

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

EICAM-Studie zur Wirksamkeit der stationären  
Rehabilitation im Hochgebirge bei kindlichem Asthma  
bronchiale

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Elisabeth Paul  
geb. Felicetti

aus  
München

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Joseph Rosenecker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas  
apl. Prof. Dr. Katja Radon, Msc  
Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2021



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



## Eidesstattliche Versicherung

**Paul, Julia Elisabeth**

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**EICAM-Studie zur Wirksamkeit der stationären Rehabilitation im Hochgebirge bei kindlichem Asthma bronchiale**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Berlin, 15.07.2021**

Ort, Datum

**Elisabeth Paul**

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand



# INHALT

<b>A. Einleitung</b>	<b>1</b>
1. Kindliches Asthma und Atopie	1
2. Untersuchte Risikofaktoren	2
3. Die Stationäre Rehabilitation in der Alpenklinik Santa Maria	4
3.1. Allgemeines Konzept der stationären Rehabilitation bei Asthma	4
3.2. Besonderheiten des Standorts im Hochgebirge	6
3.3. Selbstmanagement	6
3.4. Besonderheiten im Jugendalter	7
4. Zielsetzung	8
<b>B. Methoden</b>	<b>9</b>
1. Studiendesign	9
1.1. Kollektiv	10
1.2. Studienablauf	10
2. Fragebögen	11
3. Asthma Control Test (ACT)	12
4. Lungenfunktionsuntersuchung (LuFu)	12
4.1. Einsekundenkapazität (FEV1)	13
4.2. Forcierte Vitalkapazität (FVC)	13
4.3. Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC (MEF25)	13
5. Allergiediagnostik	13
5.1. Prick	14
5.2. Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST)	14
6. Statistische Auswertung	15
<b>C. Ergebnisse</b>	<b>16</b>
1. Kollektiv	16
2. Arztbesuche und stationäre Behandlungen	17
3. ACT-Entwicklung	20
4. Lungenfunktionswerte	21
5. Einfluss der Hausstaubmilbenallergie	23
6. Einfluss der Passivrauchbelastung	24
7. Einfluss anderer Faktoren und Compliance	26
8. Ergänzung Multiples Testen	27

<b>D. Diskussion</b>	<b>27</b>
1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	27
2. Methoden	28
2.1. Studiendesign	28
2.2. Fragebögen	30
2.3. Asthma-Control-Test (ACT)	31
2.4. Lungenfunktionsuntersuchung	32
2.5. Allergiediagnostik	34
3. Ergebnisse	35
3.1. Kollektiv	35
3.2. Arztbesuche und stationäre Behandlungen	36
3.3. ACT-Entwicklung	37
3.4. Lungenfunktionswerte	39
3.5. Einfluss der Hausstaubmilbenallergie	41
3.6. Einfluss der Passivrauchbelastung	42
3.7. Einfluss anderer Faktoren und Compliance	44
4. Ausblick	45
<b>E. Zusammenfassung</b>	<b>46</b>
<b>F. Literaturverzeichnis</b>	<b>47</b>
<b>G. Anhang</b>	<b>54</b>
1. Verwendete Prick-Test-Allergene	54
2. Patienteninformation und Einwilligungserklärung	54
2.1. Für Eltern/Vormund	54
2.2. Für Jugendliche (11-17 Jahre)	58
2.3. Für Kinder (6-10 Jahre)	61
3. Fragebögen	64
3.1. Bei Aufnahme in die Rehabilitationsklinik	64
3.2. Verlauf über 6 Monate nach Ende der Rehabilitation	66
<b>H. Danksagung</b>	<b>69</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>ACT</b>	Asthma-Control-Test
<b>LuFu</b>	Lungenfunktionsuntersuchung
<b>FEV1 (%)</b>	Einsekundenkapazität (-in Prozent des Sollwertes)
<b>FVC (%)</b>	Forcierte Vitalkapazität (-in Prozent des Sollwertes)
<b>MEF25 (%)</b>	Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC (-in Prozent des Sollwertes)
<b>FEF25-75</b>	Forcierter expiratorischer Fluss zwischen 25% und 75% der FVC
<b>HM / HMA</b>	Hausstaubmilben/ -allergie
<b>RAST</b>	Radio-Allergo-Sorbent-Test



## A. EINLEITUNG

### 1. Kindliches Asthma und Atopie

Asthma bronchiale (kurz: Asthma) ist die häufigste chronische Erkrankung des Kindesalters [1]. Laut *ISAAC Studie* litten in Deutschland in den Jahren 2002/2003 rund 12,8% der 6- bis 7-jährigen und 17,5% der 13- bis 14-jährigen innerhalb der letzten 12 Monate unter Asthmasymptomen [2]. Dies entspricht nach aktuellen Einwohnerzahlen allein in Deutschland knapp 450.000<sup>a</sup> Kindern innerhalb dieser beiden Altersgruppen, und etwa 1 Million<sup>b</sup> Kindern im Alter zwischen 6 und 14 Jahren. Bei mindestens 70% manifestiert sich die Erkrankung vor dem 5. Lebensjahr [1].

Dank verbesserter Therapien konnte die Sterblichkeit durch Asthma in den letzten 20 Jahren um etwa 75% reduziert werden. Vor allem die Todesfälle im Kindes- und Jugendalter gingen deutlich zurück. Dennoch starben im Jahr 2015 noch immer über 1000 Menschen an den Folgen ihres Asthmas. Dies verdeutlicht die enorme Wichtigkeit der weiteren Therapieoptimierung. <sup>c</sup>

Mangelnde Krankheitskontrolle führt zu reduzierter Lebensqualität, erhöhtem Exazerbationsrisiko und hohen Kosten für das Gesundheitssystem [3]. Im Jahr 2015 entstanden in Deutschland knapp 1,9 Milliarden Euro Krankheitskosten durch Asthma<sup>c</sup>. *Schramm und Kollegen* ermittelten zudem einen starken Anstieg der jährlichen Kosten mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung (im Jahr 1999/2000 ca. €2200 für Kinder und Jugendliche mit Asthma Grad 3, über €4000 bei Schweregrad 4 und knapp €8000 bei zusätzlicher saisonaler allergischer Rhinitis) [4]. Folglich ist es auch aus ökonomischer Sicht wichtig, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern [3].

Asthma tritt in allen Altersgruppen auf. Aufgrund der Auswirkungen auf die soziale und schulische Entwicklung ist es jedoch bei Kindern und Jugendlichen von besonderer Bedeutung. Hier ist eine optimale Therapie und Krankheitskontrolle wichtig, um ein möglichst ungehindertes Heranwachsen zu ermöglichen. Aus diesem Grund wurde in der

---

<sup>a</sup> Zahl der zum Stichtag 31.12.2019 in Deutschland lebenden Personen der Altersgruppe 6-7 Jahre: 1.485.923, der Altersgruppe 13-14 Jahre: 1.472.204. Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020 | Stand: 25.11.2020 / 09:48:42.

<sup>b</sup> Zahl der zum Stichtag 31.12.2019 in Deutschland lebenden Personen der Altersgruppe 6-14 Jahre: 6.658.404. Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020 | Stand: 25.11.2020 / 09:48:42. Durchschnittliche Prävalenz: 15.15%

<sup>c</sup> Quelle: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, über: <http://www.gbe-bund.de>. Zugriff am 22.06.2018, 9:02 Uhr.

EICAM-Studie untersucht, ob die in der Reha erzielten Verbesserungen auch langfristig erhalten bleiben. Es gilt, die Fehlzeiten in Schule und Ausbildung sowie Einschränkungen in Sport und Freizeit dauerhaft zu minimieren. [5]

Pathophysiologisch besteht eine chronische Entzündung der Lungenschleimhaut, insbesondere der kleinen Atemwege. Daraus resultiert die typische bronchiale Hyperreagibilität. In der Folge kann es unter anderem zu Sekretionsstörungen, Bronchospasmus und Schleimhautödemen kommen. [1, 6-8]

Klinisch zeichnet sich die Erkrankung durch anfallsweise Dyspnoe mit oder ohne trockenen Husten aus. Es liegt eine variable Obstruktion der Atemwege vor, die entweder spontan oder durch Medikamente reversibel ist [6, 9]. Diese lässt sich ab einem Alter von etwa 3 bis 4 Jahren mittels Lungenfunktionsuntersuchung (LuFu, s. Kapitel B.4) darstellen [10-13]. Bei jüngeren Kindern erfolgt die Diagnose auf Grundlage von Anamnese und Klinik. Wichtige Kriterien hierbei sind u.a. trockene Nebengeräusche in der Lungenauskultation, Zeichen einer atopischen Erkrankung (s.u.), positive Familienanamnese und obstruktive Zwischenfälle [1, 14]. Husten nach körperlicher Betätigung, bei Exposition gegenüber kalter Luft, beim Lachen oder Weinen sowie nach Allergenkontakt sind typische Symptome einer asthmatischen Genese [14]. Ebenso kann es als Zeichen der bronchialen Hyperreagibilität zu länger andauerndem Husten nach Infektionen der oberen Atemwege kommen [14].

Man unterscheidet zwischen allergischem (atopischem) und nicht-allergischem Asthma (Belastungs- oder Infektasthma) sowie Mischformen der beiden [15, 16]. Atopie ist die genetisch determinierte Bereitschaft, auf häufige, sonst harmlose Allergene mit erhöhter IgE-Bildung zu reagieren [17]. Es kommt so vermehrt zu allergischen Reaktionen des Soforttyps. Klassische Erkrankungen, die zum atopischen Formenkreis zählen, sind neben dem Asthma auch die allergische Rhinokonjunktivitis und die Neurodermitis.

## **2. Untersuchte Risikofaktoren**

Das Risiko an Asthma zu erkranken wird durch viele Faktoren beeinflusst. Wichtig sind hierbei eine genetische Prädisposition zur Atopie sowie die Sensibilisierung und Exposition gegenüber entsprechenden Allergenen [18-22]. Bei Vorliegen einer Atopie kommt es gehäuft zu Asthma, und der Verlauf ist meist schwerer als ohne Atopie [23]. Je früher die atopische Sensibilisierung auftritt, desto höher ist das Erkrankungsrisiko [23].

Die Hausstaubmilbenallergie (HMA) ist einer der größten Risikofaktoren für kindliches Asthma und atopische Erkrankungen [18-20, 24]. Um einen Allergenkontakt in frühen Jahren zu vermeiden, wird häufig das Encasing nahegelegt. Hierbei werden die Matratze und gegebenenfalls das Bettzeug mit milbendichten Bezügen versehen. Als relativ einfache Methode zur Reduktion der Milbenbelastung wird es oft auch empfohlen, um nach bereits eingetretener Sensibilisierung die Symptome zu mildern [1, 25]. Diese Wirkung konnte jedoch in einem Cochrane Review von *Gøtzsche und Johansen* nicht bestätigt werden [26]. Eine Reduktion der Luftfeuchtigkeit unter 50% führt zu einem Absterben der Milben [27]. Dies ist einer der Gründe, weshalb in Hochgebirgslagen eine zuverlässige Reduktion der Hausstaubmilben (HM) eintritt. Das Klima macht in diesen Lagen ein Überleben für Milben nahezu unmöglich (siehe dazu auch Kapitel A.3.2).

HM kommen weltweit ubiquitär vor, sodass beinahe alle Kinder diesen Allergenen ausgesetzt sind. Optimale Lebensbedingungen finden sie im warmen, feuchten Klima. In Europa kommt es daher zu einer steigenden Belastung im Frühjahr und Herbst, mit einem Maximum im September und Oktober vor Beginn der Heizperiode. In Matratzen und Kopfkissen ist die Konzentration an HM am höchsten. Hier fallen über Nacht sowohl Hautschuppen zur Nahrung an, als auch Feuchtigkeit und Wärme, die über die Haut und Atmung abgegeben werden. Höhenlagen über 1200m, wie beispielsweise in der hier untersuchten Alpenklinik Santa Maria, sind neben Wüsten und den Polargebieten die einzigen Regionen, die als größtenteils milbenfrei angesehen werden. [27, 28]

Etwa 22,4% der Kinder in Deutschland sind gegen Hausstaubmilben sensibilisiert [29]. Die Allergenkarrenz wird für Patienten mit HMA häufig als einer der Hauptgründe für den Erfolg einer im Hochgebirge durchgeführten Rehabilitation genannt [19, 30, 31]. Einen Überblick über das Thema bietet die Arbeit von *Rijssenbeek-Nouwens und Bel* [32]. Häufig werden in den entsprechenden Untersuchungen jedoch ausschließlich Patienten mit bestehender HMA betrachtet (zum Überblick: [33]). Es stellten bisher nur wenige Studien einen Vergleich zu Nicht-Allergikern an [19, 34-37]. Diese waren bisher nicht in der Lage, einen relevanten Zusammenhang aufzuzeigen. Deshalb wurde dieser nun in der EICAM-Studie gezielt untersucht.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für Asthma bei Kindern ist die Passivrauchbelastung. Etwa ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland raucht Zigaretten, und verursacht damit auch eine Passivrauchbelastung für die Umgebung [38, 39]. Vor allem für die Kinder von Rauchern entsteht oft eine hohe Belastung [40]. Rauchen der Mutter in der

Schwangerschaft steigert das Risiko für chronische Atemwegserkrankungen erheblich [1, 21, 23, 41, 42]. Zudem rauchen diese Mütter meist auch nach der Geburt weiter [41]. Eigenständiges Rauchen und Passivrauchbelastung, vor allem im familiären Umfeld, verschlimmern den Verlauf eines bestehenden Asthmas [1, 41]. Der mögliche Einfluss einer heimischen Passivrauchbelastung auf den Rehabilitationserfolg wurde daher ebenfalls in der EICAM-Studie untersucht.

### **3. Die Stationäre Rehabilitation in der Alpenklinik Santa Maria**

Seit über 100 Jahren wird der Aufenthalt im Hochgebirge als therapeutische Maßnahme bei chronischen Lungenerkrankungen wie Asthma angewandt. Bereits 1877 [43] und 1879 [44] erschienen Berichte über den heilsamen Aufenthalt im Schweizer Ort Davos in der medizinischen Fachzeitschrift *The Lancet*. Im Jahr 1906 zeigte eine Studie mit Asthmapatienten überzeugende Erfolge [45]. Der positive Effekt einer stationären Rehabilitation auf den Alltag mit Asthma und die Teilhabe am normalen Leben ist zahlreich beschrieben [35, 46-48].

Die Alpenklinik Santa Maria ist eine Rehabilitationsklinik für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit chronischen Erkrankungen. Sie steht unter kirchlicher Trägerschaft durch die Katholische Jugendfürsorge Augsburg. Die Patienten reisen aus ganz Deutschland an, teils mit Begleitperson, und bleiben meist für 4 bis 6 Wochen in der Klinik. Die Behandlung erfolgt qualitätsgesichert im Einklang mit dem Konzept der gesetzlichen Rentenversicherungen zur medizinischen Rehabilitation von Kindern und Jugendlichen [1, 49].

Eltern befürchten bei einer stationären Rehabilitation häufig Schulversäumnisse und sehen aus diesem Grund von einer Beantragung ab [47]. Die Alpenklinik Santa Maria verfügt über eine staatlich genehmigte, schulartübergreifende Schule, die 2010 Hauptsieger des Deutschen Schulpreises wurde. So kann eine fortgesetzte Schulbildung auf hohem Niveau auch während des stationären Aufenthaltes gesichert werden. Dieses Vorbild hilft, die Hemmschwelle zu reduzieren und mehr Kindern eine Rehabilitationsmaßnahme zu ermöglichen.

#### *3.1. Allgemeines Konzept der stationären Rehabilitation bei Asthma*

Die Möglichkeit einer stationären Rehabilitation für Kinder und Jugendliche ist vielen Menschen nicht geläufig. Dennoch ist sie ein wichtiges Mittel zur Behandlung

chronischer Erkrankungen [50]. Ziel in der Behandlung des Asthmas ist immer mehr die Prävention und Asthmakontrolle, weniger die Behandlung der Exazerbation [5, 51].

Aus der Zusammenschau der aktuellen Studien ergibt sich, dass auch einzelne Komponenten der Intervention einen kurzfristigen Erfolg erzielen können. Langfristige Erfolge wurden bei stationärer Rehabilitation beobachtet. In einer solchen Rehabilitation werden die Patienten unter optimierten Bedingungen, abseits des alltäglichen Familienlebens, behandelt. Dies setzt einen deutlichen Eingriff in den Alltag voraus [52]. Ambulante Rehabilitationen sind im Gegensatz dazu besser in den Alltag integriert. Dies erleichtert das Beibehalten der erlernten Techniken nach Beendigung [52]. Somit scheint die stationäre Rehabilitation vor allem für Patienten sinnvoll, die eine schlechte Krankheitskontrolle haben und eine akute, intensive Therapie benötigen [37, 50, 52].

Unter stationären Bedingungen kann eine intensive, interdisziplinäre Betreuung stattfinden. Dabei wird der Umgang mit der Erkrankung durch sozialpädagogische und psychologische Betreuung unterstützt. Die Persönlichkeit wird gestärkt, eigene Stärken erkannt und vorhandene Ressourcen gefördert. Die Physio-, Sport- und Ergotherapie sowie Gruppenaktivitäten ergänzen das Angebot. [6, 49, 53]

Des Weiteren werden die medikamentöse Therapie angepasst und Schulungen zum bestmöglichen Selbstmanagement angeboten. Dadurch können Entwicklungsstörungen und Beeinträchtigungen im Alltag verringert werden, ein Voranschreiten der Krankheit wird gebremst. Symptome sollen gelindert und die Lungenfunktion verbessert werden. Durch eine Reduktion der Schulfehlzeiten werden negative Auswirkungen auf das spätere Berufsleben minimiert. All dies trägt zu einer besseren Lebensqualität bei. [1, 47]

Die Alpenklinik Santa Maria, in der die Studie durchgeführt wurde, schreibt in ihrem *Behandlungskonzept für Asthma bronchiale* [53]:

Die Rehabilitation soll helfen, eine Chronifizierung der Krankheit zu vermeiden, das Ausmaß einer Behinderung zu begrenzen, schon eingetretene Beeinträchtigungen im Bereich der alltäglichen Teilhabe zu überwinden, Kenntnisse über das Krankheitsbild im Rahmen von Schulungen neu zu erlernen oder aufzufrischen und die individuelle Lebensqualität zu steigern. (S. 1)

### 3.2. *Besonderheiten des Standorts im Hochgebirge*

Durch die Ansiedlung im Allgäuer Bad Hindelang/Oberjoch, auf einer Höhe von 1200 Metern über dem Meeresspiegel, befindet sich die Alpenklinik Santa Maria im Hochgebirgsklima. Dies führt zu sehr niedrigen Reizgas- und Feinstaubwerten [19, 49, 53]. Ein weiterer Standortvorteil bei der Behandlung von atopischen Erkrankungen besteht darin, dass in dieser Höhe eine sehr geringe Pollenbelastung herrscht und Hausstaubmilben kaum überleben können [19, 28, 32]. In der Alpenklinik Santa Maria konnten bei Untersuchungen keine Hausstaubmilben nachgewiesen werden [19, 54]. Somit besteht eine niedrige allergene Belastung für Patienten mit HMA und Pollenallergie. Weitere Eigenschaften des Hochgebirgsklimas neben der Allergen- und Schadstoffarmut sind trockene Luft, erhöhte UV-Strahlung und Windgeschwindigkeit, ein geringerer Sauerstoffpartialdruck und niedrigere Temperaturen [55, 56]. Diese haben ebenfalls Einfluss auf den Krankheitsverlauf.

### 3.3. *Selbstmanagement*

Wesentlicher Bestandteil der Therapie des Asthmas ist seit vielen Jahren die Schulung und Anleitung zum Selbstmanagement, durch das das Outcome bei Kindern und Jugendlichen deutlich verbessert werden kann [6, 16, 46, 47, 49, 53, 57-60]. Eine aktuelle Übersichtsarbeit liefern *Pavani Rangachari et al* [60]. Ungeplante Arztkonsultationen, Krankenhausaufenthalte, Alltagseinschränkungen und Fehltage in der Schule werden reduziert, die Krankheitskontrolle und Lungenfunktion verbessert sich [46, 57-59]. Eine eigens eingerichtete amerikanische Arbeitsgruppe veröffentlichte 2014 eine Leitlinie zur einheitlichen Umsetzung von Selbstmanagementprogrammen [61]. Die enorme Wirksamkeit des Selbstmanagements, gerade bei Kindern, auf die vorgenannten Faktoren wurde durch *Pinnock und Thomas* in einem großen Review belegt [62]. Auch zwei Cochrane Reviews bestätigten dies für Kinder [63] und Erwachsene [59].

Die drei wichtigsten Komponenten zum erfolgreichen Selbstmanagement sind die Schulung, ein individueller Therapieplan und regelmäßige ärztliche Kontrollen [6, 16, 46]. Die alleinige Informationsvermittlung hat sich nicht als wirksam gezeigt [64]. Die Bereitschaft und Fähigkeit zum Selbstmanagement muss individuell eingeschätzt werden [16]. Die Patienten sollen mit ihrer Krankheit umgehen können und lernen, selbst die richtigen Entscheidungen zu treffen. Dabei sollen sie vor allem auch aus ihren eigenen Erfahrungen und denen ihrer Gleichaltrigen lernen [6]. Diese sind gerade im Auge des

Jugendlichen oft von höherer Bedeutung als Vorgaben durch den Arzt oder die Eltern [6]. Zusätzlich muss der richtige Umgang mit dem Inhalierer geübt werden [16]. In einem individuell erstellten Therapieplan wird festgehalten, wie in bestimmten Situationen vorzugehen ist [16]. Wichtig bleibt trotz allem, dass bei Bedarf die nötige Unterstützung geboten wird [6].

Im Umfeld der stationären Rehabilitation kann das Erlernen des Selbstmanagements der jugendlichen Patienten, bzw. der Eltern jüngerer Patienten, optimal durch die interdisziplinäre Betreuung unterstützt werden [49]. Auch eventuelle Ängste und Unsicherheiten finden durch die ständige Ansprechbarkeit von Ärzten und Pflegepersonal ausreichend Gehör. Ein vorübergehendes Fehlmanagement durch den Jugendlichen ist unter stationären Bedingungen besser zu beherrschen und kann sogar dessen Lernerfolg steigern [6].

#### 3.4. *Besonderheiten im Jugendalter*

Jugendliche mit chronischen Erkrankungen zeigen häufiger experimentier- und risikofreudiges Verhalten als ihre gesunden Gleichaltrigen. Über solch sensible Themen, zu denen auch das psychische Befinden oder Rauchgewohnheiten zählen können, muss offen gesprochen werden. Dazu sollten zusätzliche, vertrauliche Arztkontakte in Abwesenheit der Eltern stattfinden. Mittels eines empathischen Gesprächs werden Überzeugungen und Verhaltensweisen des Jugendlichen sowie deren Einfluss auf den Therapieverlauf eingeschätzt. Die Therapie muss dem Entwicklungsstand, aber auch dem Wunsch nach Selbstbestimmung angepasst sein. Dabei stehen für junge Patienten vor allem die kurzfristigen Erfolge im Vordergrund. Ein striktes Vorgeben von Therapiemaßnahmen und Regeln führt bei Jugendlichen in den meisten Fällen nicht zum Erfolg. [16]

Während der Schulungen muss auf die altersgerechte Vermittlung geachtet werden [6]. Adäquate Methoden können beispielsweise Collagen, ein Quiz, Rollenspiele oder die Inszenierung von Talkshows oder Interviews sein [6]. Hierbei werden auch Erfahrungen und Ansätze der Patienten untereinander ausgetauscht, was ein wesentlicher Bestandteil der Schulungen sein sollte [6, 48]. Einfacher Frontalunterricht oder ein zu spielerisches Herangehen treffen bei Jugendlichen auf Inakzeptanz und führen nicht zum gewünschten Lerneffekt [6].

*Ahmad und Sorensen* arbeiteten in ihrem Review neun Faktoren heraus, die die Therapietreue von Jugendlichen beeinflussen. Dazu gehören sowohl die persönliche Einstellung als auch das Vertrauen in die Medikamente und die Beeinflussbarkeit der Erkrankung. Medizinische Verständnisfähigkeit, Befähigung zum Selbstmanagement, und eine gute Arzt-Patienten-Beziehung beeinflussen die Umsetzung der Therapie. Reaktionen der Gleichaltrigen und das Verhältnis zwischen den Jugendlichen und ihren Eltern sind wichtige Faktoren im sozialen Umfeld. Einen positiven Einfluss hat auch eine Therapie im Einklang mit der GINA-Leitlinie (Global Initiative for Asthma: [16]). Eine Kontrolle der Medikamenteneinnahme sollte dabei regelmäßig anhand der verbrauchten Mengen erfolgen. [65]

Bei gutem Selbstmanagement und optimaler Therapieeinstellung kann eine normale Teilnahme am sozialen und schulischen Alltag stattfinden. Dies ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Lebensplanung. Der Patient profitiert von der erlernten Eigenverantwortung, und durch den selbstständigen Umgang mit der Erkrankung erfolgt zugleich eine Entlastung der Eltern [6]. Darüber hinaus kann eine Trennung der Patienten von ihren Eltern einen positiven Effekt auf die Therapie haben, wenn die familiären Copingstrategien die des Kindes negativ beeinflussen [66].

#### **4. Zielsetzung**

Die stationäre Rehabilitation bei Asthma ist aktuell ein viel beforschtes Thema. Sowohl aus Sicht der Patienten und deren Familien, als auch aus ökonomischer Sicht ist eine optimale Therapiekontrolle enorm wichtig. Patienten mit geringerer Krankheitskontrolle erfahren eine niedrigere Lebensqualität [67]. Sie leben mit der ständigen Angst vor Exazerbationen, Beeinträchtigungen in Alltag und Teilhabe sowie sozialer Benachteiligung. Gerade bei Kindern und Jugendlichen können dadurch Ausbildung und soziale Entwicklung beeinträchtigt werden [1]. Demzufolge sind vor allem die realen Auswirkungen auf das Leben mit dieser chronischen Erkrankung besonders relevant und wurden in dieser Studie genauer betrachtet. Es sollte gezeigt werden, dass auch in diesem Zusammenhang die stationäre Rehabilitation zum Erfolg führt. Es wurden daher neben den objektiven Krankheitsparametern in der ECIAM-Studie vor allem die individuelle Krankheitsbewältigung und der Grad der Krankheitskontrolle unabhängig von Schweregrad und Medikation untersucht.

Von besonderem Interesse ist außerdem der Zusammenhang einer HMA mit der Wirksamkeit der Rehabilitation im milbenarmen Hochgebirgsklima. Dieser ist bisher nur in wenigen Studien berücksichtigt worden, und ein positiver Einfluss konnte dort nicht belegt werden. Die EICAM-Studie betrachtete diesen Zusammenhang gezielt, indem sie das Outcome der Teilnehmer mit und ohne HMA miteinander verglich. Die allgemeingängige Vermutung, dass Patienten mit HMA von diesem Klima mehr profitieren als solche ohne, sollte erstmals bestätigt werden. Diese Frage ist besonders wichtig, da sie für die Verteilung von Patienten in die verschiedenen Kliniken herangezogen werden kann. Durch die optimale Nutzung der Kapazitäten könnte dafür Sorge getragen werden, dass jedes Kind das bestmögliche Rehabilitationsergebnis erreichen kann.

Das Rauchen und die Passivrauchexposition sind häufige und gut zu beeinflussende Risikofaktoren für einen schweren Verlauf der Erkrankung. Deshalb sollte in der EICAM-Studie erstmals untersucht werden, ob hier ebenfalls eine positive Beeinflussung des Therapieerfolgs möglich ist.

## **B. METHODEN**

### **1. Studiendesign**

Die verwendeten Daten entstammen der eigens in der Alpenklinik Santa Maria in Oberjoch durchgeführten EICAM-Studie (Early Intervention in Childhood Asthma and Monitoring). Es handelte sich dabei um eine monozentrische Beobachtungsstudie über die 6 Monate vor und nach Rehabilitation. Entsprechend des Studienprotokolls wurden folgende Haupthypothesen untersucht:

1. Nach einer Rehabilitationsmaßnahme in Hochgebirgsklima verringert sich die Zahl der ärztlichen Konsultationen und stationären Aufenthalte aufgrund akuter Atemprobleme bei kindlichem Asthma bronchiale.
2. Die Wirkung der Rehabilitationsmaßnahme ist bei Patienten mit Hausstaubmilbenallergie ausgeprägter als bei Patienten ohne Hausstaubmilbenallergie.

Zusätzlich wurden als supportive Größen der ACT, Lungenfunktion und Risikofaktoren (s. unten), sowie Peak-Flow-Protokolle und Compliance erfasst. Die Teilnehmer ohne HMA dienten dabei in bestimmten Auswertungen als Kontrollgruppe für diejenigen mit HMA. Alle teilnehmenden Patienten und deren gesetzliche Vertreter wurden über

Studienablauf, Datenschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis (Patienteninformation s. Anhang G.2). Auf die ursprünglich geplante Auswertung der Peak-Flow-Protokolle wurde aufgrund mangelnden Rücklaufs verzichtet. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München gab ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie (Bearbeitungsnummer: 761-15).

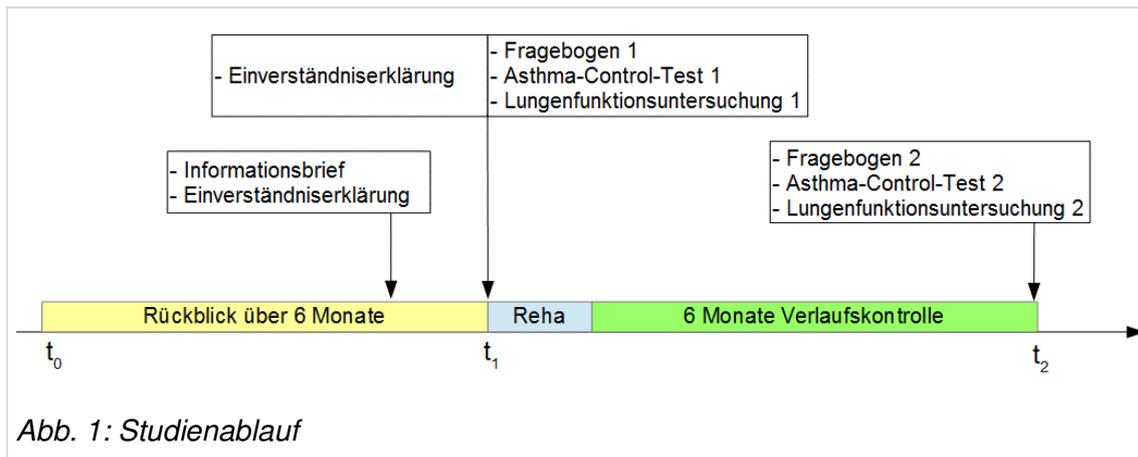
### *1.1. Kollektiv*

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten der Alpenklinik Santa Maria bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit ärztlich diagnostiziertem Asthma. Sie reisen aus allen Regionen Deutschlands an. Da die Klinik über eine staatlich anerkannte, schulartübergreifende Schule sowie einen Kindergarten verfügt, können Kinder und Jugendliche aller Altersgruppen unabhängig ihrer aktuellen schulischen Situation stationär behandelt werden. Junge Patienten können mit Begleitperson anreisen.

### *1.2. Studienablauf*

Die Abbildung 1 zeigt eine Übersicht des individuellen Ablaufs der Studie. Alle Patienten der Klinik wurden vor ihrer geplanten Anreise per Post über die Studie informiert und um Teilnahme gebeten (s. Anhang G.2). Sie erhielten dabei bereits die Einverständniserklärung zur Durchsicht. Bei Antritt der Rehabilitation (t1) konnten letzte Fragen geklärt und die Einverständniserklärung unterschrieben werden. Während des Aufnahmegesprächs wurde der erste Fragebogen über den Krankheitsverlauf der letzten 6 Monate ausgehändigt, der Beobachtungszeitraum beginnt somit 6 Monate vor Beginn der stationären Rehabilitation (t0). Die bei allen Patienten der Klinik in den ersten Tagen des Aufenthaltes durchgeführten Routineuntersuchungen beinhalten unter anderem den Asthma Control Test (ACT, s. Kapitel B.3) und eine LuFu (s. Kapitel B.4), welche für die Studie ausgewertet wurden.

Nach Beendigung der Rehabilitation wurde der zweite Fragebogen zugeschickt, gemeinsam mit einem neuen ACT-Bogen (t2). Die beiden Bögen sollten nach 6 Monaten ausgefüllt an die Alpenklinik Santa Maria zurückgesandt werden, zusammen mit einer Kopie der aktuellsten beim behandelnden Pneumologen durchgeführten LuFu.



## 2. Fragebögen

Die Fragebögen (s. Anhang G.3) dienen der Erfassung relevanter persönlicher Daten und der Zielgrößen:

- Wie oft waren die Teilnehmer in den 6 Monaten vor bzw. nach der Rehabilitation aufgrund akuter Atemprobleme in der Notaufnahme oder beim Arzt vorstellig?
- Wie oft mussten sie in dieser Zeit stationär behandelt werden, und wie lang dauerten gegebenenfalls die stationären Aufenthalte?

Den ersten Fragebogen erhielten die teilnehmenden Patienten während des Aufnahmegesprächs. Zusätzlich zu den persönlichen Daten (Geburtsdatum zur Bestimmung des Alters, Geschlecht, Schulform), wurden Allergien (Hausstaubmilben und/oder Sonstige) sowie Risikofaktoren mit dem Hauptaugenmerk auf Passivrauchexposition erfasst. Um möglichst alle Formen der Passivrauchbelastung zu erfassen, wurde eine allgemeine Formulierung der Frage gewählt.

Den zweiten Fragebogen erhielten die Familien per Post. Zusätzlich zu Verlaufsdaten der im ersten Fragebogen ermittelten Werte wurden hier Werte zu Compliance und Verhaltensänderungen seit der Rehabilitation erhoben. Mithilfe dieser zusätzlichen Fragen sollte der Rehabilitationserfolg in Korrelation zur Mitarbeit dargestellt werden. Logistisch war es nicht möglich, alle Teilnehmer exakt 6 Monate nach Entlassung zu kontaktieren. Etwaige Ungenauigkeiten wurden umgangen, indem auch der zweite Fragebogen die Zielgrößen spezifisch für den gesuchten Zeitraum erfragte. So entstand volle Vergleichbarkeit zwischen den zwei Beobachtungszeiträumen.

Alle in den Fragebögen getätigten Angaben wurden, soweit möglich, mittels Informationen aus der Krankenakte ergänzt und/oder überprüft. Insbesondere wurden Angaben zum Rauchverhalten verglichen sowie Ergebnisse vorliegender oder vor Ort durchgeführter Allergietestungen aus den entsprechenden Befunden entnommen. Bei Angaben wie „3 bis 4“ Arztbesuchen oder „mindestens einmal pro Monat“ wurde auf die niedrigste Zahl abgerundet. Rauchen der Eltern im Freien oder auf dem Balkon wurde als Passivrauchbelastung für die Kinder gewertet.

### **3. Asthma Control Test (ACT)**

Der ACT (Asthma Control Test by QualityMetric Incorporated; GlaxoSmithKline, München) ist ein von *Nathan und Kollegen* in Zusammenarbeit mit der Firma GlaxoSmithKline entwickelter Fragebogen zur Quantifizierung der Asthmakontrolle in Zahlenwerten [51]. Er wurde für Erwachsene und Kinder ab 4 Jahren validiert [68, 69]. Für die Bestimmung stehen zwei verschiedene Bögen zur Verfügung: einer speziell für Kinder von 4 bis 11 Jahren und ein anderer für Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene. Die entsprechenden Bögen wurden beim Aufnahmegespräch ausgehändigt und sollten von den Patienten bzw. Eltern ausgefüllt werden. Für die Verlaufskontrolle wurde erneut ein ACT-Bogen zugesandt.

Die maximal erreichbare Punktzahl liegt im Test für Kinder bei 27 Punkten (ACT27), für Jugendliche und Erwachsene bei 25 Punkten (ACT25). Von einem „gut kontrollierten Asthma“ spricht man bei beiden Tests ab 20 Punkten. Dennoch sollten diese Patienten regelmäßige Kontrolltermine bei ihrem betreuenden Arzt wahrnehmen. 19 Punkte und weniger entsprechen einem „nicht (ausreichend) kontrollierten Asthma“. Patienten mit solchen Werten sollten baldmöglichst ein Arzttermin vereinbaren, um die Therapie zu verbessern.

### **4. Lungenfunktionsuntersuchung (LuFu)**

Wie bei allen Patienten mit Asthma wurde, wenn möglich, nach Aufnahme in die Klinik eine LuFu durchgeführt, um die Ausgangswerte zu dokumentieren (Gerät: MasterScreen Body von Jaeger; CareFusion, Höchberg). Diese Untersuchung kann ab etwa 3-4 Jahren durchgeführt werden [10-13]. Für die Studie wurden die Werte FEV1, FVC und MEF25 (s.u.) jeweils in Prozent des Sollwertes betrachtet. Die Untersuchung zur Verlaufskontrolle erfolgte extern im Rahmen der Routinekontrollen durch den

betreuenden Arzt am Wohnort. Hierdurch gab es keinen festen Untersuchungszeitpunkt, die Ergebnisse nach Rehabilitation dienten als orientierender Verlaufswert.

#### 4.1. Einsekundenkapazität (FEV1)

FEV1 ist das Volumen, welches ausgehend von der maximalen Inspiration bei forcierter Expiration innerhalb der ersten Sekunde ausgeatmet werden kann. Bei obstruktiven Ventilationsstörungen ist der Wert häufig vermindert [70, 71]. Nach Provokation mit Methacholin oder nach körperlicher Aktivität sinkt der Wert bei Patienten mit Asthma, dies entspricht einer zunehmenden Obstruktion [72].

Kinder vor dem Schulalter haben relativ zu ihrem geringeren Lungenvolumen größere Atemwege als ältere Kinder und Erwachsene. Oftmals liegt die Dauer der Expiration unter 1 Sekunde, sodass die Erhebung und Interpretation der FEV1 problematisch ist. Im Allgemeinen können Kinder häufig auch bei aktivem Asthma normale FEV1-Werte aufweisen. [1, 73]

#### 4.2. Forcierte Vitalkapazität (FVC)

FVC ist die Differenz der Volumina bei maximaler Inspiration und maximaler, forcierter Expiration. Sie kann bei Obstruktionen aufgrund eines vorzeitigen Verschlusses der Atemwege verringert sein. Zudem dient sie als Bezugsgröße für die Berechnung einiger Lungenfunktionswerte, wie dem MEF25 (s.u.). [70, 74]

#### 4.3. Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC (MEF25)

MEF25 ist der maximale expiratorische Fluss zu dem Zeitpunkt der Expiration, an dem noch 25% der FVC in der Lunge vorhanden sind. Er ist bei obstruktiven Erkrankungen meist vermindert [70, 71] und Zeichen für eine Obstruktion der kleinen Atemwege [75, 76]. Zudem ist er bei der Messung weniger störanfällig und weniger mitarbeitsabhängig [76].

### 5. Allergiediagnostik

Bei vielen Patienten erfolgte bereits vor Aufnahme eine ambulante Allergiediagnostik durch den behandelnden Kinderarzt oder einen ambulanten Allergologen mittels Prick- oder RAST-Test (s. unten). Bei noch ausstehender Diagnostik wurde diese bei Aufnahme mittels RAST vervollständigt. Lagen die Ergebnisse einer vorab erfolgten Diagnostik

nicht im Original vor und erfolgte keine erneute Testung bei Aufnahme, wurde zur Auswertung auf die Angaben in den Fragebögen zurückgegriffen.

### 5.1. *Prick*

Der Prick-Test ist ein In-vivo-Test zum Nachweis IgE-Vermittelter Soforttypreaktionen. Dabei werden Allergenextrakte mithilfe einer Lanzette in die Dermis eingebracht, wo sie mit IgE-tragenden Mastzellen interagieren. Bei Sensibilisierung kommt es zu einer Soforttypreaktion mit Quaddelbildung, Juckreiz und Exanthem. Als positiv gewertet wird ein mittlerer Quaddeldurchmesser  $\geq 3$  mm. [77, 78]

Die Prick-Testung verläuft in der Regel komplikationslos und ist eine günstigere Alternative zur In-vitro-Diagnostik. Dank der unmittelbaren Reaktion wird den Patienten und Eltern zusätzlich didaktisch wertvoll die Allergie veranschaulicht. Ein Pricktest kann prinzipiell in jeder Altersstufe durchgeführt werden, erfordert aber eine ausreichende Mitarbeit der Kinder [77].

Nicht sinnvoll ist die Untersuchung auf nicht intakter Haut, beispielsweise durch das häufig mit Asthma vergesellschaftete atopische Ekzem. Der Test kann dann nur an intakten Hautarealen oder nach vollständiger Abheilung durchgeführt werden. Ebenso sollte bei schwerem, unkontrolliertem Asthma aufgrund des erhöhten Risikos einer starken Reaktion auf die Testung verzichtet werden. In beiden genannten Fällen wird meist auf die In-vitro-Diagnostik zurückgegriffen. Eine Therapie mit bestimmten lokalen oder systemischen Medikamenten, vor allem Antihistaminika und lokale Glukokortikoide im Testareal, kann zu falsch-negativen Ergebnissen führen. In diesen Fällen muss auf ein ausreichend langes therapiefreies Intervall geachtet werden. [77, 78]

Pricktests in der Alpenklinik Santa Maria werden entsprechend der Leitlinie [78] durchgeführt. Es werden Testflüssigkeiten von Bencard Allergie GmbH (München) und Allergopharma GmbH & Co. KG (Reinbek) eingesetzt. Eine genaue Auflistung der verwendeten Testsubstanzen findet sich im Anhang (siehe G.1).

### 5.2. *Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST)*

Der RAST ist eine In-vitro-Methode zur Quantifizierung spezifischer IgE-Antikörper im Serum. Er ist seit über 40 Jahren etabliert und kann alternativ oder ergänzend zum Prick-Test durchgeführt werden. Auch er weist, wie der Prick-Test, eine Sensibilisierung

gegenüber bestimmten Allergenen nach. Bevorzugt kommt er zum Einsatz bei anamnestisch erhöhtem Risiko für Anaphylaxie oder schwerwiegende Spätreaktionen der Haut. Auch bei anderen Kontraindikationen für Hauttests, bei Säuglingen und Kleinkindern ist er besser geeignet. Bei Diskrepanz zwischen Prick-Befunden und klinischer Symptomatik kann er ebenfalls ergänzend hilfreich sein. Kann ein ausreichendes therapiefreies Intervall für die Hauttestung nicht eingehalten werden, ist die in-vitro-Testung trotzdem möglich. [77, 79]

Bei dem Test werden die zu prüfenden Antigene in unlöslicher Form dem Patientenserum zugegeben. Im Serum enthaltene spezifische Antikörper binden an diese Komplexe. Die verbleibenden Bestandteile werden im nächsten Schritt ausgewaschen, die gebundenen Antikörper bleiben zurück. Ursprünglich wurden diese anschließend radioaktiv markiert, heute werden enzymatische oder fluorimetrische Methoden zur Messung verwendet. Die Signalstärke ist proportional zur Menge der im Serum enthaltenen spezifischen Antikörper. [77, 80, 81]

Das Ergebnis im RAST wurde ab der CAP-Klasse 2 (entspricht  $\geq 0,7$  kU/l) als positiv gewertet.

## **6. Statistische Auswertung**

Es wurde zunächst eine deskriptive Statistik durchgeführt. Die Signifikanz der Veränderungen wurde mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben untersucht. Hierbei erfolgte zusätzlich die getrennte Berechnung für die Gruppen mit und ohne HMA. Für die Analysen zum Einfluss der Risikofaktoren auf das Outcome wurden darüber hinaus Regressionsmodelle angewandt. Als abhängige Variablen wurden die Differenzen der untersuchten Zielgrößen vor und nach Rehabilitation verwendet. Mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests wurden diese auf Normalverteilung überprüft. Lag eine annähernde Normalverteilung vor, konnte für die Berechnungen die lineare Regression herangezogen werden. Lag keine Normalverteilung vor, wurde eine binär logistische Regression durchgeführt. In diesem Fall wurde die entsprechende abhängige Variable in zwei Werte kategorisiert, beispielsweise „Verbesserung“ und „keine Verbesserung“. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics Vers. 25 für Windows und Microsoft Excel 2013 für Windows durchgeführt. Unterschiede wurden als signifikant bewertet, wenn  $p < 0,05$  war. Aufgrund des Vorliegens multipler Testverfahren

wurde zuletzt eine Alphaadjustierung nach Holm durchgeführt, auf die in Kapitel C.8 eingegangen wird.

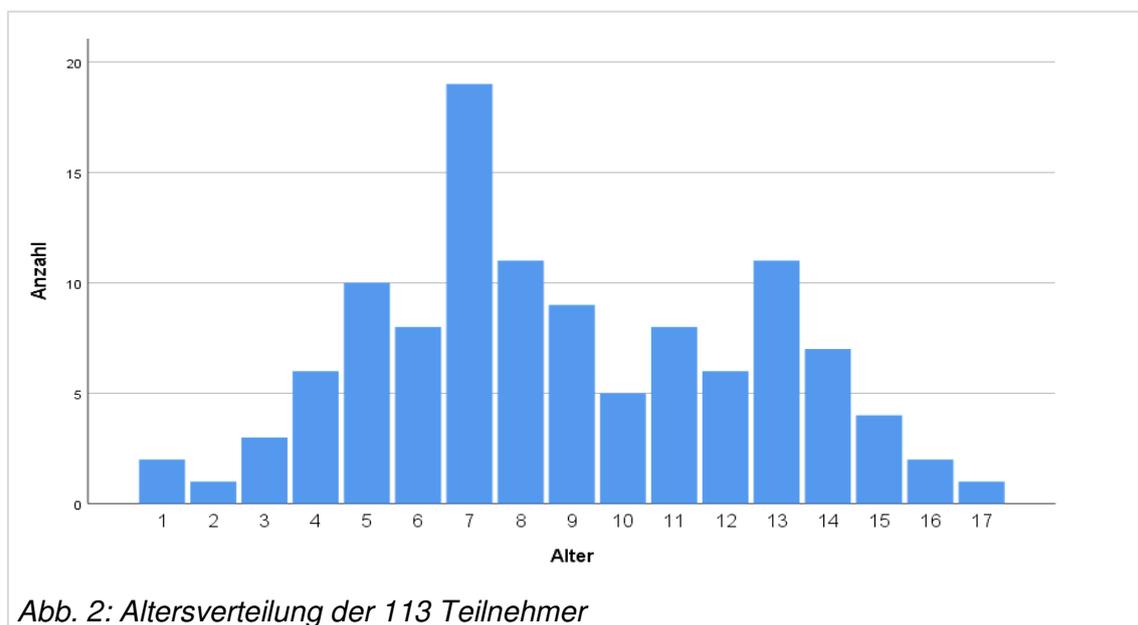
## C. ERGEBNISSE

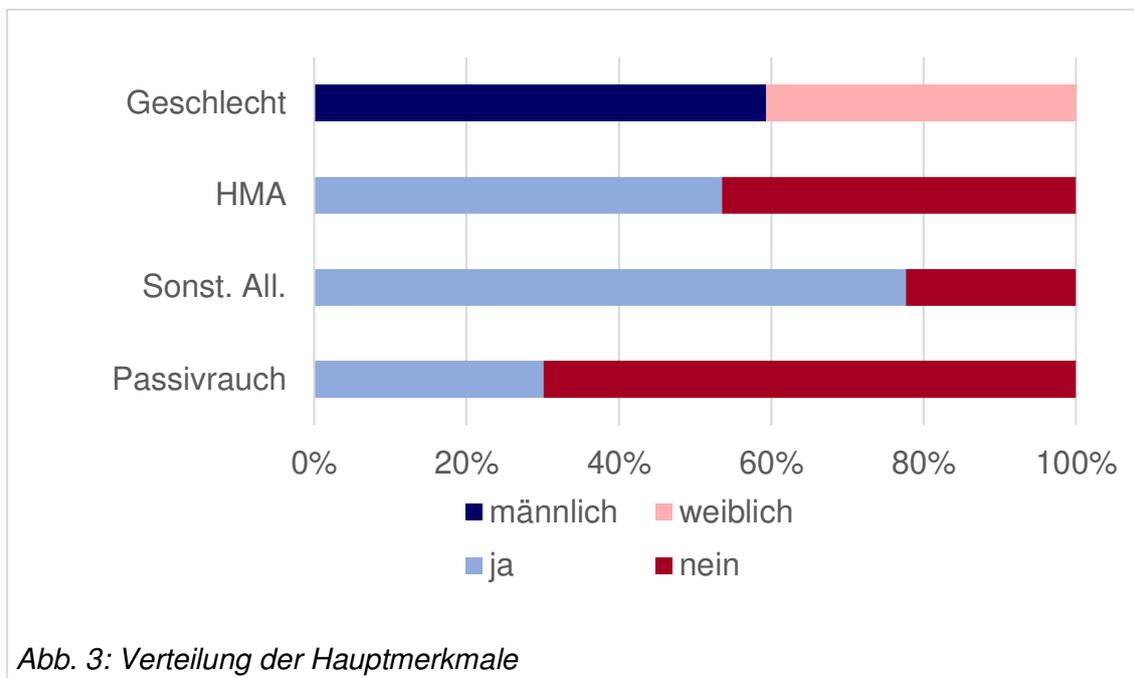
### 1. Kollektiv

Insgesamt beteiligten sich 113 Kinder und Jugendliche im Alter von einem bis 17 Jahren an der EICAM-Studie, mit Altersgipfeln bei 7 und 13 Jahren (Abb. 2). Durchschnittlich waren die Patienten 8,8 Jahre alt. Es herrschte ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen sowie zwischen HM-Allergikern und -Nichtallergikern (Abb. 3). Der leicht erhöhte Anteil an Jungen (59%) gegenüber Mädchen entspricht der dort höheren Prävalenz des Asthmas [16] (s. a. Kapitel D.3.1). 84% der Teilnehmer gaben eine Allergie an, bei 54% lagen eine diagnostizierte HMA und bei 78% sonstige Allergien vor. Bei etwa einem Drittel der Teilnehmer wurde eine Passivrauchbelastung angegeben. Ein Jugendlicher gab an, selbst täglich zu rauchen.

In der Gruppe der Hausstaubmilbenallergiker lag das Durchschnittsalter bei 9,8 Jahren, 65% waren Jungen. Die Patienten ohne Hausstaubmilbenallergie waren durchschnittlich 7,5 Jahre alt, 54% waren Jungen.

Patienten mit Passivrauchbelastung waren durchschnittlich 9,2 Jahre alt, 56% waren Jungen. Patienten ohne Passivrauchbelastung hatten einen Altersdurchschnitt von 8,7 Jahren, 61% waren Jungen.





Bei der Erhebung der Verlaufsdaten entstanden Verluste in den einzelnen Kategorien von bis zu 80% (Tab. 1). Gründe hierfür waren eine mäßige Antwortrate auf die versandten Fragebögen zu t2 und teils unvollständige Antwortbriefe. Bei der LuFu kam hinzu, dass die niedergelassenen Kollegen teilweise andere Werte erhoben als es in der Rehabilitationsklinik der Fall war.

*Tab. 1: Drop-out in den einzelnen Kategorien*

Erhaltene Daten [N]	t1	t2	Verlust
Arztbesuche/stationäre Aufenthalte	99	35	65 %
ACT-Bögen	66	33	50 %
FVC %	100	22	78 %
FEV1 %	100	23	77 %
MEF25 %	100	20	80 %

t1 = erste Befragung zu Beginn der Rehabilitation

t2 = zweite Befragung 6 Monate nach Ende der Rehabilitation

## 2. Arztbesuche und stationäre Behandlungen

Es konnte eine stark signifikante Reduktion der Arztbesuche nach stationärer Rehabilitation nachgewiesen werden ( $p < 0,01$ , Tab. 2). Bei getrennter Untersuchung fand sich ausschließlich in der Gruppe mit HMA ein P-Wert  $p < 0,05$  vor Alphaadjustierung (vgl. auch Kapitel C.5). Die Gruppe ohne HMA zeigte ebenfalls reduzierte Mittelwerte, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Aufgrund der Notwendigkeit eines multiplen Testverfahrens zum Vergleich der Untergruppen mit und ohne HMA erfolgte eine Alphaadjustierung nach Holm, siehe auch Kapitel C.8. Nach Korrektur der p-Werte zeigte sich keine statistische Signifikanz in der Gruppe mit HMA.

Tab. 2: Differenz der Arztbesuche vor und nach Rehabilitation. Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben, 95% Konfidenzintervall

	Arztbesuche nachher - Arztbesuche vorher (gesamt)	Arztbesuche nachher - Arztbesuche vorher (mit HMA)	Arztbesuche nachher - Arztbesuche vorher (ohne HMA)
Z	-3,019 <sup>a</sup>	-2,097 <sup>a</sup>	-2,120 <sup>a</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,003	0,036	0,34
Korrektur nach Holm		0,072	0,34

a. Basiert auf positiven Rängen

Der Mittelwert in der Gesamtkohorte sank um 59% von 1,52 auf 0,63 Arztbesuche pro Teilnehmer in 6 Monaten (Tab. 3). Die Ausgangsdaten lagen von 99 Teilnehmern vor, was einem Anteil von 88% entspricht. Davon gab etwa die Hälfte (44%) vor Beginn der Rehabilitation akute Arztvorstellungen an. Für die Berechnung mittels Wilcoxon-Test konnten 33 Datensätze herangezogen werden, bei denen beide Fragebögen vorlagen. Insgesamt gaben 16 Teilnehmer weniger Arztbesuche an als vor der Rehabilitation (Tab. 4, Abb. 4, Abb. 7, Abb. 8). Eine Steigerung der Arztbesuche lag nur bei Teilnehmern vor, die vor Rehabilitation keine Arztbesuche angegeben hatten (Abb. 7, Abb. 8).

Tab. 3: Deskriptive Statistik zu Arztbesuchen

		Arztbesuche vorher			Arztbesuche nachher		
		gesamt	mit HMA	ohne HMA	gesamt	mit HMA	ohne HMA
N	Ges.	99	56	42	35	19	16
	n ≥ 1*	44	23	21	13	8	5
Minimum		0	0	0	0	0	0
Maximum		10	10	10	4	2	4
Summe		150	65	85	22	11	11
Mittelwert		1,52	1,16	2,02	0,63	0,58	0,69

\*davon Probanden, bei denen mindestens ein Arztbesuch auftrat

Tab. 4: Entwicklung der Arztbesuche anhand der Rangverteilung (alle Teilnehmer)

		N	Mittlerer Rang
Arztbesuche nachher - Arztbesuche vorher	Negative Ränge	16 <sup>a</sup>	11,56
	Positive Ränge	4 <sup>b</sup>	6,25
	Bindungen	13 <sup>c</sup>	
	Gesamt	33	

a. Arztbesuche nachher &lt; Arztbesuche vorher

b. Arztbesuche nachher &gt; Arztbesuche vorher

c. Arztbesuche nachher = Arztbesuche vorher

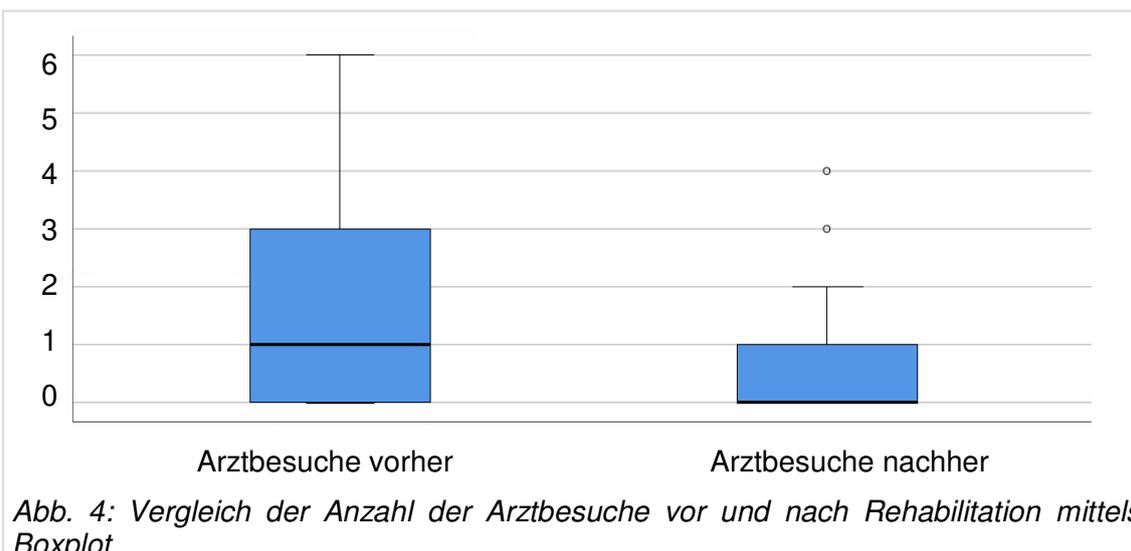


Abb. 4: Vergleich der Anzahl der Arztbesuche vor und nach Rehabilitation mittels Boxplot

Schon vor der Rehabilitation waren nur 7 Teilnehmer in stationärer Behandlung gewesen (Tab. 5), dies entspricht einem Anteil von 7%. Nur einer von diesen meldete sich auf das zweite Anschreiben, sodass für die Anzahl und Dauer der stationären Aufenthalte nur ein einzelner Datensatz mit zweiter Befragung vorlag. Auf eine statistische Auswertung wurde daher verzichtet.

Tab. 5: Deskriptive Statistik zu stationären Aufenthalten

		Stat. Aufenthalte vorher	Stat. Aufenthalte nachher	Dauer Stationär vorher	Dauer Stationär nachher
N	Ges.	99	35	99	35
	n ≥ 1*	7	0	7	0
Minimum		0	0	0	0
Maximum		3	0	12	0
Summe		10	0	32	0
Mittelwert		0,10	0,00	0,32	0,00

\*davon Probanden, bei denen mindestens ein stat. Aufenthalt auftrat

### 3. ACT-Entwicklung

Die Betrachtung der ACT-Werte erfolgte als supportive Größe explorativen Charakters, eine Alphaadjustierung wurde deshalb nicht durchgeführt [82, 83] (vgl. Kapitel C.8 und D.3.3). Die Gruppe mit HMA erreichte bei getrennter Untersuchung eine deutliche Verbesserung der ACT-Werte ( $p < 0,05$ , Tab. 6; vgl. auch Kapitel C.5). Dieser Effekt ließ sich auch in der Gesamtheit der Teilnehmer darstellen ( $p < 0,05$ ). In der Gruppe ohne HMA wurde keine statistisch eindeutige Steigerung nachgewiesen ( $p > 0,5$ ), jedoch zeigten sich auch hier verbesserte Mittelwerte.

Tab. 6: Differenz der ACT-Werte vor und nach Rehabilitation. Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben, 95% Konfidenzintervall

	ACT nachher - ACT vorher (gesamt)	ACT nachher - ACT vorher (mit HMA)	ACT nachher - ACT vorher (ohne HMA)
Z	-2.120 <sup>a</sup>	-2,098 <sup>a</sup>	-1,198 <sup>a</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,034	0,036	0,231

a. Basiert auf positiven Rängen

Zur Beurteilung der verbundenen Stichproben konnten nur Patienten berücksichtigt werden, die zu beiden Zeitpunkten einen ACT-Bogen mit der gleichen Punktzahl ausgefüllt hatten (s. auch Kapitel D.2.3). Die meisten Teilnehmer, die einen zweiten ACT-Bogen zurückschickten, hatten zu beiden Zeitpunkten den ACT27-Bogen ausgefüllt (20 von 24). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden nur diese Bögen ausgewertet, Tab. 8 stellt die entsprechenden Fallzahlen dar.

Tab. 7: Deskriptive Statistik der ACT-Werte und deren Entwicklung

	ACT vorher			ACT nachher			ACT-Differenz		
	gesamt	mit HMA	ohne HMA	gesamt	mit HMA	ohne HMA	gesamt	mit HMA	ohne HMA
Anzahl	50	28	22	20	12	8	20	12	8
Minimum	8	12	8	17	17	18	-5	-2	-5
Maximum	27	27	26	27	27	27	16	8	16
Mittelwert	20,62	21,50	19,50	22,30	22,92	21,38	2,45	1,92	3,25

Bei 12 von insgesamt 20 verglichenen Teilnehmern lag der ACT-Wert nach der Rehabilitation höher als zuvor (Tab. 7). Insgesamt stieg der ACT-Wert um durchschnittlich 2,45 Punkte, dies entspricht 12% des Ausgangswertes (Tab. 8). Das

Minimum näherte sich dabei deutlich der Schwelle zum kontrollierten Asthma von 20 Punkten an. Vor Rehabilitation wiesen 65% der Teilnehmer laut ACT ein kontrolliertes Asthma auf, zu t2 waren es 73% (Daten nicht dargestellt). In 40% der Fälle fehlte der ACT-Wert nach Aufnahme.

Tab. 8: Entwicklung der ACT-Werte anhand der Rangverteilung (alle Teilnehmer)

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
ACT nachher - ACT vorher	Negative Ränge	6 <sup>a</sup>	6.17	37.00
	Positive Ränge	12 <sup>b</sup>	11.17	134.00
	Bindungen	2 <sup>c</sup>		
	Gesamt	20		

- a. ACT nachher < ACT vorher  
 b. ACT nachher > ACT vorher  
 c. ACT nachher = ACT vorher

#### 4. Lungenfunktionswerte

Die Betrachtung der Lungenfunktionswerte erfolgte ebenfalls als supportive Größe. Sie zeigten nach der Rehabilitation niedrigere Mittelwerte als vor vorher (Tab. 9), allerdings bei schwachen p-Werten (Tab. 10). Um einen Deckeneffekt durch die hohen Ausgangswerte zu vermeiden, wurde zusätzlich eine getrennte Berechnung ausschließlich mit erniedrigten Ausgangswerten durchgeführt (Daten nicht dargestellt). Auch hier ergaben sich keine deutlichen Unterschiede.

Tab. 9: Deskriptive Statistik der Lungenfunktionswerte vor und nach Rehabilitation

	FEV1% vorher	FEV1% nachher	FVC% vorher	FVC% nachher	MEF25% vorher	MEF25% nachher
N	100	23	100	22	100	20
Minimum	66,2	76,0	56,8	66,0	45,2	34,8
Maximum	138,0	153,0	123,6	133,0	190,6	195,1
Mittelwert	101,830	97,043	95,138	92,436	96,435	90,730

(FEV1%=Einsekundenkapazität, FVC%=Forcierte Vitalkapazität, MEF25%=Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC; je in Prozent des Sollwertes)

Tab. 10: Differenz der Lungenfunktionswerte vor und nach Rehabilitation. Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben, 95% Konfidenzintervall.

	FEV1% nachher - FEV1% vorher	FVC% nachher - FVC% vorher	MEF25% nachher - MEF25% vorher
Z	-1,323 <sup>a</sup>	-0,536 <sup>a</sup>	-0,075 <sup>b</sup>
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	0,186	0,592	0,940

(FEV1%=Einsekundenkapazität, FVC%=Forcierte Vitalkapazität, MEF25%=Maximaler expiratorischer Fluss bei 25% verbleibender FVC; je in Prozent des Sollwertes)

a. Basiert auf positiven Rängen.

b. Basiert auf negativen Rängen.

Bei 13 Teilnehmern konnte keine LuFu bei Aufnahme durchgeführt werden. Ursache hierfür waren ein zu niedriges Alter oder medizinische Kontraindikationen. Bei knapp einem Viertel der ursprünglich untersuchten Teilnehmer lagen Lungenfunktionswerte im Verlauf vor (Tab. 11). Etwas mehr als ein Drittel derer, die zum Zeitpunkt t2 antworteten, legten aktuelle Werte bei. Auch hier ist ein Teil der fehlenden Werte auf das geringe Alter des jeweiligen Teilnehmers zurückzuführen.

Tab. 11: Rücklauf der Lungenfunktionswerte (t2) absolut und als Anteil der Gesamtteilnehmer bzw. Rückmeldungen zum Zeitpunkt t2

	FEV1%	FVC%	MEF25%
Anzahl Werte bei t2	23	22	20
Anteil Ausgangswerte *	23%	22%	20%
Anteil Rückmeldungen **	38%	36%	33%

\*Ausgangswerte: N=100, \*\* Rückmeldungen t2: N=61

Man kann eine Veränderung von 10% des Solls für die FEV1%, bzw. 30% des Solls für den MEF25% als relevante Differenz betrachten [70]. Dabei zeigt sich, dass 17% der Teilnehmer bei der FEV1, und 20% beim MEF25 eine relevante Verbesserung aufwiesen (s. Tab. 12).

Tab. 12: Relevante Veränderungen (>10% Soll) der FEV1% und MEF25%

	FEV1%	MEF25%
Relevante Verbesserungen	4	4
Anteil rel. Verbesserungen	17%	20%
Relevante Verschlechterungen	7	4
Anteil rel. Verschlechterungen	30%	20%

## 5. Einfluss der Hausstaubmilbenallergie

Sowohl die Reduktion der Arztbesuche als auch die Verbesserung der ACT-Werte waren in der Gruppe der Teilnehmer mit HMA deutlich ausgeprägt. Im Gegensatz dazu waren die Veränderungen der Kontrollgruppe ohne HMA weniger deutlich. Die Daten sind in Kapitel C.2/3 dargestellt. In den Abb. 5-8 kann dies graphisch nachvollzogen werden. Bei mehrfachem Auftreten eines Wertepaares kommt es zur Überlagerung der Graphen.

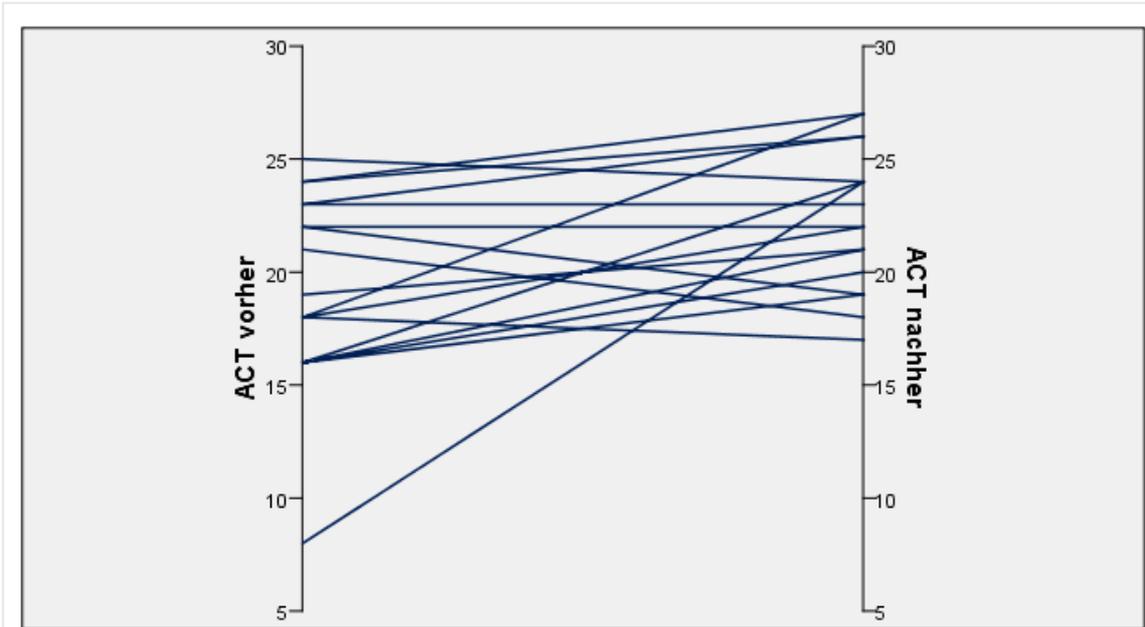


Abb. 5: ACT-Entwicklung der einzelnen Fälle (alle Teilnehmer)

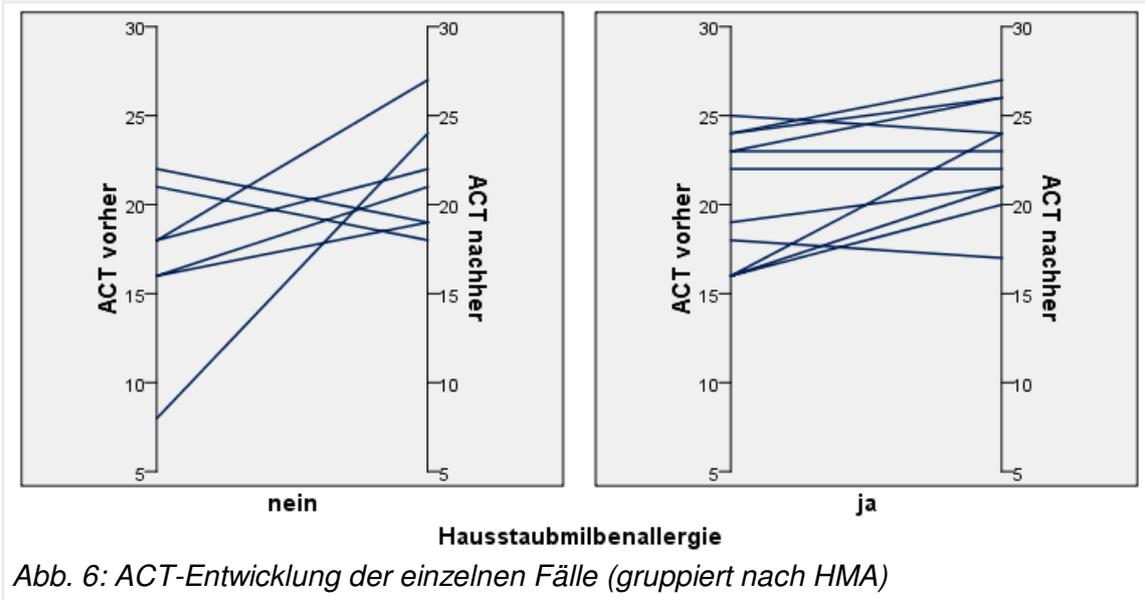


Abb. 6: ACT-Entwicklung der einzelnen Fälle (gruppiert nach HMA)

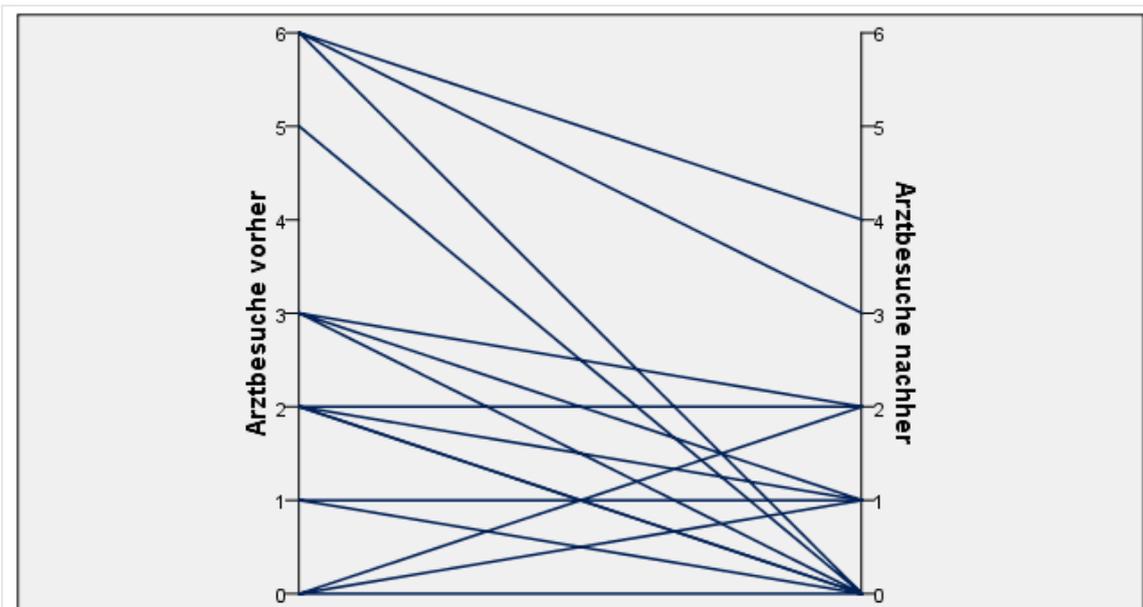


Abb. 7: Entwicklung der Arztbesuche der einzelnen Fälle (alle Teilnehmer)

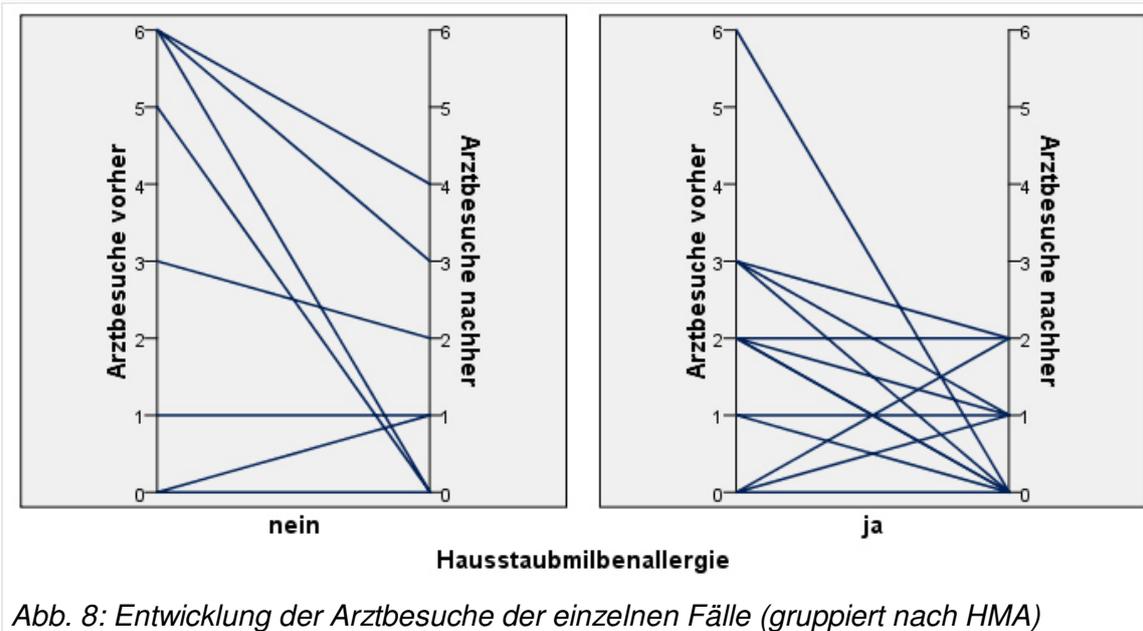


Abb. 8: Entwicklung der Arztbesuche der einzelnen Fälle (gruppiert nach HMA)

## 6. Einfluss der Passivrauchbelastung

Die Passivrauchbelastung vor Rehabilitation zeigte sich als relevanter Einflussfaktor auf die Entwicklung der ACT-Werte nach Rehabilitation (Tab. 13). Teilnehmer mit vorheriger Passivrauchbelastung profitierten mehr als andere. Für die Berechnung konnte die lineare Regression herangezogen werden. Auch beim Vergleich der Mittelwerte und Mediane fällt die deutlich ausgeprägtere Erhöhung des ACT-Wertes bei Teilnehmern mit Passivrauchbelastung auf (Tab. 14, Abb.9).

Von den 18 Teilnehmern mit anfänglicher Passivrauchbelastung, die zu t2 antworteten, gaben 13 diese anfängliche Belastung im zweiten Fragebogen nicht an. Einige Angaben

waren zu t1 aus der Dokumentation der Aufnahmeuntersuchungen ergänzt worden, was möglicherweise zusätzlich zu diesen Unstimmigkeiten beitrug. In 4 Fällen wurde eine reduzierte oder beendete Belastung, in einem Fall eine fortgesetzte Belastung angegeben.

Tab. 13: Einfluss der Passivrauchbelastung auf die Entwicklung des ACT-Wertes. Lineare Regression mit ACT-Differenz als abhängige Variable, 95% Konfidenzintervall.

	Sig.
(Konstante)	0,274
Passivrauchbelastung vor Reha	0,015

Tab. 14: Einfluss der Passivrauchbelastung auf die Entwicklung des ACT-Wertes. Vergleich der Mittelwerte und Mediane

	Ohne Passivrauchbelastung		Mit Passivrauchbelastung	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
ACT vorher	20,9	22,0	19,8	22,0
ACT nachher	22,4	22,5	22,0	21,5
ACT-Differenz	1,2	1,0	7,5	5,0

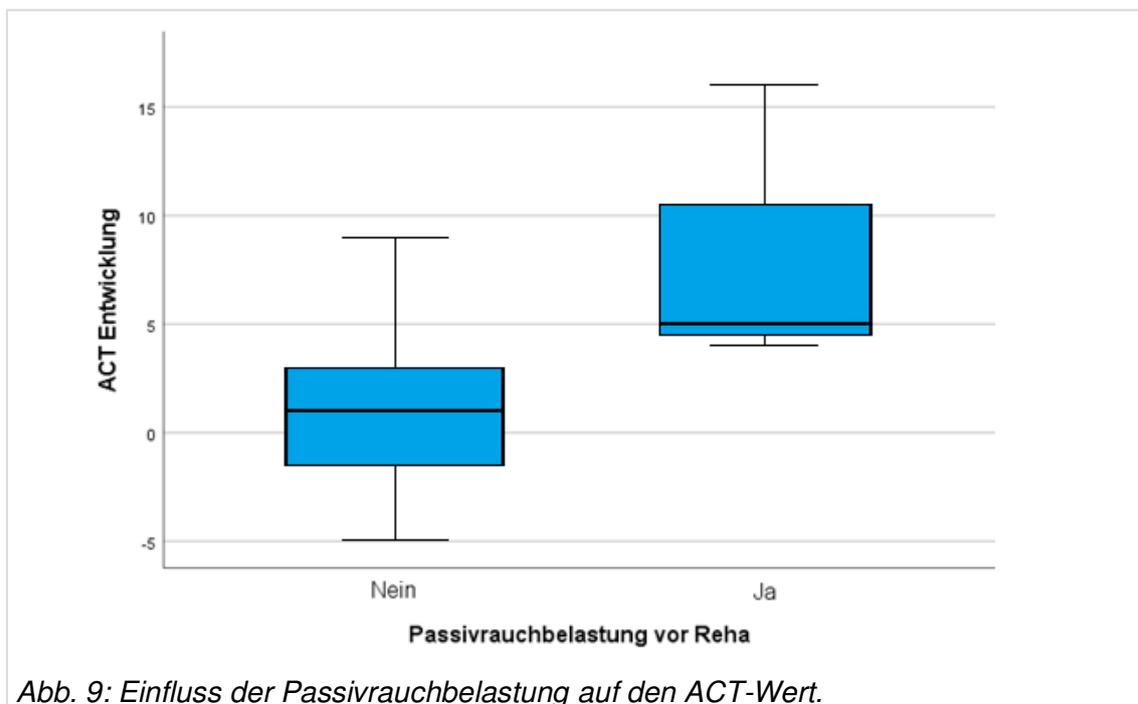


Abb. 9: Einfluss der Passivrauchbelastung auf den ACT-Wert.

Betrachtet man die Differenz der Arztbesuche, zeigt sich ein deutlicher Unterschied in Mittelwert und Median zwischen den beiden Gruppen (Tab. 15, Abb. 10). Bei den Teilnehmern mit Passivrauchbelastung lag ein stärkerer Rückgang der Arztvorstellungen vor. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung musste hier auf die binär logistische

Regression zurückgegriffen werden. Der Einfluss konnte hiermit nicht statistisch bestätigt werden (Daten nicht dargestellt).

Tab. 15: Einfluss der Passivrauchbelastung auf die Entwicklung der Arztbesuche. Vergleich der Mittelwerte und Mediane

Mittelwerte	Ohne Passivrauchbelastung		Mit Passivrauchbelastung	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
Arztbesuche vorher	1,51	0,00	1,52	0,00
Arztbesuche nachher	0,63	0,00	0,60	0,00
Differenz der Arztbesuche	-0,86	0,00	-2,80	-3,00

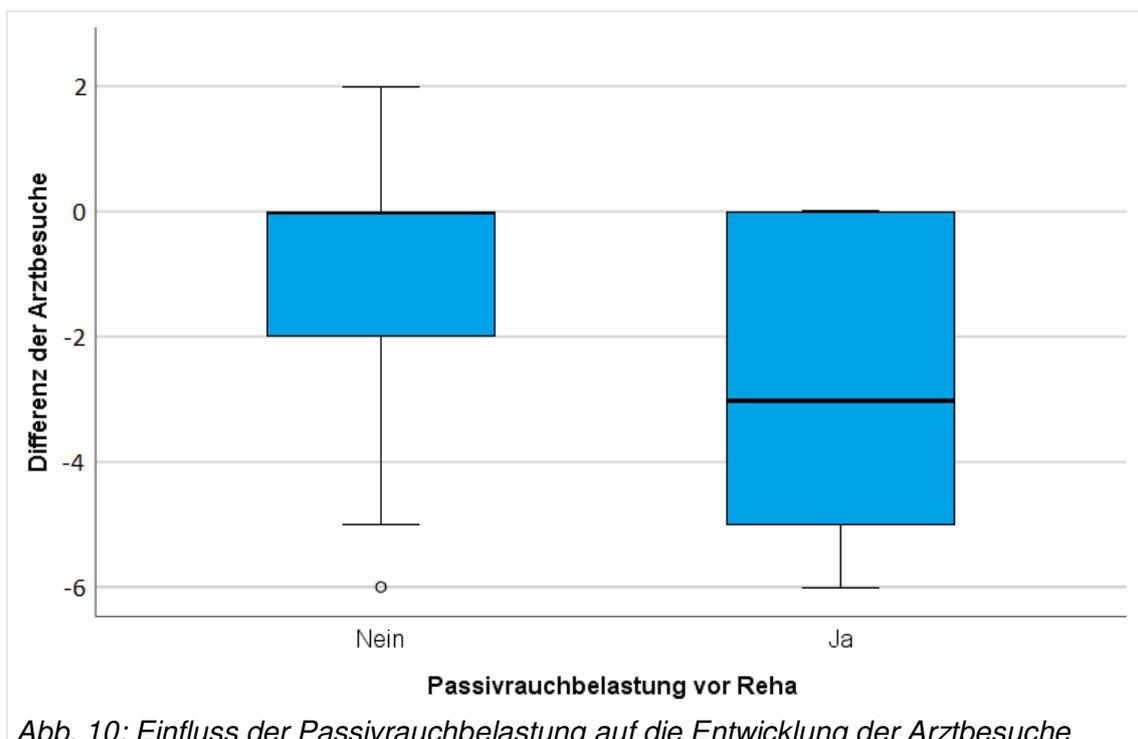


Abb. 10: Einfluss der Passivrauchbelastung auf die Entwicklung der Arztbesuche

## 7. Einfluss anderer Faktoren und Compliance

Bei 87 Teilnehmern lagen Allergien gegen Pollen oder andere Allergene (ausgenommen HMA) als Risikofaktor vor. Die Frage nach sonstigen Risikofaktoren, zusätzlich zu den oben aufgeführten, wurde durchgehend verneint. Die Verteilung der persönlichen Daten ist dem Kapitel C.1 zu entnehmen. Ein Einfluss der genannten Faktoren auf den Erfolg der Rehabilitation konnte für keinen nachgewiesen werden. Auch der Grad der Schulbildung erwies sich nicht als relevant.

Es wurde ebenfalls untersucht, ob die Compliance einen Einfluss auf den Rehabilitationserfolg hatte. Hierfür wurden die Angaben zur anweisungsgetreuen

Medikamenteneinnahme und Verhaltensänderung herangezogen (s. Fragebogen im Anhang G.3). Bei 54% der Teilnehmer wurde während der Rehabilitation eine medikamentöse Therapie begonnen oder verbessert. 94% gaben zu t2 an, diese Medikamente vollkommen oder weitgehend nach Vorgaben einzunehmen. Eine Verstärkung der Maßnahmen zur Kontaktvermeidung mit Allergenen wurde von 14% der Teilnehmer angegeben. Ein statistisch relevanter Einfluss auf den Erfolg konnte nicht dargestellt werden.

## **8. Ergänzung Multiples Testen**

Bei Durchführung multipler Testverfahren muss zusätzlich eine Korrektur des Alphafehlers (Alphaadjustierung) der berechneten p-Werte erfolgen. Entsprechend des Studienprotokolls (vgl. Kapitel B.1) ist die Entwicklung der Arztbesuche als Hauptzielgröße zu betrachten, die anderen Untersuchungen als supportive Größen mit rein explorativem Charakter. Der Empfehlungen der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products folgend, erfolgte eine Alphaadjustierung lediglich für die Berechnungen der Hauptzielgröße [82]. Die zusätzlich Untersuchten Parameter dienen als Ausblick und sollen den Einfluss der Rehabilitation auf die verschiedenen Aspekte der Krankheit beleuchten. Die fehlende Alphaadjustierung muss bei der Interpretation dieser Werte berücksichtigt werden.

# **D. DISKUSSION**

## **1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse**

Die EICAM-Studie untersuchte als erste Studie den Effekt einer stationären Rehabilitation im Hochgebirge bei kindlichem Asthma anhand eines Vergleiches der 6 Monate vor und nach dem Aufenthalt. Als eine der ersten Untersuchungen betrachtete sie außerdem den langfristigen Einfluss einer HMA auf den Rehabilitationserfolg im Hochgebirgsklima. An der Studie nahmen 113 Jungen und Mädchen mit Asthma im Alter von 1 bis 17 Jahren teil. Die Teilnehmer mussten sich in den Monaten nach ihrer Rehabilitation signifikant seltener beim Arzt vorstellen und wiesen bessere ACT-Werte auf. Bei getrennter Betrachtung der Gruppen konnte dieser Effekt nur für die Patienten mit HMA nachgewiesen werden. Es wurde somit erstmals gezeigt, dass Patienten mit HMA von der Rehabilitation im Hochgebirge besser profitieren können als solche ohne.

Auch Teilnehmer mit vorheriger Passivrauchbelastung profitierten mehr von der Rehabilitation als andere.

## 2. Methoden

### 2.1. Studiendesign

Bei der EICAM-Studie handelte es sich um eine monozentrische Beobachtungsstudie. Es wurden die 6 Monate vor und nach Rehabilitation miteinander verglichen. Durch die Durchführung an nur einem Standort war eine optimale Vergleichbarkeit unter den Teilnehmern gewährleistet. Alle erhielten eine individuelle Betreuung unter den gleichen Bedingungen und mit der gleichen Expertise. Da die Durchführung ohne externe finanzielle Förderung erfolgte, bestand vollständige Unabhängigkeit von den Interessen Dritter. Die dadurch begrenzten Kapazitäten wurden durch ein passendes Studiendesign bestmöglich ausgeschöpft. Hausbesuche, wie sie beispielsweise *Bauer* und *Weiss* durchführten [47, 71], oder eine getrennte Kontrollgruppe konnten aufgrund des damit verbundenen hohen finanziellen und organisatorischen Aufwandes nicht realisiert werden. Die Teilnehmer ohne HMA dienten in der EICAM-Studie bei einigen Analysen als Kontrollgruppe für diejenigen mit HMA. Andere Studien arbeiteten mit Kontrollgruppen, die beispielsweise einer rein ambulanten Behandlung zugeführt [47], von Maßnahmen ausgeschlossen [48], und/oder unter anderen klimatischen Bedingungen angesiedelt wurden [66, 84]. Hierdurch konnten die gefundenen Effekte besser den bestimmten Therapiebestandteilen und -eigenschaften zugeordnet werden. Ein derartiges Studiendesign kann jedoch ethische Konflikte bergen, wenn der Kontrollgruppe effektive Behandlungsmethoden vorenthalten werden [19]. Die in der EICAM-Studie dargestellten Erfolge müssen als Zusammenwirkung aller in der Rehabilitation angewandten Methoden gesehen werden.

Das Vorliegen einer HMA wurde nur zu Beginn des Aufenthaltes erfasst. Es ist anzunehmen, dass innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei manchen Patienten neue Sensibilisierungen auftraten. *Lau et al.* stellten den zeitlichen Verlauf allergischer Sensibilisierungen gegenüber verschiedener Hausstaubmilbenantigene anhand der Daten der MAS-Studie dar [21]. Es zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme bis etwa zum zehnten bis dreizehnten Lebensjahr, danach kommen kaum neue Sensibilisierungen hinzu. Sollten Patienten im Verlauf der Studie neue Allergien entwickelt haben, wurde hierdurch vermutlich der Langzeiteffekt der Rehabilitation verringert, da aufgrund des neuen

Risikofaktors eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufes nach der Rehabilitation verursacht werden kann.

Die meisten Studien starteten ihre Beobachtungen zum Beginn einer Maßnahme, und beendeten sie oft schon bei Entlassung [19, 34, 36, 84-86] oder auch nach unterschiedlich langem Follow-up [47, 48, 66, 87, 88]. Es erfolgten so meist nur Momentaufnahmen des Gesundheitszustandes am Messzeitpunkt. Im Gegensatz dazu wurde in der EICAM-Studie nach festen Zeiträumen von 6 Monaten gefragt, und somit auch die Zeit vor Aufnahme berücksichtigt. So konnte ein besserer Vergleich stattfinden und ein Eindruck über die langfristige Asthmakontrolle gewonnen werden. In der Recherche fand sich lediglich eine Studie, die ein ähnliches Konzept mit retrospektiven Befragungen über einen festgelegten Zeitraum verfolgte [35]. Jedoch wurden objektive Messwerte auch hier nur während der Maßnahme erfasst. Die EICAM-Studie erfasste auch zum Endpunkt die Lungenfunktion. Da sie sich auf den Langzeiteffekt fokussierte, wurde auf zusätzliche Messwerte am Ende der Behandlung verzichtet.

Beobachtungen mit einer noch größeren Anzahl von Patienten und über einen noch längeren Zeitraum wären für weitere Untersuchungen wünschenswert.

### 2.1.1 Standort im Hochgebirge

In zahlreichen Studien zeigte sich der positive Effekt des Hochgebirgsklimas auf die Krankheitsaktivität bei Asthma, teils in isolierten Studien ohne Therapieveränderung [19, 30, 84-86, 89-93]. Es besteht eine geringere Luftverschmutzung, die Belastung mit Pollen und HM ist deutlich reduziert [19, 93]. Marker für die Aktivität der Allergie sinken [89-91], der Krankheitsscore verbessert sich [86]. Auch Marker für Entzündung und Krankheitsaktivität gehen deutlich zurück [30, 90, 92]. Eine verbesserte Lungenfunktion, ein reduziertes Residualvolumen und eine verringerte bronchiale Hyperreagibilität konnten ebenfalls gezeigt werden [84-86, 90-92, 94]. *Schultze-Werninghaus* fasste diese Erfolge in einem ausführlichen Review zusammen [93]. *Bayer-Oglesby und Kollegen* zeigten den positiven Effekt, den auch schon geringe Verbesserungen der Luftqualität auf die Lungengesundheit und die Anfälligkeit für Lungenerkrankungen haben kann [95].

Einen wichtigen Anteil am Erfolg scheint die Allergenkarenz zu haben, denn auch das Wohnen in einem allergenarmen Krankenzimmer verbessert Symptome, Lungenfunktion und bronchiale Hyperreagibilität [96, 97]. Aber auch der Einfluss anderer Faktoren, wie der

geringen Luftverschmutzung, des Klimas (s.a. Kapitel A.3.2), einer besseren Compliance und Stressreduktion, muss berücksichtigt werden [36].

Die randomisierte, kontrollierte *DAVOS-Studie* [52] verglich die stationäre Rehabilitation bei atopischen Erkrankungen im Hochgebirge mit einer ambulanten Rehabilitation in den Niederlanden. Beide Gruppen erhielten die gleiche, individuelle Therapie. Es ergab sich ein Vorteil der Hochgebirgslage für Patienten mit atopischer Dermatitis. Hier war die Lebensqualität und Krankheitsaktivität im Vergleich zur ambulanten Gruppe 6 Wochen nach Rehabilitation signifikant besser.

Im Gegensatz zu anderen Studien beschrieben *Kiechl-Kohlendorfer und Kollegen* eine steigende Anzahl der Krankenhausaufenthalte proportional zur Höhe des Wohnortes [98]. Gleichzeitig berichteten sie jedoch über vermehrt rurale Wohnverhältnisse mit zunehmender Höhe. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die Krankenhausaufenthalte teils aufgrund mangelnder ambulanter Versorgungsmöglichkeiten in höheren Berglagen zustande kommen.

## 2.2. Fragebögen

Die verwendeten Fragebögen wurden eigens für die EICAM-Studie entworfen. So konnten gezielt die relevanten Informationen erfragt werden, ohne die Teilnehmer mit zu umfangreichen Fragebögen zu belasten. Es wurde darauf geachtet, dass die Fragen leicht verständlich und einfach zu beantworten sind. Wenn möglich, wurde zur besseren Vergleichbarkeit eine Antwortauswahl vorgegeben. Um eine Verzerrung der Beobachtungszeiträume zu vermeiden, wurde außerdem explizit nach den untersuchten Monaten gefragt. Trotz allem muss berücksichtigt werden, dass manche Teilnehmer oder ihre Eltern, beispielsweise bei der Frage nach ihren Rauchgewohnheiten, eventuell nicht wahrheitsgemäß geantwortet haben. Um diese Verzerrung zu minimieren, wurden die Antworten mit denen aus dem Aufnahmegespräch verglichen. Um die vielen möglichen Ursachen einer Passivrauchbelastung einheitlich zu erfassen wurde anstelle spezifischer Fragen eine allgemeine Formulierung gewählt. So sollte vermieden werden, dass weniger häufige Ursachen vernachlässigt werden.

Die Parameter „akute/notfallmäßige Arztvorstellungen“ und „Krankenhausaufenthalte“ werden häufig in Studien als Maß für mangelnde Asthmakontrolle herangezogen (zur Übersicht: [59]). Auch die aktuellen Leitlinien nennen diese Parameter als wichtige

Indikatoren [1, 5, 16]. Es muss jedoch bedacht werden, dass die Anzahl der Vorstellungen möglicherweise nicht immer vollständig erinnerlich war.

Auf zeitintensive Fragebögen zur Lebensqualität, wie sie in anderen Studien zum Einsatz kamen [48, 66, 84, 87], wurde hier verzichtet. Diese entsprachen nicht hinreichend der untersuchten Hypothese, und hätten womöglich die Motivation der Kinder und Eltern beeinträchtigt. Der erhobene Asthma-Control-Test lieferte eine für die aktuelle Fragestellung hinreichende Aussage über die Lebensqualität (s. Kapitel D.2.3).

In zukünftigen Studien könnte es sinnvoll sein, zusätzliche, gezielte Fragen zur Lebensqualität in die Fragebögen aufzunehmen. Des Weiteren sollten, soweit möglich, die Fragebögen unter Aufsicht oder im Rahmen eines Interviews ausgefüllt werden. So ließe sich vermeiden, dass unvollständige oder unklare Antworten gegeben werden. Auch die Teilnehmerate könnte gesteigert werden. Eine mögliche Umsetzung wäre beispielsweise die Durchführung von Telefoninterviews am Ende des Beobachtungszeitraumes.

### 2.3. *Asthma-Control-Test (ACT)*

Der ACT ist ein für Patienten ab 4 Jahren validierter Test zur Bestimmung der Krankheitskontrolle bei Asthma, der verschiedene Aspekte der Beeinträchtigung abfragt [51, 68, 69]. Auch die *Global Initiative for Asthma* nennt den ACT-Test als Maß für die Asthmakontrolle [16, 99]. In der EICAM-Studie wurde er als ergänzende, objektive Zielgröße verwendet, zusätzlich zur Erfassung der Arztbesuche. Die unterschiedliche Gesamtpunktzahl der Tests bis 11 Jahre bzw. ab 12 Jahren erschwert jedoch, trotz gleichbleibender Schwelle für „kontrolliertes Asthma“, die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Vor allem die Mittelwerte werden verzerrt. Aus diesem Grund wurden für die Statistik nur Datensätze berücksichtigt, die den ACT27 enthielten (20 von 24 auswertbaren Datensätzen).

Es gibt deutliche Unterschiede in der Schwelle, ab welcher messbaren Lungenbeeinträchtigung ein Patient die ersten Symptome wahrnimmt [16]. Daher ist es wichtig, auch subjektive Parameter wie die Beeinträchtigung im Alltag, nächtliches Erwachen oder Gebrauch des Notfallsprays abzufragen. Dies kann mithilfe des ACT erfolgen. Bei jüngeren Kindern müssen die Eltern in diese Befragung einbezogen werden,

da die Kinder noch ein eingeschränktes Erinnerungsvermögen haben [16], und zum Teil Hilfe beim Verständnis der Fragen brauchen [68].

In der Entwicklung des ACT25 für Kinder wurden solche Fragen ausgewählt, die eine möglichst hohe Korrelation mit der Einschätzung durch spezialisierte Ärzte, Lungenfunktionswerte, und Lebensqualität hatten [68]. Auch die Entwickler des ACT27 orientierten sich an diesen Werten, in Anlehnung an die Leitlinie des *National Heart, Lung and Blood Institute* [100].

Viele Studien betrachteten den Einfluss bestimmter Interventionen auf die Lebensqualität der Asthmapatienten [31, 46, 48, 67, 87, 88, 101]. Wie bereits im Kapitel D.2.2 erwähnt, wurde in der EICAM-Studie auf aufwändige Fragebögen zur Lebensqualität verzichtet. Stattdessen wurde durch den ACT ein indirekter Eindruck über die Lebensqualität gewonnen. *Wertz mit Kollegen* beschrieb den Zusammenhang zwischen Asthmakontrolle und Lebensqualität [67]. Demnach war eine geringere Asthmakontrolle mit erhöhtem Auftreten von Schlafstörungen, Depressionen und Beeinträchtigungen in Alltag und Beruf assoziiert. Insgesamt ergab sich eine erhebliche Belastung für die Patienten. Dies scheint rechtfertigend für die stellvertretende Erhebung des erheblich kürzeren ACT als Maß für die Lebensqualität.

Ein Problem bei der Erhebung des ACT war die mangelnde Mitarbeit der Teilnehmer. Nur etwa die Hälfte (66 von 113; 58%) gab nach Aufnahme einen ausgefüllten Bogen zurück. Wiederum nur die Hälfte der übersandten Antworten nach 6 Monaten enthielt einen ACT-Bogen (33 von 61; 54%). Woher die geringe Motivation für diesen wenig zeitintensiven Fragebogen stammte, blieb dabei offen. Die Patienten sollten in Zukunft besser zum Ausfüllen der ACT-Bögen nach Aufnahme in die Klinik motiviert werden. Beispielsweise könnte in nachfolgenden Gesprächen aktiv um den ausgefüllten Bogen gebeten werden.

#### 2.4. Lungenfunktionsuntersuchung

In der EICAM-Studie wurden die Werte FEV1, FVC und MEF25, jeweils in Prozent des Sollwertes, erhoben (s. auch Kapitel B.4). Es muss beachtet werden, dass Kinder oft auch bei klinisch hochgradigem Asthma noch Lungenfunktionswerte im Normbereich haben [1, 74, 102]. Dennoch besteht bei ihnen zweifelsfrei Behandlungsbedarf [74]. Um die Qualität der Untersuchung zu optimieren, wird in der Alpenklinik Santa Maria eine besonders

erfahrene Mitarbeiterin eingesetzt. Sie versteht es, auch den jungen Patienten die Abläufe so darzustellen und mit ihnen zu üben, dass sie ihr bestes Ergebnis erzielen können.

Der behandelnde Arzt muss bei jungen Kindern subjektiv entscheiden, ob sie in der Lage sind, bei der Untersuchung adäquat mitzuarbeiten und die nötigen Manöver korrekt auszuführen [103]. Kinder im Schulalter sind meist schon in der Lage einen Großteil der von der American Thoracic Society (ATS) und European Respiratory Society (ERS) [104] vorgeschlagenen Kriterien zur korrekten Durchführung einer LuFu bei Erwachsenen zu erfüllen [74, 105, 106]. Doch auch erfahrene Kinder erreichen selten alle Kriterien [106]. Die größten Abweichungen gibt es hier bei der Ausatemdauer, die laut ATS/ERS-Kriterien bei Kindern ab 10 Jahren mindestens 6 Sekunden betragen soll. Dies wird nur von etwa 15% der Kinder erreicht, wobei mit zunehmendem Alter das Kriterium häufiger erfüllt wird [105, 106].

Vor allem bei Vorschulkindern ist die Durchführung der LuFu aus verschiedenen Gründen erschwert. Unter anderem führen die anatomischen Gegebenheiten (u.a. größere Atemwege relativ zum Lungenvolumen, geringeres Gesamtvolumen und kürzere Ausatemzeit als bei Erwachsenen [73]) dazu, dass die Kriterien von den meisten jungen Patienten nicht vollständig erfüllt werden können [103, 107]. In einer Überarbeitung dieser Richtlinien im Jahr 2007 speziell für Kinder im Vorschulalter [73] wurden die Kriterien angepasst und sind seither besser in dieser Gruppe anwendbar. Etwa 74% der Kinder schaffen nach den neuen Kriterien reproduzierbare Testergebnisse [10, 11]. Doch auch wenn die LuFu-Kurven eines Kindes nicht den ATS/ERS-Kriterien entsprechen, sind sie hilfreich für die Interpretation [74, 106].

Bei obstruktiven Patienten kann es zu einer Reduktion der FVC kommen [70, 74]. Aufgrund kollabierender Lungenareale kann die FVC sogar niedriger sein als das inspiratorische und normal-expiratorische Volumen [74]. Da die FVC als Referenzvolumen zur Erhebung des MEF25 bzw. des FEF25-75 (s.u.) herangezogen wird, können diese durch eine veränderte FVC beeinflusst sein [70].

Die FEV1 ist der am besten validierte Parameter in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung des Asthmas [9]. Wie oben erwähnt ist seine Anwendbarkeit bei Kindern im Vorschulalter jedoch eingeschränkt, da diese aufgrund ihres geringen Gesamtvolumens häufig eine Expirationsdauer von unter einer Sekunde haben [73].

Der in der EICAM-Studie erhobene MEF25 stellt gezielt die kleinen Atemwege dar, die bei Asthma vorwiegend betroffen sind [7, 108, 109]. In der Recherche fand sich nur eine Studie, die diesen Wert bisher betrachtete [37]. Es zeigte sich dort eine Verbesserung des Wertes bei Kindern mit unkontrolliertem Asthma nach Rehabilitation im Hochgebirge. Viele andere Studien erhoben stattdessen den FEF25-75 (Forcierter expiratorischer Fluss zwischen 25% und 75% der forcierten Lungkapazität; u.a. [56, 76, 85, 108]). Dieser soll daher im folgenden Abschnitt zum Vergleich herangezogen werden. Beide Werte messen vorwiegend die peripheren Flüsse und repräsentieren somit die kleinen Atemwege [75, 85]. Der MEF25 stellt diese jedoch spezifischer dar [109]. Auf diese späteren, langsamen Lungenvolumina hat die maximale Inspiration kaum Einfluss, das macht die Messung weniger anfällig für mangelnde Mitarbeit [76].

In mehreren Studien wurde der FEF25-75 als guter Parameter für die Untersuchung des Asthmas bewertet [56, 76, 85, 108]. Sie deuten darauf hin, dass der FEF25-75 auch bei normaler FEV1 einen Hinweis auf klinisch relevante Obstruktionen liefert. Er korreliert stärker als die FEV1 mit der Anzahl der obstruktiven Ventilationsdefekte [108] und dem Vorhandensein keuchender Atemgeräusche [85]. Gleiches gilt für die Anzahl der Krankenhausaufenthalte, das Ansprechen auf Bronchodilatoren, den Medikamentenverbrauch, die Ausprägung der Hyperreagibilität und den Grad der Entzündung [76]. Dadurch können Rückschlüsse für eine Therapieanpassung gezogen werden. Ebenso ist er sensitiver als die FEV1: Die Werte sind oft deutlich niedriger, Patienten mit bereits reduziertem FEF25-75 weisen häufig eine normale FEV1 auf [76, 85]. Insgesamt erscheint der FEF25-75 geeigneter zur Beurteilung des Asthmas [56]. Trotz allem kann auf die Erhebung der FEV1 als wichtiger Bestandteil der Diagnostik bei Asthma nicht verzichtet werden [9].

### 2.5. Allergiediagnostik

Eine Hausstaubmilbenallergie lag bei 54% der Teilnehmer vor, 78% gaben sonstige Allergien an. Es gab keine einheitliche allergologische Diagnostik, viele Patienten wurden bereits von den niedergelassenen Kollegen untersucht. Dabei kamen sowohl Prick als auch RAST zum Einsatz. Bei Prick-Testungen kann nicht nachvollzogen werden, welche Reagenzien zum Einsatz kamen. Ebenfalls gab es kein einheitliches Spektrum der abgedeckten Sensibilisierungen.

Die Ergebnisse der Allergiediagnostik können sich je nach Verfahren unterscheiden. Ein positiver RAST muss nicht zwingend einen positiven Pricktest bedeuten und umgekehrt. Darüber hinaus korreliert ein ausgeprägtes Testergebnis nicht immer mit starker Symptomatik [81]. Viele Studien wählten als Grenze zur positiven Bewertung des RAST die CAP-Klasse 1 ( $>0,35$  kU/l) [29, 81, 110]. Um eine ausreichende klinische Relevanz der Sensibilisierung sicherzustellen, wurde in der EICAM-Studie erst eine Sensibilisierung ab CAP-Klasse 2 ( $>0,7$  kU/l) positiv gewertet. Auch andere Studien wählten diese Grenze für ihre Untersuchungen [20, 111].

Für bessere Vergleichbarkeit sollte in zukünftigen Arbeiten eine einheitliche allergologische Diagnostik durchgeführt werden.

### **3. Ergebnisse**

Viele Studien verwenden neben den Lungenfunktionswerten Faktoren wie Krankheitsaktivität, Schulfehltag und Fragebögen zu Selbstmanagement und Lebensqualität für die Erfassung des Rehabilitationserfolges (u.a. [34, 47, 48, 52, 86]). Um diese Werte denen der EICAM-Studie besser gegenüberstellen zu können, werden im folgenden Abschnitt die Faktoren Selbstmanagement und Fehltag den Ergebnissen für Arztbesuche und stationäre Behandlungen gegenübergestellt. Ebenso erfolgt der Vergleich von Ergebnissen zu Lebensqualität und Krankheitsaktivität mit denen zur ACT-Entwicklung.

Die Wirksamkeit einer Rehabilitation setzt sich zusammen aus den Effekten aller angewandten Methoden. Andere Studien zeigten die positive Wirkung der einzelnen Teilaspekte in isolierten Untersuchungen. Eine wichtige untersuchte Behandlungsmaßnahme ist die Schulung und Anleitung zum Selbstmanagement [46, 48, 57, 59, 64]. Ebenfalls vielfach positive Effekte wurden den Umweltfaktoren wie der Höhenlage [31, 43, 84, 90], aber auch der isolierten Allergenkenz [97] nachgewiesen.

#### *3.1. Kollektiv*

Es konnten 113 Patientinnen und Patienten der Alpenklinik Santa Maria im Alter von 1 bis 17 Jahren in die Studie aufgenommen werden. Aufgrund der schon vor der Rehabilitation relativ geringen Anzahl der Arztbesuche und stationären Aufenthalte, sowie den fast normwertigen Lungenfunktionswerten, wäre eine größere Teilnehmerzahl wünschenswert gewesen. Die Dauer der Rekrutierung wurde deutlich über das

ursprünglich geplante Maß verlängert, um ausreichend Teilnehmer zu akquirieren. Zusätzlich wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um die Aufmerksamkeit der Patienten auf die Studie zu richten und die Teilnahmebereitschaft zu erhöhen. Jeder Patient wurde in seinem Aufnahmegespräch auf das erhaltene Informationsschreiben angesprochen und um Teilnahme gebeten. Anschließend erfolgte ein erneuter Hinweis im Begrüßungsvortrag. Eine weitere Verlängerung der Rekrutierung war logistisch nicht möglich.

Die Alters- und Geschlechterverteilung innerhalb zwischen den untersuchten Untergruppen (mit und ohne HMA oder Passivrauchbelastung) zeigte keine großen Differenzen, sodass von einer ausreichenden Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann.

Die leichte Dominanz der männlichen Teilnehmer gegenüber den weiblichen entspricht der bekannten Geschlechterverteilung der Patienten mit Asthma [16]. Bei Jungen ist sowohl die Prävalenz des Asthmas höher, als auch das Alter des Erkrankungsbeginns niedriger [16]. Beides führt zu einem leicht in Richtung der männlichen Patienten verschobenen Gleichgewicht.

Die Prävalenz von Allergien liegt insgesamt bei deutschen Kindern bei etwa 40,2%, gegen Hausstaubmilben sind etwa 22,4% sensibilisiert [29]. In der EICAM-Studie wurde nicht nach der Ätiologie des Asthmas unterschieden, jedoch sind Allergien bei den meisten Kindern und Jugendlichen an der Entstehung beteiligt [16, 112]. Betrachtet man ausschließlich Patienten mit allergischem Asthma liegt der Anteil derer mit HMA deutlich höher, in einer Untersuchung von *Boulet und Kollegen* lag er bei 49,5% [113]. Dies deckt sich mit den in der EICAM-Studie beobachteten Verhältnissen (84% Allergien gesamt, 54% HMA).

### 3.2. Arztbesuche und stationäre Behandlungen

Nach Rehabilitation kam es zu einer stark signifikanten Reduktion der Arztbesuche. In der getrennten Betrachtung zeigte sich, dass in der Gruppe der Patienten mit HMA dieses Ergebnis deutlich stärker ausgeprägt war. In der Gesamtbetrachtung aller Teilnehmer war der Effekt jedoch, auch aufgrund der höheren Fallzahl, noch stärker ausgeprägt ( $p < 0,01$ ).

Die Ausgangswerte lagen in dieser Kategorie von 88% der Teilnehmer vor, jedoch teilte nur etwa ein Drittel (35%) dieser auch die Verlaufsdaten mit. Es muss außerdem bedacht werden, dass die Anzahl der Behandlungen eventuell nicht immer korrekt erinnert wurde.

Die durchschnittliche Anzahl der Krankenhausaufenthalte lag vor der Rehabilitation bei 0,1 im Zeitraum über 6 Monate. Dies korreliert mit einer durch *Simon und Kollegen* durchgeführten Analyse der Krankenhausaufenthalte von Kindern mit leichtem bis mittlerem Asthma, in der sich ein Durchschnitt von 0,25 innerhalb eines Jahres fand [76]. Auch der Anteil von 7% Teilnehmer mit vorherigen stationären Aufenthalten war trotz der geringen Gesamtzahl nahezu identisch zu einer durch *Petermann und Kollegen* durchgeführten Untersuchung [35].

Der Nachweis einer reduzierten Anzahl der Arztbesuche unterstützt die Ergebnisse bisheriger Studien zum Langzeiteffekt der stationären Rehabilitation. *Petermann und Kollegen* [35] untersuchten ebenfalls die Anzahl der Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte vor und nach Rehabilitation im Hochgebirge, mit einem Follow-up von 2 Jahren. Zusätzlich betrachteten sie die Anzahl der Schübe sowie Schulfehltage. Alle Werte zeigten sich nach der Rehabilitation reduziert. Eine weitere Studie wies reduzierte Schulfehltage und verbesserte Selbstmanagementfähigkeiten 12 Monate nach Rehabilitation nach [47].

Wichtige Komponenten der stationären Rehabilitation sind das Erlernen und Fördern des Selbstmanagements und die Schulung. *Pinnock und Kollegen* untersuchten die Wirksamkeit des unterstützten Selbstmanagements in einem großen Meta-Review, und konnten eine Reduktion der akuten und ungeplanten Arztbesuche sowie der Krankenhausaufenthalte darstellen [46]. Die Reduktion von Symptomen und Inanspruchnahme medizinischer Versorgung durch Selbstmanagement wurden ebenfalls in einem Review dargelegt [58]. Auch die Wirksamkeit der isolierten Schulung konnte gezeigt werden [48].

Um den Rückgang der stationären Aufenthalte signifikant darstellen zu können, sollten Studien mit höherer Fallzahl realisiert werden. Um die Teilnahmebereitschaft zu erhöhen, könnten spezifische Studien mit weniger Aufwand für die Patienten durchgeführt werden.

### 3.3. *ACT-Entwicklung*

Für die Teilnehmer mit HMA konnte eine positive Entwicklung der ACT-Werte statistisch dargestellt werden. Dabei war der Erfolg bei gemeinsamer Betrachtung auf die gesamte Gruppe übertragbar. 58% der Teilnehmer erreichten nach der Rehabilitation einen höheren Wert als zuvor.

Die durchschnittliche Verbesserung des ACT-Wertes lag bei 2,45 Punkten. In einer Studie wurde vorgeschlagen, dass im Durchschnitt eine Differenz von 3 Punkten im ACT mit einer bedeutenden klinischen Veränderung einhergeht. Je nach untersuchtem Effekt waren schon Differenzen von 1 Punkt relevant [101]. Eine Verbesserung von 3 oder mehr Punkten erreichten 10 von 24 Teilnehmern, eine entsprechende Verschlechterung lag bei 3 Teilnehmern vor. Dies unterstreicht den statistisch gezeigten positiven Effekt.

Die Ergebnisse der EICAM-Studie stützen bisherige Erkenntnisse, dass die subjektive Asthmaschwere durch eine stationäre Rehabilitation reduziert werden kann (u.a. [35, 87, 88, 114]). Einige Studien untersuchten nur den kurzzeitigen Erfolg isolierter Interventionen [31, 48]. Es konnte dort gezeigt werden, dass die Lebensqualität auch bei alleiniger Durchführung einer Schulung nach 3 Monaten deutlich höher lag als bei einer Kontrollgruppe [48]. Gleichfalls war sie in einer Studie mit zehnwöchigem Höhengaufenthalt auch 6 Wochen später noch signifikant gesteigert [31]. In einem Meta-Review wurde eine Verbesserung der Krankheitskontrolle und Lebensqualität durch Selbstmanagementprogramme über unterschiedliche Zeiträume festgestellt [46].

Die *DAVOS-Studie* [52] verglich u. a. die Lebensqualität und Krankheitsaktivität nach Rehabilitation. Es konnte, wie auch in der EICAM-Studie, für alle Teilnehmer ein positiver Langzeiteffekt der Rehabilitation nach 6 Monaten nachgewiesen werden. Eine ebenfalls in Davos durchgeführte Studie an erwachsenen Asthmapatienten zeigte sehr eindrücklich den positiven Effekt der Rehabilitation direkt bei Entlassung [114]. Die in der Studie untersuchten Patienten zeigten zu Beginn der Rehabilitation deutlich niedrigere ACT-Werte als die in der EICAM-Studie untersuchten Kinder: 62% wurden zu Beginn als „nicht kontrolliertes Asthma“ eingestuft, nach Abschluss der Rehabilitation waren 71,3% gut oder vollständig kontrolliert. Ein solch ausgeprägter Effekt ist bei Kindern kaum darzustellen, da bei Kindern meist schon ambulant eine deutlich bessere Kontrolle erreicht werden kann, sodass zu Beginn der Rehabilitation deutlich höhere Ausgangswerte zu verzeichnen sind (in der EICAM-Studie waren beispielsweise bereits zu Beginn 65% der Patienten als „kontrolliertes Asthma“ einzustufen).

Ähnlich der EICAM-Studie untersuchten *Bauer und Mitarbeiter* den Langzeiteffekt der stationären Rehabilitation im Hochgebirge bei Kindern und Jugendlichen [47]. Es wurde eine Kontrollgruppe eingesetzt, die ohne studienspezifische Veränderungen ambulant auf Meeresniveau weiterbehandelt wurde. Die Interventionsgruppe zeigte 12 Monate nach Rehabilitation eine signifikant bessere Lebensqualität. Auch Erwachsene wiesen in einer

anderen Studie 12 Monate nach einer Lungenrehabilitation deutlich bessere Werte in ACT und Lebensqualität auf als zuvor [87].

Eine konsequentere Erhebung der ACT-Werte ist in zukünftigen Studien wichtig, um weitere mögliche Effekte herausarbeiten zu können. Dazu müssen die Teilnehmer besser motiviert, und gegebenenfalls aktiv zur Mitarbeit aufgefordert werden.

#### 3.4. *Lungenfunktionswerte*

Es konnte keine Verbesserung der Lungenfunktionswerte gezeigt werden. Die Mittelwerte lagen nach Rehabilitation niedriger als zu Beginn, jedoch ohne statistische Aussagekraft.

Die LuFu war die einzige Messung, deren Ausgangswerte nicht von der Motivation zur Studienteilnahme abhingen. Sie wurde im Rahmen der Routineuntersuchung bei allen Patienten erhoben, die ein ausreichendes Alter und keine medizinischen Kontraindikationen aufwiesen. Die meisten Kinder erreichten schon zu Beginn sehr gute Messwerte, mit Mittelwerten um 100%. Es lagen also eine geringe Steigerungsmöglichkeit und ein daraus resultierender Deckeleffekt vor. Die zur Vermeidung des Deckeleffektes durchgeführte Berechnung mit ausschließlich reduzierten Ausgangswerten führte jedoch ebenfalls zu keiner Signifikanz. Die Zahl der Fälle war in dieser Berechnung deutlich reduziert, wodurch die Aussagekraft geschwächt wurde. Bei einigen Teilnehmern wurde während der Rehabilitation die Medikation reduziert oder teilweise abgesetzt. Auch dies kann zu der fehlenden Verbesserung beigetragen haben [56].

Der Vorteil der hohen Anzahl der Ausgangswerte wurde durch eine geringe Rückmelderate aufgehoben. Nur etwa ein Drittel der Antworten enthielt aktuelle Lungenfunktionswerte. Der geringe Anteil kann nur teilweise durch ein zu geringes Alter der jeweiligen Teilnehmer gerechtfertigt werden. Zusätzlich konnten in manchen Fällen nicht alle Lungenfunktionsdaten der zweiten Befragung ausgewertet werden, da in den betreuenden Praxen teils andere Werte erhoben wurden als in der Ausgangsuntersuchung. Insgesamt lagen damit nur etwa ein Fünftel der Werte im Verlauf vor, was den Nachweis signifikanter Unterschiede erschwerte. Des Weiteren gab es keinen genauen Zeitpunkt für die zweite LuFu. Weitere Ungenauigkeiten durch die Erhebung bei niedergelassenen Kollegen können durch die unterschiedlichen verwendeten Geräte entstanden sein.

Zudem konnte nicht sichergestellt werden, dass die gleichen Referenzwerte für die Berechnung der %-Soll-Werte herangezogen wurden, was zu Verzerrungen geführt haben kann. Die teilweise reduzierten Messwerte der Verlaufsuntersuchung lassen sich möglicherweise dadurch mitbegründen, dass die Mitarbeiter mancher ambulanten Praxen weniger Erfahrung mit den speziellen Herausforderungen der LuFu bei Kindern haben. So haben eventuell manche Kinder nicht ihre beste Leistung erbringen können. Um solche Differenzen in den Untersuchungsbedingungen zu vermeiden, führten *Bauer und Kollegen* Hausbesuche durch, bei denen sie 2 Wochen vor, und 12 Monate nach stationärer Rehabilitation Messungen unter identischen Bedingungen durchführen konnten [47]. Dies war in der EICAM-Studie nicht zu realisieren.

Die Lungenfunktionswerte waren in der EICAM-Studie im Verlauf durchschnittlich niedriger als zu Beginn der Rehabilitation. Auch andere Studien wiesen eine reduzierte FVC bei Höhengaufhalten nach, allerdings wurden maximal 4 Wochen nach Rückkehr betrachtet [84, 115, 116]. Es wird vermutet, dass dieser Effekt aufgrund eines erhöhten Lungenblutvolumens und eines interstitiellen Ödems entsteht [115, 116]. *Haschimoto und Kollegen* zeigten für alle drei Werte FEV1, FVC und FEF25-75 eine Reduktion mit zunehmender Höhe [117]. Allerdings beschrieben sie ebenso einen raschen Rückgang zu den Ausgangswerten nach dem Abstieg zum Ausgangspunkt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der EICAM-Studie konnten andere Studien eine Verbesserung der Lungenfunktionswerte nach stationärer Rehabilitation nachweisen [37, 47, 86]. *Eberlein und Kollegen* untersuchten dabei jedoch nur die FEV1 nach 3-4 Wochen Rehabilitation, diese war signifikant erhöht [86]. *Bauer und Kollegen* untersuchten den Langzeiteffekt der stationären Rehabilitation nach 12 Monaten [47]. Hierbei ergaben sich signifikant gesteigerte Werte der MEF50. Die Werte FEV1 und FVC ergaben aber auch hier keinen signifikanten Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe in hausärztlicher Betreuung. Die Arbeit von *Bersuch und Kollegen* ergab verbesserte Werte für MEF25, MEF75 und FEV1 zum Zeitpunkt der Entlassung, vor allem bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma [37].

Zusammenfassend konnte ein positiver Einfluss auf die Lungenfunktion in der EICAM-Studie nicht belegt werden. Gründe hierfür können einerseits die relativ geringe Anzahl und die Ungenauigkeiten der Verlaufsdaten sein, andererseits der recht lang gewählte Beobachtungszeitraum. Trotzdem wurde der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst (vgl. die reduzierten Arztbesuche und verbesserten ACT-Werte). Dies lässt vermuten, dass die

Lungenfunktionswerte nur begrenzte Aussagekraft im Hinblick auf den tatsächlichen Krankheitsverlauf haben, und umgekehrt.

Studien mit größerer Teilnehmerzahl und weniger Störfaktoren sind nötig, um den Effekt sicher zeigen oder widerlegen zu können. Hilfreich wäre ebenfalls die eigenhändige Untersuchung auch zum Endpunkt, wie sie in geförderten Studien verwirklicht werden kann (vgl. [47, 71]). Bei extern durchgeführten Untersuchungen sollte darauf geachtet werden, dass die gleichen Referenzwerte zum Einsatz kommen, oder die Absolutwerte sollten selbstständig umgerechnet werden. Eine Hilfestellung zum speziellen Umgang mit Kindern für das untersuchende Personal kann gegebenenfalls zu verbesserten Ergebnissen beitragen.

### 3.5. *Einfluss der Hausstaubmilbenallergie*

Die EICAM-Studie konnte als erste Studie nachweisen, dass junge Patienten mit HMA von einer stationären Rehabilitation im Hochgebirge bei Asthma langfristig besser profitieren als solche ohne HMA. Die Gruppe mit HMA wies bei getrennter Betrachtung deutlich niedrigere p-Werte auf (Arztbesuche und ACT), was sich auf die Gesamtheit übertragen ließ.

Die Information zu bestehenden Allergien lag für alle Teilnehmer vor. In den meisten Fällen wurden die Antworten auf dem Fragebogen herangezogen, Falschaussagen können somit nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit unklarem Status wurde während des Aufenthaltes eine allergologische Diagnostik durchgeführt.

Die aktuelle Datenlage bezüglich der Bedeutung einer Sensibilisierung gegen HM ist widersprüchlich. Es gibt Studien, die einen Einfluss der Sensibilisierung auf die Entstehung und den Schweregrad von Asthma darstellen [18, 110]. Jedoch zeigen sie keine Beeinflussung des klinischen Zustands durch Exposition. Auch eine Doppelblindstudie zur Hyposensibilisierung ergab zwar eine reduzierte allergische Reaktion der Interventionsgruppe, aber keinen messbaren klinischen Vorteil gegenüber der Kontrollgruppe [118]. Andererseits haben weitere Untersuchungen eine Reduktion der Entzündungswerte und eine Verbesserung der Lungenfunktion und Lebensqualität durch spezifische Allergenkarrenz ergeben [31, 90].

Nur wenige andere Studien untersuchten bisher den Einfluss einer HMA auf den Erfolg der stationären Rehabilitation im Hochgebirge [19, 34-37]. Die vorliegenden Studien zu

dieser Frage beobachteten meist lediglich den Zeitraum bis zur Entlassung [19, 34, 36] und wurden ebenfalls vorwiegend in der Alpenklinik Santa Maria durchgeführt [19, 35, 36]. In den genannten Studien profitierten beide Gruppen gleichermaßen von der Rehabilitation. Auch in einem Review über Höheng Aufenthalte bei Asthma konnte kein Vorteil für Patienten mit HMA herausgearbeitet werden [93]. Klinische Parameter wie Entzündungsaktivität [19], Allergiewerte [34] und FEV1 [35] zeigten in einzelnen Studien einen stärkeren Effekt in der Gruppe mit HMA. Dies konnte jedoch nicht auf die Krankheitskontrolle verallgemeinert werden. Dahingegen ist der gesteigerte ACT-Wert in der EICAM-Studie direkt ein valides Maß für die verbesserte Krankheitskontrolle bei Asthma [51, 68, 69].

### 3.6. *Einfluss der Passivrauchbelastung*

Erstmals konnte gezeigt werden, dass die vorherige Passivrauchbelastung Einfluss auf die Entwicklung der ACT-Werte nach Rehabilitation hat. Auch die Anzahl der Arztbesuche ging im Durchschnitt stärker zurück.

Rauchen und Passivrauchbelastung beeinflussen den Verlauf des Asthmas negativ [1, 3, 41]. Auch bei gesunden Kindern führen sie zu einer eingeschränkten Lungenfunktion und bronchialer Hyperreagibilität [40]. Schon vor der Geburt wird durch rauchende Mütter die Wahrscheinlichkeit für das Ungeborene, später an einer chronischen Lungenerkrankung zu leiden, deutlich erhöht [1, 23, 41, 42]. Des Weiteren neigen gerade Jugendliche mit chronischen Erkrankungen häufiger zu riskantem Verhalten und selbstständigem Rauchen als ihre gesunden Gleichaltrigen [16]. Es ist also unabhängig von den hier dargestellten Ergebnissen besonders in Familien mit Fällen von Asthma darauf zu achten, eigenes und passives Rauchen zu vermeiden [9, 16]. Der behandelnde Arzt sollte gegebenenfalls aktiv Hilfen zur Entwöhnung anbieten [9, 16].

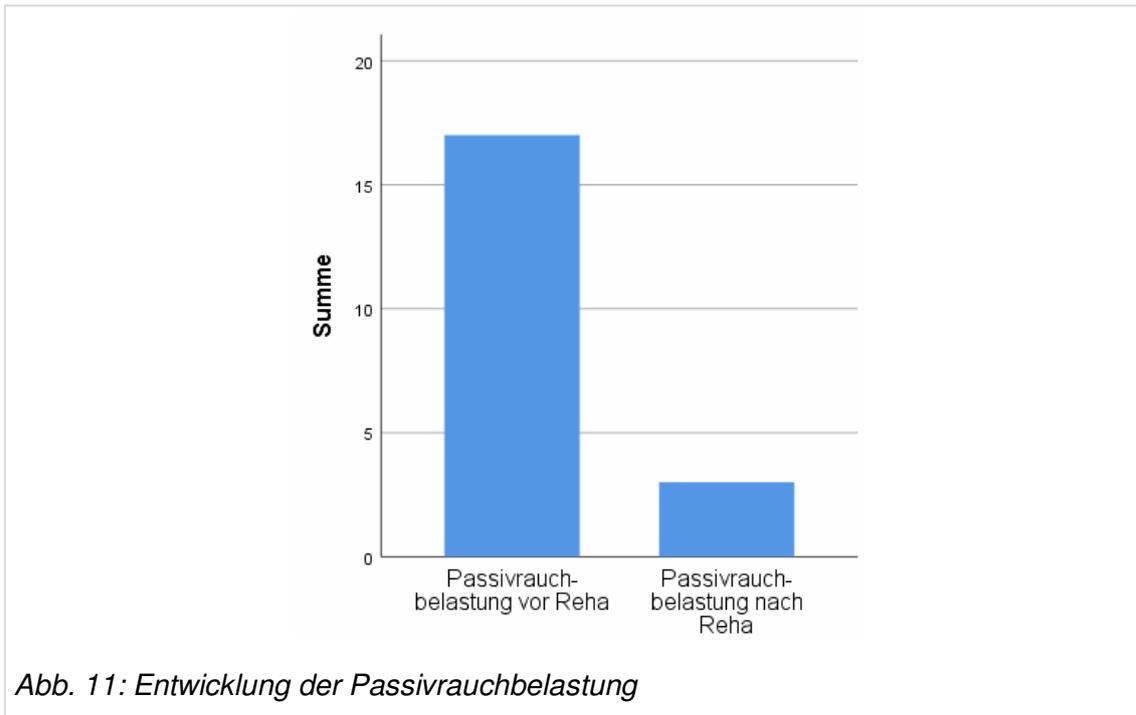
Die Informationen zur Passivrauchbelastung wurden per Fragebogen erhoben. Da Eltern ungerne angeben, dass sie rauchen, muss mit Falschaussagen gerechnet werden [119]. Es erfolgte daher ein Vergleich mit aktuellen Daten zur Prävalenz des Rauchens in Deutschland. Die Passivrauchbelastung bei Kindern wird vor allem durch das Rauchen der Eltern verursacht [40]. Das Robert Koch-Institut ermittelte in den Jahren 2008-2011 bzw. 2012/13 einen Anteil an Rauchern in der erwachsenen Bevölkerung von 29,7% bzw. 28% [38, 39]. Die Werte korrelieren mit dem in der EICAM-Studie ermittelten Anteil von 30% Kindern mit Passivrauchbelastung.

Trotzdem muss davon ausgegangen werden, dass die Angaben zur Passivrauchbelastung ungenau waren. Durch den negativen Einfluss des Rauchens auf den Gesundheitszustand asthmatischer Kinder muss damit gerechnet werden, dass Kinder rauchender Eltern eher eine Rehabilitation benötigen als andere. Somit kann der Anteil rauchender Eltern hier höher liegen als in der Gesamtgesellschaft. Einige Eltern empfanden ihr Rauchen nicht als Passivrauchbelastung für das Kind, sofern es ausschließlich im Freien oder auf dem Balkon stattfand. Dies kann dazu geführt haben, dass der ermittelte Anteil nach unten verzerrt wurde. Ebenfalls kann es in einigen Fällen die Ursache dafür sein, dass Teilnehmer im zweiten Fragebogen ihre anfänglich ermittelte Passivrauchbelastung nicht angaben. Die Antwortmöglichkeit „auf dem Balkon/im Freien“ sollte in zukünftigen Fragebögen angeboten werden, um solchen Missverständnissen vorzubeugen.

Für die Berechnung des Effektes wurde nur die vorherige Passivrauchbelastung herangezogen. Diese Werte waren aufgrund des Abgleichs mit den Aufnahmeuntersuchungen genauer als die Verlaufsdaten. Das Ergebnis erhielt somit den höchstmöglichen Grad der Zuverlässigkeit.

In einer Studie zur Passivrauchbelastung chronisch lungenkranker Kinder wurde in Fragebögen eine Belastung von 53% ermittelt [40]. Bei einer anschließenden Validierung mithilfe stichprobenartiger Haaranalysen ergab sich eine mangelhafte Korrelation zwischen gemessenen Werten und subjektiven Angaben der Teilnehmer. Es ist also schwer, eine Passivrauchbelastung zu ermitteln, und somit auch die Veränderungen des Rauchverhaltens abzuschätzen.

Die große Differenz zwischen der Passivrauchbelastung zu den Zeitpunkten t1 und t2 (Abb. 11), muss aufgrund der oben genannten Unstimmigkeiten kritisch betrachtet werden. Eltern, die ihr Kind in der Rehabilitation begleiteten, lernten, wie schädlich eine Passivrauchbelastung für ihr Kind ist. Dies mag dazu beigetragen haben, dass zu t2 weniger Fälle von Passivrauchbelastung angegeben wurden. Es bleibt zu hoffen, dass die jungen Patienten tatsächlich dauerhaft eine reduzierte Passivrauchbelastung erfahren.



### 3.7. Einfluss anderer Faktoren und Compliance

Für persönliche Faktoren (Alter, Geschlecht, Schulform), sonstige Allergien und Compliance konnte statistisch kein Einfluss dargestellt werden.

Bei der Befragung zur Medikamenteneinnahme wurde zwischen 4 „Compliancegraden“ unterschieden, je nachdem, ob die Vorgaben eher eingehalten wurden (1 und 2) oder nicht (3 und 4; vgl. Anhang G.3). Insgesamt wählten 94% der Teilnehmer zu t2 eine der beiden positiven Antworten. Bei der Berechnung des Einflusses auf die Arztbesuche wurden die Antwortkategorien dichotomisiert. Verglichen wurde dabei die Gruppe der Teilnehmer mit Antwort 1 („stimmt vollkommen“), der 71% angehörten, mit der Gruppe der Antworten 2 bis 4. Der fehlende Nachweis einer Differenz kann folglich dadurch mitbegründet sein, dass auch in der Kontrollgruppe ein Großteil der Teilnehmer die Medikation mit ausreichender Genauigkeit einnahm (Gruppe mit Antwort 2).

Es wurde ebenfalls untersucht, ob Alter und Ausbildungsgrad den Verlauf beeinflussen. *Zhao und Kollegen* fanden heraus, dass Patienten mit höherem Bildungsniveau langfristig eine bessere Asthmakontrolle erreichen können [120]. Ein solcher Unterschied konnte in der EICAM-Studie nicht dargestellt werden. Die Rehabilitation ist nach den vorliegenden Daten für Kinder und Jugendliche aller Altersgruppen und aller Schulformen gleichermaßen effektiv.

#### **4. Ausblick**

In der EICAM-Studie konnte erstmals der Zusammenhang zwischen einer HMA und dem Erfolg der Rehabilitation im Hochgebirgsklima gezeigt werden. Er kann dafür angewandt werden, die Kapazitäten der unterschiedlichen Kliniken optimal auszunutzen. Patienten mit HMA sollten demnach bevorzugt in Kliniken behandelt werden, die ein Hochgebirgsklima aufweisen. Kinder ohne HMA könnten dadurch beispielsweise eher in eine heimatnahe Rehabilitationsklinik aufgenommen werden. Liegt eine Passivrauchbelastung vor, sollten die jungen Patienten, und nicht zuletzt deren Eltern, durch ihren Arzt eine besondere Aufmerksamkeit erfahren. Es scheint sinnvoll, in diesen Fällen eine Rehabilitation großzügiger zu empfehlen als bei anderen Kindern. Alter, Geschlecht und Bildung hatten keinen Einfluss auf den Rehabilitationserfolg. Zweifelsohne profitieren die Patienten und ihre Familien von der Rehabilitation zusätzlich vielfältig in Bereichen, die von den verwendeten Zielgrößen nur teilweise erfasst werden konnten. Vor allem im psychosozialen Bereich ist durch den intensiven Kontakt zu anderen Betroffenen und die individuelle, spezialisierte Betreuung von einem wesentlichen Zugewinn auszugehen. Die Behandlung muss grundsätzlich allen Patienten zugänglich gemacht werden, bei denen ambulant keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht werden kann.

## E. ZUSAMMENFASSUNG

Kinder und Jugendliche mit Asthma sind auf eine optimale Krankheitskontrolle angewiesen, da es sonst zu gesundheitlichen Folgeschäden und erheblichen sozialen und schulischen Beeinträchtigungen kommen kann. Auch der ökonomische Gesichtspunkt ist nicht zu vernachlässigen. Die stationäre Rehabilitation ist dabei eine sehr intensive Methode der Therapie, die langfristige Erfolge erzielt. Ziel der EICAM-Studie war es, diese Wirksamkeit in Bezug auf das alltägliche Leben der Patienten darzustellen, und den zusätzlichen Standortvorteil im Hochgebirge für Patienten mit HMA zu untersuchen. Von 113 Patienten der Alpenklinik Santa Maria wurden die in den 6 Monaten vor und nach Rehabilitation erfolgten akuten Arztvorstellungen und stationären Aufenthalte erfragt. Zusätzlich wurden Lungenfunktions- und ACT-Werte bei Aufnahme und am Ende des Beobachtungszeitraums erfasst. Es folgte ein Vergleich der persönlichen Daten, Allergien, Passivrauchbelastung und Compliance. Die Anzahl der Arztbesuche ging für die Gesamtheit der Teilnehmer stark zurück, von durchschnittlich 1,52 auf 0,63 ( $p < 0,01$ ). Auch die ACT-Werte zeigten eine deutliche Verbesserung (20,62 auf 22,30 Punkte;  $p < 0,05$ ). Erstmals konnte für Patienten mit HMA ein verstärkter Effekt nachgewiesen werden: bei getrennter Betrachtung der Gruppen mit und ohne HMA, konnte nur für die Gruppe mit HMA die signifikante Reduktion der Arztbesuche und eine deutliche ACT-Verbesserung nachgewiesen werden. Patienten mit vorheriger Passivrauchbelastung konnten ebenfalls einen größeren Erfolg erzielen als solche ohne ( $p < 0,05$ ). Die EICAM-Studie konnte zeigen, dass Kinder und Jugendliche aller Altersgruppen von einer stationären Rehabilitation langfristig profitieren. Patienten mit HMA ziehen dabei einen besonders großen Nutzen aus einer Allergenkenz im Hochgebirge. Dies sollte in Zukunft bei der Auswahl einer geeigneten Rehabilitationsklinik berücksichtigt werden.

## F. LITERATURVERZEICHNIS

1. Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie et al. *Leitlinie zum Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2007. **155**(10): p. 957-967.
2. Asher, M. I. 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*. The Lancet, 2006. **368**(9537): p. 733-743.
3. Wechsler, M. E. *Getting Control of Uncontrolled Asthma*. The American Journal of Medicine, 2014. **127**(11): p. 1049-1059.
4. Schramm, B. et al. *Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study*. European Respiratory Journal, 2003. **21**(1): p. 116-22.
5. Bateman, E. D. et al. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*. European Respiratory Journal, 2008. **31**(1): p. 143-78.
6. Gießler-Fichtner, O. A., Bauer, C. P.: *Asthma bronchiale*, in *Jugendmedizin*, Stier, B. und Weissenrieder, N. (Hrsg.). 2006, Springer: Heidelberg. S. 147-154.
7. Hamid, Q. et al. *Inflammation of small airways in asthma*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1997. **100**(1): p. 44-51.
8. Haley, K. J. et al. *Inflammatory cell distribution within and along asthmatic airways*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998. **158**(2): p. 565-572.
9. Buhl, R. et al. *Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma*. Pneumologie, 2006. **60**: p. 139-183.
10. Christmann, M. et al. *Reproduzierbarkeit der FEV1 bei Kindern von 4 bis 6 Jahren mit intermittierendem Asthma bronchiale im beschwerdefreien sowie im Beschwerdeintervall*. Pneumologie, 2010. **64**(12): p. 745-751.
11. Loeb, J. S. et al. *Acceptability and repeatability of spirometry in children using updated ATS/ERS criteria*. Pediatric Pulmonology, 2008. **43**(10): p. 1020-1024.
12. Nève, V. et al. *Spirometry in 3–5-year-old children with asthma*. Pediatric Pulmonology, 2006. **41**(8): p. 735-743.
13. Nystad, W. et al. *Feasibility of measuring lung function in preschool children*. Thorax, 2002. **57**(12): p. 1021-1027.
14. Rosenecker, J., Kabesch, M.: *Atemwege und Lunge: Husten*, in *Pädiatrische Differenzialdiagnostik*, Rosenecker, J. (Hrsg.). 2014, Springer: Berlin Heidelberg. S. 59-62.
15. Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI). *WAO/EAACI Allergie und Definitionen*. Abrufbar über: [http://www.eaaci.org/attachments/304\\_German.pdf](http://www.eaaci.org/attachments/304_German.pdf). [Zugriff: 02.05.2016]
16. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020. Abrufbar über: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). [Zugriff: 02.11.2020]
17. Johansson, S. G. O. et al. *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2004. **113**(5): p. 832-836.
18. Kuehr, J. et al. *Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1995. **95**(3): p. 655-62.

19. Petermann, F. et al. *Effects of allergen avoidance at high altitude on children with asthma or atopic dermatitis*. *Pediatric Asthma, Allergy & Immunology*, 2004. **17**(1): p. 15-24.
20. Lau, S. et al. *Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study*. *The Lancet*, 2000. **356**(9239): p. 1392-1397.
21. Lau, S. et al. *Allergy and atopy from infancy to adulthood: messages from the German birth cohort MAS*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2019. **122**(1): p. 25-32.
22. Lau, S. *Allergenexposition und Asthmaentstehung*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2001. **149**(2): p. 106-111.
23. von Mutius, E. *Epidemiologie des Asthma bronchiale*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2001. **149**(2): p. 86-93.
24. Peat, J. K. et al. *House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996. **153**(1): p. 141-146.
25. Halken, S. et al. *Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003. **111**(1): p. 169-176.
26. Götzsche, P. C., Johansen, H. K. *House dust mite control measures for asthma*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008(2).
27. Arlian, L. G., Morgan, M. S., Neal, J. S. *Dust mite allergens: Ecology and distribution*. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2002. **2**(5): p. 401-411.
28. Franz, J.-T., Röseler, S.: *Lexikon der Allergene und Kreuzallergien - Inhalationsallergene*, in *Praktische Allergologie*, Heppt, W.J. und Bachert, C. (Hrsg.). 2011, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. S. 359-400.
29. Schmitz, R. et al. *Patterns of Sensitization to Inhalant and Food Allergens - Findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents*. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2013. **162**(3): p. 263-270.
30. Piacentini, G. L. et al. *Allergen avoidance is associated with a fall in exhaled nitric oxide in asthmatic children*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999. **104**(6): p. 1323-1324.
31. Grootendorst, D. C. et al. *Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2001. **31**(3): p. 400-408.
32. Rijssenbeek-Nouwens, L. H., Bel, E. H. *High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma?* *Clinical & Experimental Allergy*, 2011. **41**(6): p. 775-782.
33. Massimo, T. et al. *Does climate therapy at moderate altitudes improve pulmonary function in asthma patients? A systematic review*. *Sleep Breath*, 2014. **18**(1): p. 195-206.
34. Rijssenbeek-Nouwens, L. H. et al. *High-altitude treatment in atopic and nonatopic patients with severe asthma*. *European Respiratory Journal*, 2012. **40**(6): p. 1374-1380.
35. Petermann, F. et al. *Rehabilitationserfolge bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma und Neurodermitis*. *Allergologie*, 2000. **23**(10): p. 492-502.
36. Huss-Marp, J. et al. *Reduced exhaled nitric oxide values in children with asthma after inpatient rehabilitation at high altitude*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007. **120**(2): p. 471-472.

37. Bersuch, E. et al. *Lung function improvement and airways inflammation reduction in asthmatic children after a rehabilitation program at moderate altitude*. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2017. **28**(8): p. 768-775.
38. Lampert, T., Lippe, E. v. d., Müters, S.: *Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland*. 2013, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
39. Robert Koch-Institut (Hrsg.): *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«*. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. 2014.
40. Rosenecker, J., Denk, D., Reinhardt, D. *Passivrauchexposition bei Kindern mit chronischer Lungenkrankheit am Beispiel des Asthma bronchiale und der Mukoviszidose*. *Kinder- und Jugendmedizin*, 2004. **4**(5): p. 177-182.
41. Taylor, B., Wadsworth, J. *Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life*. *Archives of Disease in Childhood*, 1987. **62**(8): p. 786-91.
42. Brown, R. W. et al. *Effect of maternal smoking during pregnancy on passive respiratory mechanics in early infancy*. *Pediatric Pulmonology*, 1995. **19**(1): p. 23-8.
43. Allbutt, C. *ON DAVOS AS A HEALTH RESORT*. *The Lancet*, 1877. **110**(2826): p. 614-616.
44. Allbutt, C. *THE PAST WINTER IN DAVOS*. *The Lancet*, 1879. **114**(2917): p. 118-119.
45. Turban, K., Spengler, L.: *Resultate der Asthmabehandlung im Hochgebirge*. 1906: HR Sauerländer & Company.
46. Pinnock, H. et al. *Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective*. *BMC medicine*, 2017. **15**(1): p. 64.
47. Bauer, C. P. et al. *Langzeiteffekt der stationären Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem und schwerem Asthma bronchiale*. *Pneumologie*, 2002. **56**(08): p. 478-485.
48. Shah, S. et al. *Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial*. *British Medical Journal*, 2001. **322**(7286): p. 583.
49. Alpenklinik Santa Maria. *Gesamtkonzept der Alpenklinik Santa Maria*. 2014. Abrufbar über: [http://www.santa-maria.de/media/files/download/2014-05/Gesamtkonzept\\_der\\_Alpenklinik\\_Santa\\_Maria-1028.pdf](http://www.santa-maria.de/media/files/download/2014-05/Gesamtkonzept_der_Alpenklinik_Santa_Maria-1028.pdf). [Zugriff: 12.04.2016]
50. Lommatzsch, M., Virchow, J. C. *Severe asthma: definition, diagnosis and treatment*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2014. **111**(50): p. 847-55.
51. Nathan, R. A. et al. *Development of the asthma control test*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004. **113**(1): p. 59-65.
52. Fieten, K. B. et al. *Effectiveness of alpine climate treatment for children with difficult to treat atopic dermatitis: Results of a pragmatic randomized controlled trial (DAVOS trial)*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2018. **48**(2): p. 186-195.
53. Hartmann, C., Schnee, A. *Konzept Asthma bronchiale und allergische Rhinokonjunktivitis der Alpenklinik Santa Maria*. 2014. Abrufbar über: [http://www.santa-maria.de/media/files/download/2014-05/Konzept\\_Asthma\\_bronchiale-1029.pdf](http://www.santa-maria.de/media/files/download/2014-05/Konzept_Asthma_bronchiale-1029.pdf). [Zugriff: 10.04.2016]
54. Thormann, A.: *Hausstaubmilbenvorkommen auf der Nordseeinsel Borkum und am Oberjoch/Allgäu in Hinblick auf die Rehabilitation von Hausstaubmilbenallergikern*. 1993.

55. Schuh, A., Nowak, D. *Klimatherapie im Hochgebirge und im Meeresklima*. Deutsche medizinische Wochenschrift, 2011. **136**(04): p. 135-139.
56. Schultze-Werninghaus, G. *Asthmatherapie im Hochgebirgsklima*. Pneumologie, 2008. **62**(03): p. 170-176.
57. Guevara, J. P. et al. *Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis*. British Medical Journal, 2003. **326**(7402): p. 1308-1309.
58. Denford, S. et al. *Effective behavior change techniques in asthma self-care interventions: systematic review and meta-regression*. Health Psychology, 2014. **33**(7): p. 577-87.
59. Gibson, P. G. et al. *Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma*. The Cochrane Library, 2002.
60. Rangachari, P. et al. *Measurement of key constructs in a holistic framework for assessing self-management effectiveness of pediatric asthma*. International journal of environmental research and public health, 2019. **16**(17): p. 3060.
61. Gardner, A. et al. *National standards for asthma self-management education*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2015. **114**(3): p. 178-186. e1.
62. Pinnock, H., Thomas, M. *Does self-management prevent severe exacerbations?* Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2015. **21**(1): p. 95-102.
63. Boyd, M. et al. *Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance*. The Cochrane Library, 2009.
64. Gibson, P. G. et al. *Limited (information only) patient education programs for adults with asthma*. The Cochrane Library, 2002.
65. Ahmad, A., Sorensen, K. *Enabling and hindering factors influencing adherence to asthma treatment among adolescents: A systematic literature review*. Journal of Asthma, 2016. **53**(8): p. 862-878.
66. Fieten, K. B. et al. *Comparing high altitude treatment with current best care in Dutch children with moderate to severe atopic dermatitis (and asthma): study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (DAVOS trial)*. Trials, 2014. **15**(1): p. 94.
67. Wertz, D. A. et al. *Impact of asthma control on sleep, attendance at work, normal activities, and disease burden*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2010. **105**(2): p. 118-123.
68. Liu, A. H. et al. *Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007. **119**(4): p. 817-825.
69. Schatz, M. et al. *Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2006. **117**(3): p. 549-556.
70. Fuchs, S. et al.: *Lungenfunktionsdiagnostik*, in *Pädiatrische Pneumologie*, von Mutius, E. et al. (Hrsg.). 2013, Springer: Berlin, Heidelberg. S. 127-192.
71. Weiss, S. T. et al. *Effects of asthma on pulmonary function in children*. American Review of Respiratory Disease, 1992. **145**: p. 58-64.
72. Samee, S. et al. *Imaging the lungs in asthmatic patients by using hyperpolarized helium-3 magnetic resonance: assessment of response to methacholine and exercise challenge*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003. **111**(6): p. 1205-1211.
73. Beydon, N. et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2007. **175**(12): p. 1304-1345.

74. Criée, C. P. et al. *Leitlinie zur Spirometrie*. *Pneumologie*, 2015. **69**(03): p. 147-164.
75. Hien, P.: *Lungenfunktionsprüfungen*, in *Praktische Pneumologie*, Hien, P. (Hrsg.). 2012, Springer: Berlin, Heidelberg. S. 17-32.
76. Simon, M. R. et al. *Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV 1/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV 1 values*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010. **126**(3): p. 527-534. e8.
77. Ott, H., Kopp, V. M., Lange, L.: *Allergologische Diagnostik*, in *Kinderallergologie in Klinik und Praxis*, Ott, H., Kopp, V.M. und Lange, L. (Hrsg.). 2014, Springer: Berlin, Heidelberg. S. 63-101.
78. Ruëff, F. et al. *Leitlinie: Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen*. *Allergo Journal*, 2010. **19**: p. 402-15.
79. Renz, H. et al. *Leitlinie: In-vitro-Allergiediagnostik*. *Allergo Journal*, 2010. **19**: p. 110-28.
80. Wide, L., Bennich, H., Johansson, S. G. O. *DIAGNOSIS OF ALLERGY BY AN IN-VITRO TEST FOR ALLERGEN ANTIBODIES*. *The Lancet*, 1967. **290**(7526): p. 1105-1107.
81. Kleine-Tebbe, J., Jakob, T.: *Molekulare Allergiediagnostik*. 2015, Berlin ; Heidelberg: Springer. 1 Online-Ressource (XVII, 392 S.) .
82. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Points to Consider on Multiplicity Issues in Clinical Trials*. 2002. Abrufbar über: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-multiplicity-issues-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf). [Zugriff: 16.11.2020]
83. Victor, A. et al. *Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen - Teil 10 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2010. **107**(4): p. 50-56.
84. Eberlein, B. et al. *Influence of alpine mountain climate of Bavaria on patients with atopic diseases: studies at the Environmental Research Station Schneefernerhaus (UFS-Zugspitze)–a pilot study*. *Clinical and Translational Allergy*, 2014. **4**(17).
85. Valletta, E. A. et al. *FEF25–75 as a marker of airway obstruction in asthmatic children during reduced mite exposure at high altitude*. *Journal of Asthma*, 1997. **34**(2): p. 127-131.
86. Eberlein, B. et al. *Benefits of alpine mountain climate of Bavaria in patients with allergic diseases and chronic obstructive pulmonary disease: results from the AURA study*. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2009. **19**(2): p. 159-161.
87. Lingner, H. et al. *Asthma control and health-related quality of life one year after inpatient pulmonary rehabilitation: the ProKAR Study*. *Journal of Asthma*, 2015. **52**(6): p. 614-21.
88. Verkleij, M. et al. *Multidisciplinary treatment in children with problematic severe asthma: A prospective evaluation*. *Pediatric Pulmonology*, 2017. **52**(5): p. 588-597.
89. Boner, A. L. et al. *Influence of allergen avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma*. *Clinical & Experimental Allergy*, 1993. **23**(12): p. 1021-1026.
90. Simon, H. U. et al. *High altitude climate therapy reduces peripheral blood T lymphocyte activation, eosinophilia, and bronchial obstruction in children with house-dust mite allergic asthma*. *Pediatric Pulmonology*, 1994. **17**(5): p. 304-311.

91. van Velzen, E. et al. *Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma*. Thorax, 1996. **51**(6): p. 582-584.
92. Piacentini, G. L. et al. *Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1996. **97**(5): p. 1079-84.
93. Schultze-Werninghaus, G. *Should asthma management include sojourns at high altitude?* Chemical Immunology and Allergy, 2006. **91**: p. 16-29.
94. Boner, A. L. et al. *Pulmonary function and bronchial hyperreactivity in asthmatic children with house dust mite allergy during prolonged stay in the Italian Alps (Misurina, 1756 m)*. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 1985. **54**(1): p. 42-45.
95. Bayer-Oglesby, L. et al. *Decline of ambient air pollution levels and improved respiratory health in Swiss children*. Environmental Health Perspectives, 2005. **113**(11): p. 1632.
96. Storm van Leeuwen, W. *Asthma and tuberculosis in relation to "climate allergens."* British Medical Journal, 1927. **2**(3477): p. 344.
97. Platts-Mills, T. A. E. et al. *Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance*. The Lancet, 1982. **320**(8300): p. 675-678.
98. Kiechl-Kohlendorfer, U. et al. *Living at high altitude and risk of hospitalisation for atopic asthma in children: results from a large prospective birth-cohort study*. Archives of Disease in Childhood, 2007. **92**(4): p. 339-42.
99. Reddel, H. K. et al. *A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control*. European Respiratory Journal, 2015. **46**(3): p. 622-39.
100. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. *Guidelines for the diagnosis and management of asthma: update on selected topics 2002*. National Institutes of Health publication 02-5075, 2002.
101. Schatz, M. et al. *The minimally important difference of the Asthma Control Test*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009. **124**(4): p. 719-723.e1.
102. Bacharier, L. B. et al. *Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004. **170**(4): p. 426-432.
103. Kanengiser, S., Dozor, A. J. *Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years*. Pediatric Pulmonology, 1994. **18**(3): p. 144-149.
104. Miller, M. R. et al. *Standardisation of spirometry*. European Respiratory Journal, 2005. **26**(2): p. 319-338.
105. Enright, P. L. et al. *Quality of Spirometry Test Performance in Children and Adolescents: Experience in a Large Field Study*. CHEST Journal, 2000. **118**(3): p. 665-671.
106. Arets, H. G. M., Brackel, H. J. L., van der Ent, C. K. *Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry?* European Respiratory Journal, 2001. **18**(4): p. 655-660.
107. Aurora, P. et al. *Quality Control for Spirometry in Preschool Children with and without Lung Disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004. **169**(10): p. 1152-1159.
108. de Lange, E. E. et al. *Evaluation of asthma with hyperpolarized helium-3 MRI: correlation with clinical severity and spirometry*. CHEST Journal, 2006. **130**(4): p. 1055-1062.
109. Verbanck, S. et al. *Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004. **170**(4): p. 414-419.

110. Wang, J. et al. *Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009. **39**(9): p. 1381-1389.
111. Luczynska, C. et al. *A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2003. **33**(12): p. 1648-1653.
112. Petermann, F., Schauerte, G.: *Asthma bronchiale*, in *Chronische Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter*, Lohaus, A. und Heinrichs, N. (Hrsg.). 2013, Beltz Verlag: Weinheim, Basel. S. 45-57.
113. Boulet, L. P. et al. *Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma*. *Clinical & Experimental Allergy*, 1997. **27**(1): p. 52-59.
114. Kraus, L. T. *Effekte eines Rehabilitationsaufenthaltes in der Hochgebirgsklinik Davos auf 1560 m auf Patienten mit Asthma bronchiale und Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD)*. Bonn: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität; 2019.
115. Ziaee, V., Alizadeh, R., Movafegh, A. *Pulmonary function parameters changes at different altitudes in healthy athletes*. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 2008. **7**(2): p. 79-84.
116. Pollard, A. J. et al. *Effect of altitude on spirometric parameters and the performance of peak flow meters*. *Thorax*, 1996. **51**(2): p. 175-178.
117. Hashimoto, F., McWilliams, B., Qualls, C. *Pulmonary ventilatory function decreases in proportion to increasing altitude*. *Wilderness & Environmental Medicine*, 1997. **8**(4): p. 214-217.
118. Peroni, D. G. et al. *Double-blind trial of house-dust mite immunotherapy in asthmatic children resident at high altitude*. *Allergy*, 1995. **50**(11): p. 925-930.
119. Rosenecker, J.: *Die Untersuchung des Kindes: Lunge und Atmung*, in *Pädiatrische Anamnese, Untersuchung, Diagnose*, Rosenecker, J. und Schmidt, H. (Hrsg.). 2008, Springer: Heidelberg. S. 107-119.
120. Zhao, H. J. et al. *[Influence of education level on self-evaluation and control of patients with bronchial asthma]*. *Journal of Southern Medical University*, 2008. **28**(5): p. 715-7.

## G. ANHANG

### 1. Verwendete Prick-Test-Allergene

Bencard Allergie GmbH, München: *Positiv-/Negativkontrollen, Beifuß, Wegerich, Ragweed, Melde, Birke, Erle, Esche, Hasel, Gräser, Roggen, Hundehaare, Katzenfell, Pferdehaare, Meerschweinchenhaare, Ei (ganz), Kuhmilch, Weizenmehl, Roggenmehl, Kabeljau, Mandel, Haselnuss, Alternaria alternata, Cladosporium cladosporioides, Hausstaubmilbe (D. farinae)*

### 2. Patienteninformation und Einwilligungserklärung

#### 2.1. Für Eltern/Vormund

#### **EICAM-Studie**

- Early Intervention in Childhood Asthma and Monitoring -  
Studie zur Wirksamkeit der Rehabilitation bei Asthma bronchiale

#### **Patienteninformation und Einwilligungserklärung**

Sehr geehrte Eltern,

im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, unter der Betreuung von Prof. Dr. med. J. Rosenecker, Chefarzt der Kinderklinik Santa Maria, soll die Wirksamkeit der Rehabilitation bei kindlichem Asthma bronchiale untersucht werden.

Das positive Ansprechen der Kinder und Jugendlichen auf diese Rehabilitation ist allgemein anerkannt und wird durch viele positive Rückmeldungen von Eltern und Patienten subjektiv bestätigt. Das Ziel der Studie ist es, wissenschaftliche Daten zu liefern, dass junge Patienten mit Asthma bronchiale von einer stationären Rehabilitations-Maßnahme gesundheitlich profitieren.

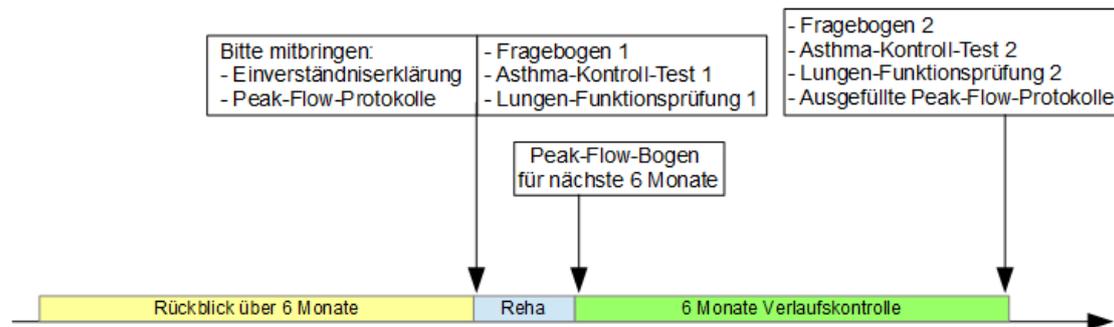
Die Rehabilitations-Maßnahmen der Klinik Santa Maria erfolgen vergleichbar zu denen anderer Rehabilitations-Kliniken und können daher Hinweise zur Wirksamkeit einer Rehabilitation auch für andere Kliniken liefern. Im Gegensatz zu anderen Rehakliniken befindet sich die Klinik Santa Maria jedoch im Hochgebirge, sodass praktisch keine

Hausstaubmilbenbelastung nachgewiesen werden kann. Diese klimatischen Eigenschaften wirken sich positiv auf den Krankheitsverlauf bei Asthma aus; es soll untersucht werden, ob dieser Effekt bei Patienten mit Hausstaubmilbenallergie stärker ausgeprägt ist.

Da Ihr Kind demnächst an einer solchen Asthma-Rehabilitation teilnimmt, können Sie dabei helfen! Ihnen entsteht bei Teilnahme **lediglich ein geringer Zeitaufwand von zwei mal zehn Minuten** für das Ausfüllen zweier Fragebögen. Dafür möchten wir Sie fragen, ob Sie zu einer Teilnahme bereit sind.

Die Studie läuft folgendermaßen ab:

1. Bitte bringen Sie, falls vorhanden, zum Antritt der Reha die von Ihnen/Ihrem Kind in den letzten 6 Monaten erstellten Peak-Flow-Protokolle mit.
2. Bei Antritt der Behandlung werden Sie gebeten, einige Fragen zum Krankheitsverlauf der letzten 6 Monate in Form eines kurzen Fragebogens zu beantworten.
3. Die Reha-Klinik führt bei Aufnahme mit allen Patienten unter anderem einen Asthma-Kontroll-Test und eine Lungen-Funktions-Prüfung durch. Diese Daten werden für die Studie ausgewertet.
4. Sie bekommen bei Entlassung einen Peak-Flow-Bogen, den Sie in den nächsten 6 Monaten mit Ihrem Kind ausfüllen.
5. 6 Monate nach Beendigung der Therapie bekommen Sie einen zweiten Fragebogen und einen Asthma-Kontroll-Test per Post. Wir bitten Sie, diese, zusammen mit dem ausgefüllten Peak-Flow-Protokoll der letzten sechs Monate und einer Kopie der aktuellsten (bei Ihrem behandelnden Lungenfacharzt durchgeführten) Lungen-Funktionsprüfung, zurückzusenden.



Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihrem Kind dadurch Nachteile in der weiteren ärztlichen Versorgung entstehen.

Sollten Sie noch Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich gerne an uns. Die Kontaktdaten finden Sie am Ende des Dokuments.

#### **Datenschutz:**

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie/Ihr Kind erhoben und verlassen die Klinik ausschließlich in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form, d.h. weder der Name noch die Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.

Die Daten werden klinikintern in der Patientenakte gesammelt und nach Abschluss der Aufnahme-untersuchungen pseudonymisiert und in Tabellen zur Auswertung übertragen. Die Zuordnungsliste der Codenummern wird geschützt in einem Raum mit limitierter Zugangsberechtigung aufbewahrt und ist nur dem Studienleiter Herrn Prof. Dr. med. Joseph Rosenecker zugänglich.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten sowie die Fragebögen vernichtet.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit/die Ihres Kindes erfordert (medizinische Gründe) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt (wissenschaftliche Gründe).

Im Falle einer Veröffentlichung der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie an diesem Forschungsprojekt teilnehmen!

Wenn Sie sich bereit erklären an unserer Studie teilzunehmen, füllen Sie bitte die beigelegte Einverständniserklärung aus und bringen Sie diese bei Antritt Ihrer Reha mit in die Klinik.

### **Einverständniserklärung**

zur Teilnahme an der EICAM-Studie

Name des Patienten: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Name des Sorgeberechtigten: \_\_\_\_\_

Ich habe das Informationsmaterial gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit mich zur Teilnahme an diesem Forschungsprojekt zu entscheiden, und weiß, dass die Teilnahme daran freiwillig ist.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf mich/mein Kind auswirken wird.

Ich habe eine Kopie des schriftlichen Informationsmaterials und der Einwilligungserklärung erhalten.

Hiermit erkläre ich mich mit der freiwilligen Teilnahme meines Kindes an diesem Forschungsprojekt einverstanden.

**Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Informationsschrift einverstanden.**

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Sorgeberechtigten

\_\_\_\_\_  
bei geteiltem Sorgerecht Unterschrift des  
zweiten Sorgeberechtigten

## 2.2. Für Jugendliche (11-17 Jahre)

### **EICAM-Studie**

- Early Intervention in Childhood Asthma and Monitoring -  
Studie zur Wirksamkeit der Rehabilitation bei Asthma bronchiale

#### **Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Jugendliche**

Liebe Patientinnen und Patienten,

im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, unter der Betreuung von Prof. Dr. med. J. Rosenecker, untersuchen wir die Wirksamkeit der Rehabilitation bei kindlichem Asthma bronchiale.

Das positive Ansprechen der Kinder und Jugendlichen auf diese Rehabilitation ist allgemein anerkannt und wird durch viele positive Rückmeldungen von Eltern und Patienten bestätigt. Wir wollen nun auch wissenschaftlich zeigen, dass junge Patienten mit Asthma bronchiale von einer Rehabilitations-Maßnahme gesundheitlich profitieren. Dafür möchten wir Dich fragen, ob Du zu einer Teilnahme bereit bist!

Die Rehabilitations-Maßnahmen der Klinik Santa Maria erfolgen vergleichbar zu denen anderer Rehabilitations-Kliniken. Im Gegensatz zu anderen Rehakliniken befindet sich die Klinik Santa Maria jedoch im Hochgebirge, sodass praktisch keine Hausstaubmilbenbelastung nachgewiesen werden kann. Dieses Klima wirkt sich positiv auf den Krankheitsverlauf bei Asthma aus; es soll untersucht werden, ob dieser Effekt bei Patienten mit Hausstaubmilbenallergie stärker ausgeprägt ist.

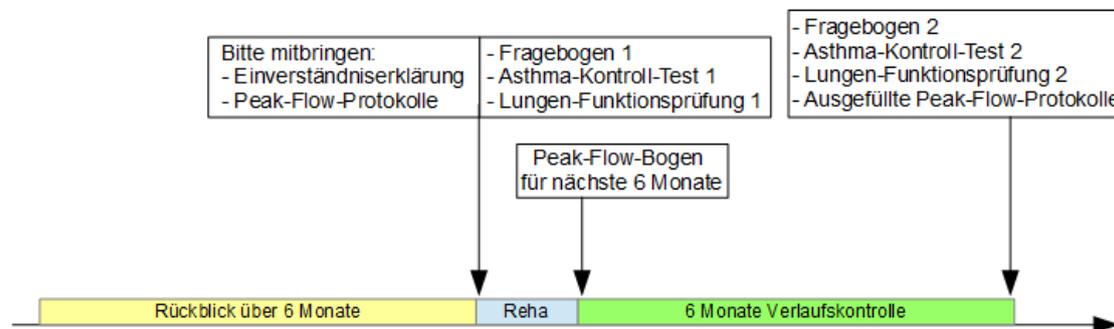
Da Du demnächst an einer Asthma-Rehabilitation teilnimmst, kannst Du uns dabei helfen. Dir entsteht **lediglich ein geringer Zeitaufwand von zwei mal 10 Minuten** für das Ausfüllen zweier Fragebögen.

Die Studie läuft folgendermaßen ab:

1. Du bringst zum Antritt der Reha deine Peak-Flow-Protokolle der letzten 6 Monate mit.
2. Bei der Aufnahmeuntersuchung bitten wir Dich, mit Deinen Eltern einen Fragebogen mit Fragen zu Deinem Krankheitsverlauf der letzten 6 Monate auszufüllen.
3. Die Ärzte machen mit Dir einen Asthma-Kontroll-Test und eine Lungen-Funktions-Prüfung. Diese Daten möchten wir für unsere Studie auswerten.

4. Du bekommst bei Entlassung einen Peak-Flow-Bogen, den Du in den nächsten 6 Monaten ausfüllst.

5. 6 Monate nach Beendigung der Therapie schicken wir Dir einen zweiten Fragebogen und einen Asthma-Kontroll-Test. Bitte schicke diesen, zusammen mit dem Peak-Flow-Protokoll und einer Kopie deiner aktuellsten Lungen-Funktionsprüfung, zurück.



Deine Teilnahme ist freiwillig. Du kannst jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Deine Teilnahme abbrechen, ohne dass Dir dadurch irgendwelche Nachteile in der weiteren ärztlichen Versorgung entstehen.

Solltest Du noch Fragen zur Studie haben, wende Dich gerne an uns. Die Kontaktdaten findest Du am Ende des Dokuments.

#### **Datenschutz:**

**Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Dich erhoben und verlassen die Klinik ausschließlich in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form, d.h. weder der Name noch die Initialen oder das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode.**

**Wir sammeln die Daten in Deiner Patientenakte. Wenn Deine Aufnahmeuntersuchungen fertig sind, werden sie pseudonymisiert und in eine Tabelle übertragen, damit wir sie auswerten können.**

**Solltest Du Deine Teilnahme abbrechen, werden Deine Daten gelöscht und die Fragebögen vernichtet.**

**Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist nur für den Studienleiter möglich.**

**Eine Entschlüsselung erfolgt nur in Fällen, in denen es Deine Sicherheit erfordert (medizinische Gründe) oder falls es zu Änderungen in der Fragestellung kommt (wissenschaftliche Gründe).**

**Auch wenn die Studie veröffentlicht wird, bleiben Deine Daten geheim.**

Wir wären sehr dankbar, wenn Du bei diesem Forschungsprojekt mitmachst!

Wenn Du an unserer Studie teilnehmen möchtest, fülle bitte mit deinen Eltern die beigelegte Einverständniserklärung aus und bring sie bei Antritt Deiner Reha mit in die Klinik.

### **Einverständniserklärung für Kinder/Jugendliche**

zur Teilnahme an der EICAM-Studie

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Name des Sorgeberechtigten: \_\_\_\_\_

Ich habe das Informationsmaterial gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit mich zur Teilnahme an diesem Forschungsprojekt zu entscheiden, und weiß, dass die Teilnahme daran freiwillig ist.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Teilnahme abbrechen kann, ohne dass das Nachteile für mich hat.

Ich habe eine Kopie des schriftlichen Informationsmaterials und der Einwilligungserklärung erhalten.

Hiermit erkläre ich mich mit der freiwilligen Teilnahme an diesem Forschungsprojekt einverstanden.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten einverstanden.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### 2.3. Für Kinder (6-10 Jahre)

#### **EICAM-Studie**

- Early Intervention in Childhood Asthma and Monitoring -  
Studie zur Wirksamkeit der Rehabilitation bei Asthma bronchiale

#### **Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Kinder**

Liebe Kinder,

im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit untersuchen wir die Wirksamkeit der Rehabilitation bei kindlichem Asthma bronchiale.

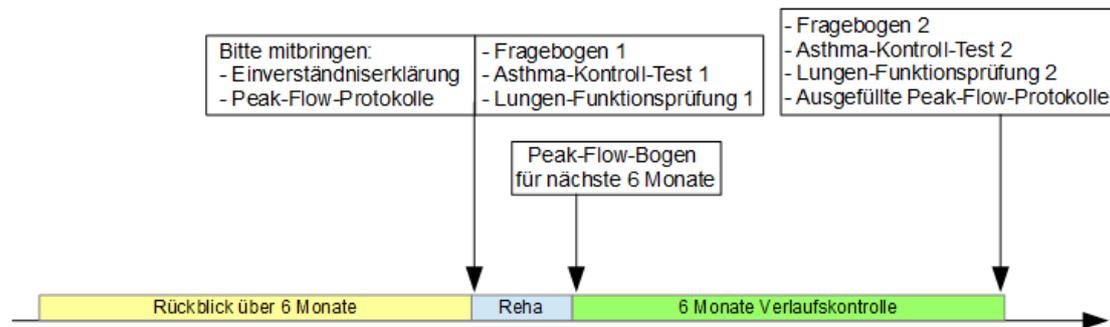
Es ist bekannt, dass eine Rehabilitation den Kindern hilft. Wir wollen das jetzt mit unserer Studie genauer untersuchen. Möchtest Du dabei mitmachen?

Die Reha in der Klinik Santa Maria ist sehr ähnlich wie die in anderen Kliniken. Weil sie aber in den Bergen stattfindet, ist das Klima anders. Das Klima hier ist angenehmer für Kinder mit Asthma, und es gibt keine Hausstaubmilben. Darum sehen wir uns an, ob die Reha hier für Kinder mit einer Allergie gegen diese Milben besser funktioniert.

Da Du demnächst an einer Asthma-Rehabilitation teilnimmst, kannst Du uns bei der Studie helfen. Dafür musst Du **nur einen kurzen Fragebogen** mit Deinen Eltern ausfüllen.

Die Studie läuft folgendermaßen ab:

1. Du bringst Deine Peak-Flow-Protokolle mit in die Klinik.
2. Du beantwortest mit Deinen Eltern ein paar Fragen zu Deinem Krankheitsverlauf auf dem Fragebogen.
3. Die Ärzte in der Klinik untersuchen Dich. Die Ergebnisse der Untersuchungen möchten wir uns ansehen.
4. Du bekommst bei Entlassung einen Peak-Flow-Bogen, den Du in den nächsten 6 Monaten ausfüllst.
5. Nach 6 Monate bekommst Du noch einmal Post von uns. Darin findest Du einen zweiten Fragebogen und einen Asthma-Kontroll-Test. Bitte fülle ihn wieder mit Deinen Eltern aus. Dann schickst Du ihn zusammen mit den neuesten Untersuchungen Deines Lungenarztes an uns zurück.



Deine Teilnahme ist freiwillig. Du darfst jederzeit sagen, dass Du nicht mehr bei der Studie mitmachen möchtest. Das hat keinen Nachteil für dich.

Wenn Du noch Fragen hast, kannst Du uns gerne eine E-Mail schreiben. Die Adresse findest Du am Ende des Briefs.

### **Datenschutz:**

**Bei dieser Studie halten wir uns an die Regeln der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes. Die Daten, die wir über Dich erheben, verlassen die Klinik ausschließlich in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form, d.h. weder Dein Name noch die Initialen oder das exakte Geburtsdatum werden weitergegeben.**

**Wir sammeln die Daten in deiner Patientenakte. Wenn deine Aufnahmeuntersuchungen fertig sind, werden sie pseudonymisiert und in eine Tabelle übertragen, damit wir sie auswerten können.**

**Wenn Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest, werden die gespeicherten Daten gelöscht und die Fragebögen vernichtet.**

**Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist nur für den Studienleiter möglich.**

**Nur wenn es Deine eigene Sicherheit erfordert (medizinische Gründe) oder wenn an der Studie etwas geändert werden muss (wissenschaftliche Gründe) werden Deine Daten nochmal entschlüsselt.**

**Auch wenn in einer Zeitschrift über die Studie geschrieben wird, bleiben Deine Daten geheim.**

Wir würden uns sehr freuen, wenn Du uns bei unserer Studie helfen möchtest!

Wenn Du einverstanden bist, dann fülle bitte mit Deinen Eltern die beigelegte Einverständniserklärung aus und bring sie mit in die Klinik.

**Einverständniserklärung für Kinder/Jugendliche**

zur Teilnahme an der EICAM-Studie

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Name des Sorgeberechtigten: \_\_\_\_\_

Ich habe das Informationsmaterial gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit mich zur Teilnahme an diesem Forschungsprojekt zu entscheiden, und weiß, dass die Teilnahme daran freiwillig ist.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Teilnahme abbrechen kann, ohne dass das Nachteile für mich hat.

Ich habe eine Kopie des schriftlichen Informationsmaterials und der Einwilligungserklärung erhalten.

Hiermit erkläre ich mich mit der freiwilligen Teilnahme an diesem Forschungsprojekt einverstanden.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten einverstanden.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### 3. Fragebögen

#### 3.1. Bei Aufnahme in die Rehabilitationsklinik

## EICAM-Studie: Fragebogen bei Aufnahme

Geburtsdatum des Patienten: \_\_\_\_\_

Geschlecht:       weiblich                       männlich

Schulform:       Krippe                       Kindergarten                       Grundschule

Hauptschule                       Realschule                       Gymnasium

Sonstige: \_\_\_\_\_

#### Angaben zum Krankheitsverlauf:

1. Wie oft mussten Sie Ihr Kind in den letzten 6 Monaten wegen akuten Atemproblemen in der Notaufnahme/beim Arzt vorstellen?

(keine Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen etc.)

---

2. Musste Ihr Kind in den letzten 6 Monaten stationär behandelt werden, und wenn ja wie oft?

Nein                       Ja, \_\_\_\_\_ Mal

3. Wenn ja, wie lang dauerten die jeweiligen Aufenthalte?

---

4. Hat Ihr Kind Allergien?

(Mehrfachantworten möglich)

Hausstaubmilben

Wie wurde die Allergie nachgewiesen?

Pricktest (Haut)

RAST/EIA (Blutentnahme)

Sonstige: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5. Besteht bei Ihrem Kind einer oder mehrere folgender Risikofaktoren?  
(Mehrfachantworten möglich)

Rauchen:  gelegentlich  täglich \_\_\_\_ Zigaretten

Passivrauchen

Sonstige: \_\_\_\_\_

## 3.2. Verlauf über 6 Monate nach Ende der Rehabilitation

**EICAM-Studie:**  
**Fragebogen zur Verlaufsbeurteilung**  
(Vers. 2)

Geburtsdatum des Patienten: \_\_\_\_\_

Geschlecht:       weiblich                       männlich

Schulform:       Krippe                       Kindergarten                       Grundschule  
                     Hauptschule                       Realschule                       Gymnasium  
                     Sonstige: \_\_\_\_\_

**Angaben zum Krankheitsverlauf:**

1. Wie oft mussten Sie Ihr Kind in den 6 Monaten nach der Reha wegen akuten Atemproblemen in der Notaufnahme/beim Arzt vorstellen?  
(keine Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen etc.)

\_\_\_\_\_

2. Musste Ihr Kind in den 6 Monaten nach der Reha stationär behandelt werden, und wenn ja wie oft?

Nein                       Ja, \_\_\_\_\_ Mal

3. Wenn ja, wie lang dauerten die jeweiligen Aufenthalte?

\_\_\_\_\_

4. Bestehen bei Ihrem Kind einer oder mehrere folgender Risikofaktoren, und hat sich nach der Rehabilitation etwas verändert?

a) Rauchen:                       Ja

noch nie       seit Reha weniger                       seit Reha gar nicht mehr

b) Passivrauchen:                       Ja

noch nie       seit Reha weniger                       seit Reha gar nicht mehr

c) Sonstiges: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 5. Hat Ihr Kind Allergien?

(Mehrfachantworten möglich)

 Nein       Hausstaubmilben Sonstige: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 6. Hat sich nach der Rehabilitation etwas verändert?

(Mehrfachantworten möglich)

 Nein Seit der Reha wurden die Maßnahmen zur Kontaktvermeidung verstärkt In der Reha wurde eine medikamentöse Therapie begonnen/verbessert Sonstige: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7. Die in der Reha begonnene/verbesserte medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale wird regelmäßig und nach Anweisung eingenommen/angewendet:

	1	2	3	4	
Stimmt vollkommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stimmt gar nicht



## H. DANKSAGUNG

Eine Dissertation schreibt sich bekanntlich nicht von allein. Und so haben viele Menschen einen wichtigen Beitrag zum Gelingen dieses Projekts geleistet.

Mein ganz besonderer Dank gilt zuerst meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Joseph Rosenecker, der eigens für mich die EICAM-Studie ins Leben rief und mir somit eine studienbegleitende Durchführung möglich machte. Er stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite und ermöglichte mir zahlreiche interessante Einblicke. Vielen Dank!

Diese Doktorarbeit wäre nicht realisierbar gewesen ohne die enorme Unterstützung, die ich durch Frau Julia Schäfle erfahren durfte. Sie leistete essenzielle organisatorische und koordinative Arbeit, ohne die ein so reibungsloser Ablauf nicht denkbar gewesen wäre.

Ich danke den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Alpenklinik Santa Maria. Sie ermöglichten neben ihren alltäglichen Aufgaben die Erhebung der studienrelevanten Daten. Hier möchte ich Frau Annette Zobel hervorheben, die durch ihre wunderbare Art auch auf persönlicher Ebene wertvolle Hilfe leistete. Du bist ein toller Mensch, Danke!

Den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern sowie deren Eltern bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Bereitschaft, sich an unserer Studie zu beteiligen und den Mehraufwand zur Datenerhebung auf sich zu nehmen.

Nicht zuletzt bedarf es neben fachlichem hin und wieder auch persönlichem Rat sowie Motivation. Hier möchte ich besonders meinen Kommilitoninnen und engsten Freundinnen Adelinde Beiter und Fabiana Fernandes danken. Sie gaben mir stets Rückhalt und unterstützen mich bis heute durch motivierende Worte, helfende Beiträge und nicht zuletzt die notwendige Abwechslung.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Bruder bin ich weit über diese Arbeit hinaus zu tiefstem Dank verpflichtet. Sie ermöglichen mir, meine Ziele zu verfolgen und Wünsche zu verwirklichen. Ihre Liebe und manchmal auch Grenzen machten mich zu einem Menschen auf den ich heute stolz sein kann.

Abschließend möchte ich meinem Partner danken, der mich bedingungslos unterstützt und es in allen Lebenslagen versteht mich aufzubauen. Du gibst mir die nötige Stabilität im Leben und sorgst dafür, dass ich niemals aufgebe meine Träume zu verfolgen. Ich liebe dich!