annahme 2a oder Annahme 2b stützen. Dabei war zu beachten, dass Aussagen zu Teilziel 2 unter der Annahme 2b nur einen hypothesengenerierenden Charakter haben können.

Eine definitive Aussage hinsichtlich der beiden Annahmen erlauben die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien nicht. Im Ergebnisteil (Abschnitt 5.3.1.1) ist dargestellt, dass keine Studie eine Aussage zur sicheren Diagnosestellung „Asthma bronchiale“ (gemäß der DMP-Kriterien) bei Erreichen des 6. Lebensjahres enthält und somit schon eine Differenzierung der Kinder in die Gruppe derer, die ein Asthma entwickeln, und derer, die kein Asthma entwickeln, nicht möglich ist. Weiterführende Aussagen zu den oben genannten Annahmen 2a und 2b sind daher nicht möglich.

Der Studie **Guilbert 2006** kann der Hinweis entnommen werden, dass die frühzeitige Therapie nicht zu einer anhaltenden Besserung der Symptomatik führt. Die in den jeweiligen Abschnitten beschriebenen Ergebnisse für die Endpunkte in der 1-jährigen Nachbeobachtungsphase zeigen, dass die Gabe von Fluticasonpropionat zu keinem anhaltenden Effekt hinsichtlich der Symptomreduktion geführt hat. Die eingetretene Wachstumsverzögerung wird innerhalb des 1. Jahres nach Therapieende nicht aufgeholt. Das Konzept der Verhütung von Asthma bronchiale durch eine frühzeitige Behandlung, das sich aus den Erfolgen der Kortisonbehandlung älterer Kinder ableitet, wird auch durch die Ergebnisse weiterer Studien infrage gestellt. Exemplarisch sei die Studie **Murray 2006** [65] genannt. In dieser randomisierten kontrollierten Studie wurden Kinder mit 2 bestätigten Episoden oder 1 prolongierten Episode bronchialer Obstruktionssymptomatik mit Fluticasonpropionat 100 µg BID oder Placebo behandelt. Diese Kinder waren bei Aufnahme in die Studie im Durchschnitt 1,2 Jahre alt und wurden nach einem Behandlungsalgorithmus, der sowohl die Eskalation auf offenes Fluticasonpropionat als auch das Absetzen vorsah, behandelt. Nach Vollendung des 5. Lebensjahres wurde eine Asthmadiagnostik durchgeführt. Die Fluticasonpropionatbehandlung hatte, verglichen mit Placebo, keinen Einfluss auf die Häufigkeit der Diagnose „Asthma bronchiale“. Gleiche Aussagen werden auch in der neuen Auflage der Asthma-Leitlinie der Global Initiative for Asthma (GINA) aus dem Jahr 2007 getroffen [66], in der explizit darauf hingewiesen wird, dass die Gabe inhalativer Kortikosteroide keine Asthma-Remission induziert und die Symptomatik nach Absetzen wieder auftritt. Auch auf den fehlenden Nachweis einer präventiven Wirkung für das Symptom „Giemen“ durch eine Dauertherapie mit inhalativen Kortikosteroiden bei Kleinkindern wird hingewiesen.

6.1.3 Weitere Übersichtsarbeiten zum Thema

Zur Behandlung von Kindern mit bronchialer Obstruktion und Asthma liegt eine Vielzahl von systematischen Übersichtsarbeiten vor. Es sind keine systematischen Übersichtsarbeiten bekannt, die den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts vollständig entsprechen.

Zur Einordnung der hier dargelegten Ergebnisse wurden die in der Cochrane Library im Januar 2009 enthaltenen Übersichtsarbeiten mit Bezug zu bronchialer Obstruktion bzw. Asthma bronchiale durchgesehen. Dabei wurden 20 systematischen Reviews gefunden, die die für den Bericht relevanten Interventionen gegenüber Placebo untersuchen. Dabei handelt es sich um Arbeiten, die entweder ausschließlich auf Kinder fokussieren oder auch Studien mit Kindern einschließen und deren Mindestbeobachtungsdauer den Vorgaben des Berichtes entspricht. Von diesen Übersichtsarbeiten schließen 9 systematische Reviews auch Studien mit Kindern der für den vorliegenden Bericht relevanten Altersgruppe ein. Für die weitere Betrachtung bedeutet dies, dass alle Übersichtsarbeiten explizit genannt sind, die mindestens 1 Studie einschließen, in der auch Kinder ab dem Alter von 2 Jahren untersucht wurden.

Die resultierenden Übersichtsarbeiten evaluieren folgende Interventionen: ICS [67-69], langwirksame Beta-2-Sympathomimetika [70,71], orale Methylxanthine [72], Immuntherapie [73] und Schulungsmaßnahmen [74,75].

In keinem Review wurde eine Subgruppenanalyse für Kinder der hier relevanten Altersgruppe zwischen dem Beginn des 3. und dem vollendeten 5. Lebensjahr vorgenommen. Im Folgenden werden Arbeiten mit allein denjenigen Interventionen dargelegt, die für den vorliegenden Bericht fazitrelevant sind.

Die systematische Übersichtsarbeit **Adams 2001** [67] evaluiert das ICS Budesonid. Eingeschlossen sind Studien bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren. Eine getrennte Auswertung für Kinder ist nicht enthalten. Insgesamt folgern die Autoren, dass Budesonid im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion – gemessen an Lungenfunktionsparametern – verbessert.

Die Arbeit von **Adams 2008** [68] analysiert Studien zur Wirksamkeit von Fluticasonpropionat. Eine Subgruppenauswertung für Kinder ist zwar enthalten, jedoch nicht für Kinder zwischen dem Beginn des 3. und dem vollendeten 5. Lebensjahr. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Fluticasonpropionat sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern die obstruktive Symptomatik verbessert.

Die dritte Arbeit zu ICS **McKean 2005** [69] untersucht die Gabe von intermittierenden hoch dosierten ICS bei episodischem Giemen im Zusammenhang mit viralen Infekten bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 17 Jahren. Eine Subgruppenauswertung der für diesen Bericht relevanten Altersgruppe der Kinder liegt nicht vor. Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass die Gabe zur Linderung der Beschwerden (Verminderung der Gabe von oralen

Kortikosteroiden, Verminderung der Anzahl von Krankenhausaufnahmen) effektiv ist, jedoch keine ausreichende Evidenz für die dauerhafte Gabe der ICS bei diesen Patienten vorliegt.

Aufgrund der möglicherweise großen Bedeutung der Einschränkung des Längenwachstums durch ICS wird hier auch das Resultat der systematischen Übersichtsarbeit **Sharek 1999** [76] beschrieben, die den Effekt von ICS (Beclomethason) auf das Längenwachstum von Kindern untersucht. Hier wurden 3 Studien ausgewertet, die Kinder ab einem Alter von 6 Jahren einbeziehen. Die mittlere Reduktion des Längenwachstums beträgt 1,5 cm pro Jahr. Sie liegt damit in der Größenordnung derjenigen Wachstumsreduktion, die in der Studie **Guilbert 2006** für Kinder der für den vorliegenden Bericht relevanten Altersgruppe ermittelt wurde.

Eine systematische Übersichtsarbeit **Ducharme 2004** [77] zu Leukotrienrezeptorantagonisten als Add-on-Therapie zu ICS bei Patienten mit chronischem Asthma schließt auch Studien mit Kindern ein. Allerdings sind hierbei keine Studien, in denen Kinder der für diesen Bericht relevanten Altersgruppe untersucht wurden.

Die Übersichtsarbeit **Kaditis 2007** [78] analysiert den Effekt antiinflammatorischer Substanzen bei Kindern (in den ersten 5 Lebensjahren) mit episodischem viral bedingtem Giemen und solchen mit dauerhafter Symptomatik einer Obstruktion im Hinblick auf eine Vielzahl an Symptomen. Eine genaue Darlegung der Studienauswahl ist der Publikation nicht zu entnehmen. Abweichend von den Ein- und Ausschlusskriterien dieses Berichtes wurden hier Studien mit Kindern im Alter auch von unter 2 Jahren einbezogen, keine Einschränkungen hinsichtlich der Mindestbeobachtungsdauer vorgenommen und Studientypen außerhalb von RCT integriert. Bezogen auf ICS bestätigen die Autoren die Ergebnisse der oben zitierten systematischen Übersichtsarbeit von **McKean 2000** [69]. Eindeutige Evidenz für die Überlegenheit einer kontinuierlichen Gabe von ICS gegenüber einer intermittierenden Gabe (bei Bedarf) hinsichtlich der Symptombesserung liegt nicht vor. Der nicht eindeutigen Überlegenheit steht nach Aussage der Autoren die Reduktion des Längenwachstums gegenüber. Entsprechend den Ergebnissen der Nachbeobachtungszeit der Studie **Guilbert 2006** machen die Autoren der Arbeit darauf aufmerksam, dass es bisher keinen Beleg dafür gibt, dass es zu einer anhaltenden Besserung der Lungenfunktion durch die kontinuierliche Therapie mit ICS kommt, und unklar ist, ob die Reduktion des Längenwachstums nach Absetzen der ICS vollständig aufgeholt wird. Für den Wirkstoff Montelukast werden die Studien **Bisgaard 2005** und **Knorr 2001** ausgewertet. Die Autoren empfehlen LTRA als Alternative zu ICS bei Kindern mit leichter persistierender Symptomatik, machen aber darauf aufmerksam, dass aussagekräftige vergleichende Studien bei Kindern dieser Altersgruppe fehlen.

Insgesamt ist der Diskussion um die Therapie der bronchialen Obstruktion bei Kleinkindern (Alter: 2 bis 5 Jahre) ein Paradigmenwechsel zu entnehmen. Während bei älteren Kindern mit einem Asthmaschweregrad ab Stufe 2 eine ICS-Dauertherapie dringend empfohlen wird, wird dies inzwischen nicht mehr pauschal auf Kleinkinder übertragen [79]. Die ICS-Dauertherapie

wurde bei Kleinkindern in verschiedenen Situationen geprüft und hat dabei insgesamt unbefriedigend abgeschnitten: So wurden in der IFWIN-Studie (Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants) [80] Kinder im 2. Lebensjahr nach einem Stufenalgorithmus mit Fluticasonpropionat behandelt. Gegenüber Placebo konnte die definitive Diagnose eines Asthma bronchiale im 6. Lebensjahr nicht verhindert werden. In der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie **Guilbert 2006** wurden durchschnittlich 3 Jahre alte Kinder mit Fluticasonpropionat behandelt. Nach 2 Behandlungsjahren wurden Asthmasymptome gegenüber Placebo vermindert. Nach einem ICS-freien Beobachtungsjahr war der Unterschied nicht mehr nachweisbar. In der ASTERISK-Studie (Asthma, Symptoms, ThErapy, and RISK factors) [81] wurden 1 bis 5 Jahre alte Kinder, bei denen der Hausarzt die ICS-Behandlung erwog, auf Fluticasonpropionat oder Placebo randomisiert. Nach 6 Monaten wurden die Symptome insgesamt besser, jedoch zeigte sich kein Unterschied zu Placebo. Die episodische Therapie mit ICS wurde in der PAC-Studie (Prevention of Asthma in Childhood) **Bisgaard 2006** [82] bei Kindern im 1. Lebensjahr geprüft. Hier konnte eine frühzeitige episodische Budesonid-Behandlung über 3 Jahre weder persistierende Obstruktion verhindern noch wirksam Symptome lindern. Auch hochdosiertes episodisches Fluticasonpropionat brachte bei Kleinkindern nur geringen symptomatischen Nutzen aber eine Wachstumsverzögerung [83]. In einer weiteren Studie **Bacharier 2008** [84] zur episodischen Behandlung erreichten Budesonid und Montelukast gleichermaßen nur bei einem Teil der klinischen Endpunkte ein besseres Ergebnis als Standardbehandlung. Orales Prednisolon für 5 Tage war bei Kleinkindern mit akuter Obstruktion nicht besser als Placebo [85].

Die skizzierten Ergebnisse aus aktuellen RCTs stimmen mit denen des vorliegenden Berichtes weitgehend überein. Eine systematische Aufbereitung für Kinder der im Bericht relevanten Altersgruppe liegt nicht vor, wobei die Notwendigkeit einer altersgruppen-spezifischen Behandlung und damit altersgruppenspezifischen Evaluation der vorliegenden Literatur international einheitlich beurteilt wird. Allerdings differieren die Altersgrenzen für die Gruppe der Kleinkinder („preschool children“).

Für die Gruppe der Kleinkinder insgesamt scheint sich ein nachhaltiger Effekt einer Dauertherapie – jenseits einer Verbesserung der akuten Symptomatik – nicht zu bestätigen [86]. Vor dem Hintergrund der Wachstumsverzögerung und potenzieller anderer unerwünschter Wirkungen einer Dauertherapie mit ICS sollte daher jeweils genau erwogen werden, ob eine symptomatische intermittierende Therapie ausreichend ist. Bislang wurde die Datenlage für eine Dauertherapie mit Montelukast für Kinder zwischen dem Beginn des 3. und dem vollendeten 5. Lebensjahr jenseits des vorliegenden Berichts nicht systematisch zusammengefasst.

6.2 Würdigung der Stellungnahmen und der Erörterung zum Vorbericht

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht des vorliegenden Berichtes gingen insgesamt 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht ein (siehe „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“). Stellungnehmende waren: die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. gemeinsam mit der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V. (GPP / GPAU), der Deutsche Allergie- und Asthmabund e. V. (DAAB), die GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK), die MSD Sharp & Dome GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA). Aufgrund dieser Stellungnahmen fand am 28.10.2008 eine Erörterung mit den Stellungnehmenden statt. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen und aus der Erörterung bzw. ihre Würdigung im Rahmen des vorliegenden Abschlussberichts sind in den folgenden Abschnitten dargestellt.

6.2.1 Auftragskonkretisierung und Projektanzahl

In einer Stellungnahme wurde angesprochen, dass das Thema einer möglichen Versorgung von Kleinkindern in einem DMP Asthma durch eine „Auftragsfülle“ bearbeitet werde, die zu einem „Durcheinander“ und letztlich doch zu keinen sicheren Erkenntnissen führe.

Die 3 Fragestellungen des G-BA wurden in 3 Projekten bearbeitet. Eine Zusammenführung der Projektergebnisse durch das IQWiG ist nicht notwendig, da die jeweils verfolgten Zielrichtungen die Basis für die Entscheidung des G-BA über den Einschluss von Kindern im Alter vom Beginn des 3. Lebensjahres bis zum vollendeten 5. Lebensjahr in das DMP Asthma bronchiale bilden. Inwiefern eine differenzierte Bearbeitung einer komplexen Problematik zu weniger sicheren Erkenntnissen führen soll, kann der Stellungnahme nicht entnommen werden.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.2 Studientypwahl: Konzentration auf RCTs

In 2 Stellungnahmen wurde angesprochen, dass die die Wahl des Studientyps nicht angemessen sei, da hierdurch möglicherweise Studien ausgeschlossen worden seien, die wichtige Hinweise hätten geben können.

Erneut muss an dieser Stelle – analog zum Berichtsplan und zur „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ – darauf hingewiesen werden, dass in Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung des G-BA [87] und im Einklang mit den Methoden des IQWiG ([61], Abschnitt 3.3.2) auf die Einbeziehung von Studien niederer Evidenzklassen verzichtet wurde.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.3 Festlegung der Altersgrenzen als Einschlusskriterium

In 2 Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die oberen und unteren Altersgrenzen nicht angemessen festgelegt bzw. diese Grenzen nicht adäquat operationalisiert worden seien. Von einem Stellungnehmenden wurde gefordert, dass sich die Bildung der oberen und unteren Altersgrenze an den Vorgaben der EMEA orientieren sollte. In einer weiteren Stellungnahme wurde neben der 80-Prozent-Regelung (siehe 4.1.7, Kriterium E1) auch zu bedenken gegeben, ob Altersgrenzen nicht in Lebensmonaten zu berechnen seien, wonach besser die Studiendauer bei der Festlegung der unteren und oberen Altersgrenze berücksichtigt werden könnte. Schließlich wurde in dieser Stellungnahme gefordert, die Grenzen zwischen den Kategorien A und B aufzulösen und die Studie der Kategorie B als fazitrelevant zu behandeln.

Wie schon im Berichtsplan und in der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ aufgeführt, waren die Altersgrenzen und damit die Fragestellung durch den Auftrag des G-BA vorgegeben worden. Als Operationalisierung erfolgte die Verwendung der 80-Prozent-Regelung (Einschlusskriterium E1, siehe 4.1.7.). Die obere Altersgrenze des Auftrags ergibt sich aus der Tatsache, dass für Kinder ab 5 Jahren das DMP Asthma zur Verfügung steht. Die vorgelegte Publikation der EMEA [29] enthält indikationsübergreifende Empfehlungen zur Applikationsform für bestimmte Altersgruppen. Die EMEA-Empfehlungen zur Erforschung der Asthmabehandlung CPMP/EWP/2922/01 [88] geben als obere Altersgrenze dagegen < 5 Jahre an. Wenn überhaupt wäre diese für den vorliegenden Bericht maßgeblich und steht somit im Einklang mit der Auftragskonkretisierung.

Die geforderte Einbeziehung der Studien der Kategorie „B“ in das Fazit ist abzulehnen, weil es einen qualitativen Unterschied macht, ob in einer Studie selbst die Altersgrenzen angegeben werden oder der Anteil der Patienten in den relevanten Altersgrenzen aufgrund fehlender Angaben in der Publikation berechnet werden muss. Für die Berechnungen müssen Annahmen zugrunde gelegt werden, die mit Unsicherheit behaftet sind. Das Vorgehen vermeidet somit eine Bevorteilung schlecht berichteter Studien, bei denen fehlende Angaben durch ein Berechnungsverfahren mit einer gewissen Unsicherheit, d. h. Annahme einer Normal- bzw. Gleichverteilung, ermittelt wurden gegenüber gut berichteten Studien. Die Operationalisierung – entsprechend den im Vorbericht genannten 3 Kategorien je nach verfügbarer Information in den Studien (vgl. Abschnitt 5.1.5) – ist eindeutig beschrieben. Den Stellungnahmen sind keine zwingenden Argumente für eine Änderung dieser Operationalisierung zu entnehmen. Die Darstellung der Studien der Kategorie C geht sogar über die im Berichtsplan festgelegte Regelung hinaus, indem Studien dargelegt werden, bei denen das 80-Prozent-Kriterium auch nach Berechnung mittels Normal- und Gleichverteilung nicht erfüllt ist.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.4 Aufnahme von 2 Studien in die Kategorie B

In einer Stellungnahme wurde eine Prüfung dahingehend gefordert, die Studie **Robertson 2007** [40] zu Montelukast und **Stevens 2002** [46] zu Schulungen von der Kategorie C in die Kategorie B zu übernehmen und gleichzeitig fazitrelevant werden zu lassen.

Die Einordnung aller Studien in die Kategorien A, B und C erfolgt nach dem unter 5.1.5 beschriebenen Schema. Beiden o. g. Publikationen ist nicht zu entnehmen, ob 80 % der untersuchten Kinder innerhalb der für diesen Bereich relevanten Altersgrenze liegen. Der Studie **Robertson 2007** lassen sich keine ausreichenden Angaben zur Berechnung der Altersverteilung entnehmen. Die im Stellungnahmeverfahren eingereichte Subgruppenanalyse wurde nicht für die relevante Altersgruppe vorgenommen. Auch während der wissenschaftlichen Erörterung konnte dieses Problem nicht gelöst werden (vgl. auch Abschnitt 6.2.9). In **Stevens 2002** befinden sich nach Berechnung der Altersgrenzen unter Annahme einer Gleichverteilung nur 77 % der Patienten im relevanten Altersbereich. Somit sind beide Studien korrekt der Kategorie C zugeordnet.

Eine Änderung des Vorberichtes ergibt sich diesbezüglich nicht.

6.2.5 Studientypwahl zur Wirksamkeit und Verträglichkeit

In 2 Stellungnahmen wurde angesprochen, dass die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien zu einer Einschränkung und Verzerrung der Ergebnisse in Hinblick auf inhalative Kortikosteroide geführt habe.

Auch an dieser Stelle muss auf die bereits unter 6.2.3 genannte Vorgabe der Altersgrenze durch den Auftraggeber verwiesen werden. Dass nur 2 Studien gefunden wurden, ist der mangelnden Studienlage zuzuschreiben. Das Alter der Patienten als Einschlusskriterium bezieht sich auf den Beginn der Studien, weshalb keineswegs Studien ausgeschlossen wurden, die über eine längere Studiendauer geführt wurden, wie die Berücksichtigung von **Guilbert 2006** zeigt. Weitere Studien mit einer längeren Beobachtungsdauer – etwa von mehreren Jahren – sind nicht bekannt. Bei der vom Stellungnehmenden genannten Studie **Pedersen 2006** [89] handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit. Auch die dort in Tabelle 1 gelisteten Publikationen erfüllen nicht die Einschlusskriterien, da die dort einbezogenen Kinder durchschnittlich zu alt sind (5 Jahre und älter) (Einschlusskriterium E1). Die ebenfalls in diesem Zusammenhang erwähnte Studie **Bisgaard 2004** schloss nur 75 % Kinder in der relevanten Altersgruppe ein (Einschlusskriterium E1) und ist zudem nicht placebokontrolliert (Einschlusskriterium E3).

Auch die in der 2. Stellungnahme zum o. g. Thema genannten Studien zum ICS Budesonid von **Anthracopoulos 2007** [90] und **CAMP 2002** [91] und die zusätzlich auch in der Anhörung genannte Studie **Agertoft 2000** [92] bezogen Kinder ein, deren Durchschnittsalter deutlich oberhalb der oberen Grenze für das Einschlusskriterium Alter in diesem Bericht liegen (Einschlusskriterium E1). Zudem ist die Studie **Anthracopoulos 2007** nicht placebokontrolliert (Einschlusskriterium E3) und nicht randomisiert (Einschlusskriterium E5).

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.6 Bedeutsamkeit einiger Zielgrößen

In einer Stellungnahme wurde auf die Bedeutung der Reduktion asthmabedingter Symptome, einer Steigerung der Anzahl asthmafreier Tage, einer Verbesserung des 24-Stunden-Asthmasymptomscores sowie der Reduktion der Exazerbationsraten als wesentliche Therapieziele hingewiesen. Diese bedingten eine Anhebung der Lebensqualität und seien daher für die Patienten und deren Familien von großem Wert.

Die oben genannten Zielgrößen wurden bereits im Berichtsplan festgelegt, mit den Patientenvertretern abgestimmt und werden im Bericht dargestellt, sofern sie in den eingeschlossenen Studien untersucht worden sind.

Darüber, inwiefern diese Zielgrößen kausal miteinander oder mit der Asthmasymptomatik zusammenhängen (z. B. Symptomscore und Lebensqualität) oder gar in einem hierarchischen Verhältnis zueinander stehen, können keine Aussagen getroffen werden. Lebensqualität wurde im vorliegenden Bericht explizit als relevante Zielgröße berücksichtigt, allerdings fanden sich in den eingeschlossenen Studien dazu keine Daten.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.7 Nicht-Eignung bestimmter Zielgrößen

In einer Stellungnahme wurde die Meinung vertreten, dass einige im Bericht analysierten Zielgrößen nicht geeignet seien. Konkret wurden die Asthma-Diagnose nach dem 6. Lebensjahr, die Schwere der Asthmasymptome, der Verbrauch inhalativer kurzwirksamer Beta-2-Sympathomimetika und die Exazerbationsrate als ungeeignet benannt, weil die hierzu eingeschlossenen Studien nicht nach den Kriterien des DMP Asthma durchgeführt worden seien.

Eine Eignung von Zielkriterien richtet sich prinzipiell nicht nach dem Setting durchgeführter Studien, sondern ist a priori festzulegen. Im Übrigen wurden diese Zielgrößen teilweise von anderen Stellungnehmenden als besonders bedeutsam eingestuft (siehe Abschnitt 6.2.6).

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.8 Zulassungsbedingungen für Montelukast und Einbeziehung der Studie Bisgaard 2005 in das Fazit

In einer Stellungnahme wurden die Ergebnisse der Studie **Bisgaard 2005** [39] als fazitrelevant angesehen, da ein Missverständnis der Zulassung von SINGULAIR® vermutet und die Übertragbarkeit der Studiendaten auf die zugelassene Population als gegeben gesehen wurde.

Die deutsche Zulassung von SINGULAIR® wurde unter 5.2.1.1 zitiert.

In der Studie **Bisgaard 2005** war die Begleitbehandlung mit ICS verboten. Ferner waren Kinder mit unkontrollierter Symptomatik durch die Ein- / Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Es kann somit keine Aussage zur Indikation „Zusatztherapie“ gemacht werden. Die Studie bezieht sich auf die Anwendung als Monotherapie bzw. Behandlungsalternative zu ICS. Es waren 55 % der Patienten nicht mit ICS vorbehandelt. Angaben von Gründen hierzu gibt es nicht. 45 % der Patienten waren mit ICS gut vorbehandelt worden, wobei es keine Angaben zur Dauer und Intensität der Behandlung gibt. Beide Gruppen erfüllen nicht die Kriterien der deutschen Zulassung, die die Unmöglichkeit der ICS-Behandlung fordert.

Der Studie können keine Informationen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Population gemäß der deutschen Zulassung entnommen werden. Auch ist es nicht „hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung“ ([61], S. 44) – hier die nicht mögliche ICS-Therapie – beeinflusst werden. Das Methodenpapier fordert hierzu: „Die Gleichwertigkeit der Effekte ist i. d. R. mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen“.

Entsprechende Untersuchungen wurden dafür vom Stellungnehmenden nicht vorgelegt; gemäß den Allgemeinen Methoden sind damit die Ergebnisse als nicht fazitrelevant einzustufen.

Aufgrund der Bedeutung der Studie und der speziellen eingeschränkten Indikation wurden die Studie und ihre Ergebnisse vollumfänglich mit in den Bericht aufgenommen.

Die Argumentation unter 5.2.1.1 und 6.1.1.2 wurde klarer formuliert.

6.2.9 Berücksichtigung zusätzlicher Studien aufgrund vorgelegter Subgruppendaten

In einer Stellungnahme wurde die Berücksichtigung zweier ausgeschlossener Studien (**Knorr 2001** [19] und **Robertson 2007** [40]) zu Montelukast aufgrund vorgelegter Subgruppenanalysen zum Alter gefordert.

Die Studie **Knorr 2001** wurde gemäß den im Vorbericht eingeführten Alterskriterien korrekt ausgeschlossen. Allerdings erlaubt die vorgelegte Subgruppenanalyse die Beurteilung der Studie für die relevante Altersgruppe.

Die vorgelegte Subgruppenanalyse zur Studie **Robertson 2007** untersucht Kinder von ≥ 2 Jahren bis < 6 Jahren und entspricht damit nicht den im Bericht verwendeten Altersgrenzen von ≥ 2 Jahren bis < 5 Jahren (siehe 4.1.1). Sie kann daher nicht berücksichtigt werden. Die stellungnehmende Firma MSD Sharp & Dohme lehnte die Anfertigung einer Subgruppenanalyse für die relevante Altersgruppe ab.

Die Studie **Knorr 2001** wurde in den Studienpool eingegliedert und in der Kategorie A geführt. Bezüglich der Studie **Robertson 2007** ergaben sich keine Änderungen.

6.2.10 Längenwachstum unter Fluticasonpropionat

In einer Stellungnahme wurde behauptet, dass die Längenwachstumsminderung unter Fluticasonpropionat bei langfristiger Betrachtung nicht relevant sei.

Die Stellungnehmenden legten keine Belege für diese Behauptung vor. Weder aus der Informationsbeschaffung noch aus den Stellungnahmen ergaben sich geeignete Quellen (siehe auch 6.2.5 und 6.2.2). Im Stellungnahmeverfahren bestätigte der Fluticasonpropionat-Hersteller GalaxoSmithKline, dass zur Substanz keine prospektiven Studien mit Endkörpergröße als Endpunkt vorliegen. Aussagen über den Behandlungszeitraum der Studie **Guilbert 2006** hinaus können daher nicht getroffen werden.

Auch im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung konnte diese Aussage nicht hinreichend belegt werden. Die von den Stellungnehmenden in diesem Zusammenhang nachgereichte kontrollierte Studie **Agertoft 2000** [92] untersucht Langzeiteffekte von Budesonid, ist nicht-randomisiert und schließt überwiegend Kinder oberhalb des relevanten Altersintervalls bei Studienbeginn ein.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.11 Verzerrungspotenzial der Studien Wasserman 2006 und Guilbert 2006

In einer Stellungnahme wurde die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials der Studien **Wasserman 2006** [23] und **Guilbert 2006** [22] mit „hoch“ angezweifelt.

In der Studie **Guilbert 2006** wurde zur Analyse der Daten ohne Begründung ein vom Protokoll abweichendes statistisches Verfahren eingesetzt, was maßgeblich zu einer Einstufung mit hohem Verzerrungspotenzial geführt hat. Eine Autorenanfrage konnte die Unklarheiten jedoch auflösen, sodass eine Einstufung der Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial adäquat erscheint.

Eine nochmalige Prüfung und Diskussion der Studie **Wasserman 2006** (basierend auf einer entsprechenden Anmerkung in den Stellungnahmen) hat ergeben, dass einige Aspekte, die ursprünglich zur „Abwertung“ geführt haben, doch anders interpretiert werden können / müssen und die Gesamtbewertung daher verändert wurde.

Die zugrundeliegende Qualitätsbewertung ist in Absatz 5.2.1.2 und Tabelle 16 ersichtlich.

6.2.12 Ausschluss der Studie Roorda 1999

In einer Stellungnahme wurde der Ausschluss der Studie **Roorda 1999** [20] als nicht nachvollziehbar bemängelt.

Die Studie **Roorda 1999** wurde irrtümlich unter A3 (technische Dublette) erfasst und ausgeschlossen. Richtig ist der Ausschlussgrund A2 (keine Vollpublikation) verfügbar, da unter der bibliografischen Angabe keine Publikation nachweisbar ist und diese auch vom Stellungnehmenden nicht vorgelegt wurde. Der zugehörige vorgelegte Studienregistereintrag **FLTB3017** [21] kann als Vollpublikation entsprechend den Ein- / Ausschlusskriterien gewertet werden. Eine weitere Vollpublikation – etwa auch in Form eines Studienberichtes - ist über das Studienregister der Firma GalaxoSmithKline nicht beschaffbar.

Die Publikation **Roorda 1999** wurde unter dem Ausschlussgrund A2 eingruppiert und die Darstellung unter 5.1.1 angepaßt. Der Studienregistereintrag **FLTB3017** wurde in den Studienpool unter der Kategorie C aufgenommen.

6.2.13 Widerspruch zu G-BA-Aussage

In einer Stellungnahme wurde ein Widerspruch zwischen der Aussage des G-BA [93], ICS als Standardtherapie einzusetzen, und der kritischen Bewertung von ICS im Vorbericht gesehen.

Der G-BA untersuchte Montelukast bei Kindern im Alter von 2 bis 14 Jahren. Eine differenzierte Analyse des potenziellen Nutzens und Schadens für Kinder der im vorliegenden Bericht betrachteten Alterssubgruppe erfolgte nicht.

Der G-BA untersuchte Montelukast im Head-to-Head-Vergleich mit anderen Medikamenten (u.a. ICS). Der vorliegende Bericht untersucht Interventionen nur im Placebovergleich.

Der G-BA machte eine Aussage zum therapeutischen Standard im Kontext einer Erstattungsentscheidung für Montelukast. Der Bericht macht keine Aussage zum therapeutischen Standard. Ein Widerspruch ist somit nicht zu erkennen.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.14 Charakter der Aussagen zu und Evidenz zu Teilziel 2

In einer Stellungnahme wurde der spekulative Charakter der Aussagen zum Teilziel 2 angemerkt und auf den Unterschied zwischen „Nichtvorhandensein von Evidenz“ und „Evidenz für Nichtvorhandensein eines Effektes“ betont. Es wurde um die Darlegung eventuell. weiterer genutzter Evidenzquellen gebeten.

Das geplante Vorgehen und diesbezügliche Annahmen wurden unter 6.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse zu Teilziel 2 haben wie von den Stellungnehmenden angemerkt, aufgrund mangelnder Daten einen eher spekulativen Charakter. Dies wurde im Bericht auch so dargelegt. Auch die hilfsweise Annahme 2a (das Nutzen- und Schadenspotenzial – abgesehen von der Entwicklung eines Asthma bronchiale – für alle Kleinkinder mit Symptomen einer bronchialen Obstruktion sei gleich, unabhängig davon, ob sie im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale entwickeln) beruht auf der Interpretation der Responderanalysen der Studie **Guilbert 2006**. Es wurde keine Evidenz außer den eingeschlossenen Studien herangezogen.

Zur Klarstellung wurde der letzte Satz des 6. Punktes des Fazits gestrichen, Abschnitt 5.4.3 klarer formuliert und Abschnitt 6.1.2 entsprechend ergänzt.

6.2.15 Berücksichtigung von Studien zur Schulung

In einer Stellungnahme wurde die Berücksichtigung der Publikation **Petermann 2008** [94] gefordert und daraus Ergebnisse zitiert. Während der wissenschaftlichen Erörterung wurden eine Folienpräsentation von Schauerte über ein Projekt zur Versorgung nach § 140a SGB V mit Schulungskomponente [95] sowie eine entsprechende Subgruppenauswertung für 1- bis 4,9-jährige Kinder [96] vorgelegt. Zu einer weiteren Studie, **Szczepanski 2008**, wurden die

Abstractpublikation [97], eine Folienpräsentation [98] und ein kurzer Forschungsbericht [99] eingereicht.

Bei **Petermann 2008** handelt es sich um eine nach Abschluss der Recherche publizierte narrative Übersichtsarbeit. Die in der Stellungnahme zitierten Daten lassen sich der Arbeit nicht entnehmen. In der Erörterung wurden dem IQWiG Unterlagen überreicht, die eine Auswertung des in **Petermann 2008** zitierten Tagungsabstracts [100] zum Vertrag über die Integrierte Versorgung nach § 140a SGB V von Kindern und Jugendlichen in Berchtesgaden beinhalteten. Diese Unterlagen bestanden aus einem kurzen Studienbericht mit einer Subgruppenauswertung für 1- bis 4,9-jährige Kinder sowie einer Folienpräsentation. Da der vorliegende Bericht sich der Frage der Programmevaluation (Fallmanagement, Instruktion, Patienten- und Elternschulung, stationäre Rehabilitation) nicht zuwendet und lediglich klinische Studien einbezieht, können diese Informationen nicht berichtsrelevant werden.

Bei der Studie **Szczepanski 2008** handelt es sich um einen Forschungsbericht der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Hier werden Ergebnisse einer Studie (ASEV – Asthma-Schulung für Eltern von Vorschulkindern) dargelegt. Bei der Studie handelt es sich um eine 3-armige randomisierte Studie mit Wartegruppenkontrolldesign. Die von den Stellungnehmenden eingereichten Unterlagen zur ASEV-Studie genügen nicht den im Berichtsplan als Einschlusskriterium geforderten Kriterien des CONSORT-Statements, ermöglichen leider keine ausreichende Bewertung und damit die Aufnahme der Studie. Bezüglich dieser Studie ist anzumerken, dass das IQWiG seinerseits mit den Autoren bereits vor Erstellung des Vorberichtes Kontakt aufgenommen und diese 2-mal auf die Möglichkeit der Übermittlung von adäquat berichteten Ergebnissen (Publikation, Studienbericht) hingewiesen hatte. Dies hatten die Autoren der Studie auch zugesagt, jedoch letztlich allein das in der Erörterung übergebene Material vorgelegt.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich nicht.

6.2.16 Gefahr des Verordnungsausschlusses für Kleinkinder mit Asthma bronchiale

In einer Stellungnahme wurde – auch im Zusammenhang mit den Vorberichten zu den Projekten V06-02A und V06-02C – befürchtet, dass ein schrittweiser Ausschluss von Versorgungsleistungen innerhalb und außerhalb des DMP Asthma drohe. Ein weiterer Stellungnehmender teilte diese Befürchtung und warnte davor, aufgrund unzureichender Studiendaten Therapieoptionen für Kleinkinder generell infrage zu stellen.

Hierzu ist anzumerken, dass sich der vorliegende Bericht nicht mit Fragen der Erstattungsfähigkeit von Leistungen im Rahmen der GKV beschäftigt. Vielmehr soll der Bericht Informationen zur Klärung der Frage beitragen, inwiefern das bestehende DMP Asthma auf Kleinkinder erweitert werden kann. Insbesondere sollte im vorliegenden Bericht

ein möglicher Schaden für diejenigen Kinder identifiziert werden, die mit derartigen asthmaspezifischen Interventionen versorgt werden, ohne jedoch im weiteren Verlauf ein Asthma bronchiale zu entwickeln.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

6.2.17 Einbeziehung von Leitlinien sowie der „Stellungnahme zum Disease-Management-Programm für Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter“

Es wurde darauf hingewiesen, die Stellungnahme verschiedener Fachgesellschaften und Verbände für die besondere Berücksichtigung der Belange von Kindern und Jugendlichen in einem DMP Asthma [101], der Nationalen VersorgungsLeitlinie Asthma [17] und der Therapieempfehlungen des National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [102] in die Diskussion einzubeziehen.

Alle genannten Dokumente erfüllen nicht die Einschlusskriterien hinsichtlich des Studientyps für zu berücksichtigende Studien. Positionspapiere und Leitlinien können zwar wertvolle Hinweise liefern, jedoch eine systematische Recherche nach hochwertiger Evidenz aus Primärstudien bei der gegebenen Fragestellung nicht ersetzen.

Eine Änderung des Vorberichtes ergab sich diesbezüglich nicht.

7 Fazit

- Für 12 von 14 der im DMP Asthma etablierten Interventionen aus dem medikamentösen und nichtmedikamentösen Bereich konnte keine Studie identifiziert werden, die eine Aussage zum Nutzen und Schaden für Kinder zwischen dem beginnenden 3. Lebensjahr und dem vollendeten 5. Lebensjahr ermöglicht. Überwiegend sind die im DMP Asthma etablierten Interventionen für Kinder dieser Altersgruppe unzureichend untersucht.
- Inhalative Kortikosteroide sind bei Kindern dieser Altersklasse untersucht. Täglich 2-mal 88 µg führen zu einer symptomatischen Besserung der bronchialen Obstruktion, gemessen anhand verschiedener Parameter (z. B. asthmafrie Tage, 24-Stunden-Asthmasymptomscore). Auch die Rate an Exazerbationen wird gesenkt. Die erreichten absoluten Reduktionen sind gering.
- Unter inhalativem Fluticasonpropionat (88 µg BID) tritt in einer Studie über 2 Jahre im Vergleich zu Placebo eine mittlere Verminderung des Längenwachstums um 1,1 cm auf. Andere schwere unerwünschte Wirkungen werden unter der Therapie mit Fluticasonpropionat nicht berichtet.
- Insgesamt scheint der Nutzen inhalativer Kortikosteroide insbesondere bei Kindern mit gering ausgeprägter Symptomatik begrenzt. Insofern stellt sich die Frage, ob die Beeinträchtigung des Längenwachstums unter länger wählender Kortisongabe hierfür in Kauf genommen werden sollte.
- Anhand der eingeschlossenen Studien kann keine Aussage zum Nutzen und Schaden einer Therapie mit dem Leukotrienrezeptorantagonisten Montelukast gemäß der in Deutschland zugelassenen Indikation getroffen werden.
- Die Frage, inwieweit Kinder mit einer bronchialen Obstruktion, die im weiteren Verlauf kein Asthma entwickeln, von einer frühen medikamentösen Intervention profitieren bzw. davon Schaden nehmen, lässt sich nicht definitiv beantworten, da keine der Studien darauf angelegt war, die Diagnose „Asthma bronchiale“ mit Erreichen des 6. Lebensjahres zu überprüfen.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

1. 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.
2. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauer DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(19): 1985-97.
3. 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. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 2006; 96(6): 808-18.
4. Storr J, Lenney CA, Lenney W. Nebulised beclomethasone dipropionate in preschool asthma. *Archives of Disease in Childhood* 1986; 61(3): 270-3.¹
5. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108(3): E48.

¹ Erklärung für eingeschränkte Berichterstattung unter 5.2.2

9 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Absatz 4 SGB V gemäß § 137 f Absatz 2 SGB V: „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen für Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen; Teil I: Asthma bronchiale [Online]. 21.09.2004 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-137/2004-09-21-dmp-asthma.pdf>.
2. National Heart, Lung and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: expert panel report 2 [Online]. 07.1997 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/archives/epr-2/asthgdln_archive.pdf.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Online]. 2005 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=187>.
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. Vangveeravong M. Childhood asthma: proper managements do reduce severity. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(Suppl 3): S648-S655.
6. 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.
7. Martinez FD. Inhaled corticosteroids and asthma prevention. *Lancet* 2006; 368(9537): 708-710.
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. 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 30.05.2008]. URL: http://www.gpaev.de/typo/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/gem_Leitlinie_Asthma.pdf.
10. Becker A, Berube D, Chad Z, Dolovich M, Ducharme F, D'Urzo T et al. Prevention strategies for asthma: primary prevention. *CMAJ : Canadian Medical Association journal : journal de l'Association medicale canadienne* 2005; 173(Suppl 6): S20-S24.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Standard zur Diagnosestellung eines Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren: Vorbericht; Auftrag V06-02A [Online]. 03.09.2007 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/V06-02A_Vorbericht_Standard_zur_Diagnosestellung_eines_Asthma_bronchiale_bei_Kindern_im_Alter_von_2_bis_5_Jahren.pdf.
12. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline [Online]. 07.2007. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63s1.pdf>.
13. Ellrodt G, Cook DJ, Lee J, Cho M, Hunt D, Weingarten S. Evidence-based disease management. JAMA 1997; 278(20): 1687-1692.
14. Epstein RS, Sherwood LM. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. Ann Intern Med 1996; 124(9): 832-837.
15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Disease-Management-Programm: Definition [Online]. 22.10.2001 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: <http://daris.kbv.de/doccontent.asp?DocID=003734746>.
16. Hunter DJ, Fairfield G. Disease management. BMJ 1997; 315(7099): 50-53.
17. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma: Langfassung; Version 1.5 [Online]. 04.2008 [Zugriff am 06.06.2008]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma/pdf/nvl_asthma_lang.pdf.
18. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (Ed). Arbeitshilfe für die Rehabilitation von an Asthma bronchiale erkrankten Kindern und Jugendlichen. Frankfurt am Main: BAR; 1993. (Schriftenreihe der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation; Band 3).
19. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001; 108(3): E48.
20. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of pre-school children with asthma symptoms to inhaled fluticasone propionate: results from two multicentre studies. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(3 Pt 2): 139.
21. GlaxoSmithKline. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study to determine the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 100µg bd and 250µg bd delivered via the Babyhaler spacer device in the management of asthma symptoms in children aged 12-47 months inclusive: study FLTB3017 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Registry. 06.10.2005 [Zugriff am 09.12.2008]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/1371.pdf>.

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): 1985-1997.
23. 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.
24. Nielsen KG, Bisgaard H. Bronchodilation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2): 256-259.
25. Nielsen KG, Auk IL, Bojsen K, Ifversen M, Klug B, Bisgaard H. Clinical effect of Diskus dry-powder inhaler at low and high inspiratory flow-rates in asthmatic children. *Eur Respir J* 1998; 11(2): 350-354.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach §20d Abs. 1 SGBV (Schutzimpfungsrichtlinie/SiR) [Online]. 18.10.2007 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-226/RL-Schutzimpfung_2007-10-18_neu.pdf.
27. Konietzko N, Fabel H. Weißbuch Lunge 2005: die Lunge und ihre Erkrankungen: zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland; Defizite, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze. Stuttgart: Thieme; 2005.
28. Bornhäuser A, Pötschke-Langer M. Passivrauchende Kinder in Deutschland - Frühe Schädigungen für ein ganzes Leben. 2003.
29. European Medicines Agency. Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma [Online]. 21.11.2002 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/292201en.pdf>.
30. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhino-conjunctivitis [Online]. 21.10.2004 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/245502en.pdf>.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 3.0 [Online]. 15.11.2007 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Allgemeine_Methoden_Entwurf_V-3-0.pdf.
32. Gleeson JG, Loftus BG, Price JF. Placebo controlled trial of systemic corticosteroids in acute childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(11): 1052-1058.
33. Storr J, Lenney CA, Lenney W. Nebulised beclomethasone dipropionate in preschool asthma. *Arch Dis Child* 1986; 61(3): 270-273.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(4): 315-322.
40. 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.
41. 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.
42. Butz AM, Tsoukleris MG, Donithan M, Van Doren H, 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. MSD. Fachinformation SINGULAIR. 2008.
50. 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.
51. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 317-322.
52. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1500-1506.
53. Santanello NC, Demuro-Mercon C, Davies G, Ostrom N, Noonan M, Rooklin A et al. Validation of a pediatric asthma caregiver diary. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(5): 861-866.
54. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child* 2000; 82(4): 327-332.
55. Senturia YD, Bauman LJ, Coyle YM, Morgan W, Rosenstreich DL, Roudier MD et al. The use of parent report to assess the quality of care in primary care visits among children with asthma. *Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association* 2001; 1(4): 194-200.
56. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet* 2004; 364(9436): 803-811.
57. Cohen E, Uleryk E, Jasuja M, Parkin PC. An absence of pediatric randomized controlled trials in general medical journals, 1985-2004. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(2): 118-123.
58. Hart D, Mühlbauer B. Unsicherheit in der Pädiatrie durch Off-Label-Use von Arzneimitteln. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2008; 102(1): 37-43.

59. Richter-Kuhlmann E. Arzneimittel für Kinder: häufig am Rand der Legalität. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(6): A257-A258.
60. T Jong GW, Van der Linden PD, Bakker EM, Van der Lely N, Eland IA, Stricker BH et al. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58(4): 293-297.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [Online]. 27.05.2008 [Zugriff am 09.12.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.
62. Pedersen S, Agertoft L, Williams-Herman D, Kuznetsova O, Reiss TF, Knorr B et al. Placebo-controlled study of montelukast and budesonide on short-term growth in prepubertal asthmatic children. Pediatr Pulmonol 2007; 42(9): 838-843.
63. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2006; 96(6): 800-807.
64. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Gruber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. Lancet 2006; 368(9537): 763-770.
65. 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.
66. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Online]. 2007 [Zugriff am 1.11.2007]. URL: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309>.
67. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide for chronic asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2001; (4): CD003274.
68. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, Jones P, Cates CJ. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4): CD003135.
69. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001107.
70. Walters EH, Gibson PG, Lasserson TJ, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic asthma in adults and children where background therapy contains varied or no inhaled corticosteroid. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD001385.
71. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2008; (3): CD006363.

72. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002885.
73. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD001186.
74. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD000326.
75. Haby MM, Waters E, Robertson CF, Gibson PG, Ducharme FM. Interventions for educating children who have attended the emergency room for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD001290.
76. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001282.
77. Ducharme F, Schwartz Z, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003133.
78. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(5): 407-420.
79. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics* 2009; 123(1): 353-366.
80. 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.
81. Schokker S, Kooi EM, de Vries TW, Brand PL, Mulder PG, 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.
82. 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.
83. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 339-353.
84. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez FD, Lemanske RF, Jr. et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1127-1135 e1128.

85. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 329-338.
86. Tamesis GP, Covar RA. Long-term effects of asthma medications in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8(2): 163-167.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online]. 18.04.2006 [Zugriff am 10.12.2008]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-83/VerfO_2006-04-18.pdf.
88. European Medicines Agency. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population [Online]. 28.07.2006 [Zugriff am 17.07.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>.
89. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf* 2006; 29(7): 599-612.
90. Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, Syridou G, Giannakopoulou E, Fretzayas A et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(5): 465-470.
91. Group CAMPR. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000; 343(15): 1054-1063.
92. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15): 1064-1069.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Montelukast [Online]. 15.11.2007 [Zugriff am 10.12.2008]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-485/2007-11-15-AMR4-Montelukast_TrG.pdf.
94. Petermann F, Schauerte G. Asthma bronchiale bei Kindern: Maßnahmen zur Förderung der Compliance. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2008; 51(6): 621-628.
95. Schauerte G. Integrierte Versorgung am Beispiel Asthma bronchiale Kinder [Präsentation].
96. Schauerte G, Pixner S. Auswertung der Subgruppe 1 - 4,9-jährige Kinder [unveröffentlicht]. 26.04.2008.
97. Szczeplanski R. Asthaschulung für Eltern von Vorschulkindern evaluiert. *Zeitschrift der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie* 2008; 11: 16-19.

98. Szczepanski R, Jaeschke R, Spindler T, Forster J. Asthmaschulungen für Eltern von Vorschulkindern: Multicenterstudie der AG Asthmaschulung (ASEV-Studie) [Präsentation].
99. Szczepanski R JR, Spindler T, Forster J. Wirksamkeit von Astmaschulungen für Eltern von Vorschulkindern (ASEV-Multicenterstudie). Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2008; 34(3): 87.
100. Schauerte G. Results of a two week intensive educational intervention for asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2 Suppl 1): S275.
101. Szczepanski R, Friedrichs F, Berdel D, Forster J, Jaeschke R, Leupold W et al. Disease-Management-Programm für Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter [Online]. 10.2002 [Zugriff am 10.12.2008]. URL: <http://www.paediatrische-pneumologie.eu/html/img/pool/DMP-Broschuere.pdf>.
102. National Heart, Lung and Blood Institute. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma [Online]. 28.08.2007 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
103. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. Int J Epidemiol 2002; 31(1): 150-153.

Anhang A: Suchstrategien

Die Nachrecherchen erfolgten mit unveränderter Syntax zur Primärrecherche und werden deshalb im Anhang nicht separat aufgeführt. In CENTRAL erfolgte die Nachrecherche auf einer anderen Oberfläche, die Syntax blieb dabei unverändert.

Medikamentöse Therapie

Medline (Ovid)

- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R)
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

letzte Recherche: 03.bis 05.03.2008

Es wurden folgende Filter übernommen aus **Robinson 2002** [103]: Phase 1 + 2: In der Nachrecherche wurde der Filter den Änderungen im MeSH-Tree 2008 angepasst.

Primärrecherche vom 16.08.2007

#	Search History	Results
1	CHILD, PRESCHOOL/ OR PEDIATRICS/ OR CHILD/ OR INFANT/	1357676
2	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	900912
3	1 or 2	1617841
4	EXP ASTHMA/ OR RESPIRATORY HYPERSENSITIVITY/ OR BRONCHIAL HYPERREACTIVITY/ OR BRONCHIAL SPASM/ OR BRONCHOCONSTRICTION/ OR RESPIRATORY SOUNDS/	94110
5	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	93980
6	COUGH/	8529

7	(chron\$ adj6 cough\$.ti,ab.	2162
8	or/4-7	124422
9	FENOTEROL/ OR ALBUTEROL/ OR TERBUTALINE/	10669
10	(13392-18-2 or 18559-94-9 or 23031-25-6).rn.	10669
11	(Fenoterol\$ or Salbutamol\$ or Albuterol\$ or Terbutalin\$.ab,ti.	10133
12	Berotec.ab,ti.	102
13	(Apsomol or Epaq or Sultanol or Salbulair or Pentamol or Proventil).ab,ti.	43
14	Bricanyl.ab,ti.	95
15	or/9-14	13230
16	BUDESONIDE/ OR BECLOMETHASONE/ OR Fluticasone.rn.	5844
17	(51333-22-3 or 4419-39-0 or 90566-53-3).rn.	5844
-18	(Budesonid\$ or Beclometason\$ or Beclomethason\$ or Fluticason\$.ab,ti.	5555
19	(Becloturmant or Sanasthmax or Sanasthmyl or Qvar).ab,ti.	49
20	Pulmicort.ab,ti.	112
21	(Atemur or Flutide or Flovent or Flixotide).ab,ti.	37
22	or/16-21	6938
23	Montelukast.ab,ti.	788
24	(158966-92-8 or Montelukast).rn.	770
25	Singulair.ab,ti.	40
26	or/23-25	948
27	THEOPHYLLINE/ OR AMINOPHYLLINE/	21101
28	(58-55-9 or 317-34-0).rn.	21101
29	(Theophyl\$ or Aminophyl\$.ab,ti.	17539

30	(Bronchoretard or Euphyllong or Solosin or Theo or Uniphyllin).ab,ti.	407
31	or/27-30	25868
32	IPRATROPIUM/	1503
33	60205-81-4.rn.	1503
34	(Ipratropium\$ or Atrovent).ab,ti.	1563
35	or/32-34	1937
36	(Formoterol or Salmeterol or 73573-87-2 or 89365-50-4).rn.	1692
37	(Formoterol\$ or Salmeterol\$).ab,ti.	1816
38	Foradil.ab,ti.	41
39	(Serevent or Aeromax).ab,ti.	33
40	(Atmadisc or Viani or Advair or Seretide).ab,ti.	51
41	or/36-40	2111
42	OR/15,22,26,31,35,41	45611
43	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	75779
44	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/	50473
45	RANDOM ALLOCATION/	58763
46	DOUBLE BLIND METHOD/	92838
47	SINGLE BLIND METHOD/	11241
48	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	240965
49	or/43-48	408182
50	ANIMALS/ not HUMANS/	3169540
51	49 not 50	382923
52	CLINICAL TRIAL.pt.	440068

53	exp CLINICAL TRIALS/	195310
54	(clinic\$ adj25 trial\$.tw.	138475
55	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.	91134
56	PLACEBOS/	26446
57	placebo\$.tw.	106482
58	random\$.tw.	399112
59	RESEARCH DESIGN/	48833
60	(latin adj square).tw.	2507
61	or/52-60	885607
62	61 not 50	822200
63	51 or 62	841558
64	limit 63 to (english or french or german)	786542
65	3 and 8 and 15 and 64 [SABA]	887
66	3 and 8 and 22 and 64 [ICS]	756
67	3 and 8 and 26 and 64 [Montelukast]	133
68	3 and 8 and 31 and 64 [Theophylin]	296
69	3 and 8 and 35 and 64 [Ipratropium]	118
70	3 and 8 and 41 and 64 [LABA]	204

EMBASE (Ovid): 1980 to 2007 Week 32

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

letzte Recherche am: 03.-05.03.2008

Primärrecherche vom 16.08.2007

#	Search History	Results
1	CHILD, PRESCHOOL/ OR PEDIATRICS/ OR CHILD/ OR INFANT/	498080
2	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	595196
3	1 or 2	770633
4	EXP ASTHMA/ OR BRONCHOSPASM/ OR BRONCHUS OBSTRUCTION/ OR BRONCHUS HYPERREACTIVITY/ OR HYPERSENSITIVITY/ OR RESPIRATORY TRACT ALLERGY/ OR ABNORMAL RESPIRATORY SOUND/ OR WHEEZING/	100468
5	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	77587
6	COUGHING/	21207
7	(chron\$ adj6 cough\$).ab,ti.	1934
8	or/4-7	128600
9	FENOTEROL/ OR SALBUTAMOL/ OR SALBUTAMOL SULFATE/ OR TERBUTALINE/ OR TERBUTALINE SULFATE/	24344
10	(13392-18-2 or 18559-94-9 or 51022-70-9 or 23031-25-6 or 23031-32-5).rn.	24407
11	(Fenoterol\$ or Salbutamol\$ or Albuterol\$ or Terbutalin\$).ab,ti.	9690
12	Berotec.ab,tn,ti.	674
13	(Apsomol or Epaq or Sultanol or Salbulair or Pentamol or Proventil).ab,tn,ti.	595
14	Bricanyl.ab,tn,ti.	1215

15	or/9-14	25041
16	BUDESONIDE/ OR BECLOMETASONE/ OR BECLOMETASONE DIPROPIONATE/ OR FLUTICASONE/ OR FLUTICASONE PROPIONATE/	16135
17	(51333-22-3 or 4419-39-0 or 5534-09-8 or 90566-53-3 or 80474-14-2).rn.	16175
18	(Budesonid\$ or Beclometason\$ or Beclomethason\$ or Fluticason\$).ab,ti.	5637
19	(Becloturmant or Sanasthmax or Sanasthmyl or Qvar).ab,tn,ti.	274
20	Pulmicort.ab,tn,ti.	907
21	(Atemur or Flutide or Flixotide).ab,tn,ti.	335
22	or/16-21	16408
23	MONTELUKAST/	2708
24	158966-92-8.rn.	2717
25	Montelukast.ab,ti.	856
26	Singulair.ab,tn,ti.	538
27	or/23-26	2745
28	THEOPHYLLINE DERIVATIVE/ OR THEOPHYLLINE/ OR AMINOPHYLLINE/	33615
29	(58-55-9 or 317-34-0).rn.	32884
30	(Theophyl\$ or Aminophyl\$).ab,ti.	15709
31	(Bronchoretard or Euphyllong or Solosin or Theo or Uniphyllin).ab,tn,ti.	956
32	or/28-31	35531
33	IPRATROPIUM/ OR IPRATROPIUM BROMIDE/	5990
34	(60205-81-4 or 22254-24-6).rn.	6005
35	(Ipratropium\$ or Atrovent).ab,tn,ti.	2391

36	or/33-35	6102
37	FORMOTEROL/ OR SALMETEROL/ OR SALMETEROL XINAFOATE/	4783
38	(73573-87-2 or 89365-50-4).rn.	4424
39	(Formoterol\$ or Salmeterol\$).ab,ti.	1973
40	Foradil.ab,tn,ti.	289
41	(Serevent or Aeromax).ab,tn,ti.	543
42	(Atmadisc or Viani or Advair or Seretide).ab,tn,ti.	443
43	or/37-42	5199
44	OR/15,22,27,32,36,43	69563
45	RANDOMIZATION/ OR RANDOM SAMPLE/	23927
46	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	122033
47	PLACEBO/	102059
48	(random\$ or Placebo\$).ab,ti.	389242
49	Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/	71174
50	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti.	86810
51	EXP CLINICAL TRIAL/	445825
52	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti.	254187
53	CROSSOVER PROCEDURE/	18974
54	(cross over or crossover).ab,ti.	35647
55	or/45-54	897307
56	limit 55 to (english or french or german)	838125
57	3 and 8 and 15 and 56 [SABA]	1140
58	3 and 8 and 22 and 56 [ICS]	1154

59	3 and 8 and 27 and 56 [LTRA]	296
60	3 and 8 and 32 and 56 [Theophyllin]	571
61	3 and 8 and 36 and 56 [Ipratropium]	223
62	3 and 8 and 43 and 56 [LABA]	320

BIOSIS Previews (1987 to 2007 Week 35)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

letzte Recherche am: 04.–05.03.2008

Primärrecherche vom 16.8.2007

#	Search History	Results
1	(Child or preadolescent child).or.	157381
2	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	402195
3	1 or 2	450448
4	(Asthma or Respiratory Hypersensitivity or Bronchial Hyperreactivity or Bronchial Spasm or Respiratory Sounds or wheezing or Cough).ds,mi.	46943
5	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti.	56997
6	(chron\$ adj6 cough\$).ab,ti.	1178
7	or/4-6	73399
8	3 and 7	14861
9	(Fenoterol or Salbutamol\$ or Albuterol or Terbutalin\$).cb.	4627
10	(13392-18-2 or 18559-94-9 or 51022-70-9 or 23031-25-6 or 23031-32-5).rn.	7347
11	(Fenoterol\$ or Salbutamol\$ or Albuterol\$ or Terbutalin\$).ab,ti.	6821
12	Berotec.mp.	46
13	(Apsomol or Epaq or Sultanol or Salbulair or Pentamol or Proventil).mp.	29
14	Bricanyl.mp.	54
15	or/9-14	8856

16	(Budesonide or Beclometason\$ or Beclomethason\$ or Fluticason\$).cb.	4584
17	(51333-22-3 or 4419-39-0 or 5534-09-8 or 90566-53-3 or 80474-14-2).rn.	5275
18	(Budesonid\$ or Beclometason\$ or Beclomethason\$ or Fluticason\$).ab,ti.	4541
19	(Becloturmant or Sanasthmax or Sanasthmyl or Qvar).mp.	18
20	Pulmicort.mp.	83
21	(Atemur or Flutide or Flovent or Flixotide).mp.	30
22	or/16-21	5842
23	Montelukast.ab,ti.	625
24	Montelukast.cb.	687
25	158966-92-8.rn.	682
26	Singulair.mp.	43
27	or/23-26	794
28	(Theophyllin\$ or Aminophylline).cb.	4578
29	(58-55-9 or 317-34-0).rn.	9068
30	(Theophyl\$ or Aminophyl\$).ab,ti.	10051
31	(Bronchoretard or Euphylong or Solosin or Theo or Uniphyllin).mp.	260
32	or/28-31	12075
33	Ipratropium.cb.	196
34	60205-81-4.rn.	298
35	(Ipratropium\$ or Atrovent).mp.	1271
36	or/33-35	1271
37	(Formoterol or Salmeterol\$).cb.	1589
38	(73573-87-2 or 89365-50-4).rn.	1753

39	(Formoterol\$ or Salmeterol\$).ab,ti.	1718
40	Foradil.mp.	30
41	(Serevent or Aeromax).mp.	25
42	(Atmadisc or Viani or Advair or Seretide).mp.	35
43	or/37-42	2059
44	15 or 22 or 27 or 32 or 36 or 43	27359
45	(random\$ or Placebo\$).ab,ti,mi.	322405
46	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti,mi.	61165
47	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti,mi.	196718
48	(cross over or crossover).ab,ti,mi.	28231
49	or/45-48	497338
50	limit 49 to (english or french or german)	468505
51	8 and 15 and 50 [SABA]	291
52	8 and 22 and 50 [ICS]	293
53	8 and 27 and 50 [LTRA]	49
54	8 and 32 and 50 [Theophyllin]	76
55	8 and 36 and 50 [Ipratropium]	39
56	8 and 43 and 50 [LABA]	65

Hyposensibilisierung**Medline (Ovid)**

- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R)
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

letzte Recherche am: 05.03.2008

Es wurden folgende Filter übernommen: **Robinson 2002** Phase 1–3: In der Nachrecherche wurde der Filter den Änderungen im MeSH-Tree 2008 angepasst.

Primärrecherche vom 12.09.2007

#	Search History	Results
1	CHILD, PRESCHOOL/ OR PEDIATRICS/ OR CHILD/ OR INFANT/	1364600
2	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	907739
3	1 or 2	1627552
4	EXP ASTHMA/ OR RESPIRATORY HYPERSENSITIVITY/ OR BRONCHIAL HYPERREACTIVITY/ OR BRONCHIAL SPASM/ OR BRONCHOCONSTRICTION/ OR RESPIRATORY SOUNDS/	94585
5	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	94580
6	COUGH/	8578
7	(chron\$ adj6 cough\$).ab,ti.	2180
8	or/4-7	125201
9	3 and 8	35301
10	DESENSITIZATION, IMMUNOLOGIC/	6126

11	(Immunotherap\$ or Hyposensiti\$ or Desensiti\$ or Immune modulation).ab,ti.	50916
12	ALLERGENS/tu	620
13	((Allergen\$ or Antigen\$) adj6 (Subcutan\$ or Sublingual or Vaccination or Dosage)).ab,ti.	2459
14	(SLIT or SIT).ab,ti.	10129
15	((mite? or pollen\$ or dust or allerg\$ or cat? or dog? or ragweed?) adj10 vaccin\$).ti,ab.	2728
16	IMMUNOTHERAPY/	21284
17	(mite? or pollen\$ or dust or allerg\$ or cat? or dog? or ragweed?).ab,ti.	357434
18	16 and 17	1884
19	or/10-15,18	67996
20	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	242766
21	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	76227
22	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/	50947
23	RANDOM ALLOCATION/	59005
24	DOUBLE BLIND METHOD/	93396
25	SINGLE BLIND METHOD/	11329
26	or/20-25	411147
27	ANIMALS/ not HUMANS/	3180568
28	26 not 27	385674
29	CLINICAL TRIAL.pt.	441635
30	exp CLINICAL TRIALS/	196605
31	(clinic\$ adj25 trial\$).tw.	140191
32	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.	91866

33	PLACEBOS/	26611
34	placebo\$.tw.	107321
35	random\$.tw.	403419
36	RESEARCH DESIGN/	49293
37	(latin adj square).tw.	2521
38	or/29-37	893274
39	38 not 27	829488
40	39 not 28	463599
41	COMPARATIVE STUDY.pt.	1366102
42	exp EVALUATION STUDIES/	615237
43	FOLLOW UP STUDIES/	346536
44	PROSPECTIVE STUDIES/	228583
45	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).tw.	1900369
46	CROSS-OVER STUDIES/	20627
47	or/41-46	3652565
48	47 not 27	2838138
49	48 not (28 or 40)	2255246
50	28 or 40 or 49	3104519
51	9 and 19 and 50	576
52	limit 51 to (english or french or german)	499

EMBASE (Ovid), 1980 to 2007 Week 36

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

letzte Recherche am: 05.03.2008

Primärrecherche vom 12.09.2007

#	Search History	Results
1	CHILD, PRESCHOOL/ OR PEDIATRICS/ OR CHILD/ OR INFANT/	502460
2	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	598834
3	1 or 2	775775
4	EXP ASTHMA/ OR BRONCHOSPASM/ OR BRONCHUS OBSTRUCTION/ OR BRONCHUS HYPERREACTIVITY/ OR HYPERSENSITIVITY/ OR RESPIRATORY TRACT ALLERGY/ OR ABNORMAL RESPIRATORY SOUND/ OR WHEEZING/	101380
5	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	78083
6	COUGHING/	21494
7	(chron\$ adj6 cough\$).ab,ti.	1949
8	or/4-7	129654
9	DESENSITIZATION/	8011
10	(Immunotherap\$ or Hyposensiti\$ or Desensiti\$ or Immune modulation).ab,ti.	44294
11	ALLERGEN/dt, sc, li [Drug Therapy, Subcutaneous Drug Administration, Sublingual Drug Administration]	1073
12	((Allergen\$ or Antigen\$) adj6 (Subcutan\$ or Sublingual or Vaccination or Dosage)).ab,ti.	2067
13	(SLIT or SIT).ab,ti.	8408

14	((mite? or pollen\$ or dust or allerg\$ or cat? or dog? or ragweed?) adj10 vaccin\$).ti,ab.	1755
15	IMMUNOTHERAPY/	22550
16	(mite? or pollen\$ or dust or allerg\$ or cat? or dog? or ragweed?).ab,ti.	235456
17	15 and 16	4604
18	or/9-14,17	57980
19	RANDOMIZATION/ OR RANDOM SAMPLE/	24634
20	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	148552
21	PLACEBO/	103924
22	(random\$ or Placebo\$).ab,ti.	394553
23	Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/	72770
24	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti.	87850
25	exp CLINICAL TRIAL/	482608
26	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti.	258576
27	or/19-26	903561
28	exp EPIDEMIOLOGIC STUDIES/	707385
29	COMPARATIVE STUDY/	98493
30	EVALUATION/ OR FOLLOW UP/	280404
31	PROSPECTIVE STUDY/	68638
32	CROSSOVER PROCEDURE/	19410
33	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ab,ti.	1582471
34	((comparative or evaluation or followup or follow up or crossover or cross over) adj6 (study or trial or procedure)).ab,ti.	105303
35	or/28-34	2428725

36	27 or 35	2887679
37	and/3,8,18,36	589
38	limit 37 to (english or french or german)	529

BIOSIS Previews (Ovid), 1987 to 2007 Week 39

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

letzte Recherche am: 05.03.2008

Primärrecherche vom 12.09.2007

#	Search History	Results
1	(Child or preadolescent child).or.	159115
2	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	404199
3	1 or 2	452989
4	(Asthma or Respiratory Hypersensitivity or Bronchial Hyperreactivity or Bronchial Spasm or Respiratory Sounds or wheezing or Cough).ds,mi.	47181
5	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti.	57266
6	(chron\$ adj6 cough\$).ab,ti.	1184
7	or/4-6	73704
8	3 and 7	14936
9	(Immunotherap\$ or Hyposensiti\$ or Desensiti\$ or Immune modulation).ab,ti,mi.	47875
10	(allergen immunotherapy or sublingual immunotherapy or subcutaneous immunotherapy).mq.	280

11	((Allergen\$ or Antigen\$) adj6 (Subcutan\$ or Sublingual or Vaccination or Dosage)).ab,ti.	2862
12	(SLIT or SIT).ab,ti.	7492
13	((mite? or pollen\$ or dust or allerg\$ or cat? or dog?) adj10 vaccin\$).ti,ab.	1974
14	Immunotherapy.mp.	30833
15	(mite? or pollen or dust or allerg\$ or cat? or dog?).ab,ti.	248512
16	14 and 15	3264
17	or/9-13,16	59466
18	(random\$ or Placebo\$).ab,ti,mi.	324300
19	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti,mi.	61421
20	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti,mi.	197922
21	((comparative or evaluation or followup or follow up or crossover or cross over) adj6 (study or trial or procedure)).ab,ti,mi.	97127
22	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ab,ti,mi.	1507439
23	or/18-22	1863956
24	8 and 17 and 23	160
25	limit 24 to (english or french or german)	153

Systemische Glukokortikoide**Medline (Ovid)**

- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R)
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update

letzte Recherche am: 05.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Es wurden folgende Filter übernommen: **Robinson 2002** Phase 1 + 2: In der Nachrecherche wurde der Filter den Änderungen im MeSH-Tree 2008 angepasst.

Primärrecherche vom 28.11.2007

#	Searches	Results
1	EXP BETAMETHASONE/	5139
2	(betamethason\$ or betametason\$ or Betadexamethason\$ or Flubenisolone or Celestone).ab,ti,rn.	5385
3	378-44-9.rn.	4399
4	cloprednol.rn.	9
5	(Cloprednol\$ or Syntestan).ab,ti,rn.	18
6	5251-34-3.rn.	9
7	EXP DEXAMETHASONE/	37224
8	(Dexamethason\$ or Dexametason\$ or Decadron).ab,ti,rn.	47240
9	50-02-2.rn.	37185
10	EXP FLUOCORTOLONE/	274
11	(Fluocortolon\$ or Ultralan).ab,ti,rn.	312
12	152-97-6.rn.	251

13	EXP HYDROCORTISONE/	54108
14	(Hydrocortison\$ or SoluCortef).ab,ti,rn.	56531
15	50-23-7.rn.	53161
16	EXP METHYLPREDNISOLONE/	13240
17	(Methylprednisolon\$ or Methyl prednisolon\$ or Urbason or Solumedrol or Depo-Medrone).ab,ti,rn.	16710
18	83-43-2.rn.	12890
19	EXP PREDNISOLONE/	36680
20	(Prednisolon\$ or Decortin or Precortisyl).ab,ti,rn.	30621
21	50-24-8.rn.	24110
22	EXP PREDNISONONE/	29292
23	(Prednison\$ or Cutason).ab,ti,rn.	36772
24	53-03-2.rn.	29292
25	EXP TRIAMCINOLONE/	6337
26	(Triamcinolon\$ or Volon or Delphicort).ab,ti,rn.	7258
27	124-94-7.rn.	2600
28	((syst\$ or oral\$) and (Steroid\$ or Kortikosteroid\$ or Corticosteroid\$ or Glucocorticoid\$ or Glukokortikoid\$ or Glucocorticosteroid\$ or Glukokortikosteroid\$)).ab,ot,ti.	46908
29	or/1-28	214673
30	EXP ASTHMA/ OR RESPIRATORY HYPERSENSITIVITY/ OR BRONCHIAL HYPERREACTIVITY/ OR BRONCHIAL SPASM/ OR BRONCHOCONSTRICTION/ OR RESPIRATORY SOUNDS/	95855
31	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	96023

32	COUGH/	8719
33	(chron\$ adj6 cough\$).ti,ab.	2221
34	or/30-33	126981
35	CHILD, PRESCHOOL/ OR PEDIATRICS/ OR CHILD/ OR INFANT/	1384294
36	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	924076
37	35 or 36	1652723
38	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	77085
39	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/	52560
40	RANDOM ALLOCATION/	59820
41	DOUBLE BLIND METHOD/	94861
42	SINGLE BLIND METHOD/	11598
43	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	247346
44	or/38-43	419075
45	ANIMALS/ not HUMANS/	3225792
46	44 not 45	392811
47	CLINICAL TRIAL.pt.	444998
48	exp CLINICAL TRIALS/	200119
49	(clinic\$ adj25 trial\$).tw.	144223
50	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.	93378
51	PLACEBOS/	26980
52	placebo\$.tw.	109389
53	random\$.tw.	413475

54	RESEARCH DESIGN/	50671
55	(latin adj square).tw.	2567
56	or/47-55	911323
57	56 not 45	846212
58	57 not 46	474385
59	46 or 58	867196
60	and/29,34,37,59	809
61	limit 60 to (english or french or german)	771

EMBASE (Ovid): 1980 to 2007 Week 47

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

letzte Recherche am: 05.03.2008

Primärrecherche vom 28.11.2007

#	Searches	Results
1	BETAMETHASONE/	7087
2	(betamethason\$ or betametason\$ or Betadexamethason\$ or Flubenisolone or Celestone).ab,ti,tn.	3074
3	378-44-9.rn.	7087
4	CLOPREDNOL/	82
5	(Cloprednol\$ or Syntestan).ab,ti,tn.	37
6	5251-34-3.rn.	82
7	DEXAMETHASONE/	59008
8	(Dexamethason\$ or Dexametason\$ or Decadron).ab,ti,tn.	30683
9	50-02-2.rn.	59008
10	FLUOCORTOLONE/	532
11	(Fluocortolon\$ or Ultralan).ab,ti,tn.	258
12	152-97-6.rn.	532
13	HYDROCORTISONE/	47884
14	(Hydrocortison\$ or SoluCortef).ab,ti,tn.	7930
15	50-23-7.rn.	47884
16	METHYLPREDNISOLONE/	36850
17	(Methylprednisolon\$ or Methyl prednisolon\$ or Urbason or Solumedrol or	9955

	Depo-Medrone).ab,ti,tn.	
18	83-43-2.rn.	36850
19	PREDNISOLONE/	49905
20	(Prednisolon\$ or Decortin or Precortisyl).ab,ti,tn.	12387
21	50-24-8.rn.	49905
22	PREDNISONONE/	71984
23	(Prednison\$ or Cutason).ab,ti,tn.	13296
24	53-03-2.rn.	71984
25	TRIAMCINOLONE/	5255
26	(Triamcinolon\$ or Volon or Delphicort).ab,ti,tn.	3291
27	124-94-7.rn.	5255
28	((syst\$ or oral\$) and (Steroid\$ or Kortikosteroid\$ or Corticosteroid\$ or Glucocorticoid\$ or Glukokortikoid\$ or Glucocorticosteroid\$ or Glukokortikosteroid\$)).ab,ot,ti.	42569
29	or/1-28	269625
30	EXP ASTHMA/ OR BRONCHOSPASM/ OR BRONCHUS OBSTRUCTION/ OR BRONCHUS HYPERREACTIVITY/ OR HYPERSENSITIVITY/ OR RESPIRATORY TRACT ALLERGY/ OR ABNORMAL RESPIRATORY SOUND/ OR WHEEZING/	102942
31	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	79190
32	COUGHING/	22010
33	(chron\$ adj6 cough\$).ab,ti.	1984
34	or/30-33	131809
35	CHILD, PRESCHOOL/ OR PEDIATRICS/ OR CHILD/ OR INFANT/	508047

36	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	607590
37	35 or 36	786198
38	RANDOMIZATION/ OR RANDOM SAMPLE/	25316
39	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	151476
40	PLACEBO/	106839
41	(random\$ or Placebo\$).ab,ti.	401365
42	SINGLE BLIND PROCEDURE/ OR DOUBLE BLIND PROCEDURE/	73784
43	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti.	88827
44	EXP CLINICAL TRIAL/	491797
45	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti.	263612
46	CROSSOVER PROCEDURE/	19683
47	(cross over or crossover).ab,ti.	36392
48	or/38-47	926394
49	and/29,34,37,48	1059
50	limit 49 to (english or french or german)	1016

BIOSIS Previews (1987 to 2007 Week 50)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

letzte Recherche am: 05.03.2008

Primärrecherche vom 28.11.2007

#	Searches	Results
1	(Child or preadolescent child).or.	163000
2	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$).ab,ti.	408810
3	1 or 2	458904
4	(Asthma or Respiratory Hypersensitivity or Bronchial Hyperreactivity or Bronchial Spasm or Respiratory Sounds or wheezing or Cough).ds,mi.	47641
5	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti.	57776
6	(chron\$ adj6 cough\$).ab,ti.	1196
7	or/4-6	74302
8	3 and 7	15094
9	(random\$ or Placebo\$).ab,ti,mi.	329566
10	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti,mi.	62098
11	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti,mi.	201149
12	(cross over or crossover).ab,ti,mi.	28741
13	or/9-12	508245
14	(betamethason\$ or betametason\$ or Betadexamethason\$ or Flubenisolone or Celestone).mp.	2388
15	378-44-9.rn.	1592

16	(Cloprednol\$ or Syntestan).mp.	9
17	5251-34-3.rn.	8
18	(Dexamethason\$ or Dexametason\$ or Decadron).mp.	33272
19	50-02-2.rn.	24403
20	(Fluocortolon\$ or Ultralan).mp.	59
21	152-97-6.rn.	43
22	(Hydrocortison\$ or SoluCortef).mp.	7164
23	hydrocortisone.rn.	1824
24	(Methylprednisolon\$ or Methyl prednisolon\$ or Urbason or Solumedrol or Depo-Medrone).mp.	9005
25	83-43-2.rn.	7060
26	(Prednisolon\$ or Decortin or Precortisyl).mp.	13860
27	50-24-8.rn.	11068
28	(Prednison\$ or Cutason).mp.	17459
29	53-03-2.rn.	14772
30	(Triamcinolon\$ or Volon or Delphicort).mp.	2850
31	124-94-7.rn.	807
32	((syst\$ or oral\$) and (Steroid\$ or Kortikosteroid\$ or Corticosteroid\$ or Glucocorticoid\$ or Glukokortikoid\$ or Glucocorticosteroid\$ or Glukokortikosteroid\$)).mp.	38164
33	or/14-32	109601
34	and/8,13,33	284
35	limit 34 to (english or french or german)	278

Inhalative Kortikosteroide**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)**

Letzte Recherche: 05.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche am: 12.9.2007

ID	Search	Hits
#1	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan*):ti,ab	43836
#2	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	338
#3	(#1 OR #2)	43884
#4	(Bronch* Near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)):ti,ab,kw	1669
#5	((Respirator* or Breath*) Near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab,kw	448
#6	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7708
#7	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	472
#8	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#9	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	321
#10	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees	460
#12	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or cough*):ti,ab	17676
#13	MeSH descriptor Cough explode all trees	669
#14	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	18894
#15	MeSH descriptor Budesonide explode all trees	984

#16	MeSH descriptor Beclomethasone explode all trees	822
#17	(Budesonid* or Beclometason* or Beclomethason* or Fluticason*):ti,ab,kw	4512
#18	(Becloturmant OR Sanasthmax OR Sanasthmyl OR Qvar):ti,ab,kw	24
#19	(Pulmicort):ti,ab,kw	106
#20	(Atemur OR Flutide OR Flovent OR Flixotide):ti,ab,kw	24
#21	(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)	4527
#22	(#3 AND #14 AND #21)	717

Ipratropium**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)**

Letzte Recherche: 05.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche am: 11.09.2007

ID	Search	Hits
#1	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan*):ti,ab	43836
#2	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	338
#3	(#1 OR #2)	43884
#4	(Bronch* Near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)):ti,ab,kw	1669
#5	((Respirator* or Breath*) Near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab,kw	448
#6	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7708
#7	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	472
#8	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#9	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	321
#10	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees	460
#12	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or cough*):ti,ab	17676
#13	MeSH descriptor Cough explode all trees	669
#14	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	18894
#15	MeSH descriptor Ipratropium explode all trees	608

#16 (Ipratropium* or Atrovent):ti,ab,kw	1170
#17 (#15 OR #16)	1170
#18 (#3 AND #14 AND #17)	128

Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)**

letzte Recherche: 05.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche am: 12.09.2007

ID	Search	Hits
#1	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan*):ti,ab	43836
#2	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	338
#3	(#1 OR #2)	43884
#4	(Bronch* Near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)):ti,ab,kw	1669
#5	((Respirator* or Breath*) Near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab,kw	448
#6	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7708
#7	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	472
#8	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#9	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	321
#10	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees	460
#12	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or cough*):ti,ab	17676
#13	MeSH descriptor Cough explode all trees	669
#14	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	18894
#15	(Formoterol* or Salmeterol*):ti,ab,kw	1867

#16 (Foradil):ti,ab,kw	61
#17 (Serevent or Aeromax or Atmadisc or Viani or Advair or Seretide):ti,ab,kw	86
#18 (#15 OR #16 OR #17)	1892
#19 (#3 AND #14 AND #18)	200

Montelukast**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)**

letzte Recherche: 05.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche am: 11.09.2007

ID	Search	Hits
#1	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan*):ti,ab	43836
#2	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	338
#3	(#1 OR #2)	43884
#4	(Bronch* Near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)):ti,ab,kw	1669
#5	((Respirator* or Breath*) Near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab,kw	448
#6	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7708
#7	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	472
#8	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#9	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	321
#10	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees	460
#12	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or cough*):ti,ab	17676
#13	MeSH descriptor Cough explode all trees	669
#14	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	18894
#15	(Montelukast):ti,ab,kw	611

#16 (Singular):ti,ab,kw	6
#17 (#15 OR #16)	611
#18 (#3 AND #14 AND #17)	121

Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)**

letzte Recherche: 05.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche am: 12.09.2007

ID	Search	Hits
#1	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan*):ti,ab	43836
#2	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	338
#3	(#1 OR #2)	43884
#4	(Bronch* Near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)):ti,ab,kw	1669
#5	((Respirator* or Breath*) Near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab,kw	448
#6	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7708
#7	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	472
#8	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#9	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	321
#10	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction, this term only	460
#12	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or cough*):ti,ab	17676
#13	MeSH descriptor Cough explode all trees	669
#14	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	18894
#15	MeSH descriptor Fenoterol explode all trees	402

#16	MeSH descriptor Albuterol explode all trees	2128
#17	MeSH descriptor Terbutaline explode all trees	657
#18	(Fenoterol* OR Salbutamol* OR Albuterol* OR Terbutalin*):ti,ab,kw	5326
#19	(Berotec):ti,ab,kw	59
#20	(Apsomol or Epaq or Sultanol or Salbulair or Pentamol or Proventil):ti,ab,kw	28
#21	(Bricanyl):ti,ab,kw	91
#22	(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21)	5350
#24	(#3 AND #14 AND #22)	865

Theophyllin**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)**

letzte Recherche: 05.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche am: 11.09.2007

ID	Search	Hits
#1	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan*):ti,ab	43836
#2	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	338
#3	(#1 OR #2)	43884
#4	(Bronch* Near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)):ti,ab,kw	1669
#5	((Respirator* or Breath*) Near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab,kw	448
#6	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7708
#7	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	472
#8	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#9	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	321
#10	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees	460
#12	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or cough*):ti,ab	17676
#13	MeSH descriptor Cough explode all trees	669
#14	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	18894
#15	MeSH descriptor Theophylline explode all trees	1505

#16	MeSH descriptor Aminophylline explode all trees	305
#17	(Theophyl* OR Aminophyl*):ti,ab,kw	2636
#18	(Bronchoretard or Euphyllong or Solosin or Theo or Uniphyllin):ti,ab,kw	174
#19	(#15 OR #16 OR #17 OR #18)	2714
#20	(#3 AND #14 AND #19)	255

Hyposensibilisierung**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)**

letzte Recherche: 05.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche am: 12.09.2007

ID	Search	Hits
#1	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan*):ti,ab	43836
#2	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	338
#3	(#1 OR #2)	43884
#4	(Bronch* Near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)):ti,ab,kw	1669
#5	((Respirator* or Breath*) Near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab,kw	448
#6	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7708
#7	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	472
#8	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#9	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	321
#10	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#11	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees	460
#12	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or cough*):ti,ab	17676
#13	MeSH descriptor Cough explode all trees	669
#14	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	18894
#15	MeSH descriptor Desensitization, Immunologic explode all trees	452

#16	(Immunotherap* or Hyposensiti* or Desensiti* or Immune modulation):ti,ab,kw	3888
#17	((Allergen* or Antigen*) NEAR/2 (Subcutan* or Sublingual or Vaccination)):ti,ab,kw	101
#18	(SLIT or SIT):ti,ab,kw	2403
#19	((mite or mites or pollen* or dust or allerg* or cat or cats or dog or dogs or ragweed) NEAR/10 vaccin*):ti,ab	102
#20	(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19)	6175
#21	(#3 AND #14 AND #20)	143

Systemische Kortikosteroide**Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)**

letzte Recherche: 05.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche am: 28.11.2007

ID	Search	Hits
#1	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan*):ti,ab	45759
#2	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	349
#3	(#1 OR #2)	45808
#4	(Bronch* Near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)):ti,ab,kw	1681
#5	((Respirator* or Breath*) Near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab,kw	455
#6	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7808
#7	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	478
#8	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#9	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	330
#10	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or cough*):ti,ab	18534
#11	MeSH descriptor Cough explode all trees	682
#12	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	19766
#13	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#14	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees	462
#15	(#12 OR #13 OR #14)	19781

#16	(#12 OR #15)	19781
#17	(#3 AND #16)	4453
#18	MeSH descriptor Betamethasone explode all trees	815
#19	(betamethason* or betametason* or Betadexamethason* or Flubenisolone or Celestone):ti,ab	892
#20	(Cloprednol* or Syntestan):ti,ab	7
#21	MeSH descriptor Dexamethasone explode all trees	1693
#22	(Dexamethason* or Dexametason* or Decadron):ti,ab	2423
#23	MeSH descriptor Fluocortolone explode all trees	56
#24	(Fluocortolon* or Ultralan):ti,ab	38
#25	MeSH descriptor Hydrocortisone explode all trees	3536
#26	(Hydrocortison* or SoluCortef):ti,ab	1032
#27	MeSH descriptor Methylprednisolone explode all trees	1328
#28	(Methylprednisolon* or Methyl prednisolon* or Urbason or Solumedrol or Depo-Medrone):ti,ab	1464
#29	MeSH descriptor Prednisolone explode all trees	2791
#30	(Prednisolon* or Decortin or Precortisyl):ti,ab	1955
#31	MeSH descriptor Prednisone explode all trees	2328
#32	(Prednison* or Cutason):ti,ab	2842
#33	MeSH descriptor Triamcinolone explode all trees	493
#34	(Triamcinolon* or Volon or Delphicort):ti,ab	667
#35	((syst* or oral*) and (Steroid* or Kortikosteroid* or Corticosteroid* or Glucocorticoid* or Glukokortikoid* or Glucocorticosteroid* or Glukokortikosteroid*)):ti,ab	3744
#36	(#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	17210

OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35)	
#37 (#17 AND #36)	490
#38 (#37)	436

Nichtmedikamentöse Interventionen**Medline (Ovid)**

- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R)

letzte Recherche am: 06.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

In der Nachrecherche wurde der Filter den Änderungen im MeSH-Tree 2008 angepasst.

Primärrecherche vom 21.08.2007

#	Search History	Results
1	EXP ASTHMA/ or RESPIRATORY HYPERSENSITIVITY/ or BRONCHIAL HYPERREACTIVITY/ or BRONCHIAL SPASM/ or BRONCHOCONSTRICTION/ or RESPIRATORY SOUNDS/	94083
2	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	94004
3	COUGH/	8526
4	(chron\$ adj6 cough\$).ti,ab.	2165
5	or/1-4	124441
6	CHILD, PRESCHOOL/ or PEDIATRICS/ or CHILD/ or INFANT/ or EXP PARENTS/	1377102
7	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$ or father or mother or family or Kind\$ or Eltern or Mutter or Vater or Familie).ab,ti,ot.	1292194
8	6 or 7	1994462
9	HEALTH EDUCATION/ or PATIENT EDUCATION/	89575
10	((health or patient) adj3 educat\$).ti,ab.	32905

11	SELF CARE/	14265
12	(self-care or self-manage\$ or self manage\$).ti,ab.	8805
13	(therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$).ti,ab.	4467967
14	HEALTH KNOWLEDGE, ATTITUDES, PRACTICE/	35048
15	and/13-14	20331
16	*"PROGRAM EVALUATION"/	3991
17	or/9-12,15-16	139835
18	EXP SOCIAL SUPPORT/	29560
19	(social adj3 (support or network)).ti,ab.	13803
20	(therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$).ti,ab.	4467967
21	(18 or 19) and 20	19204
22	EXP PSYCHOTHERAPY/	113894
23	((psycho\$ or aroma or art or autogenic\$ or conditioning or behavio\$ or aversive\$ or aversion or cogniti\$ or implosive or relaxation or colo?r or dance or gestalt or music or play or reality or socioenvironmental or family or group) adj2 (therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or suppor\$ or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$)).ti,ab.	155574
24	(psychotherap\$ or aromatherap\$ or biofeedback or (feedback adj2 psychophys\$) or (desensitization? adj2 psych\$) or flooding? or meditation or chromotherap\$ or chromatotherap\$ or hypnos\$ or mesmerism or imagery or imageries or (reverie adj3 therap\$) or (behavio\$ adj2 modification\$)).ti,ab.	41771
25	COUNSELING/ or COUNSELING, DIRECTIVE/	20606
26	(counsel\$ or Beratung or Betreuung).ti,ab,ot.	42011
27	or/21-26	299536
28	EXP EXERCISE THERAPY/	16672

29	SPORTS/	16906
30	EXP GYMNASTICS/ or EXP RUNNING/ or EXP SWIMMING/	22894
31	EDUCATION, PHYSICAL/	9613
32	EXERCISE MOVEMENT TECHNIQUES/	83
33	EXP EXERCISE/	55329
34	((program or training) and (aerobic or running or physical or exercise or swim\$ or walk\$ or fitness)).ti,ab,ot.	37822
35	(schwimmen or laufen or gymnastik or turnen or bewegung or sport).ti,ab,ot.	8758
36	or/28-35	122721
37	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL.pt.	240806
38	CONTROLLED CLINICAL TRIAL.pt.	75773
39	RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS.sh.	50403
40	RANDOM ALLOCATION.sh.	58745
41	DOUBLE BLIND METHOD.sh.	92784
42	SINGLE BLIND METHOD.sh.	11237
43	or/37-42	407931
44	(ANIMALS not HUMANS).sh.	3168650
45	43 not 44	382706
46	CLINICAL TRIAL.pt.	440013
47	EXP CLINICAL TRIALS/	195189
48	(clin\$ adj25 trial\$).ti,ab.	138889
49	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).ti,ab.	93855
50	PLACEBOS.sh.	26442

51	placebo\$.ti,ab.	106490
52	random\$.ti,ab.	399284
53	RESEARCH DESIGN.sh.	48798
54	or/46-53	885953
55	54 not 44	823698
56	55 not 45	460251
57	COMPARATIVE STUDY.pt.	1359659
58	EXP EVALUATION STUDIES/	610724
59	FOLLOW UP STUDIES.sh.	344218
60	PROSPECTIVE STUDIES.sh.	226595
61	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab.	1883658
62	or/57-61	3621044
63	62 not 44	2811233
64	63 not (45 or 56)	2236978
65	63 not (45 or 56)	2236978
66	or/45,56,64	3079935
67	and/5,8,66	14886
68	limit 67 to (english or french or german)	13475
69	68 and 17	775
70	68 and 27	679
71	68 and 36	215
72	or/69-71	1420

EMBASE (OVID) 1980 to 2007 Week 33

letzte Recherche am: 06.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 21.08.2007

#	Search History	Results
1	EXP ASTHMA/ OR HYPERSENSITIVITY/ OR RESPIRATORY TRACT ALLERGY/ OR BRONCHOSPASM/ OR COUGHING/ OR WHEEZING/ OR BRONCHUS OBSTRUCTION/ OR ABNORMAL RESPIRATORY SOUND/ OR BRONCHUS HYPERREACTIVITY/	118165
2	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	77712
3	(chron\$ adj6 cough\$).ti,ab.	1937
4	or/1-3	129491
5	CHILD/ OR BOY/ OR GIRL/ OR PRESCHOOL CHILD/ OR EXP INFANT/	490773
6	PARENT/ OR FATHER/ OR FATHER CHILD RELATION/ OR MOTHER/ OR MOTHER CHILD RELATION/	27051
7	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$ or father or mother or family or Kind\$ or Eltern or Mutter or Vater or Familie).ab,ti,ot.	898778
8	or/5-7	1070030
9	EXP HEALTH EDUCATION/	66613
10	((health or patient) adj3 educat\$).ti,ab.	17489
11	EXP SELF CARE/	12475
12	(self-care or self-manage\$ or self manage\$).ti,ab.	5837

13	MEDICAL INFORMATION/ OR PATIENT INFORMATION/	37210
14	(therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$).ti,ab.	3393747
15	and/13-14	16155
16	COURSE EVALUATION/	694
17	or/9-12,15-16	101063
18	PSYCHOSOCIAL CARE/ OR SOCIAL SUPPORT/	18344
19	(social adj3 (support or network)).ti,ab.	10954
20	(therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$).ti,ab.	3393747
21	(18 or 19) and 20	13922
22	EXP PSYCHOTHERAPY/	69886
23	((psycho\$ or aroma or art or autogenic\$ or conditioning or behavio\$ or aversive\$ or aversion or cogniti\$ or implosive or relaxation or colo?r or dance or gestalt or music or play or reality or socioenvironmental or family or group) adj2 (therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or suppor\$ or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$)).ti,ab,ot.	132497
24	(psychotherap\$ or aromatherap\$ or biofeedback or (feedback adj2 psychophys\$) or (desensitization? adj2 psych\$) or flooding? or meditation or chromotherap\$ or chromatotherap\$ or hypnos\$ or mesmerism or imagery or imageries or (reverie adj3 therap\$) or (behavio\$ adj2 modification\$)).ti,ab.	34327
25	COUNSELING/ or FAMILY COUNSELING/ or PARENT COUNSELING/ or PATIENT COUNSELING/ or PATIENT GUIDANCE/	31466
26	(counsel\$ or Beratung or Betreuung).ti,ab,ot.	33550
27	or/21-26	229057
28	EXERCISE/ or MUSCLE EXERCISE/ or ISOMETRIC EXERCISE/ or ISOTONIC EXERCISE/ or exp PHYSICAL ACTIVITY/ or exp WALKING/	145145
29	exp SPORT/	35418

30	((program or training) and (aerobic or running or physical or exercise or swim\$ or walk\$ or fitness)).ti,ab,ot.	33268
31	(schwimmen or laufen or gymnastik or turnen or bewegung or sport).ti,ab,ot.	8017
32	or/28-31	178223
33	RANDOMIZATION/ OR RANDOM SAMPLE/	24010
34	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	122355
35	PLACEBO/	102310
36	(random\$ or Placebo\$).ab,ti.	390031
37	SINGLE BLIND PROCEDURE/ OR DOUBLE BLIND PROCEDURE/	71279
38	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti.	86908
39	EXP CLINICAL TRIAL/	446812
40	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti.	254630
41	or/33-40	891476
42	EXP EPIDEMIOLOGIC STUDIES/	698913
43	COMPARATIVE STUDY/	95704
44	EVALUATION/ OR FOLLOW UP/	276455
45	PROSPECTIVE STUDY/	67405
46	CROSSOVER PROCEDURE/	18996
47	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ab,ti.	1572459
48	((comparative or evaluation or followup or follow up or crossover or cross over) adj6 (study or trial or procedure)).ab,ti.	102606
49	or/42-48	2407628
50	41 or 49	2862225
51	limit 50 to (english or french or german)	2700171

52	and/4,8,51	14666
53	52 and 17	755
54	52 and 27	750
55	52 and 32	460
56	or/53-55	1670

CINAHL (OVID) 1982 to August Week 3 2007

letzte Recherche am: 06.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 21.08.2007

#	Search History	Results
1	EXP ASTHMA/ OR BRONCHIAL SPASM/	10066
2	EXP HYPERSENSITIVITY/	18067
3	EXP COUGH/ OR RESPIRATORY SOUNDS/	1513
4	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti.	9636
5	(chron\$ adj6 cough\$).ti,ab.	220
6	or/1-5	20602
7	EXP CHILD/ OR EXP INFANT/	144679
8	EXP PARENTS/	21229
9	EXP ADULT-CHILD RELATIONS/	101

10	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$ or father or mother or family).ab,ti.	137416
11	or/7-10	202893
12	Health Education/	7218
13	((health or patient) adj3 educat\$).ti,ab.	13126
14	SELF CARE/	8128
15	(self-care or self-manage\$ or self manage\$).ti,ab.	5671
16	(therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$).ti,ab.	481661
17	HEALTH KNOWLEDGE/	7008
18	PROGRAM EVALUATION/	9035
19	and/16-17	4115
20	or/12-15,18-19	39577
21	EXP SUPPORT, PSYCHOSOCIAL/	17998
22	(social adj3 (support or network)).ti,ab.	6340
23	(therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$).ti,ab.	481661
24	(21 or 22) and 23	10979
25	EXP PSYCHOTHERAPY/	41290
26	((psycho\$ or aroma or art or autogenic\$ or conditioning or behavio\$ or aversive\$ or aversion or cogniti\$ or implosive or relaxation or colo?r or dance or gestalt or music or play or reality or socioenvironmental or family or group) adj2 (therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or	27904

	suppor\$ or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$)).ti,ab.	
27	(psychotherap\$ or aromatherap\$ or biofeedback or (feedback adj2 psychophys\$ or (desensitization? adj2 psych\$) or flooding? or meditation or chromotherap\$ or chromatotherap\$ or hypnos\$ or mesmerism or imagery or imageries or (reverie adj3 therap\$) or (behavio\$ adj2 modification\$)).ti,ab.	5454
28	COUNSELING/	6103
29	counsel\$.ti,ab.	11264
30	or/24-29	73082
31	EXP EXERCISE/	23485
32	EXP SPORTS/	15622
33	((program or training) and (aerobic or running or physical or exercise or swim\$ or walk\$ or fitness)).ti,ab.	11458
34	or/31-33	41507
35	EXP PROGNOSIS/ or EXP STUDY DESIGN/ or random.mp.	236222
36	limit 35 to (english or french or german)	231802
37	and/6,11,20,36	202
38	and/6,11,30,36	191
39	and/6,11,33,36	22
40	or/37-39	336

PsycINFO (OVID) 1967 to August Week 2 2007

letzte Recherche am: 06.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 21.08.2007

#	Search History	Results
1	EXP ASTHMA/	2230
2	RESPIRATORY TRACT DISORDERS/ OR BRONCHIAL DISORDERS/	821
3	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	3166
4	(chron\$ adj6 cough\$).ti,ab.	17
5	or/1-4	3943
6	OFFSPRING/ OR DAUGHTERS/ OR SONS/ OR FAMILY MEMBERS/	16311
7	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$ or father or mother or family or Kind\$ or Eltern or Mutter or Vater or Familie).ab,ti,ot.	463514
8	or/6-7	466749
9	HEALTH EDUCATION/ OR HEALTH KNOWLEDGE/ OR HEALTH PROMOTION/	13154
10	((health or patient) adj3 educat\$).ti,ab.	8296
11	SELF CARE SKILLS/ OR CHILD SELF CARE/	2483
12	(self-care or self-manage\$ or self manage\$).ti,ab.	5352
13	EXP PROGRAM EVALUATION/	12145
14	or/9-13	36865
15	EXP SOCIAL SUPPORT/	18388

16	(social adj3 (support or network)).ti,ab.	23523
17	(therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$).ti,ab.	758279
18	(15 or 16) and 17	12595
19	EXP PSYCHOTHERAPY/	123052
20	((psycho\$ or aroma or art or autogenic\$ or conditioning or behavio\$ or aversive\$ or aversion or cogniti\$ or implosive or relaxation or colo?r or dance or gestalt or music or play or reality or socioenvironmental or family or group) adj2 (therap\$ or training? or psychotherapy\$ or technic? or technique? or suppor\$ or treat\$ or interventio\$ or progra\$ or care or manage\$)).ti,ab.	166152
21	(psychotherap\$ or aromatherap\$ or biofeedback or (feedback adj2 psychophys\$) or (desensitization? adj2 psych\$) or flooding? or meditation or chromotherap\$ or chromatotherap\$ or hypnos\$ or mesmerism or imagery or imageries or (reverie adj3 therap\$) or (behavio\$ adj2 modification\$)).ti,ab.	83711
22	COUNSELING/ OR EDUCATIONAL COUNSELING/ OR GROUP COUNSELING/ OR REHABILITATION COUNSELING/	19949
23	(counsel\$ or Beratung or Betreuung).ti,ab,ot.	54685
24	or/18-23	292215
25	EXP EXERCISE/ OR PHYSICAL ACTIVITY/	9504
26	EXP SPORTS/	8063
27	((program or training) and (aerobic or running or physical or exercise or swim\$ or walk\$ or fitness)).ti,ab,ot.	12639
28	(schwimmen or laufen or gymnastik or turnen or bewegung or sport).ti,ab,ot.	5621
29	or/25-28	29344
30	TREATMENT EFFECTIVENESS EVALUATION/	8612
31	EXP TREATMENT OUTCOMES/	18153
32	EXP EXPERIMENTAL METHODS/	10274

33	PSYCHOTHERAPEUTIC OUTCOMES/	3769
34	randomi#ed controlled trial\$.tw.	4130
35	MENTAL HEALTH PROGRAM EVALUATION/	1635
36	(clin\$ adj3 trial\$.tw.	8574
37	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).tw.	11748
38	clinical effectiveness.tw.	558
39	clinical efficacy.tw.	1112
40	multiple baseline.tw.	2526
41	(research adj3 design).tw.	6002
42	placebo/	1795
43	(placebo\$ or random\$).tw.	78159
44	EXP PROGRAM EVALUATION/	12145
45	FOLLOWUP STUDIES/	12323
46	comparative stud\$.tw.	6910
47	(evaluat\$ adj3 stud\$).tw.	16613
48	(prospectiv\$ adj3 stud\$).tw.	9236
49	(control\$ or volunteer\$).tw.	283221
50	EXP EXPERIMENTAL DESIGN/	37000
51	or/30-50	425839
52	and/5,8,51	548
53	limit 52 to (english or french or german)	518
54	and/14,53	80
55	and/24,53	131

56 and/14,55	43
57 or/54-56	168

Psyndex via ERL WebSPIRS

letzte Recherche am: 06.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 21.08.2007

Search	Results
(((health or patient) and education) or Gesundheitsinformation* or ((Gesundheit* or Patient* and schulung)) or ("Education-" in MJ,MN) or ("Health-Education" in MJ,MN) or ("Health-Knowledge" in MJ,MN) or ("Health-Promotion" in MJ,MN))) and (((giemen or wheez*) or (Husten or cough) or ((BRONCHIAL) or (BRONCHIALASTHMA)) or ((ASTHMA) or (ASTHMA-)) or ("Asthma-" in MJ,MN)) and (((("Mother-Child-Communication" in MJ,MN) or ("Mother-Child-Relations" in MJ,MN)) or (eltern or vater or mutter) or (jugend*) or (Kind*) or ((("Family-" in MJ,MN) or ("Family-Intervention" in MJ,MN) or ("Family-Relations" in MJ,MN)) or ("Family-Relations") or ("Family-Intervention") or ("Family-")))))	72
(((psycho* or aroma or art or autogenic* or conditioning or behavio* or aversive* or aversion or cogniti* or implosive or relaxation or colo*r or dance or gestalt or music or play or reality or socioenvironmental or family or group) and (therap* or training* or psychotherapy* or technic* or technique* or suppor* or treat* or interventio* or progra* or care or manage*)) or (("Educational-Therapy" in MJ,MN) or ("Psychotherapeutic-Techniques" in MJ,MN) or ("Psychotherapy-" in MJ,MN)) or ((counsel* or beratung or beraten) or (("Counseling-" in MJ,MN) or ("Group-Counseling" in MJ,MN) or ("Psychotherapeutic-Counseling" in MJ,MN)))) and (((giemen or wheez*) or (Husten or cough) or ((BRONCHIAL) or (BRONCHIALASTHMA)) or ((ASTHMA) or (ASTHMA-)) or ("Asthma-" in MJ,MN)) and (((("Mother-Child-Communication" in MJ,MN) or ("Mother-Child-Relations" in MJ,MN)) or (eltern or vater or mutter) or (jugend*) or (Kind*) or ((("Family-" in MJ,MN) or ("Family-Intervention" in MJ,MN) or ("Family-Relations" in MJ,MN)) or ("Family-Relations") or ("Family-Intervention") or	276

("Family-"))		
	((("Athletic-Participation" in MJ,MN) or ("Athletic-Training" in MJ,MN) or ("Sports-" in MJ,MN)) or (sport or Übungen or training or körperl)) and (((giemen or wheez*) or (Husten or cough) or ((BRONCHIAL) or (BRONCHIALASTHMA)) or ((ASTHMA) or (ASTHMA-)) or ("Asthma-" in MJ,MN)) and (((("Mother-Child-Communication" in MJ,MN) or ("Mother-Child-Relations" in MJ,MN)) or (eltern or vater or mutter) or (jugend*) or (Kind*) or (("Family-" in MJ,MN) or ("Family-Intervention" in MJ,MN) or ("Family-Relations" in MJ,MN)) or ("Family-Relations") or ("Family-Intervention") or ("Family-"))))	78

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)

letzte Recherche am: 06.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 11.09.2007

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7708
#2	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity, this term only	177
#3	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	472
#4	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#5	MeSH descriptor Bronchoconstriction, this term only	460
#6	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode trees 2 and 3	217
#7	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction* or Wheez* or (Bronch* near/2 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)) or ((Respirator* or Breath*) near/2 (Hypersensitiv* or Sound*)):ti,ab	15953
#8	MeSH descriptor Cough explode all trees	669
#9	(chron* near/6 cough*):ti,ab	128

#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	17185
#11	MeSH descriptor Pediatrics, this term only	306
#12	MeSH descriptor Infant explode all trees	9438
#13	MeSH descriptor Parents explode all trees	1355
#14	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan* or father or mother or family or Kind* or Eltern or Mutter or Vater or Familie):ti,ab	50204
#15	(#11 OR #12 OR #13 OR #14)	53182
#16	MeSH descriptor Health Education, this term only	1724
#17	MeSH descriptor Patient Education explode all trees	3592
#18	((health or patient) near/3 educat*):ti,ab	2233
#19	MeSH descriptor Self Care explode all trees	1981
#20	(self-care or self-manage* or self manage*):ti,ab	2256
#21	(therap* or training* or psychotherapy* or technic* or technique* or treat* or interventio* or progra* or care or manage*):ti,ab	307916
#22	MeSH descriptor Health Knowledge, Attitudes, Practice explode all trees	1628
#23	(#21 AND #22)	1392
#24	MeSH descriptor Program Evaluation explode all trees	2749
#25	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #23 OR #24)	11374
#26	MeSH descriptor Social Support explode all trees	1189
#27	(social near3 (support or network)):ti,ab	858
#28	((#26 OR #27) AND #21)	1438
#29	MeSH descriptor Psychotherapy explode all trees	8154
#30	((psycho* or aroma or art or autogenic* or conditioning or behavio* or aversive* or aversion or cogniti* or implosive or relaxation or colo*r or	55875

	dance or gestalt or music or play or reality or socioenvironmental or family or group) near/2 (therap* or training* or psychotherapy* or technic* or technique* or suppor* or treat* or interventio* or progra* or care or manage*)):ti,ab	
#31	(psychotherap* or aromatherap* or biofeedback or (feedback near/2 psychophys*) or (desensitization* near/2 psych*) or flooding* or meditation or chromotherap* or chromatotherap* or hypnos* or mesmerism or imagery or imageries or (reverie near/3 therap*) or (behavio* near/2 modification*)):ti,ab	4082
#32	MeSH descriptor Counseling, this term only	1474
#33	MeSH descriptor Directive Counseling explode all trees	55
#34	(counsel*):ti,ab	3545
#35	(#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR 32# OR 33# OR 34)	86618
#36	MeSH descriptor Exercise Therapy explode all trees	2465
#37	MeSH descriptor Sports, this term only	465
#38	MeSH descriptor Gymnastics, this term only	40
#39	MeSH descriptor Running explode all trees	699
#40	MeSH descriptor Swimming explode all trees	205
#41	MeSH descriptor Physical Education and Training explode all trees	933
#42	MeSH descriptor Exercise Movement Techniques explode all trees	9457
#43	MeSH descriptor Exercise explode all trees	7439
#44	((program or training) and (aerobic or running or physical or exercise or swim* or walk* or fitness or sport)):ti,ab	8871
#45	(#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44)	15367
#46	(#10 AND #15 AND #25)	208
#47	(#10 AND #15 AND #35)	664
#48	(#10 AND #15 AND #45)	72

Allergenkarenz**Medline (Ovid)**

- Ovid MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R)

letzte Recherche am: 06.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 14.12.2007

#	Searches	Results
1	exp ASTHMA/ or RESPIRATORY HYPERSENSITIVITY/ or BRONCHIAL HYPERREACTIVITY/ or BRONCHIAL SPASM/ or BRONCHOCONSTRICTION/ or RESPIRATORY SOUNDS/ or exp DYSPNEA/	105180
2	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or Dyspnea or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	110859
3	COUGH/	8778
4	(chron\$ adj6 cough\$).ti,ab.	2244
5	or/1-4	146683
6	CHILD, PRESCHOOL/ or PEDIATRICS/ or CHILD/ or INFANT/ or exp PARENTS/	1412001
7	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$ or father or mother or family or Kind\$ or Eltern or Mutter or Vater or Familie).ab,ti,ot.	1339536
8	6 or 7	2055722
9	((reducing or reduction or avoidance or control measur\$ or exposure or wash\$) adj5 (pet\$ or mite\$ or allergen\$ or cat\$ or dog\$ or horse\$ or mould or mold or dust or Dermatophagoides or fel d or pollen)).ti,ab.	21530

10	ALLERGENS/im	9022
11	TICK CONTROL/	741
12	exp ENVIRONMENT, CONTROLLED/	192096
13	exp POLLEN/an, th, im	3592
14	or/9-13	223402
15	((mattres\$ or pillow or duvet or carpet) and (encasin\$ or cover\$ or impermeab\$ or encasement)).ti,ab.	347
16	"BEDDING AND LINENS"/	2902
17	"FLOORS AND FLOORCOVERINGS"/	1075
18	or/15-17	4143
19	"BENZOATES"/pd	2946
20	*"HYDROLYZABLE TANNINS"/pd	223
21	*"NATAMYCIN"/pd	35
22	(acaricide or Acarosa\$ or benzyl benzoate or tannic acid or Natamycin or tymasil).ti,ab.	2621
23	or/19-22	5639
24	((air or hepa) and (cleaner\$ or filter\$ or filtration or purifier\$)).ti,ab.	4634
25	exp AIR POLLUTION, INDOOR/an, pc	3434
26	"RESPIRATORY PROTECTIVE DEVICES"/	1200
27	or/24-26	8859
28	14 or 18 or 23 or 27	238661
29	5 and 8 and 28	2894
30	Clinical trial.pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or dt.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.	2338051

31	29 and 30	750
32	limit 31 to (english or french or german)	706
33	from 32 keep 1-706	706

EMBASE 1980 to 2007 Week 50

letzte Recherche am: 06.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 14.12.2007

#	Searches	Results
1	exp asthma/ or hypersensitivity/ or respiratory tract allergy/ or Bronchospasm/ or Coughing/ or Wheezing/ or Bronchus Obstruction/ or Abnormal Respiratory Sound/ or Bronchus hyperreactivity/	121696
2	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	79517
3	coughing/	22178
4	(chron\$ adj6 cough\$).ti,ab.	1990
5	or/1-4	133131
6	child/ or boy/ or girl/ or preschool child/ or exp infant/	501441
7	parent/ or father/ or father child relation/ or mother/ or mother child relation/	27946
8	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$ or father or mother or family or Kind\$ or Eltern or Mutter or Vater or Familie).ab,ti,ot.	920891
9	or/6-8	1095518
10	((reducing or reduction or avoidance or control measur\$ or exposure or wash\$) adj5 (pet\$ or mite\$ or allergen\$ or cat\$ or dog\$ or horse\$ or mould	18933

	or mold or dust or Dermatophagoides or fel d or pollen)).ti,ab.	
11	allergen/ or house dust allergen/ or pollen antigen/	20410
12	exp Exposure/	148951
13	exp mite/	6148
14	or/10-13	183432
15	((mattres\$ or pillow or duvet or carpet) and (encasin\$ or cover\$ or impermeab\$ or encasement)).ti,ab,ot.	306
16	exp ACARICIDE/	9007
17	exp Tannin/	2286
18	exp Benzyl Benzoate/	629
19	exp NATAMYCIN/	970
20	(acaricide or Acarosa\$ or benzyl benzoate or tannic acid or Natamycin or tymasil).ti,ab,ot.	1727
21	or/16-20	12797
22	((air or hepa) and (cleaner\$ or filter\$ or filtration or purifier\$)).ti,ab,ot.	5733
23	exp air pollution control/	2351
24	or/22-23	7941
25	randomization/ or random sample/	25525
26	randomized controlled trial/	152219
27	Placebo/	107601
28	(random\$ or Placebo\$).ab,ti.	403332
29	Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/	74052
30	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj6 (blind\$ or mask\$)).ab,ti.	89113
31	exp clinical trial/	494160

32	(Clinic\$ adj6 (trial\$ or Stud\$)).ab,ti.	264968
33	or/25-32	923952
34	or/14-15,21,24	201387
35	and/5,9,33-34	877
36	limit 35 to (english or french or german)	835

CINAHL

1982 to December Week 1 2007

Letzte Recherche am: 06.03.2008

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 14.12.2007

#	Searches	Results
1	exp ASTHMA/ or BRONCHIAL SPASM/ or exp HYPERSENSITIVITY/ or exp COUGH/ or RESPIRATORY SOUNDS/	20073
2	(Asthma\$ or Bronchospasm\$ or Bronchoconstriction\$ or Wheez\$ or (Bronch\$ adj1 (Spasm\$ or Obstruct\$ or Constrict\$ or Hyperreactiv\$)) or ((Respirator\$ or Breath\$) adj1 (Hypersensitiv\$ or Sound\$))).ab,ti,ot.	9971
3	(chron\$ adj6 cough\$).ti,ab.	227
4	or/1-3	21401
5	exp CHILD/ or exp INFANT/	151196
6	exp PARENTS/ or exp ADULT-CHILD RELATIONS/	22269
7	(pre school\$ or preschool\$ or pediatric\$ or paediatric\$ or kindergarten or nursery school\$ or child\$ or infan\$ or father or mother or family or Kind\$ or Eltern or Mutter or Vater or Familie).ab,ti,ot.	146832
8	or/5-7	215355

9	((reducing or reduction or avoidance or control measur\$ or exposure or wash\$) adj5 (pet\$ or mite\$ or allergen\$ or cat\$ or dog\$ or horse\$ or mould or mold or dust or Dermatophagoides or fel d or pollen)).ti,ab.	934
10	exp Allergens/	1025
11	*environment/ or environment, controlled/	1379
12	or/9-11	3164
13	((mattres\$ or pillow or duvet or carpet) and (encasin\$ or cover\$ or impermeab\$ or encasement)).ti,ab.	54
14	exp "bedding and linens"/ or exp "beds and mattresses"/	2177
15	exp "Floors and Floorcoverings"/	36
16	or/13-15	2234
17	(acaricide or Acarosa\$ or benzyl benzoate or tannic acid or Natamycin or tymasil).ti,ab.	13
18	((air or hepa) and (cleaner\$ or filter\$ or filtration or purifier\$)).ti,ab.	223
19	exp Air Pollution/	2021
20	exp Respiratory Protective Devices/	585
21	or/18-20	2734
22	or/12,16-17,21	7872
23	exp PROGNOSIS/ or exp STUDY DESIGN/ or random.mp.	252659
24	and/4,8,22-23	183
25	limit 24 to (english or french or german)	183
26	from 25 keep 1-183	183

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Wiley)

letzte Recherche am: 06.03.2008 (Ovid)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Primärrecherche vom 14.12.2007

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor Asthma explode all trees	7808
#2	MeSH descriptor Respiratory Hypersensitivity explode all trees	9613
#3	MeSH descriptor Bronchial Hyperreactivity explode all trees	478
#4	MeSH descriptor Bronchial Spasm explode all trees	344
#5	MeSH descriptor Bronchoconstriction explode all trees	462
#6	MeSH descriptor Respiratory Sounds explode all trees	330
#7	MeSH descriptor Dyspnea explode all trees	471
#8	(Asthma* or Bronchospasm* or Bronchoconstriction\$ or Wheez* or Dyspnea or (Bronch* adj1 (Spasm* or Obstruct* or Constrict* or Hyperreactiv*)) or ((Respirator* or Breath*) adj1 (Hypersensitiv* or Sound*))) :ab,ti,kw	19005
#9	MeSH descriptor Cough explode all trees	682
#10	(chron* near cough*):ti,ab,kw	179
#11	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	21501
#12	MeSH descriptor Pediatrics explode all trees	349
#13	MeSH descriptor Infant explode all trees	9595
#14	(pre school* or preschool* or pediatric* or paediatric* or kindergarten or nursery school* or child* or infan* or father or mother or family or Kind* or Eltern or Mutter or Vater or Familie):ab,ti,kw	70925
#15	(#13 OR #14 OR #12)	70932

#16	((reducing or reduction or avoidance or control measur* or exposure or wash*) and (pet* or mite* or allergen* or cat* or dog* or horse* or mould or mold or dust or Dermatophagoides or fel d or pollen)):ti,ab,kw	9944
#17	MeSH descriptor Allergens explode all trees with qualifier: IM	428
#18	MeSH descriptor Tick Control explode all trees	13
#19	MeSH descriptor Environment, Controlled explode all trees	1420
#20	MeSH descriptor Pollen explode all trees with qualifiers: AN,TH,IM	371
#21	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)	11604
#22	((mattres* or pillow or duvet or carpet) and (encasin* or cover* or impermeab* or encasement)):ti,ab,kw	108
#23	MeSH descriptor Bedding and Linens explode all trees	275
#24	MeSH descriptor Floors and Floorcoverings explode all trees	30
#25	(#22 OR #23 OR #24)	358
#26	MeSH descriptor Benzoates explode all trees with qualifier: PD	119
#27	MeSH descriptor Hydrolyzable Tannins explode all trees	11
#28	MeSH descriptor Natamycin explode all trees	13
#29	(acaricide or Acarosa* or benzyl benzoate or tannic acid or Natamycin or tymasil):ti,ab,kw	90
#30	(#26 OR #27 OR #28 OR #29)	209
#31	((air or hepa) and (cleaner* or filter* or filtration or purifier*)):ti,ab,kw	183
#32	MeSH descriptor Air Pollution, Indoor explode all trees	102
#33	MeSH descriptor Respiratory Protective Devices explode all trees	29
#34	(#31 OR #32 OR #33)	298
#35	(#11 AND #15 AND (#21 OR #25 OR #30 OR #34))	521

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

Die Nummerierung der Ein-/Ausschlußgründe erfolgte nach Tabelle 6 und Tabelle 7.

Ergebnis der Literaturrecherche für systemische Kortikosteroide

Fehlende Einschlussgründe

E1:

1. Alizo AG. Acute asthma in children: treatment with oral prednisone vs. intravenous methylprednisolone. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl): S212.
2. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26(3): 162-166.
3. Deshpande A, McKenzie SA. Short course of steroids in home treatment of children with acute asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6540): 169-171.
4. Ellul-Micallef R, Fenech FF. Intravenous prednisolone in chronic bronchial asthma. *Thorax* 1975; 30(3): 312-315.
5. Goebel J, Estrada B, Quinonez J, Nagji N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39(4): 213-220.
6. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995; 96(2 Pt 1): 224-229.
7. Harris JB, Weinberger MM, Nassif E, Smith G, Milavetz G, Stillerman A. Early intervention with short courses of prednisone to prevent progression of asthma in ambulatory patients incompletely responsive to bronchodilators. *J Pediatr* 1987; 110(4): 627-633.
8. Kattan M, Gurwitz D, Levison H. Corticosteroids in status asthmaticus. *J Pediatr* 1980; 96(3 Pt 2): 596-599.
9. König P, Jaffe P, Godfrey S. Effect of corticosteroids on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54(1): 14-19.

10. Landstra AM, Boezen HM, Postma DS, Van Aalderen WMC. Effect of intravenous hydrocortisone on nocturnal airflow limitation in childhood asthma. *Eur Respir J* 2003; 21(4): 627-632.
11. Landstra AM, Kauffman HF, Marika Boezen H, Van Aalderen WMC, Zonderland J, Postma DS. The influence of intravenous hydrocortisone on cytokine levels in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(4): 299-305.
12. Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 570-575.
13. Lex C, Payne DNR, Zacharasiewicz A, Li AM, Nicholson AG, Wilson NM et al. Is a two-week trial of oral prednisolone predictive of target lung function in pediatric asthma? *Pediatr Pulmonol* 2005; 39(6): 521-527.
14. Loren ML, Chai H, Leung P, Rohr C, Brenner AM. Corticosteroids in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Ann Allergy* 1980; 45(2): 67-71.
15. Mahakalkar SM, Tibdewal S, Khobragade BP. Effect of single dose of prednisolone on hospitalisation in patients of acute bronchial asthma. *Indian J Med Sci* 2000; 54(9): 384-387.
16. Niesenbaum L. Oral versus inhaled corticosteroid for chronic asthma. *Ann Allergy* 1970; 28(8): 367-370.
17. Pines A. Advantages of prednisolone stearoylglycolate in chronic steroid-dependent asthma. *Practitioner* 1971; 206(234): 513-516.
18. Shapiro GG, Furukawa CT, Pierson WE, Gardinier R, Bierman CW. Double-blind evaluation of methylprednisolone versus placebo for acute asthma episodes. *Pediatrics* 1983; 71(4): 510-514.
19. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(2): 264-269.
20. Stresemann E. Dexamethason-isonicotinsäureester in der Lokalbehandlung des Bronchialasthmas: orientierende klinisch-therapeutische Prüfung im Blindversuch. *Klin Wochenschr* 1967; 45(2): 103-108.
21. Walsh SD, Grant IW. Corticosteroids in treatment of chronic asthma. *Br Med J* 1966; 2(5517): 796-802.

22. Wolfson DH, Nypaver MM, Blaser M, Hogan A, Evans R 3rd, Davis AT. A controlled trial of methylprednisolone in the early emergency department treatment of acute asthma in children. *Pediatr Emerg Care* 1994; 10(6): 335-338.
23. Wolthers OD, Pedersen S. Carbohydrate metabolism, serum proteins and peripheral cell counts in asthmatic children treated with prednisolone or inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1994; 7(Suppl 18): 449s.
24. Wolthers OD, Schou AJ. Short-term growth after withdrawal of exogenous glucocorticoids. *Horm Res* 2005; 64(3): 116-118.
25. Younger RE, Gerber PS, Herrod HG, Cohen RM, Crawford LV. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood. *Pediatrics* 1987; 80(2): 225-230.
26. Zanconato S, Scollo M, Zaramella C, Landi L, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled carbon monoxide levels after a course of oral prednisone in children with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3): 440-445.
27. Zhang L, Ferruzzi E, Bonfanti T, Auler MI, D'Avila NE, Faria CS et al. Long and short-term effect of prednisolone in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health* 2003; 39(7): 548-551.

E2:

1. Kim IK, Phrampus E, Venkataraman S, Pitetti R, Saville A, Corcoran T et al. Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005; 116(5): 1127-1133.

E3:

1. Escobedo Chavez E, Garcia Muniz LO, Thompson Chagoyan O, Fernandez Corte G. Steroids and inhalation therapy in the management of acute asthma in children. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992; 52(1): 7-12.
2. Lucas-Bouwman ME, Roorda RJ, Jansman FG, Brand PL. Crushed prednisolone tablets or oral solution for acute asthma? *Arch Dis Child* 2001; 84(4): 347-348.
3. Smith JM, Pizarro YA. Evaluation of systemic steroid treatment in children with asthma. *Practitioner* 1973; 211(265): 664-668.

E5:

1. Studien bestätigen Kortisonsicherheit bei Kindern. *Allergo J* 1998; 7(4): 186.
2. Bhatnagar SK. Can single dose intramuscular dexamethasone replace five day oral prednisolone therapy in mild to moderate asthma cases? *Indian Pediatr* 2000; 37(10): 1158-1159.
3. Brand PLP, Lucas Bouwman ME, Jansman FGA, Roorda RJ. Patterns of resolution of acute severe asthma in children when treated with oral prednisolone. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 122s.
4. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143(6): 725-730.
5. Edmonds ML, Camargo Carlos A Jr., Brenner BE, Rowe BH. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: a meta-analysis. *Chest* 2002; 121(6): 1798-1805.
6. Engel T, Heinig JH. Glucocorticosteroid therapy in acute severe asthma: a critical review. *Eur Respir J* 1991; 4(7): 881-889.
7. Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 105(4): E44.
8. GlaxoSmithKline. A single-centre, double-blind, double dummy, randomised cross-over study to compare the effectiveness of fluticasone propionate (FP), oral prednisolone and placebo in the prevention of viral-induced asthma in children: study FLIS04. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 06.10.2005 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_propionate/III_FLIS04.pdf.
9. Grater WC, Brown EB. Injectable steroids in allergy. *Ann Allergy* 1969; 27(7): 321-327.
10. Haggemuller F. Vorläufiger Erfahrungsbericht über die Verwendung von Fluocortolon in der Kinderheilkunde. *Med Welt* 1967; 44: 2648-2652.
11. Hayashi K, Yanagi M, Wood-Baker R, Takamatsu I, Anami K. Oxatomide for stable asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002179.

12. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(2): 127-137.
13. Menendez R, Uryniak TJ, Bhagat RG, Grunstein MM. Effect of corticosteroids on bronchial responsiveness to methacholine in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(1): 174-175.
14. Rachelefsky G. Treating exacerbations of asthma in children: the role of systemic corticosteroids. *Pediatrics* 2003; 112(2): 382-397.
15. Rowe B. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *J Pediatr* 2001; 138(3): 444-445.
16. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Camargo CA. Evidence-based treatments for acute asthma. *Respir Care* 2001; 46(12): 1380-1390.
17. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992; 10(4): 301-310.
18. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002178.
19. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD002178.
20. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD000195.
21. Sears MR, McKenzie S, Houlsby WT. Steroids in home treatment of children with acute asthma. *Br Med J* 1986; 293(6549): 757-758.
22. Skoner D. Evaluate the effect of nebulized budesonide and oral corticosteroids on asthma relapse in children following discharge from the ER/outpatient care facility. 2008 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00189436>.
23. Spahn JD, Szeffler SJ. Steroid therapy for asthma in children. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(3): 300-305.

24. Storr J, Barrell E, Barry W, Lenney W, Hatcher G. The effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Pediatric Reviews and Communications* 1987; 2(2): 190.
25. Tal A, Babilski H, Yohai D. Dexamethazone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Isr J Med Sci* 1982; 18(4): 539-540.
26. Van Asperen PP. Oral corticosteroid therapy for acute asthma in children: evidence of efficacy and current Australian practice. *J Paediatr Child Health* 2007; 43(6): 419-420.
27. Vuillermin PJ, Robertson CF, South M. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children: systematic review. *J Paediatr Child Health* 2007; 43(6): 438-442.
28. Wang E. Oral prednisolone reduced exacerbation of symptoms in children with virally induced lower airway disease. *Evid Based Med* 2004; 9(3): 78.
29. Wolthers OD, Juul A, Hansen M, Müller J, Pedersen S. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover during prednisolone treatment. *Arch Dis Child* 1994; 71(5): 409-413.
30. Zhang L, Mendoza RA. Doses of systemic corticosteroids in hospitalised children with acute asthma: a systematic review. *J Paediatr Child Health* 2006; 42(4): 179-183.

E6:

1. Grigg J. Efficacy of a short course of oral steroids for hospitalised preschool children with viral-induced wheeze: a randomised double-blind placebo-controlled trial. 21.09.2007 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN58363576>.

E7:

1. Ebrahimi S, Sarkari B. Comparative efficacy of dexamethasone versus hydrocortisone in severe acute pediatric asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2007; 6(3): 159-160.
2. Frears J, Maizels J, Friedman M. Betamethasone valerate compared by the oral and inhaled routes in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57(5): 391-395.
3. Ho L, Landau LI, Le Souef PN. Lack of efficacy of single-dose prednisolone in moderately severe asthma. *Med J Aust* 1994; 160(11): 701-704.

4. Horowitz L, Zafrir O, Gilboa S, Berger I, Wolach B. Acute asthma: single dose oral steroids in paediatric community clinics. *Eur J Pediatr* 1994; 153(7): 526-530.
5. Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, Hartiala J, Vuorinen T, Mäkelä MJ et al. Evaluation of the efficacy of prednisolone in early wheezing induced by rhinovirus or respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(6): 482-488.
6. Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, Vuorinen T, Hiekkänen H, Hartiala J et al. Atopic characteristics of wheezing children and responses to prednisolone. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(12): 1125-1133.
7. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9394): 1433-1438.
8. Pierson WE, Bierman CW, Kelley VC. A double-blind trial of corticosteroid therapy in status asthmaticus. *Pediatrics* 1974; 54(3): 282-288.
9. Prakash C, Chopra JS, Chugh VK. Double blind cross over trial of beclomethasone dipropionate aerosol and oral prednisolone in bronchial asthma. *J Assoc Physicians India* 1976; 24(5): 301-304.
10. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993; 92(4): 513-518.
11. Storr J, Barrell E, Barry W, Lenney W, Hatcher G. Effect of a single oral dose of prednisolone in acute childhood asthma. *Lancet* 1987; 1(8538): 879-882.
12. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990; 86(3): 350-356.

Ausschlussgründe

A2:

1. Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, Vuorinen T, Mäkelä M, Ruuskanen O. Virus specific efficacy of systemic glucocorticoid in wheezing children. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S118.

A3:

1. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD005311.

Ergebnis der Literaturrecherche für kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)**Fehlende Einschlussgründe****E1:**

1. Bannister OM. The effectiveness of nebulised salbutamol in the management of acute asthma in children. *Physiotherapy* 1980; 66(5): 144-146.
2. Barnabe R, Rossi M, Rottoli P. Fenoterol inhalation powder in long-term therapy of bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1983; 64(Suppl 128): 533-535.
3. Becker AB, McMillan JL, Faridy TK, Simons FER. Comparison of formoterol, a new long-acting beta-agonist, with salbutamol and placebo in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(1): 185.
4. Bensch G, Lapidus RJ, Levine BE, Lumry W, Yegen U, Kiselev P et al. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86(1): 19-27.
5. Boner AL, Zamo CR, Marchiori MM. Comparison of nebulized ipratropium, salbutamol and cromoglicate solutions, cromoglicate inhaled powder, theophylline elixir and placebo in exercise induced asthma of the children [Italienisch]. *G Ital Mal Torace* 1984; 38(6): 395-399.
6. Chavasse R, Bastian Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Regular inhaled salbutamol for wheezy infants: a randomised controlled trial [P107]. *Thorax* 1999; 54(Suppl 3): A45.
7. Dawson KP, Fergusson DM, Allan J. Inhaled Fenoterol powder in asthma: a long term study. *Aust Paediatr J* 1983; 19(2): 94-96.
8. Gawchik SM, Saccar CL, Noonan M, Reasner DS, DeGraw SS. The safety and efficacy of nebulized levalbuterol compared with racemic albuterol and placebo in the treatment of asthma in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(4): 615-621.

9. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Wong CS et al. Randomised trial of an inhaled beta2 agonist, inhaled corticosteroid and their combination in the treatment of asthma. *Thorax* 1999; 54(6): 482-487.
10. Kemp JP, Nayak AS, Noonan MJ, Oren J, Covington PS, Kaplan A. A randomized study showing lower doses of nebulized albuterol safe and effective for pediatric asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 77.
11. Michaelson ED, Silva GT, Forrest TR, Marks MB, Serafini SM, Sackner MA. Effects of oral terbutaline in children with bronchia asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61(6): 365-369.
12. Neijens HJ, Wesselius TR, Kerrebijn KF. Effect of drugs on effort dyspnoea in children with severe CARA [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1981; 125(32): 1277-1281.
13. Rocha W, Duarte FM, Senna SN. Prolonged use fenoterol in the treatment of childhood asthma: a prospective, double blind, crossover study to evaluate its clinical benefit and the bronchial hyperactivity behavior. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): S110.
14. Rufin P, Benoist MR, Braunstein G, De Blic J, Scheinmann P. Terbutaline in powder in moderate asthma crisis in children. *Rev Mal Respir* 1992; 9(Suppl 2): R141.
15. Rufin P, Benoist MR, De Blic J, Scheinmann P. Terbutaline powder for acute asthma. *J Pediatr* 1995; 126(1): 161-162.
16. Tal A, Babilski H, Yohai D. Dexamethazone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Isr J Med Sci* 1982; 18(4): 539-540.

E3:

1. Rufin P, Benoist MR, De Blic J, Braunstein G, Scheinmann P. Terbutaline powder in asthma exacerbations. *Arch Dis Child* 1991; 66(12): 1465-1466.

E6:

1. La Rosa M, Guglielmo F, Musarra I, Biraghi M. Double-blind comparative study of inhaled flunisolide and flunisolide + salbutamol in childhood bronchial asthma [Italienisch]. *Pediatria Oggi* 1991; 11(6): 176-180.
2. Miraglia del Giudice M, Tomasi L, Ferrara M. Bronchodilator effect of aerosol salbutamol in infantile bronchial asthma [Italienisch]. *Pediatria* 1974; 82(1): 48-64.

3. Picchioni P, Minelli P. Clinical experimentation with salbutamol in bronchial obstructive diseases of early infancy [Italienisch]. *Minerva Pediatr* 1977; 29(5): 311-314.

E7:

1. Baki A, Orhan F. Comparison of the bronchodilatory effects of loratadine, terbutaline, and both together versus placebo in childhood asthma. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 88s.

2. Cammell JS, Holdaway MD, Smith NA. Management of childhood asthma: addition of oral controlled release salbutamol to an inhaled treatment regimen. *N Z Med J* 1991; 104(910): 164-165.

3. Chavasse RJPG, Seddon P. Response to salbutamol by wheezy infants. *Arch Dis Child* 2004; 89(8): 796.

4. Greenough A, Loftus BG, Pool J, Price JF. Response to bronchodilators assessed by lung mechanics. *Arch Dis Child* 1986; 61(10): 1020-1023.

5. Grimwood K, Johnson-Barrett JJ, Taylor B. Salbutamol: tablets, inhalational powder, or nebuliser? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6258): 105-106.

6. Larsen G, Harper T, Lawrence M, Reyes S, Yates J, Scott C et al. Inhaled albuterol powder is safe and efficacious in the treatment of pediatric patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Suppl): A709.

7. Leegaard J, Fjulsrud S. Terbutaline in children with asthma. *Arch Dis Child* 1973; 48(3): 229-232.

8. Nakayama Y. Clinical trial of salbutamol on bronchial asthma in children. *Postgrad Med J* 1971; 47(Suppl): S118-S122.

9. Pierson WE, Shapiro GG, Furukawa CT, Bierman CW. Albuterol syrup in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76(2 Pt 1): 228-233.

10. Prah P, Petersen NT, Hornsleth A. Beta 2-agonists for the treatment of wheezy bronchitis? *Ann Allergy* 1986; 57(6): 439-441.

11. Russell G, Frame M. Terbutaline by Nebuhaler in young children. *Practitioner* 1986; 230(1422): 1043-1046.

Ausschlussgründe

A2:

1. Pearlman D, Milgrom H, Andriano K, Feldman J, Zieher B. Comparison of formoterol (Aerolizer), albuterol (MDI) and placebo in the prevention of exercise-induced bronchospasm in pediatric patients [P209]. Chest 2002; 122(Suppl 4): 114S-115S.

Ergebnis der Literaturrecherche für Methylxanthine

Fehlende Einschlussgründe:

E1:

1. Baculard A, Morgant G, Gaultier CL. Long acting oral theophylline in childhood asthmatics: a study of clinical aspects, pharmacokinetics and respiratory function [Französisch]. *Rev Fr Mal Respir* 1983; 11(6): 833-846.
2. Bender BG, Milgrom H, Calvin M, Ackerson L. A double blind crossover study of behavior change in asthmatic children treated with theophylline and placebo. *Ann Allergy* 1991; 66(1): 65.
3. Boner AL, Zamo CR, Marchiori MM. Comparison of nebulized ipratropium, salbutamol and cromoglicate solutions, cromoglicate inhaled powder, theophylline elixir and placebo in exercise induced asthma of the children [Italienisch]. *G Ital Mal Torace* 1984; 38(6): 395-399.
4. Bose B, Haider SA. Slow release aminophylline in long term management of chronic childhood asthma. *Br J Clin Pract* 1987; 41(3): 644-647.
5. Chow OK, Fung KP. Slow-release terbutaline and theophylline for the long-term therapy of children with asthma: a Latin square and factorial study of drug effects and interactions. *Pediatrics* 1989; 84(1): 119-125.
6. Evans PW, Craven A, Evans N. Nocturnal wheezing in children: management with controlled-release aminophylline. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6283): 18.
7. Heimlich EM, Siegel SC. Clinical and laboratory evaluation of an antiasthmatic preparation with prolonged action. *J Allergy* 1964; 35: 27-37.
8. Howard LA. The effect of oral theophylline on bronchospasm. *J Asthma Res* 1971; 8(3): 111-114.
9. Joppich R. Vergleich der Wirkungen von Reproterol, Oxitropiumbromid, DNCG und Theophyllin auf das Anstrengungs-Asthma bei Kindern. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 1987; 13(9): 453-456.
10. Lecheler J, Basten M, Adams J, Pfannebecker B, Walter HJ. The effects of long-term theophylline treatment on concentration and academic performance of children with severe asthma. *Eur Respir J* 1992; 5(Suppl 15): 312s.

11. Lee HS, Evans HE. Albuterol by aerosol and orally administered theophylline in asthmatic children. *J Pediatr* 1982; 101(4): 632-635.
12. Levene S, McKenzie S. Once daily theophylline in childhood asthma. *Br J Dis Chest* 1986; 80(1): 66-71.
13. Lönnerholm G, Foucard T, Lindström B. Combined treatment with sustained-release theophylline and beta2-adrenoceptor-stimulating agents in chronic childhood asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282(6269): 1029-1031.
14. Lönnerholm G, Foucard T, Lindström B. Treatment of chronic asthma in children with a sustained-release preparation of theophylline in addition to beta 2-stimulating agents. *Eur J Respir Dis* 1980; 61(Suppl 109): 95-97.
15. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981; 304(2): 71-75.
16. Navarro M, Durán JA, Delgado JA, Serrano JS, González Hachero J. Efficacy and tolerance of soluble and retard theophylline in the treatment of bronchial asthma in children [Spanisch]. *An Esp Pediatr* 1987; 26(3): 171-177.
17. Rappaport L, Coffman H, Guare R, Fenton T, DeGraw C, Twarog F. Effects of theophylline on behavior and learning in children with asthma. *Am J Dis Child* 1989; 143(3): 368-372.
18. Slater NF, Green M, Eigen H, Hui S, Taylor HG. Effects of theophylline on behaviour with children with chronic asthma. *Pediatr Res* 1991; 29(Suppl): 13A.
19. Strang LB, Knox EG. Choline theophyllinate in children with asthma: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1(7118): 260-262.
20. Submuth S, Gappa M, Freihorst J, Von der Hardt H. Low-dose theophylline in moderate pediatric asthma: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Suppl): A542.
21. Taylor WF, Siegel SC, Busser RJ, Strick L, Heimlich EM. A controlled evaluation of oral theophylline in asthmatic children. *Ann Allergy* 1968; 26(10): 523-530.
22. Unger DL, Unger L, Temple DE. Double-blind evaluation of an anti-asthmatic agent. *Ann Allergy* 1967; 25(10): 575-577.

23. Vanto T, Koivikko A, Thuresson SO. Efficacy and pharmacokinetics of slow release theophylline in preschool children with intermittent episodes of asthma. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78(6): 961-962.

24. Volovitz B, Amir J, Malik H, Lerman M, Varsano I. Administration of half-dose theophylline together with ketotifen to asthmatic children: a double-blind, placebo-controlled study. *J Asthma* 1994; 31(1): 27-34.

25. Wilson N, Silverman M. Controlled trial of slow-release aminophylline in childhood asthma: are short-term trials valid? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6319): 863-866.

26. Zach M, Grubbauer HM, Kump H. Die klinische Prüfung eines pädiatriegerechten oralen Retardtheophyllinpräparates. *Prax Klin Pneumol* 1984; 38(5): 182-187.

E7:

1. Conway SP, Houlsby WT. Slow release theophylline in preschool asthmatics. *Arch Dis Child* 1986; 61(10): 1024-1026.

2. Stratton D, Carswell F, Hughes AO, Fysh WJ, Robinson P. Double-blind comparisons of slow-release theophylline, ketotifen and placebo for prophylaxis of asthma in young children. *Br J Dis Chest* 1984; 78(2): 163-167.

Ausschlussgründe:

A2:

1. Pijaskic Kamenov SS, Filipovic MD, Kamenov BA, Cekic SS. Sustained release theophylline added to fluticasone propionate in the treatment of paediatric asthma. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 123s.

Ergebnis der Literaturrecherche für Anticholinergika

Fehlende Einschlussgründe

E1:

1. Agostini M, Barlocco G, Mastella G. Protective effect of fenoterol spray, ipratropium bromide plus fenoterol spray, and oral clenbuterol, on exercise-induced asthma in children: double blind controlled and randomized clinical trial. *Eur J Respir Dis* 1983; 64(Suppl 128): 529-532.

2. Agostini M, Barlocco G, Mastella G. Protection against exercise induced asthma in children: double blind controlled clinical trial with fenoterol spray, fenoterol plus ipratropium and oral clenbuterol [Italienisch]. *Riv Ital Pediatr* 1983; 9(4): 347-352.
3. Alvarez D, Rodriguez V, Fernandez S, Vidaurreta S, Kofman C, Teper A. Comparison of the protective effect on exercise induced bronchospasm between albuterol and albuterol+ipratropium bromide in pediatric asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(8 Suppl): A740.
4. Anthracopoulos M, Karatza A, Davlouros PA, Beratis NG. Comparison of salbutamol (SAL) and combined salbutamol and ipratropium bromide (SAL+IB) nebulization therapy in acute asthma exacerbations (AAE) in paediatric patients. *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 304s.
5. Beck R, Robertson C, Galdes-Sebaldt M, Levison H. Combined salbutamol and ipratropium bromide by inhalation in the treatment of severe acute asthma. *J Pediatr* 1985; 107(4): 605-608.
6. Boner AL, Zamo CR, Marchiori MM. Comparison of nebulized ipratropium, salbutamol and cromoglicate solutions, cromoglicate inhaled powder, theophylline elixir and placebo in exercise induced asthma of the children [Italienisch]. *G Ital Mal Torace* 1984; 38(6): 395-399.
7. Bratteby LE, Foucard T, Lonnerholm G. Combined treatment with ipratropium bromide and beta-2-adrenoceptor agonists in childhood asthma. *Eur J Respir Dis* 1986; 68(4): 239-247.
8. Lenney W, Evans NA. Nebulized salbutamol and ipratropium bromide in asthmatic children. *Br J Dis Chest* 1986; 80(1): 59-65.
9. Miraglia del Giudice M, Maiello N, Capristo AF, Caputo A, Pinto F. Short and medium-term controlled study of the bronchodilating effects of a fenoterol-ipratropium bromide combination in asthmatic children [Italienisch]. *Monaldi Arch Chest Dis* 1983; 38(5-6): 279-294.
10. Neijens HJ, Wesselius TR, Kerrebijn KF. Effect of drugs on effort dyspnoea in children with severe CARRA [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1981; 125(32): 1277-1281.
11. Pavlov N, Dragisic I, Kelam M, Balrain L. Comparison of the inhaled bronchodilator: fenoterol, ipratropium and salbutamol in children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 89s.

E5:

1. Martinati LC, Boner AL. Anticholinergic antimuscarinic agents in the treatment of airways bronchoconstriction in children. *Allergy* 1996; 51(1): 2-7.
2. Singh M. Anti-cholinergic drugs and wheezy infants. *Indian Pediatr* 2000; 37(5): 574-575.

E6:

1. Li SF, Yao WJ. Combined application of salbutamol and ipratropium bromide in the treatment of bronchial asthma in children [Chinesisch]. *Herald of Medicine* 2003; 22(2): 96-97.

E7:

1. Bach Mortensen N, Bundgaard A, Schmidt A. Ipratropium (Atrovent) treatment (alone and in combination) in children with exercise-induced asthma. *Postgrad Med J* 1987; 63(Suppl 1): 11a.
2. Craven D, Kercksmar CM, Myers TR, O'Riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr* 2001; 138(1): 51-58.
3. Paredes N, Sol M, Del Rio N, Sienna M. Comparative efficacy of salbutamol versus salbutamol with ipratropium bromide in acute asthma in children. XV International Congress of Allergology and Clinical Immunology: annual meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; 26.06.-01.07.1994; Stockholm, Schweden.
4. Stokes GM, Milner AD, Hodges IG, Henry RL. Nebulised ipratropium bromide in wheezy infants and young children. *Eur J Respir Dis* 1983; 64(Suppl 128): 494-498.
5. Watanasomsiri A, Phipatanakul W. Comparison of nebulized ipratropium bromide with salbutamol versus salbutamol alone in acute asthma exacerbation in children. *Chest* 2004; 126(4 Suppl): 761S.
6. Zaritsky A, Qureshi F. Ipratropium does indeed reduce admissions to hospital with severe asthma. *BMJ* 1999; 318(7185): 738.

Ausschlussgründe

A2:

1. Sly PD, Landau LI. Ipratropium bromide does not diminish the diurnal variation of asthma in children. Aust NZ J Med Suppl 1985; 15(4): 496.

Ergebnis der Literaturrecherche für inhalative Kortikosteroide

Fehlende Einschlussgründe:

E1:

1. Agertoft L, Pedersen S. Comparison of lower leg growth rate in prepubertal children with mild asthma treated with inhaled placebo, ciclesonide, or fluticasone propionate. Allergy 2007; 62(Suppl 83): 131.

2. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML et al. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. J Pediatr 1998; 132(3 Pt 1): 472-477.

3. Bennati D, Piacentini GL, Peroni DG, Sette L, Testi R, Boner AL. Changes in bronchial reactivity in asthmatic children after treatment with beclomethasone alone or in association with salbutamol. J Asthma 1989; 26(6): 359-364.

4. Berger WE, Ford LB, Mahr T, Nathan RA, Crim C, Edwards L et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 250 microg administered once daily in patients with persistent asthma treated with or without inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89(4): 393-399.

5. Blandon MV, Rosas MA, Del Rio BE, Sienna JJ. Comparison of effectiveness between nebulized budesonide plus albuterol versus albuterol alone in children with moderate acute asthma. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(2 Suppl 1): S118.

6. Boner AL, Comis A, Schiassi M, Venge P, Piacentini GL. Bronchial reactivity in asthmatic children at high and low altitude: effect of budesonide. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151(4): 1194-1200.

7. Connett GJ, Lenney W, McConchie SM. The cost effectiveness of budesonide in severe asthmatics aged one to three years. British Journal of Medical Economics 1993; 6: 127-134.

8. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993; 69(3): 351-355.
9. De Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(1): 14-20.
10. Eseverri JL, Botey J, Marin AM. Budesonide: treatment of bronchial asthma during childhood. *Allerg Immunol (Paris)* 1995; 27(4): 129-135.
11. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics* 2003; 112(1 I): 96-100.
12. Godfrey S, König P. Treatment of childhood asthma for 13 months and longer with beclomethasone dipropionate aerosol. *Arch Dis Child* 1974; 49(8): 591-596.
13. Gross GN, Wolfe JD, Noonan MJ, Pinnas JL, Pleskow WW, Nathan RA et al. Differential effects of inhaled corticosteroids: fluticasone propionate versus triamcinolone acetonide. *Am J Manag Care* 1998; 4(2): 233-244.
14. Henriksen JM. Effect of inhalation of corticosteroids on exercise induced asthma: randomised double blind crossover study of budesonide in asthmatic children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6490): 248-249.
15. Hoekstra MO, Grol MH, Bouman K, Stijnen T, Koeter GH, Kauffman HF et al. Fluticasone propionate in children with moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(4 Pt 1): 1039-1044.
16. Klein R, Waldman D, Kershner H, Berger W, Coulson A, Katz RM et al. Treatment of chronic childhood asthma with beclomethasone dipropionate aerosol; I: a double-blind crossover trial in nonsteroid-dependent patients. *Pediatrics* 1977; 60(1): 7-13.
17. Knorr BA, Kuznetsova O, Reiss TF, Beckford E, Johnson O, Dass SB et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week, randomized, double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl): S148.
18. König P, Ford L, Galant S, Lawrence M, Lemanske R, Mendelson L et al. A 1-year comparison of the effects of inhaled fluticasone propionate (FP) and placebo on growth in pubescent children with asthma. *Eur Respir J* 1996; 9(Suppl 23): 294s.

19. LaForce CF, Pearlman DS, Ruff ME, Silvers WS, Weinstein SW, Clements DS et al. Efficacy and safety of dry powder fluticasone propionate in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(5): 407-415.
20. Leflein JG, Gawchik SM, Galant SP, Lyzell E, Young M, Cruz-Rivera M et al. Safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) after up to 52 weeks of treatment in infants and young children with persistent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22(6): 359-366.
21. Levy AL, Given JT, Weinstein SF, Kent EF Jr., Clements DS, Wu W et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in four- to eleven-year-old children with asthma: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Pediatric Asthma Allergy and Immunology* 2006; 19(2): 106-117.
22. Lodrup Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med* 2005; 99(11): 1393-1402.
23. Lumry WR, Conway MM, LaForce CF, Pearlman DS, Scott CA, Herje NE et al. Fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in patients receiving inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(1): 51-59.
24. Mahajan P, Pearlman D, Okamoto L. The effect of fluticasone propionate on functional status and sleep in children with asthma and on the quality of life of their parents. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(1): 19-23.
25. Moss MH. Long-term effect of budesonide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with mild to moderate asthma. *Pediatrics* 2005; 116(2): 567.
26. Murphy K, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(5): 723-730.
27. 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.
28. Mygind N, Bisgaard H, Dahl R. Simultaneous treatment of rhinitis and asthma by nasal inhalation of corticosteroid from a spacer. *Allergy* 1999; 54(57): 132-135.
29. Nimmagadda SR, Spahn JD, Nelson HS, Jenkins J, Szeffler SJ, Leung DYM. Fluticasone propionate results in improved glucocorticoid receptor binding affinity and reduced oral

glucocorticoid requirements in severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(1): 35-40.

30. Pearlman DS, Peden D, Condemni JJ, Weinstein S, White M, Baitinger L et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol HFA 134A MDI in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Asthma* 2004; 41(8): 797-806.

31. Pedersen S, Pauwels R, Busse W, Tan W, Chen YZ, Lamm CJ et al. Effects of 5 years of budesonide treatment on growth and adult height on asthmatic children results from the START study. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 211s.

32. Pedersen W, Hjuler I, Bisgaard H, Mygind N. Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. *Allergy* 1998; 53(4): 383-387.

33. Qaqundah PY, Sugerman RW, Ceruti E, Maspero JF, Kleha JF, Scott CA et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in pre-school-age children with asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 2006; 149(5): 663-670.

34. Radha TG, Viswanathan R, Sharma AK. Beclomethasone dipropionate aerosol in asthma: a double blind study. *Indian J Med Res* 1975; 63(11): 1659-1666.

35. Ribeiro B, Cesar-Ramos JM, Sousa JG. Budesonide in childhood asthma [Französisch]. *Med Hyg (Geneve)* 1987; 45(1696): 1029-1033.

36. Richards W, Platzker A, Church JA, Yamamoto F, Foster S. Steroid-dependent asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate in children. *Ann Allergy* 1978; 41(5): 274-277.

37. Ronchetti R, Gentili G. Beclomethasone in the treatment of infantile asthma [Italienisch]. *Minerva Pediatr* 1976; 28(7): 478-485.

38. Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(5): 789-796.

39. Sheffer AL, LaForce C, Chervinsky P, Pearlman D, Schaberg A, Brown L et al. Fluticasone propionate aerosol: efficacy in patients with mild to moderate asthma. *J Fam Pract* 1996; 42(4): 369-375.

40. Skoner DP, Szeffler SJ, Welch M, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(2 Pt 1): 259-268.
41. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999; 88(1): 42-47.
42. Van Essen-Zandvliet EE. Long-term intervention in childhood asthma: the Dutch study results. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50(3): 201-207.
43. Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(3): 547-554.
44. Weinsatein SF, Welch MJ, Lanier R, Nayak A, Stampone P. New beclomethasone dipropionate extrafine aerosol is effective paediatric asthma therapy. *Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2002; 109(Suppl 1): S236.
45. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child* 1995; 72(4): 317-320.
46. Wolfe J, Rooklin A, Grady J, Munk ZM, Stevens A, Prillaman B et al. Comparison of once- and twice-daily dosing of fluticasone propionate 200 micrograms per day administered by diskus device in patients with asthma treated with or without inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(6 Pt 1): 1153-1161.
47. Wolthers OD, Pedersen S. Measures of systemic activity of inhaled glucocorticosteroids in children: a comparison of urine cortisol excretion and knemometry. *Respiratory Medicine* 1995; 89(5): 347-349.

E3:

1. Baxter-Jones AD, Helms PJ, Russell G, Grant A, Ross S, Cairns JA et al. Early asthma prophylaxis, natural history, skeletal development and economy (EASE): a pilot randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2000; 4(28): 1-89.
2. Baxter-Jones ADG, Helms PJ. Early introduction of inhaled steroids in wheezing children presenting in primary care: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11): 1618-1626.

3. Chkhaidze I, Kherkheulidze M, Kavlashvili N, Kandelaki E. Non-viral wheezing in preschool children: the effect of inhaled fluticasone on symptoms and lung function. *Georgian Med News* 2006; (131): 59-62.

E5:

1. Efficacy and safety of fluticasone propionate hydrofluoroalkane inhalation aerosol in pre-school-age children with asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (vol 149, pg 663, 2006); erratum. *J Pediatr* 2007; 150(5): 565.

2. Brown HM, Storey G. Beclomethasone dipropionate steroid aerosol in treatment of perennial allergic asthma in children. *Br Med J* 1973; 3(5872): 161-164.

3. Mellon M, Dukes E, Ollendorf D, Oster G, Cruz Rivera M. Budesonide inhalation suspension improves symptom-free days and use of asthma-related services in infants and young children [P122]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 161.

4. Mendelson L, Cook D, Cruz-Rivera M, Fitzpatrick S, Smith JA. Twice-daily budesonide inhalation suspension in infants and children <4 and ≥4 years of age with persistent asthma. *J Asthma* 2002; 39(3): 227-237.

5. Pao CS, McKenzie SA. Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(7): 945-949.

6. Pescollderung L, Radetti G, Gottardi E, Gentili L, Pietrobelli A, Boner AL. Inhaled fluticasone in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(3): 328-329.

7. Todd G, White CM, Milch LR. Fluticasone's effect on growth, pharmacokinetic profile questioned. *Formulary* 1997; 32(4): 319-324.

8. Visitsunthorn N, Saengsiriwut A, Mounnoi P, Wacharasindhu S. Linear growth of prepubertal asthmatic Thai children receiving long-term inhaled corticosteroids. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(Suppl 2): S599-S606.

E6:

1. Chen A, Chen R, Zhong N. Systemic side effects of long-term treatment with low dose inhaled corticosteroids in children with asthma [Chinesisch]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24(12): 740-743.

2. Nishima S, Mukouyama T, Akasawa A. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (BIS) in infantile bronchial asthma [Japanisch]. *Jpn J Pediatr Allergy Clin Immunol* 2005; 19(3): 273-287.
3. Xu Z, Chen HY, Zhang SY, Wang XL, He CR, Qiao YX. Efficacy and safety of corticosteroid inhalation in the treatment of childhood asthma [Chinesisch]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2005; 7(1): 47-50.

E7:

1. Ilangovan P, Pedersen S, Godfrey S, Nikander K, Noviski N, Warner JO. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulised budesonide suspension. *Arch Dis Child* 1993; 68(3): 356-359.
2. MacKenzie CA, Wales JKH, Crowley S, Brook CGD. Growth of asthmatic children. *Br Med J* 1991; 303(6799): 416.
3. Van Bever HP, Schuddinck L, Wojciechowski M, Stevens WJ. Aerolised budesonide in asthmatic infants: a double blind study. *Eur Respir J* 1990; 3(Suppl 10): 303s.
4. Varsano I, Volovitz B, Blau H, Soferman R. Initial high dose of nebulized budesonide (BUD) is associated with early control of asthma in children aged up to 3 years. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7(5): 519.
5. Webb MS, Milner AD, Hiller EJ, Henry RL. Nebulised beclomethasone dipropionate suspension. *Arch Dis Child* 1986; 61(11): 1108-1110.

Ausschlussgründe:**A1:**

1. White MV, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. The efficacy and safety of budesonide inhalation suspension: a nebulizable corticosteroid for persistent asthma in infants and young children. *Fam Med* 1999; 31(5): 337-345.

A2:

1. Akasawa A, Mikawa H, Nishima S. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension in pediatric asthma: Japan, phase III clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl S): S91.
2. Bisgaard H, Munck S, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Recurrent wheezing in children below 3 years treated with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1990; 3(Suppl 10): 298s.

3. Gentile DA, Skoner DP, Walton-Bowen KL, Cruz-Rivera M. The efficacy and safety of once daily Pulmicort Respules (budesonide nebulizing suspension; BNS) and placebo (PBO) in infants and young children with persistent asthma. *Pediatr Res* 1998; 43(4 Pt 2): 332A.
4. Leflein J, Galant S, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M. A safety and HPA-axis evaluation of budesonide nebulizing suspension (BNS; Pulmicort Respules) compared to placebo (PBO) in asthmatic children previously using inhaled glucocorticosteroids (iGCS). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(1 Pt 2): S7.
5. Murphy KR, Parasuraman B, Pethick N, Miller CJ, Fitzpatrick S. Greater improvement in functional health status with budesonide inhalation suspension (pulmicort respules) versus conventional therapy in children with persistent asthma. *Pediatr Res* 2002; 51(4): 177a.
6. Murphy KR, Parasuraman B, Pethick N, Miller CJ, Fitzpatrick S. Budesonide inhalation suspension (pulmicort respules) improves the functional health status of pediatric asthmatic patients. American Thoracic Society 97th International Conference; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA.
7. Parasuraman B, Pethick N, Juniper E, Miller CJ, Fitzpatrick S. Budesonide inhalation suspension improves quality of life in families of children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): S102.
8. Silvers W, Kraemer M, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M. The efficacy of budesonide nebulizing suspension (BNS; Pulmicort Respules) compared to placebo (PBO) in young asthmatic children previously using inhaled glucocorticosteroids (iGCS). *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(1 Pt 2): S5.
9. Wolthers OD, Pedersen S. Linear growth in asthmatic school children treated with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1992; 5(Suppl 15): 311s.
10. Yerramsetti R, Galant S, Walton-Bowen KL, Cruz-Rivera M. The efficacy and safety of Pulmicort Respules (budesonide nebulizing suspension, BNS) and placebo (PBO) in young asthmatic children previously using inhaled glucocorticosteroids (iGCS). *Pediatr Res* 1998; 43(4 Pt 2): 337A.
11. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of pre-school children with asthma symptoms to inhaled fluticasone propionate: results from two multicentre studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3 Pt 2): 139.

Ergebnis der Literaturrecherche Leukotrienrezeptorantagonisten

Fehlende Einschlussgründe:

E1:

1. Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(3): 309-313.
2. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ et al. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 228-234.
3. Mosnaim GS. The role of montelukast in the prevention of acute episodes of asthma in children ages 2 to 14 years [Dissertation]. Chicago: Rush University; 2002.
4. Peroni D, Bodini A, Miraglia del Giudice M, Loiacono A, Baraldi E, Boner AL et al. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens. *Allergy* 2005; 60(2): 206-210.
5. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Majak P, Stelmach W, Kuna P. The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18(5): 374-380.
6. Stelmach I, Grzelewski T, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial on the effect of treatment with montelukast, budesonide, montelukast with budesonide, formoterol with budesonide on lung function and clinical symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2 Suppl): S151.
7. Tarraf HN, El Falaki MM. Steroid sparing effect of montelukast in children with moderate to severe asthma. *American Thoracic Society 97th International Conference*; 18.-23.05.2001; San Francisco, USA .
8. Thoma S. Reduktion der bronchialen Inflammation bei mildem bis mittelschwerem Asthma bronchiale im Kindesalter unter Additivtherapie mit Montelukast und inhalativem Budesonid [Dissertation]. Freiburg: Universität Freiburg; 2002.
9. Volovitz B, Duenas Meza E, Pinacho Daza C, Kosa L, Leff JA. Results of a 6-month open extension study comparing montelukast to beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Suppl): A37.

E5:

1. Davies GM, Dasbach EJ, Santanello NC, Knorr BA, Bratton DL. The effect of montelukast versus usual care on health care resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma. *Clin Ther* 2004; 26(11): 1895-1904.

E7:

1. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics* 2007; 120(3): e702-e712.

Ausschlussgründe**A2:**

1. Nanulescu MV, Farcau M, Popescu L, Muresan M, Ichim GE. Efficacy of montelukast in recurrent wheezing infants and small children. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S161.

Ergebnis der Literaturrecherche für langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)**Fehlende Einschlussgründe****E1:**

1. Adinoff AD, Schwartz HJ, Rickard KA, Yancey SW, Swearingen BE. Salmeterol compared with current therapies in chronic asthma. *J Fam Pract* 1998; 47(4): 278-284.
2. Albertini M, Pin I, Toussaint S, Fragneaud C. Efficacy of salmeterol versus alternative treatments in non-controlled asthmatic children [P1235]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien .
3. Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93(12): 876-884.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836-844.

5. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3): 563-570.
6. Berdel D, Von Berg A, Scheinmann P, Moorat A. Asthmatic children benefit from regular salmeterol xinafoate (50mcg bd) compared with salbutamol as required. *Eur Respir J* 1995; 8(Suppl 19): 518s.
7. Buchvald F, Bisgaard H. Comparisons of the complementary effect on exhaled nitric oxide of salmeterol vs montelukast in asthmatic children taking regular inhaled budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(3): 309-313.
8. GlaxoSmithKline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of three treatments: 1) salmeterol/fluticasone propionate (SFC) (50/100mcg strength) bd via DISKUS/ACCUHALER inhaler, 2) fluticasone propionate 200mcg bd via DISKUS/ACCUHALER inhaler, 3) fluticasone propionate 100mcg bd via DISKUS/ACCUHALER inhaler in children aged 4-11 years with asthma; study SAM40012. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 28.09.2004 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/IV_SAM40012.pdf.
9. GlaxoSmithKline. A stratified, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group, 12-week trial evaluating the safety and efficacy of the fluticasone propionate/salmeterol DISKUS combination product 100/50mcg once daily versus fluticasone propionate DISKUS 100mcg once daily and placebo in symptomatic pediatric subjects (4-11 years) with asthma: study SAS30021. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SAS30021.pdf.
10. Kemp JP, Cook DA, Incaudo GA, Corren J, Kalberg C, Emmett A et al. Salmeterol improves quality of life in patients with asthma requiring inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(2 Pt 1): 188-195.
11. Langton Hower S, Hobbs J, French D, Lenney W. Improvement of quality of life assessment in children with chronic severe asthma on inhaled salmeterol. *Eur Respir J* 1996; 9(Suppl 23): 286s.
12. Lara Perez EA. Improvement of the asthma in children using salmeterol and fluticasone (Seretide) in inhaled combination. *Allergy and Clinical Immunology International* 2005; 17(Suppl 1): 318.
13. Mahajan P, Stahl E, Arledge T. Quality of life in pediatric asthma patients treated with salmeterol and impact on the daily activities of their parents. *Pediatric Asthma Allergy and Immunology* 1998; 12(1): 21-28.

14. Mitra A, Sims EJ, Mukhopadhyay S, Lipworth BJ. Low-dose inhaled corticosteroid (ICS) confers optimal anti-inflammatory effects while additional bronchodilator activity is afforded by salmeterol in mild persistent asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S145.
15. Ortega Cisneros M, Maldonado Alaniz ML, RosasVargas MA, Sienna Monge JLL. Salmeterol and inhaled beclomethasone versus high dose inhaled beclomethasone in the control of pediatric patients with moderate asthma [P124]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 131.
16. Pearlman DS, Peden D, Condemi JJ, Weinstein S, White M, Baitinger L et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol HFA 134A MDI in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Asthma* 2004; 41(8): 797-806.
17. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75(5): 423-428.
18. Shapiro G, Lumry W, Wolfe J, Given J, White MV, Woodring A et al. Combined salmeterol 50 microg and fluticasone propionate 250 microg in the diskus device for the treatment of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(2 Pt 1): 527-534.
19. Sienna Monge JLL, Del Rio BE, Alvarez ME, Magana AJ. Comparison of quality of life and pulmonary function on moderate asthmatic children treated with beclomethasone and beclomethasone plus salmeterol. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2): S263.
20. Teper AM, Zaragoza SM, Lubovich S, Rodriguez VA, Venalago C, Kofman CD et al. Effect of fluticasone propionate (FP) with or without salmeterol (S) on bronchial reactivity (BR) in children with mild to moderate persistent asthma [A5]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA .
21. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1): 213-219.
22. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(3 Pt 1): 688-695.
23. Verberne AA, Hop WC, Creighton FB, van Rooij RW, Van den Berg M, De Jongste JC et al. Airway responsiveness after a single dose of salmeterol and during four months of treatment in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(4): 938-946.

24. Weinstein SF, Pearlman DS, Bronsky EA, Byrne A, Arledge T, Liddle R et al. Efficacy of salmeterol xinafoate powder in children with chronic persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(1): 51-58.

E3:

1. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30(2): 97-105.

E4:

1. GlaxoSmithKline. A randomised, double-blind, 12-week trial evaluating the safety of the fluticasone propionate/salmeterol DISKUS combination product 100/50mcg BID versus fluticasone propionate DISKUS 100mcg BID in symptomatic pediatric subjects (4-11 years) with asthma: study SAS30031. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 26.08.2007 [Zugriff am 30.05.2008]. URL: http://ctr.gsk.co.uk/Summary/fluticasone_salmeterol/III_SAS30031.pdf.

2. Goldman M, Crim C, Lee B, VanderMeer A. Salmeterol xinafoate improves pulmonary function as assessed by forced oscillation (FO) in 2-4 year old children with asthma [G35]. American Thoracic Society 99th International Conference; 16.-21.05.2003; Seattle, USA .

E5:

1. Dorinsky P, Emmett A, Sutton L. Reduced risk for asthma exacerbations in pediatric patients receiving salmeterol plus inhaled corticosteroids (ICS) vs ICS alone. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 308s.

E7:

1. Bronsky EA, Pearlman DS, Pobiner BF, Scott C, Wang Y, Stahl E. Prevention of exercise-induced bronchospasm in pediatric asthma patients: a comparison of two salmeterol powder delivery devices. *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1): 501-506.

2. Langton Hower S, Hobbs J, Connett G, Lenney W. Salmeterol in the prevention of exercise-induced bronchospasm in preschool children. *Eur Respir J* 1994; 7(Suppl 18): 451s.

3. Sienna Monge JJ, Del Río Navarro BE, Alvarez Amador M, Blandon Vijil V, Chico Velasco RG. The quality of life of the asthmatic child caregiver [Spanisch]. *Gac Med Mex* 2004; 140(2): 139-145.

Ausschlussgründe

A2:

1. Djordjevic D, Stankovic I, Pljaskic Kamenov S, Pejcic T, Rancic M, Ristic L et al. Comparative study of one year treatment with salmeterol and beclomethason, alone and in combination, in children with asthma. *Eur Respir J* 1998; 12(Suppl 28): 142s.
2. Simons FER. A one-year placebo (P)-controlled study of the efficacy and safety of beclomethasone dipropionate (BDP) versus salmeterol xinafoate (SM) in glucocorticoid-naive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(1 Suppl 2): S402.
3. Verberne AA, Hop WC, Creighton FB, Van Rooij RW, Van den Berg M, De Jongste JC et al. Effect of salmeterol on airway responsiveness to methacoline after a single dose and during 4 months of treatment in asthmatic children. *Eur Respir J* 1994; 7(Suppl 18): 108s.

Ergebnis der Literaturrecherche für spezifische Immuntherapie / Hyposensibilisierung

Fehlende Einschlussgründe

E1:

1. Aas K. Hyposensitization in house dust allergy asthma: a double-blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60(3): 264-268.
2. Adkinson NF Jr., Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336(5): 324-331.
3. Altinta D, Akmanlar N, Güneser S, Burgut R, Yilmaz M, Budayci R et al. Comparison between the use of adsorbed and aqueous immunotherapy material in *Dermatophagoides pteronyssinus* sensitive asthmatic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1999; 27(6): 309-317.
4. Andre C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M, Couturier P, Basset D, Cornillon J et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis: evidence for a dose-response relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131(2): 111-118.

5. Arbesman CE, Reisman RE. Hyposensitization therapy including repository: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1964; 35(1): 12-17.
6. Armentia-Medina A, Blanco-Quiros A, Martin-Santos JM, Alvarez-Cuesta E, Moneo-Goiri I, Carreira P et al. Rush immunotherapy with a standardized Bermuda grass pollen extract. *Ann Allergy* 1989; 63(2): 127-135.
7. Boquete M, Rodriguez F, Tabar A, Ibanez D, Nieto A, Torre-Martinez F. Assessment of a new treatment schedule in sublingual immunotherapy: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2 Suppl S): S162.
8. Bordignon V, Burastero SE. Multiple daily administrations of low-dose sublingual immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97(2): 158-163.
9. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids; IV: comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85(2): 490-497.
10. Bousquet J, Maasch HJ, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Wahl R, Dhivert H et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids; III: efficacy and safety of unfractionated and high-molecular-weight preparations in rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(4 Pt 1): 546-556.
11. Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54(3): 249-260.
12. Boutin C, Cargnino P, Girbal JP, Levraud J. A double blind study of an antibronchitic vaccine in respiratory pathology [Französisch]. *Poumon Coeur* 1972; 28(8): 813-820.
13. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004; 59(5): 498-504.
14. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000; 55(12): 1142-1147.
15. Charpin J, Boutin C, Aubert J, Arnaud A, Zafiropoulo A, Rocca-Serra JP. Statement about a prospective study on child asthma [Französisch]. *Ann Pediatr (Paris)* 1969; 16(5): 326-333.

16. Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998; 53(5): 493-498.
17. Cooper PJ, Darbyshire J, Nunn AJ, Warner JO. A controlled trial of oral hyposensitization in pollen asthma and rhinitis in children. *Clin Allergy* 1984; 14(6): 541-550.
18. Drachenberg KJ, Proll S, Urban E, Woroniecki SR. Single-course specific immunotherapy with mixed pollen allergoids: results of a multi-centre study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2003; 31(2): 77-82.
19. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation; I: clinical results. *Allergy* 1986; 41(2): 131-140.
20. D'Souza MF, Pepys J, Wells ID, Tai E, Palmer F, Overell BG et al. Hyposensitization with *Dermatophagoides pteronyssinus* in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects. *Clin Allergy* 1973; 3(2): 177-193.
21. Franco C, Barbadori S, Freshwater LL, Kordash TR. A double-blind, placebo controlled study of *Alpares mite D pteronyssinus* immunotherapy in asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995; 23(2): 58-66.
22. Gabriel MS, Ng HK, Allan WG, Hill LE, Nunn AJ. Study of prolonged hyposensitization with *D. pteronyssinus* extract in allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1977; 7(4): 325-339.
23. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G, Ruffoni S, Scordamaglia A, Ghezzi E et al. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(1): 53-59.
24. Gonzalez P, Florido F, Saenz de San Pedro, B., De la Torre F, Rico P, Martin S. Immunotherapy with an extract of *Olea europaea* quantified in mass units: evaluation of the safety and efficacy after one year of treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12(4): 263-271.
25. Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2048-2052.

26. Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91(3): 709-722.
27. Hill DJ, Hosking CS, Shelton MJ, Turner MW. Failure of hyposensitisation in treatment of children with grass-pollen asthma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6312): 306-309.
28. Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(3): 216-221.
29. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children: a 14-year study. *Pediatrics* 1968; 42(5): 793-802.
30. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Sackesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(6): 396-407.
31. Lilja G, Sundin B, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K et al. Immunotherapy with cat- and dog-dander extracts; IV: effects of 2 years of treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(1): 37-44.
32. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mit. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4): 643-649.
33. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59(11): 1205-1210.
34. Mischler TW, O'Brien WM, Rugloski RJ. A multiclinic trial with gluteraldehyde-modified tyrosine-adsorbed ragweed pollen immunotherapy (pollinex). *Curr Ther Res Clin Exp* 1981; 29(5): 745-756.
35. Möller C, Dreborg S, Lanner A, Björkstén B. Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy: a double blind study. *Allergy* 1986; 41(4): 271-279.
36. Muro MD, Tabar AI, Lizaso MT, Quirce S, Polo F, Garcia BE. Cluster versus conventional immunotherapy in patients allergic to *Dermatophagoides pteronyssinus*: a controlled study of in vivo and in vitro parameters. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9(3): 146-154.

37. Niu C, Wang J, Huang J, Lue K, Chen W. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with high dose house dust mite extract in asthmatic children: a multicenter randomized double-blind, and placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S108.
38. Ostergaard PA, Nielsen JA. The safety and efficacy of immunotherapy with conjuvac mite extracts in children with severe asthma: a double blind placebo controlled study. *Clin Exp Allergy* 1990; 20(Suppl 1): 11.
39. Pajno GB, Morabito L, Traina G, Bragho S, Saturno M, Barberio G et al. Clinical and immunological effects of a long term sublingual immunotherapy to mite in asthmatic children: a double blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(1 Suppl 2): S100.
40. Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy* 2004; 59(8): 883-887.
41. Peroni DG, Warner JO, Boner AL. Double blind trial of house dust mite immunotherapy in asthmatic children resident at high altitude. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 17): 602s.
42. Pradalier A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54(8): 819-828.
43. Radu J, Du Buske L. Clinical efficacy and side effects of sublingual immunotherapy vs. placebo in children with perennial allergic rhinitis and asthma, sensitised to house dust mites. *Allergy* 2007; 62(Suppl 83): 234.
44. Rodriguez F, Boquete M, Ibanez MD, De la Torre-Martinez F, Tabar AI. Once daily sublingual immunotherapy without up dosing: a new treatment schedule. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 140(4): 321-326.
45. Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004; 59(12): 1285-1293.
46. Sabbah A, Bonnaud F, Sonnevile A, Bonneau JC, Pinon H. Specific immunotherapy using Alpha-Fraction-Retard-D. pteronyssinus: double-blind study in asthma [Französisch]. *Allerg Immunol (Paris)* 1991; 23(2): 58-60.

47. Sanders S. The treatment of seasonal hay fever and asthma in children: a controlled trial of pre-seasonal depot pollen therapy. *Practitioner* 1966; 196(176): 811-815.
48. Sundin B, Lilja G, Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Heilborn H, Norrlind K et al. Immunotherapy with partially purified and standardized animal dander extracts; I: clinical results from a double-blind study on patients with animal dander asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77(3): 478-487.
49. Tari MG, Mancino M, Madonna F, Buzzoni L, Parmiani S. Immunologic evaluation of 24 month course of sublingual immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994; 22(5): 209-216.
50. Tari MG, Mancino M, Monti G. Immunotherapy by inhalation of allergen in powder in house dust allergic asthma: a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992; 2(2): 59-67.
51. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite: a double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990; 18(5): 277-284.
52. Taylor B, Sanders SS, Norman AP. A double blind controlled trial of house mite fortified house dust vaccine in childhood asthma. *Clin Allergy* 1974; 4(1): 35-40.
53. Urbanek R, Behrle M, Kuhn W. Die Problematik der Hausstaubmilbenallergie. *Padiatr Padol* 1991; 26(1): 25-30.
54. Urbanek R, Gehl R. Wirksamkeit oraler Hyposensibilisierung bei Hausstaubmilbenallergie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1982; 130(3): 150-152.
55. Valovirta E, Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi H, Halken S et al. A 3-year course of subcutaneous specific immunotherapy results in long-term prevention of asthma in children: ten year follow-up on the PAT-study. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(3): 721.
56. Valovirta E, Koivikko A, Vanto T, Viander M, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog: a double-blind clinical study. *Ann Allergy* 1984; 53(1): 85-88.
57. Valovirta E, Ljorring C, Jacobsen L. Double-blind, placebo-controlled dose-response study of clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) with tree pollen extract in children suffering from tree pollen induced hay fever with or without seasonal allergic asthma [A781]. 22nd Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology; 07.-11.06.2003; Paris, Frankreich .

58. Valovirta E, Viander M, Koivikko A, Vanto T, Ingeman L. Immunotherapy in allergy to dog. Immunologic and clinical findings of a double-blind study. *Ann Allergy* 1986; 57(3): 173-179.
59. Van Bever HP, Stevens WJ. Effect of hyposensitization upon the immediate and late asthmatic reaction and upon histamine reactivity in patients allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Eur Respir J* 1992; 5(3): 318-22.
60. Van Bever HP, Stevens WJ. Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86(2): 141-146.
61. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53(7): 662-672.
62. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978; 2(8096): 912-915.
63. Wüthrich B, Bucher CH, Jörg W, Bircher A, Eng P, Schneider Y et al. Double-blind, placebo-controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13(3): 145-148.

E3:

1. Cantani A, Arcese G, Lucenti P, Gagliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7(2): 90-97.
2. Clasen I, Wüthrich B. Neuere Ergebnisse der peroralen Hyposensibilisierung beim kindlichen Asthma bronchiale. *Monatsschr Kinderheilkd* 1976; 124(5): 248.
3. Osvath P, Endre L. Desensibilisierungsbehandlung von an Asthma bronchiale leidenden Kindern mit einem auch Milbenextrakt enthaltenden, an Aluminiumhydroxyd adsorbierten Hausstaub-Impfstoff (Allpyral). *Monatsschr Kinderheilkd* 1976; 124: 110-113.
4. Tabar AI, Muro MD, Garcia BE, Alvarez MJ, Acero S, Rico P et al. *Dermatophagoides pteronyssinus* cluster immunotherapy: a controlled trial of safety and clinical efficacy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9(3): 155-164.

E4:

1. Roshina I, Pohl WD, Tischner H. Zur immunologischen Wirksamkeit einer oralen Hyposensibilisierung mit wässrigem Graspollenextrakt im Kindesalter. *Z Klin Med* 1988; 43(14): 1209-1212.

E5:

1. Botey J, Eseverri JL, Marin A. Double blind trial of hyposensitization to *Dermatophagoides farinae* and *D. pteronyssinus* in asthmatic children [Französisch]. *Allerg Immunol (Paris)* 1981; 13(2): 16-19.

2. Buchanan AD, Christie L, Althage KM, Jones SM, Pons LA, Helm RM et al. Treatment of egg allergy in children through oral desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S150.

3. Cantani A, Arcese G, Gagliesi D, Lucenti P. Specific immunotherapy in children is safe and effective. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998; 2(1): 41-44.

4. Choovoravech P. Effects of immunotherapy on Thai asthmatic children. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1984; 2(1): 32-36.

5. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IAFM, Gnehm HPE. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61(2): 198-201.

6. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G et al. Use of a specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994; 22(1): 18-22.

7. Iikura Y, Otuka T, Sakamoto Y, Kimata M, Akasawa A, Uekusa T et al. Study of clinical effects of immunotherapy in childhood asthma. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M* 1997; (91): 45-55.

8. Mitsch A, Drachenberg KJ. Positive Ergebnisse einer ersten multizentrischen Untersuchung: spezifische Immuntherapie sublingual applizierbar. *TW Pädiatrie* 1996; 9(11-12): 628-631.

E6:

1. Kozhem'iaka AI, Solodun AK. Effectiveness of the specific hyposensitization of children with allergoses using a peroral vaccine from house dust [Ukrainisch]. *Pediatr Akus Ginekol* 1979; (3): 5-7.
2. Novembre E, Marano E, Bernardini R. Sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in children: a controlled study [Italienisch]. *Riv Ital Pediatr* 1991; 17(1): 75-78.

Ausschlussgründe**A2:**

1. Hsieh KH, Wang SY, Lin KL. Immunological changes after immunotherapy in asthmatic children: an one-year placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89(1 Pt 2): 323.
2. Hurley C, Roberts G, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2 Suppl): S201.
3. Muratore L, Toraldo MD, Lorenzo R, Ferrannini A. Double-blind one year follow-up study on clinical efficacy of sublingual immunotherapy to house dust mites in children suffering from bronchial asthma: preliminary data. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 17): 357s.
4. Warner JO, Price JF, Helms P. House dust mite hyposensitisation in childhood asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1980; 8(4): 351.

Ergebnis der Literaturrecherche für Schulung (der Betreuungspersonen)**Fehlende Einschlussgründe****E1:**

1. Bonner S, Zimmerman BJ, Evans D, Irigoyen M, Resnick D, Mellins RB. An individualized intervention to improve asthma management among urban Latino and African-American families. *J Asthma* 2002; 39(2): 167-179.
2. Brook U, Mendelberg A, Heim M. Increasing parental knowledge of asthma decreases the hospitalization of the child: a pilot study. *J Asthma* 1993; 30(1): 45-49.

3. Brown MD, Reeves MJ, Meyerson K, Korzeniewski SJ. Randomized trial of a comprehensive asthma education program after an emergency department visit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97(1): 44-51.
4. Charlton I, Antoniou AG, Atkinson J, Campbell MJ, Chapman E, Mackintosh T et al. Asthma at the interface: bridging the gap between general practice and a district general hospital. *Arch Dis Child* 1994; 70(4): 313-318.
5. Chiang LC, Huang JL, Yeh KW, Lu CM. Effects of a self-management asthma educational program in Taiwan based on PRECEDE-PROCEED model for parents with asthmatic children. *J Asthma* 2004; 41(2): 205-215.
6. Clark NM, Feldman CH, Evans D, Duzey O, Levison MJ, Wasilewski Y et al. Managing better: children, parents, and asthma. *Patient Educ Couns* 1986; 8(1): 27-38.
7. Clark NM, Feldman CH, Evans D, Levison MJ, Wasilewski Y, Mellins RB. The impact of health education on frequency and cost of health care use by low income children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78(1 Pt 1): 108-115.
8. Couriel J, Littleton V, Milnes L, Barow S. Patient education for children attending an accident and emergency (a & e) department with acute asthma: a randomised controlled study [P1756]. 9th European Respiratory Society Annual Congress; 09.-13.10.1999; Madrid, Spanien .
9. Dolinar RM, Kumar V, Coutu-Wakulczyk G, Rowe BH. Pilot study of a home-based asthma health education program. *Patient Educ Couns* 2000; 40(1): 93-102.
10. Farber HJ, Oliveria L. Trial of an asthma education program in an inner-city pediatric emergency department. *Pediatric Asthma Allergy and Immunology* 2004; 17(2): 107-115.
11. Fireman P, Friday GA, Gira C, Vierthaler WA, Michaels L. Teaching self-management skills to asthmatic children and their parents in an ambulatory care setting. *Pediatrics* 1981; 68(3): 341-348.
12. Garrett J, Fenwick JM, Taylor G, Mitchell E, Stewart J, Rea H. Prospective controlled evaluation of the effect of a community based asthma education centre in a multiracial working class neighbourhood. *Thorax* 1994; 49(10): 976-983.
13. Garrett JE, Fenwick JM, Taylor G, Mitchell E, Stewart J, Rea H. Prospective controlled evaluation of the effect of a community based asthma education centre in a multiracial working class neighbourhood. *Thorax* 1994; 49(10): 976-983.

14. Griffiths C, Foster G, Barnes N, Eldridge S, Tate H, Begum S et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the East London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ* 2004; 328(7432): 144-147.
15. Homer C, Susskind O, Alpert HR, Owusu MS, Schneider L, Rappaport LA et al. An evaluation of an innovative multimedia educational software program for asthma management: report of a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000; 106(1 Pt 2): 210-215.
16. Kamps AWA, Brand PLP, Kimpen JLL, Maille AR, Overgoor-van de Groes AW, Van Helsdingen-Peek LCJAM et al. Outpatient management of childhood asthma by paediatrician or asthma nurse: Randomised controlled study with one year follow up. *Thorax* 2003; 58(11): 968-973.
17. Kelly CS, Morrow AL, Shults J, Nakas N, Strobe GL, Adelman RD. Outcomes evaluation of a comprehensive intervention program for asthmatic children enrolled in medicaid. *Pediatrics* 2000; 105(5): 1029-1035.
18. Kercksmar CM, Dearborn DG, Schluchter M, Xue L, Kirchner HL, Sobolewski J et al. Reduction in asthma morbidity in children as a result of home remediation aimed at moisture sources. *Environ Health Perspect* 2006; 114(10): 1574-1580.
19. Khan MSR, O'Meara M, Stevermuer TL, Henry RL. Randomized controlled trial of asthma education after discharge from an emergency department. *J Paediatr Child Health* 2004; 40(12): 674-677.
20. Klinnert MD, Liu AH, Pearson MR, Tong S, Strand M, Luckow A et al. Outcome of a randomized multifaceted intervention with low-income families of wheezing infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(8): 783-790.
21. La Roche MJ, Koinis-Mitchell D, Gualdrón L. A culturally competent asthma management intervention: a randomized controlled pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(1): 80-85.
22. Liu C, Feekery C. Can asthma education improve clinical outcomes? An evaluation of a pediatric asthma education program. *J Asthma* 2001; 38(3): 269-278.
23. Lozano P, Finkelstein JA, Carey VJ, Wagner EH, Inui TS, Fuhlbrigge AL et al. A multisite randomized trial of the effects of physician education and organizational change in chronic-asthma care: health outcomes of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes Research Team II Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(9): 875-883.

24. Madge P, McColl J, Paton J. Impact of a nurse-led home management training programme in children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled study. *Thorax* 1997; 52(3): 223-228.
25. McNabb WL, Wilson-Pessano SR, Hughes GW, Scamagas P. Self-management education of children with asthma: AIR WISE. *Am J Public Health* 1985; 75(10): 1219-1220.
26. Mitchell EA, Ferguson V, Norwood M. Asthma education by community child health nurses. *Arch Dis Child* 1986; 61(12): 1184-1189.
27. Ng DKK, Chow PY, Lai WP, Chan KC, Chang BL, So HY. Effect of a structured asthma education program on hospitalized asthmatic children: a randomized controlled study. *Pediatr Int* 2006; 48(2): 158-162.
28. Ronchetti R, Indinnimeo L, Bonci E, Corrias A, Evans D, Hindi-Alexander M et al. Asthma self-management programmes in a population of Italian children: a multicentric study. *Eur Respir J* 1997; 10(6): 1248-1253.
29. Rubin DH, Leventhal JM, Sadock RT, Letovsky E, Schottland P, Clemente I et al. Educational intervention by computer in childhood asthma: a randomized clinical trial testing the use of a new teaching intervention in childhood asthma. *Pediatrics* 1986; 77(1): 1-10.
30. Shields MC, Griffin KW, McNabb WL. The effect of a patient education program on emergency room use for inner-city children with asthma. *Am J Public Health* 1990; 80(1): 36-38.
31. Smith SR, Jaffe DM, Fisher EB Jr., Trinkaus KM, Highstein G, Strunk RC. Improving follow-up for children with asthma after an acute Emergency Department visit. *J Pediatr* 2004; 145(6): 772-777.
32. Sockrider MM, Abramson S, Brooks E, Caviness AC, Pilney S, Koerner C et al. Delivering tailored asthma family education in a pediatric emergency department setting: a pilot study. *Pediatrics* 2006; 117(4 Pt 2): S135-S144.
33. Sullivan SD, Lee TA, Blough DK, Finkelstein JA, Lozano P, Inui TS et al. A multisite randomized trial of the effects of physician education and organizational change in chronic asthma care: cost-effectiveness analysis of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes Research Team II (PAC-PORT II). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(5): 428-434.
34. Sullivan SD, Weiss KB, Lynn H, Mitchell H, Kattan M, Gergen PJ et al. The cost-effectiveness of an inner-city asthma intervention for children. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(4): 576-581.

35. Tagaya E, Tamaoki J, Nagai A, Murasugi H, Igi H. The role of a self-management program in the control of mild to moderate asthma: a randomized controlled study. *Allergol Int* 2005; 54(4): 527-531.
36. Teach SJ, Crain EF, Quint DM, Hylan ML, Joseph JG. Improved asthma outcomes in a high-morbidity pediatric population: results of an emergency department-based randomized clinical trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(5): 535-541.
37. Turgeon JP, St-Laurent-Gagnon T, Chabot G, Allard-Dansereau C, Gaudreault P, Thivierge RL et al. Teaching inhalation techniques to asthmatic children: a randomized clinical trial. *Ambulatory Child Health* 1996; 1(3): 205-213.
38. Walders N, Kercsmar C, Schluchter M, Redline S, Kirchner HL, Drotar D. An interdisciplinary intervention for undertreated pediatric asthma. *Chest* 2006; 129(2): 292-299.
39. Wesseldine LJ, McCarthy P, Silverman M. Structured discharge procedure for children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled trial of nursing practice. *Arch Dis Child* 1999; 80(2): 110-114.

E2:

1. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(10): 972-977.

E4:

1. Butz AM, Syron L, Johnson B, Spaulding J, Walker M, Bollinger ME. Home-based asthma self-management education for inner city children. *Public Health Nurs* 2005; 22(3): 189-199.

E5:

1. Moe EL, Eisenberg JD, Vollmer WM, Wall MA, Stevens VJ, Hollis JF. Implementation of "Open Airways" as an educational intervention for children with asthma in an HMO. *J Pediatr Health Care* 1992; 6(5 Pt 1): 251-255.
2. Nishioka K, Saito A, Akiyama K, Yasueda H. Effect of home environment control on children with atopic or non-atopic asthma. *Allergol Int* 2006; 55(2): 141-148.
3. Szczepanski R, Gebert N, Hümmelink R, Könning J, Schmidt S, Runde B et al. Strukturierte Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter. *Pneumologie* 1995; 50: 99-114.

Ergebnis der Literaturrecherche für Sport und körperliche Aktivität

Fehlende Einschlussgründe

E1:

1. Altintas D, Cevit O, Ergen N, Karakoc G, Inci D. The effect of swimming training on aerobic capacity and pulmonary functions in children with asthma. *Allergy and Clinical Immunology International* 2003; 1(Suppl): O176.
2. Eck R, Lachtermann E, Pleyer K, Schmitz M, Jung K. Effect of standardized warm-up programs on the intensity and frequency of exercise induced asthma (EIA) in children and teenagers. *Int J Sports Med* 2002; 23(Suppl): S86.
3. Edenbrandt L, Olseni L, Svenonius E, Jonson B. Effect of physiotherapy in asthmatic children: a one-year follow-up after physical training once a week. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(10): 973-975.
4. Fanelli A, Barros Cabral AL, Neder JA, Martins MA, Fernandes Carvalho CR. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(9): 1474-1480.
5. Millman M, Grundon WG, Kasch F, Wilkerson B, Headley J. Controlled exercise in asthmatic children. *Ann Allergy* 1965; 23: 220-225.
6. Orenstein DM, Reed ME, Grogan FT Jr., Crawford LV. Exercise conditioning in children with asthma. *J Pediatr* 1985; 106(4): 556-560.
7. Schmidt SM, Leistikow G, Balike EH, Wiersbitzky SKW. Die Sporttherapie beim kindlichen Asthma bronchiale. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145(Suppl 1): S 162.
8. Schnall R, Ford P, Gillam I, Landau L. Swimming and dry land exercises in children with asthma. *Aust Paediatr J* 1982; 18(1): 23-27.
9. Sly RM, Harper RT, Rosselot I. The effect of physical conditioning upon asthmatic children. *Ann Allergy* 1972; 30(2): 86-94.

E5:

1. Arborelius M Jr., Svenonius E. Decrease of exercise-induced asthma after physical training. *Eur J Respir Dis* 1984; 65(Suppl 136): 25-31.

2. Wardell CP, Isbister C. A swimming program for children with asthma. *Med J Aust* 2000; 173(11-12): 647-648.

Ausschlussgründe

A2:

1. Fanelli A, Cabral A, Neder JA, Martins M, Carvalho C. Effects of a physical training program on physical capacity exercise-induced bronchoconstriction of children with moderate and severe persistent asthma [F59]. American Thoracic Society 101st International Conference; 20.-25.05.2005; San Diego, USA.

A3:

1. Arborelius M Jr., Svenonius E. Decrease of exercise-induced asthma after physical training. *Eur J Respir Dis* 1984; 65(Suppl 136): 25-31.

Ergebnis der Literaturrecherche für psychische, psychosomatische und psychosoziale Betreuung

Fehlende Einschlussgründe

E1:

1. Alexander AB, Cropp GJA, Chai H. The effects of relaxation training on pulmonary mechanics in children with asthma. *J Appl Behav Anal* 1979; 12(1): 27-35.

2. Burr ML, Matthews IP, Arthur RA, Watson HL, Gregory CJ, Dunstan FDJ et al. Effects on patients with asthma of eradicating visible indoor mould: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62(9): 766-771.

3. Castes M, Hagel I, Palenque M, Canelones P, Corao A, Lynch NR. Immunological changes associated with clinical improvement of asthmatic children subjected to psychosocial intervention. *Brain Behav Immun* 1999; 13(1): 1-13.

4. Chen SH, Yeh KW, Yen DC, Yin TJC, Huang JL. The development and establishment of a care map in children with asthma in Taiwan. *J Asthma* 2004; 41(8): 855-861.

5. Gustafsson PA, Kjellman NI, Cederblad M. Family therapy in the treatment of severe childhood asthma. *J Psychosom Res* 1986; 30(3): 369-374.

6. Hughes DM, McLeod M, Garner B, Goldbloom RB. Controlled trial of a home and ambulatory program for asthmatic children. *Pediatrics* 1991; 87(1): 54-61.
7. Kotses H, Harver A, Segreto J, Glaus KD, Creer TL, Young GA. Long-term effects of biofeedback-induced facial relaxation on measures of asthma severity in children. *Biofeedback Self Regul* 1991; 16(1): 1-21.
8. Lask B, Matthew D. Childhood asthma: a controlled trial of family psychotherapy. *Arch Dis Child* 1979; 54(2): 116-119.
9. Maslennikova GYA, Morosova ME, Salman NV, Kulikov SM, Oganov RG. Asthma education programme in Russia: educating patients. *Patient Educ Couns* 1998; 33(2): 113-127.
10. Moore N. Behaviour therapy in bronchial asthma: a controlled study. *J Psychosom Res* 1965; 9(3): 257-276.
11. Ronchetti R, Indinnimeo L, Bonci E, Corrias A, Evans D, Hindi-Alexander M et al. Asthma self-management programmes in a population of Italian children: a multicentric study. *Eur Respir J* 1997; 10(6): 1248-1253.
12. Rutter BM. The prognostic significance of psychological factors in the management of chronic bronchitis. *Psychol Med* 1979; 9(1): 63-70.
13. White PT, Pharoah CA, Anderson HR, Freeling P. Randomized controlled trial of small group education on the outcome of chronic asthma in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1989; 39(322): 182-6.
14. Willems DCM, Joore MA, Hendriks JJE, Wouters EFM, Severens JL. Cost-effectiveness of a nurse-led telemonitoring intervention based on peak expiratory flow measurements in asthmatics: results of a randomised controlled trial. *Cost Eff Resour Alloc* 2007; 5: 10. URL: <http://www.resource-allocation.com/content/pdf/1478-7547-5-10.pdf>.

E2:

1. 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.

E5:

1. Pringuet G, Moor L, Widlocher D, Wintrebert H. Clinical trial of relaxation in children [Französisch]. *Rev Neuropsychiatr Infant* 1964; 12(7-8): 457-462.

2. Warschburger P, Von Schwerin AD, Buchholz HT, Petermann F. An educational program for parents of asthmatic preschool children: short- and medium-term effects. *Patient Educ Couns* 2003; 51(1): 83-91.

E6:

1. Tong R, Pan J, Tao M. The effect of psychological intervention on childhood asthma [Chinesisch]. *Chinese Mental Health Journal* 2002; 16(8): 555-557.

Ergebnis der Literaturrecherche für Allergenkarenz und Allergenvermeidung**Fehlende Einschlussgründe:****E1:**

1. Bahir A, Goldberg A, Mekori YA, Confino-Cohen R, Morag H, Rosen Y et al. Continuous avoidance measures with or without acaricide in dust mite-allergic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78(5): 506-512.

2. Burr ML, Dean BV, Merrett TG, Neale E, St Leger AS, Verrier-Jones ER. Effects of anti-mite measures on children with mite-sensitive asthma: a controlled trial. *Thorax* 1980; 35(7): 506-512.

3. Carswell F, Razif A, Oliver J, Crewes A, Birmingham K, Weeks J. The effect of allergen avoidance on mattress Der pI content and bronchial reactivity in mite sensitive asthmatic children. *Ann Allergy* 1994; 72: 74.

4. Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TA. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 732-737.

5. Chang JH, Becker A, Ferguson A, Manfreda J, Simons E, Chan H et al. Effect of application of benzyl benzoate on house dust mite allergen levels. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77(3): 187-190.

6. Chen CC, Hsieh KH. Effects of Microstop-treated anti-mite bedding on children with mite-sensitive asthma. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1996; 37(6): 420-427.

7. Cinti C, Canessa PA, Lavecchia MA, Capecchi V. The efficacy of 'mite-proof' mattress-covers and pillow-covers in the control of asthma in patients allergic to mites [Italienisch]. *Lotta Contro Tuberc Malat Polm Sociali* 1996; 66(2): 131-138.

8. Ehnert B, Lau-Schadendorf S, Weber A, Buettner P, Schou C, Wahn U. Reducing domestic exposure to dust mite allergen reduces bronchial hyperreactivity in sensitive children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90(1): 135-138.
9. Frederick JM, Warner JO, Jessop WJ, Enander I, Warner JA. Effect of a bed covering system in children with asthma and house dust mite hypersensitivity. *Eur Respir J* 1997; 10(2): 361-366.
10. Geller-Bernstein C, Pibourdin JM, Dornelas A, Fondarai J. Efficacy of the acaricide: acaridust for the prevention of asthma and rhinitis due to dust mite allergy, in children. *Allerg Immunol (Paris)* 1995; 27(5): 147-154.
11. Ghazala L, Schmid F, Helbling A, Pichler WJ, Pichler CE. Wirksamkeit von hausstaubmilben- und allergendichten Encasings bei Patienten mit Hausstaubmilbenallergie. *Allergologie* 2004; 27(1): 26-34.
12. Gillies DR, Littlewood JM, Sarsfield JK. Controlled trial of house dust mite avoidance in children with mild to moderate asthma. *Clin Allergy* 1987; 17(2): 105-111.
13. Kercksmar CM, Dearborn DG, Schluchter M, Xue L, Kirchner HL, Sobolewski J et al. Reduction in asthma morbidity in children as a result of home remediation aimed at moisture sources. *Environ Health Perspect* 2006; 114(10): 1574-1580.
14. Klinnert MD, Liu AH, Pearson MR, Tong S, Strand M, Luckow A et al. Outcome of a randomized multifaceted intervention with low-income families of wheezing infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(8): 783-790.
15. Kniest FM, Young E, Van Praag MC, Vos H, Kort HS, Koers WJ et al. Clinical evaluation of a double-blind dust-mite avoidance trial with mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy* 1991; 21(1): 39-47.
16. Kroidl RF, Gobel D, Balzer D, Trendelenburg F, Schwichtenberg U. Clinical effects of benzyl benzoate in the prevention of house-dust-mite allergy: results of a prospective, double-blind, multicenter study. *Allergy* 1998; 53(4): 435-440.
17. Manjra A, Berman D, Toerien A, Weinberg EG, Potter PC. The effects of a single treatment of an acaricide, Acaroson, and a detergent, Metsan, on Der p 1 allergen levels in the carpets and mattresses of asthmatic children. *S Afr Med J* 1994; 84(5): 278-280.
18. Mitchell EA, Elliott RB. Controlled trial of an electrostatic precipitator in childhood asthma. *Lancet* 1980; 2(8194): 559-561.
19. Nishioka K, Yasueda H, Saito H. Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(1 Pt 1): 28-32.

20. Owen S, Morganstern M, Hepworth J, Woodcock A. Control of house dust mite antigen in bedding. *Lancet* 1990; 335(8686): 396-397.
21. Popplewell EJ, Innes VA, Lloyd-Hughes S, Jenkins EL, Khdir K, Bryant TN et al. The effect of high-efficiency and standard vacuum-cleaners on mite, cat and dog allergen levels and clinical progress. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(3): 142-148.
22. Reiser J, Ingram D, Mitchell EB, Warner JO. House dust mite allergen levels and an anti-mite mattress spray (natamycin) in the treatment of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1990; 20(5): 561-567.
23. Rijssenbeek-Nouwens LHM, Oosting AJ, De Bruin-Weller MS, Bregman I, De Monchy JGR, Postma DS. Clinical evaluation of the effect of anti-allergic mattress covers in patients with moderate to severe asthma and house dust mite allergy: a randomised double blind placebo controlled study. *Thorax* 2002; 57(9): 784-790.
24. Rijssenbeek-Nouwens LHM, Oosting AJ, De Monchy JGR, Bregman I, Postma DS, De Bruin-Weller MS. The effect of anti-allergic mattress encasings on house dust mite-induced early- and late-airway reactions in asthmatic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(1): 117-125.
25. Shapiro GG, Wighton TG, Chinn T, Zuckerman J, Eliassen AH, Picciano JF et al. House dust mite avoidance for children with asthma in homes of low-income families. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(6): 1069-1074.
26. Thiam DG, Tim CF, Hoon LS, Lei Z, Bee-Wah L. An evaluation of mattress encasings and high efficiency particulate filters on asthma control in the tropics. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999; 17(3): 169-174.
27. Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, Karmaus W, Botezan C, Bojarskas J et al. Randomized trial to prevent sensitization to mite allergens in toddlers and preschoolers by allergen reduction and education: one-year results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(10): 1021-1027.
28. Van der Heide S, Van Aalderen WM, Kauffman HF, Dubois AE, De Monchy JG. Clinical effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1): 447-451.
29. Verrall B, Muir DC, Wilson WM, Milner R, Johnston M, Dolovich J. Laminar flow air cleaner bed attachment: a controlled trial. *Ann Allergy* 1988; 61(2): 117-122.
30. Villaveces JW, Rosengren H, Evans J. Use of laminar air flow portable filter in asthmatic children. *Ann Allergy* 1977; 38(6): 400-404.

31. Warner JA, Frederick JM, Bryant TN, Weich C, Raw GJ, Hunter C et al. Mechanical ventilation and high-efficiency vacuum cleaning: a combined strategy of mite and mite allergen reduction in the control of mite-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105(1 Pt 1): 75-82.
32. Weeks J, Oliver J, Birmingham K, Crewes A, Carswell F. A combined approach to reduce mite allergen in the bedroom. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(12): 1179-1183.
33. Zwemer RJ, Karibo J. Use of laminar control device as adjunct to standard environmental control measures in symptomatic asthmatic children. *Ann Allergy* 1973; 31(6): 284-290.

E4:

1. Carswell F, Oliver J, Weeks J. Do mite avoidance measures affect mite and cat airborne allergens? *Clin Exp Allergy* 1999; 29(2): 193-200.
2. Custovic A, Simpson BM, Murray CS, Lowe L, Woodcock A. The National Asthma Campaign Manchester Asthma and Allergy Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl 15): 32-37.
3. Sarsfield JK, Gowland G, Toy R, Norman AL. Mite-sensitive asthma of childhood: trial of avoidance measures. *Arch Dis Child* 1974; 49(9): 716-721.

Ausschlussgründe**A2:**

1. Bryant Stephens TMD. Reducing asthma triggers in the asthmatic child's bedroom: a randomized, controlled study using lay home visitors [A30067]. 129th Annual Meeting of the American Public Health Association; 21.-25.10.2001; Atlanta, USA.
2. Mahrshahi S, Vanlaar C, Tovey E, Peat J. Effectiveness of house dust mite control measures in babies beds: a randomised controlled trial [P19]. Annual Scientific Meeting of the Thoracic Society of Australia and New Zealand; 26.02.-03.03.1999; Canberra, Australien.

Anhang C: Berechnungen zur Altersgruppe

Die Kategorieneinteilung erfolgte gemäß Abschnitt 5.1.3. Hier werden die Berechnungsergebnisse für alle potentiell relevanten Volltexte jeweils nach Annahme einer Normal- oder einer Gleichverteilung dargestellt.

Tabelle 28: Berechnungen zur Altersgruppe

Kategorie ^a	Nr.	Studie	N	Mittelwert	Median	SD	Spanne	Volltextangabe	Geschätzter Anteil ^b (%) der Kinder im Intervall [2,5) basierend auf	
									NV	GV
A	1	Bisgaard 2005	549		3,7		[2,0–6,0]	2 J–5 J eingeschlossen		
	2	Guilbert 2006	285	3,0		0,6		100 % (24 M–48 M eingeschlossen)		
	3	Wasserman 2006	332	3,0			[2,0–4,0]	24 M–47 M eingeschlossen		
B	4	Storr 1986	29	3,6		0,4	[1,7–5,6]		99,9	72
C	5	Baker 1999	481	4,6		2,2	[0,6–9,0]	6 M–8 J	45	36
	6	Bisgaard 1990	71	2,0			[0,9–3,0]	11 M–36 M	-	48
	7	Bisgaard 1999	237	2,3		0,9	[1,0–3,9]	12 M–47 M	64	65

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Berechnungen zur Altersgruppe

Kategorie ^a	Nr.	Studie	N	Mittelwert	Median	SD	Spanne	Volltextangabe	Geschätzter Anteil ^b (%) der Kinder im Intervall [2,5) basierend auf	
									NV	GV
C	8	Brown 2002	95	4,3			[1,1–7,0]	1 J–6,99 J, 48 % der Kinder waren 3 J und jünger	-	50
	9	Butz 2006	221	4,5		2,1		2 J–9 J	48	41
	10	FLTB3017	225	2,4		0,9		12 M–47 M	66	62
	11	Gleeson 1990	39	4,9		0,6		2–11 J	56	55
	12	Hederos 2005	60	2,3				3 M–6 J	-	-
	13	Holzheimer 1998	80	4,1			[2,0–5,9]	2 J–5 J	-	75
	14	Kemp 1999	359	4,7		2,2	[0,4–8,9]	6 M–8 J	45	35
	15	Meesters 1994	63	2,4		1,0		0 J–4 J	66	62
	16	Robertson 2007	202		4,4		[3,2–5,9]	2 J–5 J, 81,4 % (Montelukast) und 79 % (Placebo) beziehen sich auf [2–6)	-	-
	17	Schokker 2008	96	2,6		1,2		1 J–5 J	67	64
	18	Stevens 2002	200		2,7		[1,2–5,1]	18 M–5 J	-	76
	19	Wilson 1996	76	3,8		1,6		6 M–6,5 J	64	54

NV: Normalverteilung, GV: Gleichverteilung, SD: Standardabweichung, N: Anzahl randomisierter Patienten, M: Monat(e), J: Jahr(e)

a: A: Anteil > 80 % sicher
 B: geschätzter Anteil basierend auf NV oder GV > 80 %
 C: geschätzter Anteil basierend auf NV und GV < 80 % oder keine Angaben

b: Die Schätzung der Anteile basierend auf der Normalverteilung erfolgte unter Nutzung von Mittelwert und Standardabweichung. Die Schätzung basierend auf der Gleichverteilung erfolgte primär unter Nutzung der Spanne, ansonsten von Mittelwert und Standardabweichung.

Anhang D: Studien der Kategorie C

Die Kategorieneinteilung erfolgte gemäß Abschnitt 5.1.3. Die Studien der Kategorie C werden zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 29: Überblick Studien der Kategorie C

Studie Dauer	Design	Ort und Zeitraum	wesentliche Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Ge- schlecht m / w (%)	Intervention Kontrolle	Anzahl randomisier- ter Patienten N	prä- definierter primärer Endpunkt	Ergebnis des primären Endpunktes	Ziel- größe 1 ^c be- richtet
Medikamentöse Interventionen									
<i>Inhalative Kortikosteroide</i>									
Baker 1999 12 W	RCT, doppel- blind, parallele Gruppen	USA 38 Zentren 05/1995– 06/1996	0,5–8 J, Diagnose nach NHLBI und soweit möglich Lungen- funktionstest. Exazerbation im letzten Halbjahr, Dauer- medikation und Bedarfs- medikation im Vorquartal benötigt, Mindestsymptomatik während Run-in-Phase, kein hoher Schweregrad, kein systemisches Kortison	64 / 36	Budesolid Verneblerlösung 0,25 mg QD, 0,25 mg BID, 0,5 mg BID, 1,0 mg QD Placebo	Budesolid: 386 Placebo: 95	Tag- und Nacht- Symptoms core ^a	Dosierung ab 0,25 mg BID wirksam	nein
Bisgaard 1990 12 W	RCT, doppel- blind, parallele Gruppen	k.A. 3 Zentren 10/1988– 04/1989	0,9–3 J, mindestens. 3-mal Arzt- diagnostizierte Symptomatik im Vorjahr. kein Kortison oder DNCG im Vormonat	63 / 37	Budesolid 400 µg BID Placebo	Budesolid: 39 Placebo: 38	kein PEP genannt	-	nein
Bisgaard 1999 12 W	RCT, doppel- blind, parallele Gruppen	9 Ländern ^b (BE, CA, DK, IE, NZ, PL, ZA, ES, UK) 33 Zentren k.A.	1–4 J, wiederholte Symptome in Anamnese, kein Kortison, Theophyllin, Antibiotikum, Hospitalisation, Medikationsänderung in letzten 2 Wochen. Mindestsymptomatik in Run- in-Phase	66 / 34	Fluticasonpropionat 50 µg BID, 100 µg BID Placebo	Fluticason- propionat 100 µg: 80 Fluticason- propionat 200 µg: 76 Placebo: 81	Anteil von Tagen ohne Giemen und Husten	nur Fluticason- propionat 200 µg wirk- sam	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Überblick Studien der Kategorie C

Studie Dauer	Design	Ort und Zeitraum	wesentliche Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Ge- schlecht m / w (%)	Intervention Kontrolle	Anzahl randomisier- ter Patienten N	prä- definierter primärer Endpunkt	Ergebnis des primären End- punktes	Ziel- größe 1 ^c be- richtet
Kemp 1999 12 W	RCT, doppel- blind, parallele Gruppen	USA, 26 Zentren, k.a.	0,5–8 J, Exazerbation in Vorhalbjahr, Dauermedikation und Bedarfsmedikation in Vorquartal, kein orales Kortison in Vorquartal, keine nur saisonale Symptomatik, kein hoher Schweregrad	66 / 34	Budenosid Verneblerlösung 0,25 mg QD, 0,5 mg QD, 1,0 mg QD Placebo	Budenosid: 267 Placebo: 92	Verände- rung des TagesNacht- Symptom- scores	Dosierung ab 0,5 mg QD wirk- sam	nein
FLTB3017 12 W	RCT, doppel- blind, parallele Gruppen	9 Länder ^b (CZ, DE, HU, IS, IE, IL, NL, NZ, UK) 33 Zentren 02/1995– 08/1996	1–4 J, wiederholte Symptome in Anamnese, kein Kortison, Theophyllin, Antibiotikum, Hospitalisation, Medikationsänderung in letzten 2 Wochen. Mindestsymptomatik in Run-in- Phase	67 / 33	Fluticasonpropionat 100 µg BID, 250 µg BID Placebo	Fluticason- propionat 200 µg: 77 Fluticason- propionat 500 µg: 77 Placebo: 71	Anteil von Tagen ohne Giemen und Husten	wirksam	nein
Schokker 2008 6 M	RCT, doppel- blind, parallele Gruppen	Nieder- lande, 3 Zentren, 06/2001– 01/2003	1–5 J, rekurrente Symptomatik, bei der der Hausarzt ICS bedenkt, kein ICS im Vormonat, kein orales Kortison in 2 Vormonaten, Mindestsymptomatik in Run-in- Phase	69 / 31	Fluticasonpropionat 100 µg BID Placebo	Fluticason- propionat: 48 Placebo: 48	24 h- Symptom- score	nicht wirk- sam	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Überblick Studien der Kategorie C

Studie Dauer	Design	Ort und Zeitraum	wesentliche Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Ge- schlecht m / w (%)	Intervention Kontrolle	Anzahl randomisier- ter Patienten N	prä- definierter primärer Endpunkt	Ergebnis des primären End- punktes	Ziel- größe 1 ^c be- richtet
Medikamentöse Interventionen <i>Leukotrienrezeptorantagonisten</i>									
Robertson 2007 12 M	RCT, doppel- blind, parallele Gruppen	unklar, multi- zentrisch 06/2000– 02/2003	2–14 J, arztdiagnostizierte intermittierende Asthmasympomatik, passager symptomfrei, im Vorjahr >2, <7 Episoden mit Notfallbehandlung und Arztbesuch, keine Dauermedikation	62 / 38	bei Episode: Montelukast 4 mg (2–5 J)/5 mg (6– 15 J) QD (für 7 bzw. 2 Stunden symptomfrei) bei Episode: Placebo (für 7 bzw. 2 Stunden symptomfrei)	Montelukast: 107 Placebo: 113	Anzahl un- geplante asthma- bezogener Inanspruchn ahmen des Gesund- heitswesens	wirksam	nein
Studie Dauer	Design	Ort und Zeitraum	wesentliche Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Ge- schlecht m / w (%)	Intervention Kontrolle	Anzahl randomisier- ter Patienten N	prä- definierter primärer Endpunkt	Ergebnis des primären End- punktes	Ziel- größe 1^c be- richtet
Medikamentöse Interventionen <i>Systemische Kortikosteroide</i>									
Gleeson 1990 3 M	RCT, doppel- blind, parallele Gruppen	UK (London) k.A.	2–11 J, Krankenhausaufnahme wegen Exazerbation ohne Verbesserung nach 2-mal SABA, kein Kortison- Behandlung im Vorjahr	74 / 26	Hydrokortison intavenös Bolus und 24 h-Infusion, orale Prednisolon 1 mg / kg maximal 25 mg BID	Kortison: 19 Placebo: 20	Unterschied Herzfrequenz und SaO ₂ 24 h nach Aufnahme	wirksam	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Überblick Studien der Kategorie C

Studie Dauer	Design	Ort und Zeitraum	wesentliche Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Ge- schlecht m/w (%)	Intervention Kontrolle	Anzahl randomisier- ter Patienten N	prä- definierter primärer Endpunkt	Ergebnis des primären End- punktes	Ziel- größe 1 ^c be- richtet
Nichtmedikamentöse Interventionen									
Schulung									
Brown 2002 12 M	RCT, offen, parallele Gruppen	USA (Atlanta), 09 / 1997- 06 / 1999	1–7 J, Arztbesuch wegen Asthmas im Vorjahr, tägliche Asthmamedikation, Unterschicht	62 / 38	8-wöchentliche Einzelschulungen a 90 Minuten zu Hause, Handouts (angepasstes Wee Wheezers at Home) übliche Behandlung	Intervention: 49 Kontrolle: 46	kein PEP genannt	-	nein
Butz 2006 12 M	RCT, offen, parallele Gruppen	USA (Baltimore) 10 / 2001- 12 / 2003	2–9 J, arztdiagnostiziertes Asthma, Symptomatik mindestens 2- mal/ W, Medikation über Vernebler im Vormonat, mind. 1 Notfallbehandlung/ Krankenhausaufnahme im Vorjahr, keine Neudiagnose	66 / 34	6-monatliche Einzelschulungen zu Hause a 1h (basiert auf verschiedenen Schulungs- programmen) übliche Behandlung	Intervention: 110 Kontrolle: 111	kein PEP genannt	-	nein
Hederos 2005 18 M	RCT, offen, parallele Gruppen	unklar k.A.	0,25–6 J, neudiagnostiziertes Asthma in 2 Vormonaten, definiert als mindestens 3 Episoden vor dem 2. Lebensjahr oder 1 Episode nach dem 2. Lebensjahr, mindestens 1 Kriterium (Symptomatik ohne Infekt, nachgewiesene Allergie, Familienanamnese für Atopie)	60 / 40	Gruppenschulung, 4-mal 90 Minuten übliche Behandlung	Intervention 32 Kontrolle 28	kein PEP genannt	-	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Überblick Studien der Kategorie C

Studie Dauer	Design	Ort und Zeitraum	wesentliche Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Ge- schlecht m/w (%)	Intervention Kontrolle	Anzahl randomisier- ter Patienten N	prä- definierter primärer Endpunkt	Ergebnis des primären End- punktes	Ziel- größe 1 ^c be- richtet
Holzheimer 1998 4 M	RCT, einfach verblindet, parallele Gruppen	Australien (Brisbane) k.A.	2–5 J, tägliche Asthma- medikation	k.A.	Video, Buch, Buch und Video Kontrollmaterial: Video und Buch ohne Asthmabezug	Gesamt: 80 zu Gruppen: k.A.	kein PEP genannt	-	nein
Mesters 1994 12 M	RCT, offen, parallele Gruppen	Nieder- lande, 89 Praxen, 6 Monate	< 4 J, arztdiagnostiziertes Asthma, Diagnose 0 – 6 M alt	65 / 35	Schulung durch Hausarzt, Informations- material	Intervention 33 Kontrolle 30	kein PEP genannt	-	nein
Stevens 2002 12 M	RCT, teil- verblindet, parallele Gruppen	Großbritan- nien, 2 Zentren, 13 Monate	1,5–5 J, Notfallbehandlung wegen Obstruktion	67 / 33	12-seitige Broschüre, Behandlungsplan, 2- mal 20 Minuten Einzelschulung	Intervention 99 Kontrolle 101	Hausarzt- besuche, Krankenhaus- aufenthalte, Notfall- behandlungen	nicht wirksam	nein

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Überblick Studien der Kategorie C

Studie Dauer	Design	Ort und Zeitraum	wesentliche Einschluss-/ Ausschlusskriterien	Ge- schlecht m / w (%)	Intervention Kontrolle	Anzahl randomisier- ter Patienten N	prä- definierter primärer Endpunkt	Ergebnis des primären End- punktes	Ziel- größe 1 ^c be- richtet
Wilson 1996 3 M	RCT, offen, parallele Gruppen	USA (Minne- sota)	0,5–6,5 J, mindestens 3 Arztkontakte wegen Symptomatik oder 1 Notfallbehandlung oder Krankenhausaufnahme. Medikation	65 / 35	Schulung (Wee Wheezers)	Intervention 41 Kontrolle 35	symptom- freie Tage, gestörter Schlaf der Eltern („bother“), Krankheits- tage zu Hause	wirksam, wirksam, nicht wirksam, nicht wirksam	nein
N: Anzahl randomisierter Patienten, W: Wochen, M: Monate, J: Jahre, min: Minuten, k.a.: keine Angaben, PEP: prädefinierter primärer Endpunkt, QD: 1-mal täglich, BID: 2-mal täglich; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, DNCG: Dinatriumchromoglycinsalz, ICS: inhalative Kortikosteroide									
a: unklar b: Länderkürzel nach ISO 3166: BE – Belgien, CA – Kanada, DK – Dänemark, IE – Irland, NZ – Neuseeland, PL – Polen, ZA – Südafrika, ES – Spanien, UK – Großbritannien c: Zielgröße 1 = Diagnosestellung ab. 6. Lebensjahr									

Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

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

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. Monika Lelgemann, M. Sc.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Martin Gerken	nein							
Dr. Hans Wille	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. Tobias Welte	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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