

Versorgung von Asthmapatienten mit Kombinations- therapie aus ICS und LABA – Eine GKV-Daten-Analyse

Health Care of Asthma Patients in Combination Therapy with ICS and LABA – An Analysis of Statutory Health Insurance Data

Autoren

H. Friedel¹, J. C. Virchow²

Institute

¹ Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen

² Abteilung für Pneumologie/Interdisziplinäre Internistische Intensivstation Klinik I/Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum Rostock

eingereicht 25.11.2013

akzeptiert 13.2.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1365287>
Online-Publikation: 8.4.2014
Pneumologie 2014; 68: 336–343
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. Heiko Friedel
Institut für Prävention und
Gesundheitsförderung an der
Universität Duisburg-Essen
Träger: Team Gesundheit
Gesellschaft für
Gesundheitsmanagement mbH
Rellinghauser Str. 93
45128 Essen
friedel@ipg-uni-essen.de

Zusammenfassung

Die Untersuchung stellt anhand der Abrechnungsdaten von Betriebskrankenkassen die Versorgung von Patienten mit Asthma bronchiale mit einer fixen Kombinationstherapie (drei verschiedene Wirkstoffkombinationen) dar.

Die identifizierten Patienten wurden nach ihrer Kombinationstherapie, ihrem Therapieverlauf und der Anzahl der möglichen Therapietage mit zwei Hüben kategorisiert. Die Effekte der Therapiegruppe, des Therapieverlaufs sowie der Anzahl der Tage mit zwei Hüben auf die Dauer und die Kosten der Krankenhausaufenthalte wurden untersucht.

47,9% der 16312 Versicherten waren „nur“ für maximal 6 von 24 Monaten mit zwei Hüben einer Fixkombination aus ICS und LABA pro Tag versorgt. 8,3% waren für den gesamten Untersuchungszeitraum mit mindestens 2 Hüben pro Tag ausgestattet.

Die Ergebnisse können die in anderen Studien gefundene unzureichende Asthmakontrolle erklären und als Grundlage für weitere Untersuchungen der Versorgungsrealität dienen. Über die Gründe für die Unterversorgung muss spekuliert werden. Als Handlungsempfehlung für die Praxis bleibt, Maßnahmen zur Messung und Steuerung von Adhärenz sowie den Grad der Leitlinienumsetzung zu hinterfragen.

Hintergrund

Die effektive Behandlung von Patienten mit Asthma bronchiale zielt auf eine vollständige Symptomkontrolle [1]. Die aktuellen Fassungen verschiedener nationaler und internationaler Leitlinien [1,2] empfehlen eine an der Asthmakontrolle orientierte Stufentherapie, die bei guter Kontrolle reduziert beziehungsweise bei unzureichender Kontrolle intensiviert werden kann.

Abstract

The study indicates the patient-centered care of patients with asthma with fixed-dose combination therapy (with three different combinations) regarding the claims-data of several sickness funds.

The identified patients were grouped according to their fixed-dose combination, their course of treatment and the number of treatment days with the possibility of two puffs per day. The effects of the corresponding group, their course of treatment and the number of days with two puffs on duration and costs of hospitalisations were evaluated.

47.9% of the 16312 insured patients were supplied for only a maximum of 6 out of 24 months with two puffs per day with an ICS/LABA fixed-dose combination. Only 8.3% received at least two puffs per day for the whole period of investigation.

The results may explain the insufficient asthma control found in other studies and serve as basis for further investigations concerning patient centered care. The true reasons for the observed undertreatment remain speculative. The author's recommendations for daily practice are to remain vigilant about activities to measure and manage patient's adherence and their degree of compliance with the medical guidelines.

Die Optimierung der Versorgung von Asthmapatienten ist eine Zielsetzung der Leitlinien [1]. Um dies zu erreichen, bewerten und empfehlen die Leitlinien verschiedene Diagnose- und Therapiemaßnahmen, basierend auf der vorhandenen Evidenz.

Anders als die Leitlinien hat die Versorgungsforschung den Ansatz, Inputs, Prozesse und Ergebnisse von Kranken- und Gesundheitsversorgung zu beschreiben. Betrachtet man die Realität der Versorgung von Asthmapatienten, werden jedoch

die in den Leitlinien definierten Ziele nicht erreicht. Dies hat bereits die AIRE-Studie [3] mithilfe einer Befragung von 2803 Asthmapatienten dargestellt: Nur 5% der Befragten wiesen eine vollständige Asthmakontrolle, wie in den GINA-Leitlinien definiert, auf [2]. Die Versorgung von Asthmapatienten in Deutschland ist vergleichbar unbefriedigend, wie mehrere Studien mithilfe von Arzneimittel-Routinedaten belegen [4–9].

Die Zahl der Publikationen aus Deutschland, die die Versorgung von Asthmapatienten in Deutschland thematisieren, ist gering [10]. Weissflog et al. [9] untersuchten die Kosten der Erkrankungen Asthma und chronische Bronchitis anhand von Sekundärdaten von Regierungsinstitutionen und pharmazeutischer Industrie. Größter Posten der direkten Kosten für Asthma bronchiale waren die ambulanten Arzneimittelkosten, gefolgt von den Kosten für Krankenhausaufenthalte. Der größte Anteil der indirekten Kosten für Asthma bronchiale (43%) wurde durch Frühberentung verursacht. Mangiapane et al. [5] analysierten die Effekte einer pharmazeutischen Intervention durch Apotheker und nutzten Krankenkassen-Routinedaten zur Analyse ökonomischer Outcomes. Sie fanden signifikante Verbesserungen unter anderem in der Adhärenz an eine evidenzbasierte Therapie. Stock et al. [7, 8] ermittelten sowohl die Asthma-Prävalenz als auch Krankheitskosten anhand von GKV-Daten. Demnach beträgt die Prävalenz des Asthma bronchiale unter den GKV-Versicherten in Deutschland 6,34%. Die Gesamtkosten (direkte und indirekte) wurden für das Jahr 1999 auf 2,74 Milliarden Euro kalkuliert [7]. Sie untersuchten weiter geschlechtsspezifische Unterschiede in der Behandlung von Asthma sowie fünf weiterer chronischer Erkrankungen. Dabei war der Anteil der Verschreibungen inhalativer Kortikosteroide und Betamimetika für Männer und Frauen etwa gleich niedrig und lag bei 30% beziehungsweise 40% [8]. Hasford et al. [4] bildeten mithilfe von Daten der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns unter anderem Behandlungsverläufe und -persistenzen bei Asthmatikern ab: „Nur“ 61,4% der Patienten, die mindestens zweimal in 2,5 Jahren die Diagnose Asthma bronchiale von ihren behandelnden Ärzten erhielten, wurden überhaupt medikamentös behandelt. Von ihnen bekam wiederum die Mehrzahl (65,1%) nicht mehr als 90 definierte Tagesdosen (DDD) an Controller-Medikamenten (ICS) im Untersuchungszeitraum von 365 Tagen. Nur etwa 1% erhielt Medikamente für die gesamte Beobachtungszeit. Belege für diese Unterversorgung finden sich auch bei Schürer-Maly et al. [6], die aus einer postalischen Befragung von Mitgliedern der „Allianz Private Krankenversicherung“ Kenntnisse über Asthma und den Umgang mit der Krankheit gewinnen. Demnach sind fast zwei Drittel des Patientenkollektivs nach Leitlinienstandards nur teil- oder unkontrolliert.

Die vorliegende Untersuchung basiert auf Abrechnungsdaten von Versicherten der Betriebskrankenkassen. Im Fokus steht die Versorgung der Versicherten mit einer fixen Kombinationstherapie aus inhalativem Kortikosteroid (ICS) und langwirksamem Beta-Agonisten (LABA), wie sie in der Asthmatherapie in den Therapiestufen 3 und 4 eingesetzt wird. Das Ziel ist es, die Versorgung der Asthmapatienten mit einer fixen Kombinationstherapie darzustellen und dadurch Rückschlüsse auf verschiedene Aspekte in der Versorgung zu ziehen, wie zum Beispiel die Kosten oder die Adhärenz. Diese Erkenntnisse können die Grundlage für weitergehende Forschungen auf dem Gebiet der Versorgungsforschung sein.

Methode



Therapiegruppe

Untersucht wurden Asthma-Patienten, die eines oder mehrere von insgesamt fünf Fixkombinations-Präparaten mit insgesamt drei verschiedenen Wirkstoffkombinationen erhielten (genannt in der Reihenfolge ihrer Zulassung in Deutschland):

1. Fluticason + Salmoterol (FP/SAL; Atmadisc® & Viani®),
2. Budesonid + Formoterol (BUD/F; Symbicort®),
3. Beclometason + Formoterol (BDP/F; Foster® Dosieraerosol & Inuvair®) und
4. Patienten, deren Fixkombinationen im Verlauf der Beobachtung gewechselt wurden („Wechsel“).

In den ersten drei Therapiegruppen erhielten die Patienten ausschließlich die genannten Präparate.

Grundlage sind die Abrechnungsdaten einer Stichprobe von 1556024 Versicherten der Betriebskrankenkassen. Relevante Patienten sind Versicherte mit den folgenden Merkmalen in den Jahren 2008 und 2009:

1. mindestens eine Verordnung von Viani®, Atmadisc®, Symbicort®, Foster® oder Inuvair®,
2. durchgehend versichert und
3. mindestens eine ICD-10-Diagnose J45: Asthma bronchiale sowie in 2007:

4. mindestens eine ICD-10-Diagnose J45: Asthma bronchiale.

Zu Beginn der Datenerhebung im Januar 2008 waren die Präparate unterschiedlich lange auf dem deutschen Markt erhältlich:

1. Viani (FP/SAL) seit 04/1999
2. Atmadisc (FP/SAL) seit 09/2000
3. Symbicort (BUD/F) seit 04/2001
4. Foster (BDP/F) seit 08/2006
5. Inuvair (BDP/F) seit 09/2006

Therapieverlauf und Anzahl der Tage mit zwei Hüben

Die identifizierten Patienten werden anhand der Verordnungsdaten weiter kategorisiert: Zum einen nach ihrem Therapieverlauf und zum anderen nach der Anzahl der möglichen Therapietage mit zwei Hüben.

Der Therapieverlauf wird unterschieden in:

- ▶ „durchgehend therapiert“: Patienten mit Verordnungen in mind. zwei aufeinanderfolgenden Quartalen
- ▶ „kurz therapiert“: Patienten mit Verordnungen in lediglich einem Quartal
- ▶ „mit Unterbrechungen therapiert“: Verordnungen in mind. zwei Quartalen unterbrochen durch mind. ein Quartal ohne Verordnung
- ▶ „Therapie unklar“: mit mind. einer Verordnung im letzten Quartal 2009

Die „durchgehend therapierten“ Versicherten können demnach Verordnungen in 2–8 aufeinander folgenden Quartalen bekommen haben. Die mit „Unterbrechungen“ versorgten Versicherten können theoretisch Verordnungen in 2–7 Quartalen erhalten haben, allerdings auch in 1–6 Quartalen ohne Verordnung geblieben sein. Die „kurz Therapierten“ haben im Unterschied zu diesen beiden Therapieverläufen maximal ein Quartal mit Verordnungen aufzuweisen. Der „unklare Therapieverlauf“ ist gegeben, wenn die Verordnung(en) ausschließlich im letzten Quartal liegen. Hier ist aufgrund der rechtszensierten Daten unbekannt, ob im ersten Quartal 2010 weitere Verordnungen folgen. Da diese Abbildung des Therapieverlaufs bspw. im Vergleich der Verläufe „durchgehend therapiert“ und „mit Unterbrechungen therapiert“

mit Unschärfen einhergehen kann, wurden zusätzlich die möglichen Therapietage der Versicherten mit zwei Hüben errechnet. Die Anzahl der Tage mit zwei Hüben wird aus der Summe aller Verordnungen der o.g. Präparate ermittelt (die analysierten Inhalatoren sind zur zweimal täglichen Inhalation zugelassen). Es werden fünf Kategorien gebildet:

- ▶ ≤6 Monate,
- ▶ >6 Monate bis zu 12 Monate,
- ▶ >12 Monate bis zu 18 Monate,
- ▶ >18 Monate bis <24 Monate und
- ▶ ≥24 Monate)

Effekte auf Krankenhauskosten und -aufenthaltsdauer

Anschließend werden die Effekte der Therapiegruppe, des Therapieverlaufs sowie der Anzahl der Tage mit zwei Hüben auf die Kosten und die Dauer der Krankenhausaufenthalte untersucht. Mögliche Drittvariableneinflüsse von Alter, Geschlecht sowie Versichertenstatus werden in einem multifaktoriellen, varianzanalytischen Ansatz kontrolliert. Die Effekte der oben genannten Einflussfaktoren werden damit jeweils unter Adjustierung für die jeweils verbleibenden fünf unabhängigen Variablen ausgewiesen. Kosten und Dauer vollstationärer Krankenhausaufenthalte werden anhand der adjustierten Mittelwerte beschrieben.

Die folgenden Hypothesen werden gezielt getestet:

Die Kosten und Dauer der vollstationären Aufenthalte fallen höher aus bei

- a) Patienten mit Unterbrechungen ihrer Therapie im Vergleich zu solchen mit durchgehender Therapie und
- b) Patienten mit zwei Hüben für maximal 6 Monate im Vergleich zu Patienten mit zwei Hüben für den gesamten Untersuchungszeitraum von 2 Jahren.
- c) Wechslern im Vergleich zu den anderen drei Therapiegruppen.

Ergebnisse

50375 Versicherte der Stichprobe (3,2%) haben mindestens eine Verordnung von Atmadisc®, Viani®, Symbicort®, Foster® oder Inuvair®. Darunter finden sich 34345 Versicherte (68,2%), die durchgehend versichert sind. Davon wiederum haben 24783 Versicherte (72,2%) mindestens einmal die ICD-Diagnose J45 (Asthma bronchiale) in 2008 und 2009. Hierunter finden sich 16312 Patienten, die auch in 2007 mind. einmal die relevante Diagnose J45 aufweisen. Diese Patienten werden nachfolgend als „Patienten unter Risiko“ betrachtet. Sie können während des gesamten Beobachtungszeitraums relevante Verordnungen erhalten.

Therapiegruppen

Wie **Abb. 1** zeigt, überwiegen deutlich Verordnungen von BUD/F mit 42,7%, gefolgt von FP/SAL (37,4%). Deutlich geringer ist der Anteil von BDP/F-Verordnungen (12,8%). Wechsler machen mit 7,1% die kleinste Gruppe aus.

Demografische Daten

54,3% der Versicherten sind weiblich, das mittlere Alter liegt bei 43,5 Jahren. Das mittlere Alter der Wechsler ist mit 46,4 Jahren am höchsten. Auffällig ist außerdem, dass die Gruppe, die ausschließlich FP/SAL-Verordnungen hat, den niedrigsten Altersdurchschnitt (41,4 Jahre) aufweist. Die Gruppe BUD/F weicht von der Gesamtstichprobe mit einem mittleren Alter von 44 Jahren nicht ab, während das Alter in der BDP/F-Gruppe fast so hoch

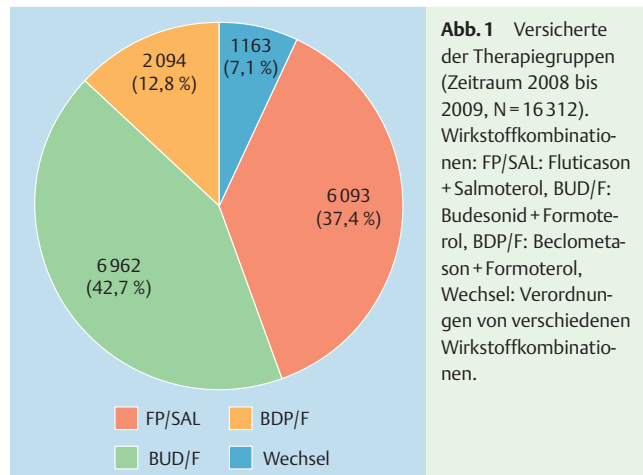


Abb. 1 Versicherte der Therapiegruppen (Zeitraum 2008 bis 2009, N = 16 312). Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmeterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometa-son + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

wie bei den Wechslern liegt (46,3). Männer sind in der Gruppe FP/SAL (47,7% gegenüber 45,7% insgesamt) überrepräsentiert und in der Gruppe BDP/F unterrepräsentiert (38,8%). Auch unter den Wechslern sind die Männer geringfügig seltener (44%), während die Männer in der Gruppe mit Verordnungen von BUD/F wieder etwas über dem Wert der gesamten Stichprobe liegen (46,2%).

Diagnosen

Im Beobachtungszeitraum haben 36,2% (5912) der 16312 mit einer Fixkombination behandelten Patienten ausschließlich die Diagnose Asthma bronchiale (J45.0). Das Gros der Patienten hat demnach mindestens eine weitere Diagnose aus den als relevant erachteten Diagnosen J30 (vasomotorische und allergische Rhinitis) sowie J44 (sonstige chronisch obstruktive Lungenerkrankung) und J46 (Status Asthmaticus).

Therapieverlauf

Die Therapiegruppen unterscheiden sich erheblich, wenn man den Verlauf der Verordnungen betrachtet (vgl. **Abb. 2**). Unabhängig von der Verordnung dominieren die Verläufe „mit Unterbrechungen therapiert“ (42,8% der 16312 Patienten) und „kurz therapiert“ (30,5%). „Durchgehend therapiert“ sind in den drei Therapiegruppen jeweils nur ca. ein Viertel der Versicherten. Nur bei den Wechslern ist erwartungsgemäß ein durchgehender Behandlungsverlauf seltener. Entsprechend sind die Wechsler mit einem Anteil von 45,6% am häufigsten „kurz therapiert“. Verordnungen von FP/SAL sind in dieser Verlaufskategorie am seltensten zu finden (25,7%), gefolgt von BUD/F-Verordnungen (29,7%). Deutlich höher ist der Anteil der BDP/F-Verordnungen unter den „kurz“ Therapierten. Dabei ist BDP/F im Therapieverlauf „mit Unterbrechung“ anteilmäßig mit 28,1% am seltensten. FP/SAL- und BUD/F-Verordnungen sind mit ca. 45% am häufigsten, aber auch die Wechsler sind mit einem Anteil von knapp 43% in der Gruppe „mit Unterbrechung“ stark repräsentiert. Im Therapieverlauf „unklar“ finden sich BDP/F-Verordnungen mit fast 7% am häufigsten, während Wechsler mit 0,3% an letzter Stelle liegen. Etwa gleich häufig sind FP/SAL und BUD/F mit anteilmäßig etwa 2% vertreten.

Therapiegruppen und Tage mit 2 Hüben

Die Umrechnung der verordneten Packungen im Auswertungszeitraum von 24 Monaten auf 2 Hübe pro Tag (entspricht einer empfohlenen und zugelassenen Tagesdosis) offenbart, dass sich

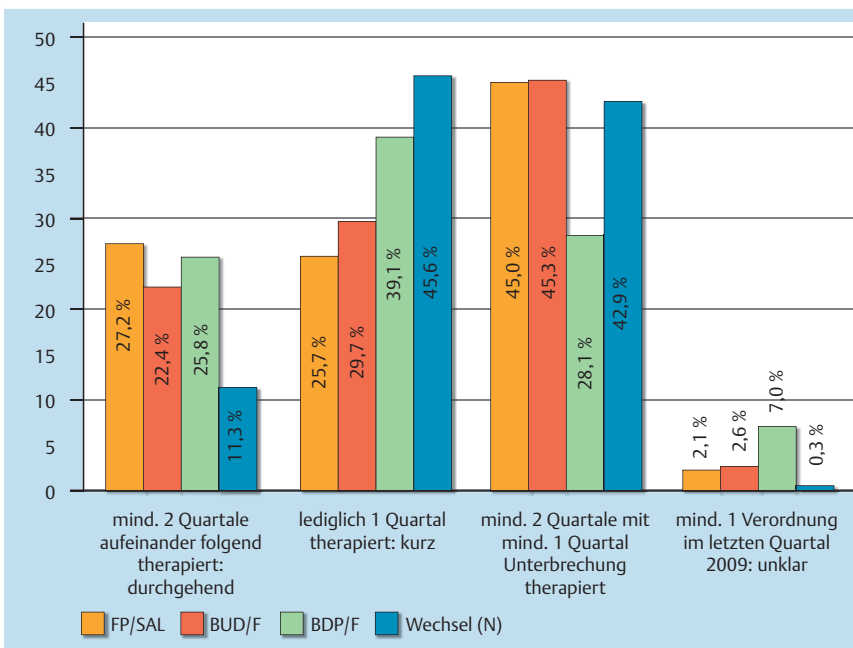


Abb. 2 Therapiegruppen nach Therapieverlauf. Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmoterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometason + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

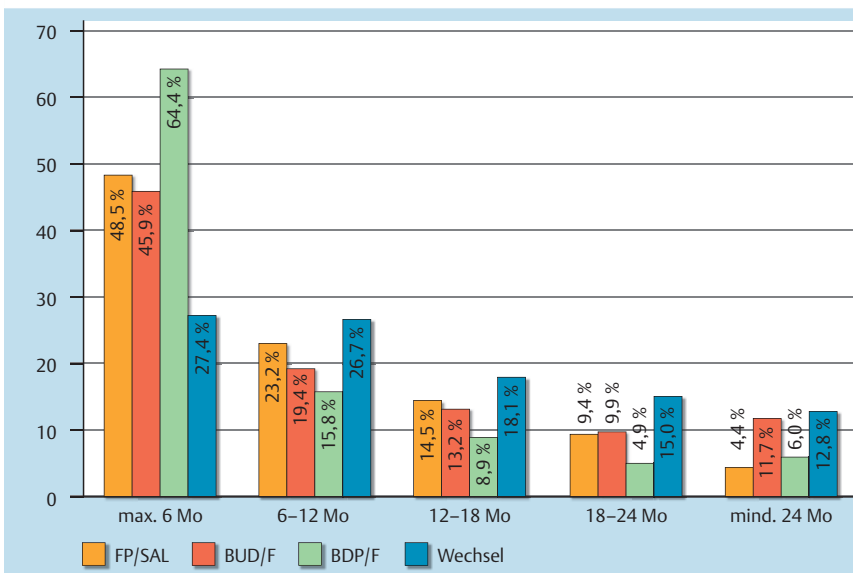


Abb. 3 Therapiegruppen und mögliche Therapietage mit 2 Hüben täglich. Mo: Monate. Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmoterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometason + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

von den 16312 Versicherten 47,9% mit zwei Hüben pro Tag maximal 182 Tage (6 Monate) lang behandeln können. Ausreichend versorgt für den gesamten Untersuchungszeitraum von 2 Jahren sind lediglich 8,3%. Diese Anteile variieren unter den Therapiegruppen (vgl. **Abb. 3**): Patienten der BDP/F-Gruppe sind zu 64,4% nur für sechs Monate und nur zu 6,0% für volle 24 Monate ausreichend versorgt. Vergleichbar sind aus der FP/SAL-Gruppe nur 4,4% für den gesamten Beobachtungszeitraum mit 2 Hüben täglich versorgt. Demgegenüber sind Patienten der BUD/F-Gruppe sowie auch die Wechsler in der Kategorie „mindestens 24 Monate mit 2 Hüben täglich versorgt“ mit 11,7% bzw. 12,8% häufiger. Wechsler sind prozentual häufiger in den Gruppen zu finden, die über eine längere Zeit mit mind. zwei Hüben versorgt werden können.

Effekte auf die Kosten vollstationärer Krankenhausaufenthalte

Wie die multifaktorielle Varianzanalyse zeigt, ist die Höhe der Krankenhauskosten in dem Untersuchungszeitraum von zwei Jahren am stärksten mit dem Alter (F-Wert: 15,9) und der Therapiegruppe (F-Wert: 10,8) assoziiert, gefolgt vom Versichertenstatus (F-Wert: 10,4). Je jünger die Versicherten sind, umso niedriger liegen die Krankenhauskosten, Rentner sind am teuersten, aber auch Arbeitslose sind auffällig teuer, verglichen mit anderen Gruppen (freiwillig bzw. pflichtversichert).

Der Therapieverlauf hat einen schwächeren Effekt auf die Krankenhauskosten, erzielt aber noch statistische Signifikanz (F-Wert: 4,7, $p=0,003$). Demgegenüber ist der Einfluss der Therapiegruppe vergleichsweise stark (F-Wert: 10,8, $p<0,0001$). Der starke Einfluss der Therapiegruppe auf die Kosten zeigt sich auch bei den adjustierten Mittelwerten: Bei den „Wechsler“ fallen deutlich höhere Kosten mit einem Mittelwert von 2778 € an. In den anderen drei Therapiegruppen liegen die Mittelwerte

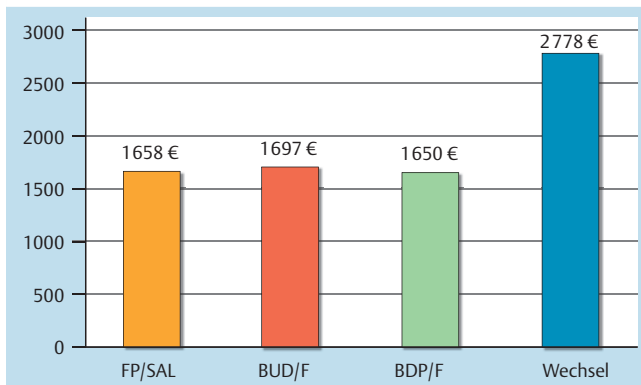


Abb. 4 Mittlere Kosten* vollstationärer Krankenhausaufenthalte nach Therapiegruppe (Zeitraum 2008 bis 2009, N=16 312).
*multifaktorielle Varianzanalyse mit simultaner Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Versichertenstatus, Therapiegruppe, Therapieverlauf sowie Anzahl der Tage mit jeweils 2 Hüben.
Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmoterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometason + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

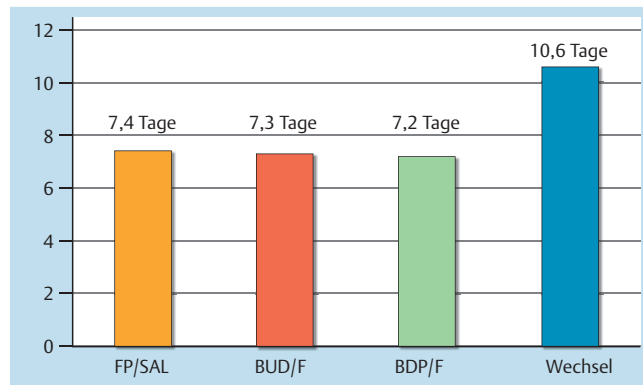


Abb. 5 Mittlere Dauer* vollstationärer Krankenhausaufenthalte nach Therapiegruppe (Zeitraum 2008 bis 2009, N=16 312).
*multifaktorielle Varianzanalyse mit simultaner Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Versichertenstatus, Therapiegruppe, Therapieverlauf sowie Anzahl der Tage mit jeweils 2 Hüben.
Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmoterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometason + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

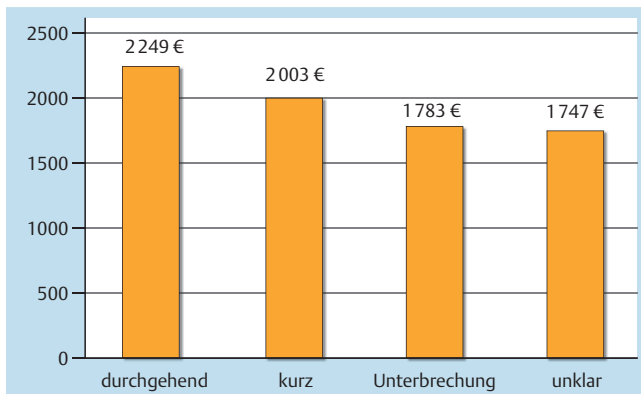


Abb. 6 Mittlere Kosten* vollstationärer Krankenhausaufenthalte nach Therapieverlauf (Zeitraum 2008 bis 2009, N=16 312).
*multifaktorielle Varianzanalyse mit simultaner Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Versichertenstatus, Therapiegruppe, Therapieverlauf sowie Anzahl der Tage mit jeweils 2 Hüben.
Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmoterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometason + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

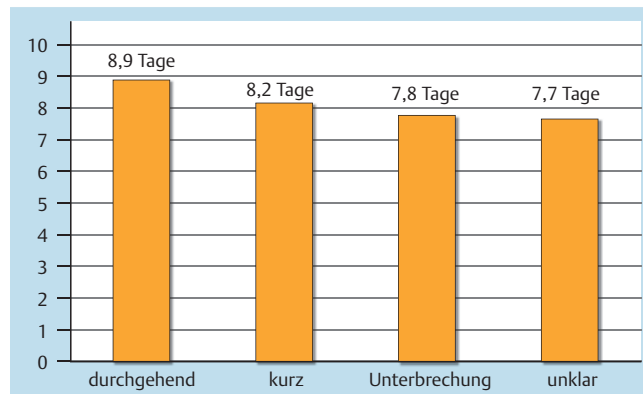


Abb. 7 Mittlere Dauer* vollstationärer Krankenhausaufenthalte nach Therapieverlauf (Zeitraum 2008 bis 2009, N=16 312).
*multifaktorielle Varianzanalyse mit simultaner Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Versichertenstatus, Therapiegruppe, Therapieverlauf sowie Anzahl der Tage mit jeweils 2 Hüben.
Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmoterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometason + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

zwischen 1 650 und 1 697 € (vgl. [Abb. 4](#)). Der Vergleich „Therapie-Wechsel vs. Therapie-Konstanz“, (Hypothese c) erzielt daher auch statistische Signifikanz (F-Wert: 30,41; $p < 0,0001$).

Der Vergleich der Therapieverläufe „durchgehender Therapieverlauf“ vs. „Therapie-Unterbrechungen“ (Hypothese a) ist statistisch signifikant (F-Wert: 13,2; $p = 0,0003$), wobei die Krankenhauskosten für Versicherte mit „durchgehendem Therapieverlauf“ mit 2 249 € höher als für Versicherte mit Therapie-Unterbrechungen (1 783 €) liegen (vgl. [Abb. 6](#)).

Die Anzahl der möglichen Therapietage mit zwei Hüben ist nicht mehr signifikant mit den Kosten korreliert (F-Wert: 2,04; $p = 0,0855$). Es zeigen sich jedoch die erwarteten Unterschiede in den adjustierten Mittelwerten: Patienten mit voller medikamentöser Versorgung für die 24 Monate haben die niedrigsten Krankenhauskosten. Die unterstellte Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigt sich tendenziell, mit Ausnahme des Wertes für die Versicherten,

die maximal 6 Monate mit 2 Hüben versorgt sind. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Versicherten mit zwei Hüben für maximal 6 Monate und mindestens 24 Monate zu sehen. (Hypothese b nicht bestätigt, vgl. [Abb. 8](#)). Allerdings ist eine absolute Differenz von 342 € (1 998 € – 1 656 €) bemerkenswert.

Effekte auf die Dauer vollstationärer Krankenhausaufenthalte

Hinsichtlich der Dauer der Krankenhausaufenthalte zeigen sich sehr ähnliche Effekte wie bei den Kosten. Die stärksten Korrelationen bestehen mit dem Alter (F-Wert: 23,5). Mit zunehmendem Alter steigt auch die Dauer der Krankenhausaufenthalte. Beim Versichertenstatus (F-Wert: 16,3) korreliert der Faktor „arbeitslos“ mit längeren Krankenhausaufenthalten, verglichen mit dem Status freiwillig- oder pflichtversichert. Auffällig sind

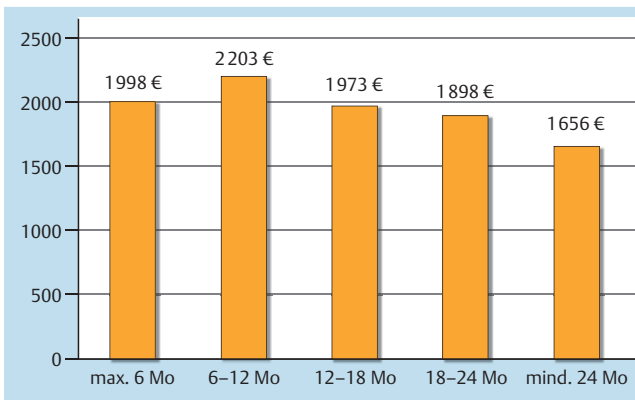


Abb. 8 Mittlere Kosten* vollstationärer Krankenhausaufenthalte nach möglichen Therapietagen mit 2 Hüben (Zeitraum 2008 bis 2009, N = 16 312). *multifaktorielle Varianzanalyse mit simultaner Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Versichertenstatus, Therapiegruppe, Therapieverlauf sowie Anzahl der Tage mit jeweils 2 Hüben. Mo: Monate. Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmoterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometason + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

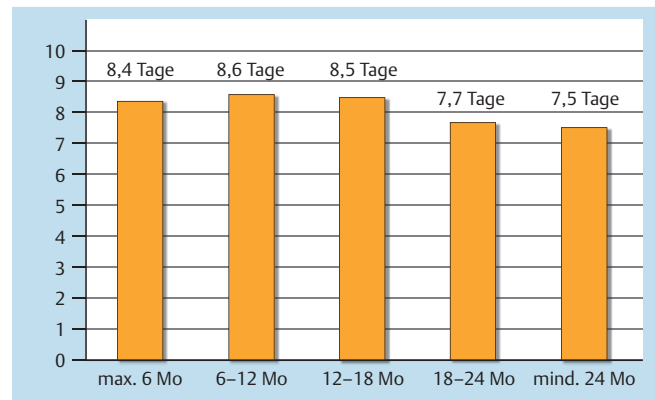


Abb. 9 Mittlere Dauer* vollstationärer Krankenhausaufenthalte nach möglichen Therapietagen mit 2 Hüben (Zeitraum 2008 bis 2009, N = 16 312). *multifaktorielle Varianzanalyse mit simultaner Einbeziehung von Alter, Geschlecht, Versichertenstatus, Therapiegruppe, Therapieverlauf sowie Anzahl der Tage mit jeweils 2 Hüben. Mo: Monate. Wirkstoffkombinationen: FP/SAL: Fluticason + Salmoterol, BUD/F: Budesonid + Formoterol, BDP/F: Beclometason + Formoterol, Wechsel: Verordnungen von verschiedenen Wirkstoffkombinationen.

die Rentenantragsteller, welche die längste Aufenthaltsdauer aufweisen. Während das Geschlecht nicht mit der Dauer des Krankenhausaufenthalts assoziiert ist (F-Wert: 3,0; $p=0,08$), erzielen die Therapiegruppe (F-Wert: 15,0; $p<0,0001$) sowie der Therapieverlauf (F-Wert: 4,0; $p=0,0074$) statistische Relevanz. Die Anzahl der möglichen Therapietage mit 2 Hüben erreicht keine statistische Signifikanz im Hinblick auf die Dauer des Krankenhausaufenthalts (F-Wert: 1,8; $p=0,1344$).

Die Betrachtung der adjustierten Mittelwerte zeigt die längste Dauer für die Therapie-Wechsler (10,6 Tage) im Vergleich zu den anderen Gruppen (7,4 Tage FP/SAL, 7,3 Tage BUD/F und 7,2 Tage BDP/F; vgl. [Abb. 5](#)). Der Test der Hypothese c) fällt damit hochsignifikant aus (F-Wert: 39,6; $p<0,0001$).

Versicherte mit unklarer Therapie weisen ebenso wie Versicherte mit Unterbrechungen ihres Therapieverlaufs kürzere Krankenhausaufenthalte auf (7,7 bzw. 7,8 Tage) als die mindestens zwei Quartale durchgehend Therapierten (8,9 Tage) und die kurz Therapierten (8,2 Tage). Es zeigt sich mit Blick auf Hypothese a) wie bei den Kosten ein signifikanter Unterschied in der entgegengesetzten Richtung (F-Wert: 11,6; $p=0,0007$; vgl. [Abb. 7](#)).

Bei der Anzahl der möglichen Therapietage mit zwei Hüben deutet sich die unterstellte Dosis-Wirkungs-Beziehung an (vgl. [Abb. 9](#)). Allerdings fällt auch hier – wie bei der Betrachtung der Kosten – der Wert für die Versicherten, die maximal 6 Monate lang mit 2 Hüben versorgt sind, aus der Reihe. Versicherte mit ausreichender Versorgung für die vollen 24 Monate verbleiben mit durchschnittlich 7,5 Tagen kürzer im Krankenhaus als die nicht für den gesamten Untersuchungszeitraum mit 2 Hüben täglich versorgten Versicherten. Der Unterschied zu den Versicherten mit zwei Hüben für max. 6 Monate (Hypothese b) ist statistisch nicht signifikant (F-Wert: 2,9; $p=0,0879$).

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Analyse bestätigt und erweitert frühere Publikationen, die belegen, dass Leitlinien-entsprechende inhalative Asthmatherapie in Fixkombination nur bei sehr wenig Patienten nachzuweisen ist: 47,9% der 16 312 Versicherten haben „nur“ für maximal 6 von 24 Monaten ausreichend Medikation, um zwei Hübe einer fixen Kombination aus ICS und LABA pro Tag zu erhalten; lediglich 8,3% der Versicherten sind für den gesamten Untersuchungszeitraum von 24 Monaten ausreichend mit mindestens 2 Hüben pro Tag versehen. Die Mehrzahl der Patienten erhält also nicht ausreichend inhalative Medikamente, um täglich über zwei Jahre lang eine ausreichende Dosis eines inhalativen Kortikosteroids und eines langwirksamen Betaagonisten zu inhalieren, was aber in nationalen und internationalen Leitlinien [2] empfohlen wird. Diese aus Krankenkassen-Daten gewonnenen Ergebnisse stimmen im Wesentlichen mit einer früheren Untersuchung überein, die aus KV-Daten aus Bayern ähnliche Ergebnisse berichtet [4].

Allerdings ist zu konstatieren, dass aus der verordneten Therapie mit inhalativen Fixkombinationen nur indirekt und fehlerbehaftet darauf geschlossen werden darf, dass es sich bei den mit Fixkombinationen behandelten Patienten in der Tat um solche mit Asthma der Therapiestufe 3 und 4 handelt. Es lässt sich nicht ausschließen, dass ein Teil der Patienten mit Fixkombinationen übertherapiert wurde, die in Wirklichkeit mit einer ICS- oder gar Salbutamol-Monotherapie ausreichend versorgt gewesen wären. Die Untersuchung hat selbstverständlich zunächst auf der Annahme zu fußen, dass Ärzte Asthma mehrheitlich leitliniengerecht behandeln und allenfalls eine Minderheit der Patienten dauerhaft „übertherapiert“ war. Bei der Überprüfung von Adhärenz und Persistenz ist aber auch zu berücksichtigen, dass einige Patienten nach entsprechender Besserung leitliniengerecht einer Therapiereduktion zu unterziehen wären. Auch wenn diese Therapiereduktion nicht in allen Fällen erfolgt, könnte eine im Untersuchungszeitraum dennoch vorgenommene Therapiereduktion, z. B. auf eine ICS-Monotherapie, eine Non-adhärenz vortäuschen, während in Wirklichkeit die Fixkombina-

tions-vermittelte Besserung des Asthmas eine weitere Anwendung der Fixkombination erübrigte. Hinzu kommen Patienten mit saisonalem Asthma oder kurzdauernden Infekt-Exazerbationen, die mit einer temporären Steigerung ihrer Therapie mit einer der untersuchten Fixkombinationen nur vorübergehend behandelt werden mussten. Insofern könnte zum Teil die gemessene, geringe Persistenz durch eine falsche Indikationsstellung oder eine temporäre Überversorgung zu erklären sein und folglich nicht in allen Fällen auf eine Unterversorgung hinweisen. Die vorliegende Arbeit soll daher keinesfalls den Eindruck erwecken, dass eine einmal verordnete Fixkombination eine regelhafte und langfristige Fixkombinations-Dauertherapie zur Folge haben muss.

Es lässt sich auch nicht ausschließen, dass einige Patienten mit COPD in die Studie eingeschlossen wurden, die fälschlich als Asthma kodiert wurden. Aber auch hier ist nicht davon auszugehen, dass diese Patientenpopulation die Mehrheit darstellt, da das Durchschnittsalter von ca. 45 Jahren mit dem anderer Asthmakohorten gut übereinstimmt, während COPD-Kohorten ein wesentlich höheres Alter aufweisen.

Die Gründe für die geringe Persistenz sind den vorhandenen Daten nicht zu entnehmen. Als mögliche Ursachen einer Unterversorgung in der Asthmatherapie werden in der Literatur verschiedene Aspekte diskutiert: Unkenntnis von Arzt und Patient über den erwünschten bzw. erreichbaren Therapieerfolg und daraus resultierende zögerliche Anwendung von Medikamenten, budgetäre Erwägungen, fehlende Einlösung von Rezepten durch den Patienten, insbesondere aber die bedarfsweise statt die regelmäßige Inhalation durch den Patienten. Die in ihrem Ausmaß bemerkenswerte Diskrepanz zwischen definierten Tagesdosen bzw. Therapiezeiträumen gemäß Leitlinien und der nachweisbaren Versorgungsrealität kann als Beleg einer Unterversorgung abgetan werden. Es ist zu fragen, ob der daraus resultierende Reflex, Strategien zu fordern, die auf eine Besserung dieser Unterversorgung abzielen, wirklich erfolgreich sein wird. Darauf gerichtete Studien liegen derzeit nicht vor.

Unter der Annahme, dass eine leitliniengerechte Verschreibung von Fixkombinationen bevorzugt Patienten mit mittelschwerem Asthma vorbehalten sein sollte, ist dennoch die relative Therapie-Untreue bemerkenswert und verlangt zusätzliche Erklärungsversuche.

Anhand der erhobenen Daten ist zu diskutieren, inwieweit die verordneten Fixkombinationen und deren empfohlene Anwendung einerseits zur Lebensrealität der Patienten passen, andererseits, ob die empfohlene täglich zweimalige Dosierung für eine insgesamt hochgradig variable Erkrankung wie Asthma bronchiale zu starr ist. Letzteres könnte damit zu begründen sein, dass selbst in den kontrollierten Studien zur Zulassung dieser Medikamente die Patienten keine 100%-ige Compliance hatten. Auch lässt sich nicht ausschließen, dass Patienten mit Fixkombinationen behandelt werden, die dieser aufgrund eines vergleichsweise geringeren Schweregrades gar nicht bedürfen oder die unter einer initialen Therapie mit einer Fixkombination eine rasche Besserung erzielten und anstatt einer Therapiereduktion selbständig eine bedarfsweise Therapie beginnen und sich so durchaus erfolgreich selbst therapieren. Es ist auch nicht auszuschließen, dass verschreibende Ärzte mit der Wahl einer Fixkombination bei Erstdiagnose unter Missachtung der Leitlinien zu großzügig umgehen, dann aber bei Änderung der Diagnose oder sehr gutem Ansprechen diese Therapie wieder beenden.

Eine andere Erklärung wäre, dass Patienten von der Versorgung mit Fixkombinationen auf freie Kombinationen mit ICS und LABA umgestellt worden sind. Auch wenn dies bei einigen Versicherten der Fall sein sollte: Ein Wechsel der Versorgung auf freie Kombinationen bzw. andere Medikamente würde die beschriebene Unterversorgung lediglich etwas „abmildern“, jedoch nicht vollumfänglich erklären. Dies wird durch andere Untersuchungen bestätigt [4], nach denen die überwiegende Mehrzahl der Asthmapatienten nicht in dem Ausmaß mit Medikamenten versorgt ist, wie das von Leitlinien vorgeschlagen wird. Diesen Ergebnissen zufolge erhielten nur knapp zwei Drittel der Asthmapatienten überhaupt eine medikamentöse Therapie. Von diesen bekam die Mehrzahl (65,1%) nicht mehr als 90 definierte Tagesdosen (DDD) an Controller-Medikamenten (ICS) im Untersuchungszeitraum von 365 Tagen. Nur etwa 1% erhielten Medikamente für den gesamten Untersuchungszeitraum. Dass sich das auch auf die Asthmakontrolle auswirkt, konnten Schürer-Maly et al. [6] zeigen, bei denen fast zwei Drittel eines privat versicherten Patientenkollektivs nach Leitlinienstandards ein bestenfalls teil- oder gar unkontrolliertes Asthma haben.

Auch wenn die vorliegenden Ergebnisse keine Aussagen über den Grad der Asthmakontrolle bei den selektierten Versicherten zulassen, bieten sie doch eine Erklärung, warum in anderen Untersuchungen die Asthmakontrolle bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten unzureichend ist.

Vergleicht man in den verschiedenen Therapiegruppen die theoretisch mögliche Versorgung mit 2 Hüben pro Tag, zeigt sich, dass die Versicherten der BDP/F-Gruppe verglichen mit den anderen Therapiegruppen mit einem hohen Anteil von fast 65% lediglich für maximal 6 Monate versorgt sind. Betrachtet man die Abdeckung mit 2 Hüben im Zeitraum von 6 Monaten bis 2 Jahren, sind die anderen Therapiegruppen (FP/SAL und BUD/F) und besonders die Wechsler deutlich überrepräsentiert. Es stellt sich hier die Frage, ob die Patienten in den letztgenannten Therapiegruppen schwerer krank sind oder BDP/F von Ärzten vorzugsweise bei Patienten eingesetzt wird, deren Schweregrad eine bedarfsweise Verabreichung eher erlaubt. Darüber hinaus ist zu vermuten, dass sich in der Gruppe der „Wechsler“ mehr Patienten befinden, deren Asthma unter einer eingesetzten Kombination aufgrund des höheren Schweregrades unzureichend kontrolliert war und die deshalb einen Therapiewechsel erhielten. Diese Frage muss unbeantwortet bleiben, da in dieser Erhebung weder der Schweregrad des Asthmas noch der Grad der Asthmakontrolle bestimmt werden konnten.

Inwieweit die Daten die Hypothese unterstützen, dass in Wirklichkeit unnötig viele fixe Kombinationen verschrieben werden, die nicht benötigt und folglich auch nicht inhaliert werden, bleibt ungewiss und sollte weiter untersucht werden.

Indirekt lassen sich Rückschlüsse auf den Grad der Kontrolle allenfalls aus den Daten zu den asthmabedingten Krankenhausaufenthalten ziehen. In der Therapiegruppe der Wechsler fallen, verglichen mit den anderen drei Therapiegruppen, statistisch signifikant höhere Krankenhauskosten mit einem Mittelwert von 2778 € an. In den anderen drei Therapiegruppen liegen die Mittelwerte zwischen 1658 bis 1697 €. Ähnliche Effekte zeigen sich bei der Dauer der Krankenhausaufenthalte. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass diejenigen Versicherten, deren Therapie im Untersuchungszeitraum gewechselt wurde, schwerer krank oder schlechter einzustellen sind. Die Tatsache, dass die Behandlungsdauer im Krankenhaus und die Kosten der „durchgehend“ behandelten Patienten länger bzw. höher sind als diejenigen der mit Unterbrechung Behandelten, lässt sich konträr

interpretieren: Die „durchgehend“ Behandelten waren wirklich krank und bedurften daher einer Dauertherapie, während die mit Unterbrechung Behandelten kürzere Krankenhauszeiten aufwiesen, also weniger stark erkrankt waren. Andererseits ist es jedoch auch möglich, dass die mit Unterbrechung behandelten in Wirklichkeit so gut auf die wieder begonnene (zuvor unterbrochene) Therapie reagierten und so die Notwendigkeit stationärer Betreuung verkürzten.

Es ist eine der Schwächen der vorliegenden Untersuchung, dass sich die Verordnungsdaten der einzelnen Gruppen lediglich auf die Hospitalisierungen untersuchen ließen. Immerhin konnte bei „ausreichender“ Versorgung eine verkürzte Dauer der Hospitalisierungen gezeigt werden.

Diese wie auch andere Betrachtungen von Verschreibungs- und Adhärenzdaten ergeben interessante Fragestellungen zur Realitätsnähe evidenzbasierter Leitlinien oder vice versa zur Leitlinientreue der verschreibenden Ärzte und ihrer Patienten. Untersuchungen und Maßnahmen zur Messung und Steuerung von Adhärenz erscheinen notwendig, um die klinische Relevanz von Behandlungs- beziehungsweise Non-Compliance-Schemata auf den Langzeitverlauf von Asthma besser zu verstehen.

Fazit für die Praxis

Die Analyse der Abrechnungsdaten zeigt, dass die Verordnungszahlen der hier untersuchten fixen Kombinationspräparate von den Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien stark abweichen. Die Versicherten, die eine Fixkombination erhielten, sind nur ausnahmsweise täglich über zwei Jahre lang mit einer ausreichenden Dosis dieser Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Betaagonisten versorgt, wie in den Leitlinien [1,2] empfohlen. Selbst unter Berücksichtigung aller Einschränkungen, die bei der Interpretation solcher Registerstudien gelten, ist unter der Annahme einer korrekten Diagnose und exakter Schweregradbestimmung und daraus resultierender Therapie von einer deutlichen Unterversorgung auszugehen, unter der Annahme inkorrekt er Diagnosen und Schweregradbestimmungen hingegen von einer beachtlichen Fehlversorgung. Als Handlungsempfehlung für die eigene Praxis bleibt zunächst, die eigenen Maßnahmen zur Messung und Steuerung von Adhärenz sowie den Grad der Leitlinienumsetzung kritisch zu hinterfragen.

Danksagung

Wir danken Frau Dr. Carola Göring aus Weilheim und Frau Dr. Antonie Wimmer von der Janssen-Cilag GmbH, Neuss, für ihre wissenschaftliche Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts.

Interessenkonflikt



Die Originaldatenerhebung und -analyse ist im Auftrag der Firma Janssen-Cilag GmbH erfolgt.

Die Interpretation der Daten und die Fertigstellung der Veröffentlichung liegt in der alleinigen Verantwortung der Autoren.

H. Friedel verantwortet Analysen von Krankenkassendaten für Janssen, Lilly Deutschland GmbH, AbbVie, Novartis, Pfizer und NeoCorp. Kontakte bestehen weiterhin zu Bayer.

J. C. Virchow hat für folgende Firmen referiert und dafür Honorare erhalten: Asche-Chiesi, AstraZeneca, Avontec, Bayer, Bencard, Bionorica, Boehringer-Ingelheim, Chiesi Essex/Schering-Plough, GSK, Janssen-Cilag, Leti, MEDA, Merck, MSD, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer, Revotar, Sandoz-Hexal, Stallergens, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma und hat folgende Firmen beraten: Asche-Chiesi, Avontec, Boehringer-Ingelheim, Essex/Schering-Plough, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Mundipharma, Novartis, Revotar, Sandoz-Hexal, UCB/Schwarz-Pharma, TEVA, möglicherweise andere. Er erhielt in der Vergangenheit Forschungsunterstützung von: Deutsche Forschungsgemeinschaft, GSK, MSD.

Literatur

- 1 Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma Langfassung. Version 1.3. 2. Auflage, Juli 2011
- 2 Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2011, download unter: <http://www.ginasthma.org/> www.ginasthma.org
- 3 Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB et al. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802–807
- 4 Hasford J, Uricher J, Tauscher M et al. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication – a population based study of 483,051 patients. *Allergy* 2010; 65: 347–354
- 5 Mangiapane S, Schulz M, Mühlhig S et al. Community pharmacy based pharmaceutical care for asthma patients. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1817–1822
- 6 Schürer-Maly CC, Pentzek M, Römer S et al. Sind die Asthmaleitlinien bei den Patienten angekommen? – Befragung von Privatversicherten *Zeitschr f Allgemeinmedizin* 2011; 87: 60–64
- 7 Stock S, Redaelli M, Luengen M et al. Asthma: prevalence and cost of illness. *Eur Respir J* 2005; 25: 47–53
- 8 Stock S, Stollenwerk B, Redaelli M et al. Sex differences in treatment patterns of six chronic diseases: an analysis from the German statutory health insurance. *J Womens Health* 2008; 17: 343–354
- 9 Weissflog D, Matthys H, Virchow JC. Epidemiologie und Kosten von Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 803–808
- 10 Windt R. Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthma-Patienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten. Dissertation zur Erlangung des „Doktor Public Health“ (Dr. P.H.) Bremen: Universität Bremen; Zentrum für Sozialpolitik (ZeS); Abteilung Gesundheitsökonomie, Gesundheitspolitik und Versorgungsforschung; 2010