

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, die Sicherheit der Diagnostik des Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von 2 bis < 5 Jahren zu prüfen und den sich aus dieser Diagnostik ergebenden Nutzen von Interventionen in dieser Altersgruppe zu bewerten.

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

Fragestellung

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

Folgende Fragen sollten dabei betrachtet werden:

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

Methoden

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

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

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

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

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

Ergebnisse

Studien zur diagnostischen Güte

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

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

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

Studien zum Patientennutzen

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

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

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

Diskussion

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

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

Fazit

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

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

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