

Arzneimitteltherapie des Asthma bronchiale

Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998

Die Lebenszeitprävalenz der Erkrankung Asthma bronchiale beträgt in Deutschland bei Erwachsenen etwa 5%, der Anteil der betroffenen Kinder wird auf 10% geschätzt [1]. Um Aussagen über Unterschiede zwischen der in Richtlinien empfohlenen und der zum Zeitpunkt der Untersuchung in Deutschland tatsächlich durchgeführten Therapie des Asthma bronchiale treffen zu können, wurden die zum Untersuchungszeitpunkt gültigen Richtlinien als Maßstab genommen [2]. Die Arzneimitteltherapie der Erkrankung richtete bzw. richtet sich damals wie heute nach deren Schweregrad. Das Weißbuch Lunge [1] gibt folgende Einschätzung zur Arzneimitteltherapie: 75% der Asthmatiker mit einer leichten oder präklinischen Ausprägung der Erkrankung benötigen Bronchodilatoren höchstens bedarfsweise (ca. die Hälfte dieser Patienten wird medikamentös behandelt), weitere 20% mit einer mittelschweren Ausprägung werden mit Bronchodilatoren und antiinflammatorisch wirksamen Arzneimitteln behandelt, hier insbesondere mit inhalativen Glukokortikosteroiden, und die übrigen 5 sind auf zusätzliche systemisch verabreichte Glukokortikosteroide angewiesen.

In der hier vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich diese Anteile in den Angaben der Probanden des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 widerspiegeln. Mögliche Zusammenhänge zwischen der Medikation der Probanden und der Inan-

spruchnahme medizinischer Leistungen aufgrund von Asthmaanfällen wie Klinikaufenthalt, notärztliche und ambulante ärztliche Behandlung (im Folgenden nur Inanspruchnahme genannt) sollen aufgezeigt werden. Darüber hinaus wird eine Übersicht über die ermittelten Theophyllinspiegel im Serum der mit entsprechenden Arzneimitteln behandelten Probanden gegeben.

Datenmaterial und Methoden

Der erste gesamtdeutsche Gesundheitssurvey wurde von Oktober 1997 bis März 1999 durchgeführt. Im Survey wurden 7124 Personen einer repräsentativen Stichprobe der 18- bis 79-jährigen Wohnbevölkerung (gezogen aus den Einwohnermelderegistern von 120 die Regionalstruktur Deutschlands abbildenden Gemeinden) befragt und untersucht. Die Teilnehmer waren zu 48% Männer und zu 52% Frauen, 66% kamen aus den alten und 34% aus den neuen Bundesländern [5]. Im Datenpool des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 liegen Datensätze von 6965 Teilnehmern vor, die sowohl den Fragebogen des Surveys ausgefüllt als auch an den ärztlichen Interviews und den Laboruntersuchungen teilgenommen haben. 398 Probanden (5,7%) wurden gemäß ihren Angaben im Computer-assistierte ärztlichen Interview (CAPI) von einem Arzt als Asthmatiker (Gruppe 1) diagnostiziert. Zusätzlich wurde nach dem erst-

maligen sowie dem letzten Auftreten der jeweiligen Erkrankung gefragt. 201 Probanden (50,5% der Asthmatiker) hatten danach in den letzten 4 Wochen vor der Befragung Asthmasymptome (Gruppe 2). Weitere Fragen betrafen die Häufigkeit der Einnahme kortikoidhaltiger Arzneimittel („ständig“, „zeitweise“, „nein“ und „weiß nicht“) sowie Klinikaufenthalte und notärztliche bzw. ärztliche Behandlungen infolge eines Asthmaanfalls.

Die Arzneimittelanwendung wurde im Arzneimittelsurvey, einem Modul des Bundes-Gesundheitssurveys, erfasst. Hier erfolgte eine detaillierte Registrierung sämtlicher Arzneimittel, die in den letzten 7 Tagen vor der Untersuchung angewendet worden waren [3]. Berücksichtigung fanden nicht nur rezeptpflichtige, vom Arzt verschriebene Arzneimittel, sondern auch Präparate der Selbstmedikation. Die Erhebung der Arzneimittelanangaben erfolgte ebenfalls im standardisierten ärztlichen CAPI. Neben dem Arzneimittelnamen wurden die Indikation, Herkunft und Applikationsform, die Frequenz der Anwendung und die Dosierung, die Dauer der Anwendung, die Verträglichkeit und evtl. aufgetretene Nebenwirkungen erfasst. Um die Validität der Angaben einschätzen zu können, wurde für jedes Präparat festgehalten, ob der Name von der Arzneimittelpackung bzw. dem Beipackzettel abgelesen oder aus dem Gedächtnis genannt wurde. Die Arzneimittelnamen wurden nach dem ATC-Code der WHO

verschlüsselt, die Kodierung der Indikationen erfolgte nach ICD 9. Rev.

Ergänzend zu den Daten aus dem CAPI wurde die Gruppe Ro₃ (Antiasthmatica) aus dem Arzneimittelinterview ausgewertet. Differenziert zur Auswertung kamen: inhalative Adrenergika (Ro₃A), inhalative Glukokortikosteroide (Ro₃BA), systemische Adrenergika (Ro₃C) und systemische Xanthine¹ (Ro₃DA). Bei fast allen Probanden, die eine Behandlung mit Theophyllinpräparaten angaben, konnten Serumspiegel bestimmt werden. Mit einer einzigen Ausnahme wurden für jede Person 2 Spiegelbestimmungen durchgeführt und anschließend gemittelt. Bei einem der Probanden lag einer der beiden Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze (der zweite Messwert betrug 0,05 mg/l). Um die Qualität dieser Messungen nachvollziehen zu können, wurde daher der Quotient der beiden Messungen von 62 Probanden gebildet. Die Bestimmung erfolgte mittels Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay (FPIA). Die regelmäßige Teilnahme des Labors an Ringversuchen erfolgte bei INSTAND e.V. (Institut für Standardisierung und Dokumentation im Medizinischen Laboratorium e.V.) und der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie [4].

Zur Auswertung der vorliegenden Datensätze wurde das Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) in der Version 11.5 für Windows benutzt. Es kamen bivariate Verfahren zur Anwendung. Die Signifikanz wurde mit dem χ^2 -Test geprüft. Eine ausführliche Analyse der Daten bezüglich der Response sowie Zusammensetzung der Teilnehmer und eine Non-Responderanalyse wurden bereits veröffentlicht [5]. Um repräsentative Aussagen zur Grundgesamtheit zu ermöglichen, wurden Abweichungen der Nettostichprobe hinsichtlich ihrer Ziehungsmerkmale durch eine Faktorengewichtung auf die Bevölkerungsstruktur des Jahres 1998

¹ Die Xanthinderivate gehören zu den Bronchospasmolytika. Von pharmazeutischem Interesse sind z. B. die Xanthine Theobromin und Theophyllin, die chemisch eng miteinander verwandt sind und daher auch teilweise ähnliche Wirkungen haben. Alle Patienten, die angaben, systemische Xanthine eingenommen zu haben, wurden mit Theophyllin enthaltenden Arzneimitteln behandelt.

korrigiert. Diese Korrektur im Sinne einer Gewichtung erfolgte mithilfe eines speziellen Quantum-Gewichtungsprogramms. Durch die erforderlichen Gewichtungen weichen die absoluten Zahlenangaben von der Zahl der Datensätze geringfügig ab.

Ergebnisse

Arzneimittleinnahme und Asthma bronchiale

Der Arzneimittelsurvey ergab, dass von den Patienten, die jemals eine Asthmad Diagnose erhielten (Gruppe 1), 36,2% mit Antiasthmatica behandelt wurden. Bei Probanden mit Asthmapbeschwerden in den letzten 4 Wochen (Gruppe 2) waren es 66,1%. In der ersten Gruppe verteilt sich die Arzneimittleinnahme wie folgt: 26,4% der Probanden gaben an, inhalative Adrenergika zu nehmen (von diesen wiederum 18% lang wirksame β -Mimetika), 18,8% inhalative Glukokorti-

kosteroide, 1,1% systemische Adrenergika, 10,5% Theophyllinpräparate und 3% systemische Glukokortikosteroide. In der zweiten Gruppe der Asthmatiker waren es 47,8% (ebenfalls 18% von diesen erhielten lang wirksame β -Mimetika), 34,8%, 2,1%, 19,3% und 6%. Mehrfachnennungen waren möglich. Keiner erhielt eine Kombination aus Theophyllinpräparaten und systemischen Adrenergika (Ro₃DB). Eine detaillierte Auswertung ergab, dass von den 4 Probanden, die angaben, systemische Adrenergika zu erhalten, 3 diese in Kombination mit inhalativen Adrenergika einnahmen. Der Einzelfall, der nur systemische Adrenergika angab, wird in der weiteren Analyse entfallen.

Die Darstellung der Auswertung zur Einnahme von Theophyllinen sowie der ermittelten Theophyllinblutwerte erfolgt im letzten Kapitel des Ergebnisteils. An dieser Stelle soll der Zusammenhang zwischen der Einnahme (d. h. Inhalation) von Adrenergika und Glukokortikosteroiden untersucht werden. Die **Abb. 1**

Abb. 1 ► Anwendung inhalativer Glukokortikosteroide und Adrenergika: alle Asthmatiker

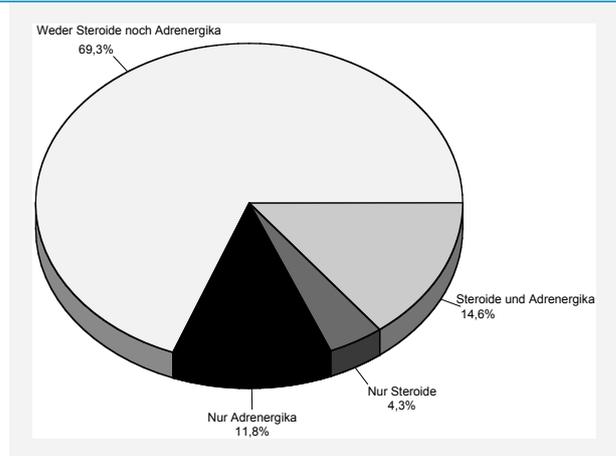
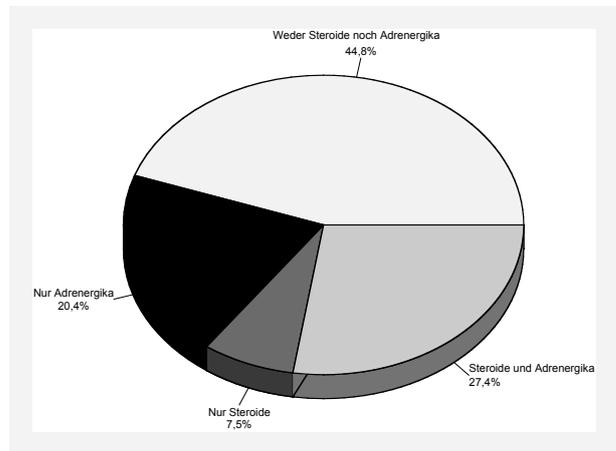


Abb. 2 ► Anwendung inhalativer Glukokortikosteroide und Adrenergika: Symptome in den letzten vier Wochen vor der Befragung



Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2006 · 49:903–910
DOI 10.1007/s00103-006-0025-5
© Springer Medizin Verlag 2006

U. Langen · H. Knopf · H.-U. Melchert

Arzneimitteltherapie des Asthma bronchiale. Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998

Zusammenfassung

Die Lebenszeitprävalenz des Asthma bronchiale beträgt für Erwachsene ca. 5%. Die Wahl der Arzneimitteltherapie richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung: Sie umfasst die alleinige (bedarfswise) Anwendung von Bronchodilatoren bis hin zur zusätzlichen ständigen Anwendung inhalativer und systemischer Glukokortikosteroide. In der vorliegenden Publikation werden die Prävalenz und die medikamentöse Therapie des Asthma bronchiale in einer repräsentativen Stichprobe der 18- bis 79-jährigen Wohnbevölkerung in Deutschland analysiert. Gleichzeitig wird auf die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen wie Klinikaufenthalt, notärztliche Behandlung und ambulante ärztliche Behandlung in Abhängigkeit von der Medikation eingegangen. 17,3% der Probanden, die eine ärztliche Diagnose Asthma bejahten, gaben an, ständig kortikoidhaltige Arzneimittel anzuwenden. 19,1% nahmen diese zeitweise, und 61,8% nahmen keine kortikoid-

haltigen Arzneimittel ein. Die häufigste Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nach einem Asthmaanfall zeigte sich bei Patienten, die angaben, ständig Glukokortikosteroide anzuwenden. Ältere Asthmatiker nahmen sehr viel häufiger ständig Glukokortikosteroide ein, nur bei sehr jungen spielte die gelegentliche Einnahme eine überproportionale Rolle. Bei der Erfassung der aktuellen Arzneimittelanwendung (letzte 7 Tage vor der Befragung) mit Hilfe des Arzneimittelsurveys zeigte sich für die Antiasthmata das folgende Bild: 47,8% der Personen mit Selbstangabe eines Asthma bronchiale in den letzten 4 Wochen gaben die Anwendung inhalativer Adrenergika, 34,8% die Anwendung inhalativer Glukokortikosteroide, 2,1% die Anwendung systemischer Adrenergika und 19,3% die Anwendung von Theophyllinpräparaten an. Die gemessenen Theophyllinspiegel lagen bei 34,4% unter 5 mg/l, bei 28,1% zwischen 5 und 8 mg/l, bei 35,9% zwischen 8 und 20 mg/l und bei

1,6% der Probanden knapp über 20 mg/l. Die Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass insbesondere junge Asthmatiker unzureichend antiinflammatorisch behandelt werden. Diesen Hinweisen muss weiter nachgegangen, um – bei einer Bestätigung eines Defizits – Maßnahmen zur noch besseren Anlehnung an die existierenden Therapierichtlinien treffen zu können. Insbesondere die gemessenen Theophyllinspiegel der Probanden haben bestätigt, dass ein Drugmonitoring nicht nur ein wichtiger Bestandteil von Gesundheitssurveys ist, sondern auch dazu beitragen könnte, die Sicherheit und Effizienz der Asthmatherapie zu verbessern.

Schlüsselwörter

Asthma bronchiale · Arzneimitteltherapie · Glukokortikosteroide · Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

Drug therapy of asthma. Results of the 1998 German National Health Interview and Examination Survey

Abstract

The lifetime prevalence of bronchial asthma in adults is approximately 5%. Recommended drug therapy of this condition depends largely on its severity and varies from the on demand use of bronchodilators as a single measure up to the additional and sometimes permanent use of inhaled and/or systemic glucocorticoids. In this study, the prevalence and drug therapy of bronchial asthma were analysed in a representative sample of the resident population in Germany aged 18–79 years. We also report about health care utilization, like hospital stay, emergency treatments and use of ambulant medical care, and its associations with asthma medication. Of those study participants who affirmed a medical diagnosis of asthma, 17.3% used corticoid drugs continuously, 19.1% occasionally and 61.8% never. Use of medical

services after an asthma attack was reported most often by those who took corticoid drugs regularly. Older people with asthma mostly used glucocorticoids regularly, while in very young patients the occasional use of corticoids was reported more often. When looking at the actual drug use (7 days before the examination) according to the drug usage questionnaire, anti-asthma drugs were mentioned as follows: 47.8% of persons with asthma, diagnosed during the last 4 weeks, used inhaled adrenergic drugs, 34.8% inhaled glucocorticoids, 2.1% systemic adrenergic drugs and 19.3% systemic theophyllines. The measured serum concentrations of theophylline were below 5 mg/l in 34.4%, between 5 and 8 mg/l in 28.1%, between 8 and 20 mg/l in 35.9% and somewhat over 20 mg/l in 1.6%. Our data suggest that es-

pecially young asthmatics may not be sufficiently treated with anti-inflammatory therapy, but further studies are needed. If such a deficit can be confirmed, measures for better adherence of therapy to existing guidelines should be considered. Our results, especially on serum concentrations of theophylline, suggest that therapeutic drug monitoring (TDM) of serum samples is not only an important tool in health surveys, but also suitable for increasing the safety and quality of drug treatment in asthmatics.

Keywords

Asthma · Glucocorticosteroids · Theophylline · Therapeutic drug monitoring · National Health Survey

und **Abb. 2** zeigen die diesbezüglichen Ergebnisse in den beiden untersuchten Probandengruppen. Hier wird deutlich, dass bei der Nachfrage nach konkreten Asthmabeschwerden in den letzten Wochen insbesondere solche Probanden aus der Gesamtgruppe der Asthmatiker ausgeschieden sind, die weder Steroide noch Adrenergika erhalten haben. Geschlechtsspezifische Unterschiede existieren hier nicht. Eine Betrachtung nach Altersgruppen ergibt jedoch gerichtete Unterschiede. Sie sind in **Abb. 3** für die Gruppe der Asthmatiker mit Beschwerden in den letzten 4 Wochen dargestellt, da sie sich hier deutlicher herausarbeiten lassen als in der Gruppe aller Asthmatiker. Je älter die Asthmatiker sind, desto häufiger erhielten sie eine medikamentöse Therapie. Die alleinige Gabe von Glukokortikosteroiden oder deren Kombination mit Adrenergika wurde mit zunehmendem Alter häufiger, die alleinige Gabe von Adrenergika seltener.

Eine weitere Analyse zum Zusammenhang zwischen der Medikation und der Inanspruchnahme einer ambulanten oder stationären ärztlichen Versorgung nach einem Asthmaanfall hatte eine zu geringe Zellenbesetzung, um Aussagen ableiten zu können. Durchgängig zu beobachten ist aber, dass Asthmatiker, die keine Medikation erhielten, auch die geringste Inanspruchnahme nach einem Asthmaanfall sowohl im stationären als auch notärztlichen und ärztlichen Bereich aufwiesen.

Um zu überprüfen, ob Theopylline, den Therapierichtlinien des Asthma bronchiale entsprechend, als Zusatzoption zu einer Therapie mit Steroiden und Adrenergika genutzt werden, wurden die Asthmapatienten mit Beschwerden in den letzten 4 Wochen und Theopyllinmedikation untersucht. 39 dieser Patienten erhielten ein Theopyllinpräparat, davon 22 den Richtlinien entsprechend mit Steroiden allein oder in Kombination mit Adrenergika. Neun Patienten erhielten ausschließlich Theopylline und weitere 8 ein Theopyllin enthaltendes Arzneimittel in Kombination mit Adrenergika ohne Steroide. Bei Letzteren könnte Theopyllin als quasi antiinflammatorischer Partner der Adrenergika verwendet worden sein. Von den 9 Patienten mit einer

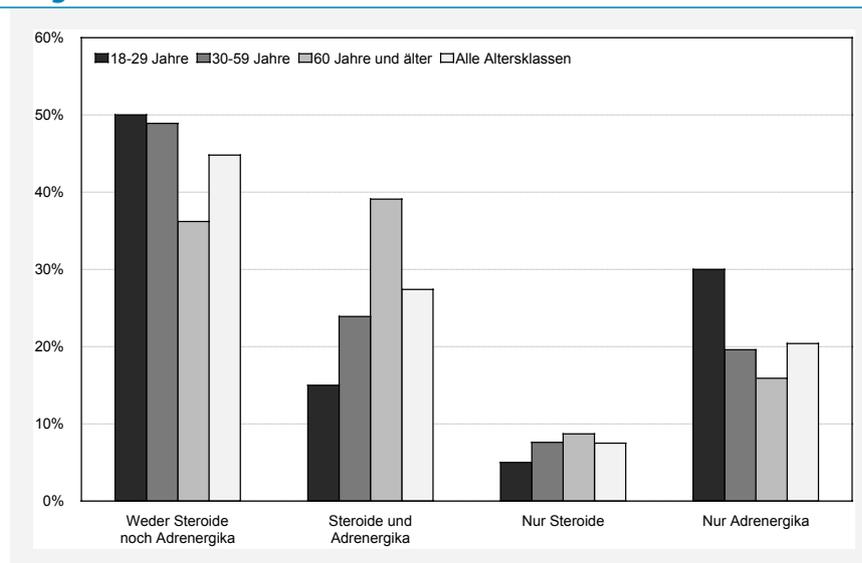


Abb. 3 ▲ Anwendung inhalativer Glukokortikosteroide und Adrenergika nach Altersgruppen

nicht den Richtlinien [2] entsprechenden Monotherapie des Asthma bronchiale mit Theopyllinpräparaten gaben jedoch 6 zusätzlich die Diagnose chronische Bronchitis an.

Inanspruchnahme und Glukokortikosteroide

69 der 398 Probanden (17,3%), die die ärztliche Diagnose Asthma bronchiale für sich bejahten, gaben an, ständig kortikoidhaltige Arzneimittel einzunehmen bzw. zu inhalieren. 76 (19,1%) berichteten eine zeitweise Einnahme und/oder Inhalation, und 246 (61,8%) nahmen keine kortikoidhaltigen Arzneimittel. 7 Probanden (1,8%) wussten nicht, ob sie kortikoidhaltige Arzneimittel einnehmen oder nicht. Diese Angaben wurden mit der Inanspruchnahme der Probanden infolge eines Asthmaanfalls verglichen. **Table 1** zeigt die Ergebnisse. Die größte Inanspruchnahme nach einem Asthmaanfall hatten Patienten, die angaben, ständig Glukokortikosteroide einzunehmen. Die Gruppe, die nicht wusste, ob sie Steroide einnimmt, wurde in der Tabelle nur der Vollständigkeit halber aufgeführt. Die Zellenbesetzung ist zu klein, um hier Aussagen ableiten zu können. 5,0% der Asthmatiker mussten nach einem Asthmaanfall stationär behandelt werden, weitere 1,3% sogar mehrmals. Auch ist die Inanspruchnahme notärztlicher Behandlung mit insgesamt 6,3% nicht zu vernachlässigen.

Um der Frage nachzugehen, wie sich die Inanspruchnahme zwischen Probanden mit einem jemals von einem Arzt diagnostizierten Asthma bronchiale und solchen mit Asthmabeschwerden in den letzten 4 Wochen unterscheidet, wurde die gleiche Auswertung für die letztgenannte Probandengruppe durchgeführt. Hier gaben 63 der 201 Probanden (31,3%) mit Asthmabeschwerden in den letzten 4 Wochen an, ständig kortikoidhaltige Arzneimittel einzunehmen. 53 (26,4%) berichteten eine zeitweise Einnahme, und 80 (39,8%) nahmen keine kortikoidhaltigen Medikamente ein. 5 Probanden (2,5%) wussten nicht, ob sie kortikoidhaltige Medikamente einnehmen oder nicht. Den Vergleich der Steroideinnahme mit der auf einen Asthmaanfall folgenden Inanspruchnahme für diese Gruppe zeigt **Table 2**. Auch hier lag die größte Inanspruchnahme bei Probanden mit ständiger Steroideinnahme. Die jeweiligen Anteile der Inanspruchnahme unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen nicht wesentlich, wahrscheinlich stammen die positiven Angaben aus Tab. 1 zu großen Anteilen von Probanden der Gruppe 2.

Es zeigen sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der angegebenen Einnahme von Glukokortikosteroiden. Auch unterscheiden sich die jeweiligen Gesamtanteile der Inanspruchnahme kaum. Es fällt jedoch auf, dass Männer häufiger eine mehrfache Inanspruchnahme – auch stationärer

Tabelle 1

Asthmatiker: Steroideinnahme und Inanspruchnahme

N (Zeilen- prozente)	Klinikaufenthalt			Notärztliche Behandlung			Ärztliche Behandlung			Gesamt
	Nein	Ja, 1-mal	Ja, öfter	Nein	Ja, 1-mal	Ja, öfter	Nein	Ja, 1-mal	Ja, öfter	
Steroide										
Ständig	57 (82,6)	8 (11,6)	4 (5,8)	56 (81,2)	6 (8,7)	7 (10,1)	32 (46,4)	6 (8,7)	31 (44,9)	69 (100)
Zeitweise	73 (96,1)	3 (3,9)	0 (0)	71 (93,4)	5 (6,6)	0 (0)	47 (61,8)	6 (7,9)	23 (30,3)	76 (100)
Nein	237 (96,3)	8 (3,3)	1 (0,4)	239 (97,2)	6 (2,4)	1 (0,4)	172 (69,9)	11 (4,5)	63 (25,6)	246 (100)
Weiß nicht	6 (85,7)	1 (14,3)	0 (0)	7 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (28,6)	0 (0)	5 (71,4)	7 (100)
Gesamt	373 (93,7)	20 (5,0)	5 (1,3)	373 (93,7)	17 (4,3)	8 (2,0)	253 (63,6)	23 (5,8)	122 (30,6)	398 (100)

Tabelle 2

Asthmatiker mit Beschwerden in den letzten 4 Wochen: Steroideinnahme und Inanspruchnahme

N (Zeilen- prozente)	Klinikaufenthalt			Notärztliche Behandlung			Ärztliche Behandlung			Gesamt
	Nein	Ja, 1-mal	Ja, öfter	Nein	Ja, 1-mal	Ja, öfter	Nein	Ja, 1-mal	Ja, öfter	
Steroide										
Ständig	55 (87,3)	5 (7,9)	3 (4,8)	53 (84,1)	4 (6,3)	6 (9,5)	32 (50,8)	5 (7,9)	26 (41,3)	63 (100)
Zeitweise	51 (96,2)	2 (3,8)	0 (0)	49 (92,5)	4 (7,5)	0 (0)	33 (62,3)	5 (9,4)	15 (28,3)	53 (100)
Nein	77 (96,3)	2 (2,5)	1 (1,2)	74 (92,5)	5 (6,3)	1 (1,3)	53 (66,3)	5 (6,2)	22 (27,5)	80 (100)
Weiß nicht	4 (80,0)	1 (20,0)	0 (0)	5 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (40,0)	0 (0)	3 (60,0)	5 (100)
Gesamt	187 (93,0)	10 (5,0)	4 (2,0)	181 (90,0)	13 (6,5)	7 (3,5)	120 (59,7)	15 (7,5)	66 (32,8)	201 (100)

Leistungen – zeigen, während Frauen in aller Regel nur einmal nach einem Asthmaanfall behandelt werden mussten.

Eine Aufteilung nach Zugehörigkeit zu den alten und neuen Bundesländern wurde nicht ausgewertet, da nur 52 Probanden aus den alten Bundesländern eine Asthmadignose aufweisen und 28 davon in den letzten 4 Wochen Beschwerden hatten. Die Felddbesetzungen werden für Analysen zu klein.

Die Angaben der Probanden mit ärztlicher Asthmadignose zur Steroideinnahme unterscheiden sich jedoch je nach Alter signifikant ($p < 0,001$, **Abb. 4**): Ältere Asthmatiker nahmen sehr viel häufiger ständig Glukokortikosteroide ein, und nur bei den sehr jungen spielte die gelegentliche Einnahme eine überproportionale Rolle. Auch die Angaben der Probanden mit Asthmasbeschwerden in den letzten 4 Wochen hinsichtlich der Medikation mit Glukokortikosteroiden unterscheiden sich nach Alter (**Abb. 5**).

Bei der Analyse der Inanspruchnahme nach weiteren Parametern ist zu beobachten, dass sehr junge Asthmatiker nach Anfällen eine deutlich höhere Inanspruchnahme aller drei abgefragten Kategorien

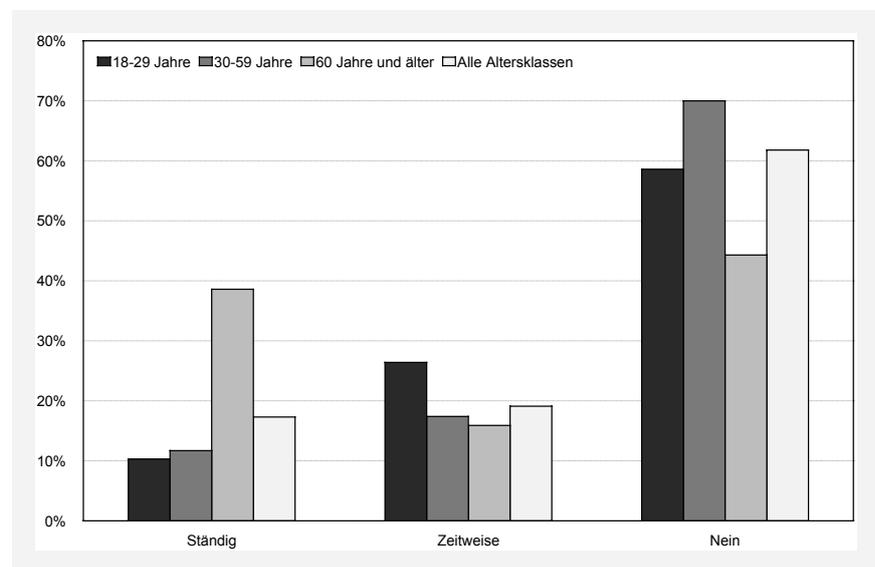


Abb. 4 ▲ Asthmatiker: Steroideinnahme nach Alter

(stationär, notärztlich, ärztlich) haben als solche im mittleren oder höheren Lebensalter. Die Fallzahlen pro Zelle werden dann jedoch so klein, dass sich eine Interpretation dieser Beobachtung verbietet und sie zunächst an größeren Zahlen überprüft werden müsste.

Theophyllineinnahme und Theophyllinblutspiegel

Theophylline besitzen eine geringe therapeutische Breite zwischen wirksamer und toxischer Dosis. Die gewünschten Wirkspiegel sind genau festgelegt. Ihre Einnahme sollte daher immer unter ausrei-

chend häufiger Kontrolle der Blutspiegel erfolgen. In die folgende Analyse gehen alle Probanden des Surveys ein, die eine Theophyllineinnahme im Arzneimittel-survey angegeben haben, also nicht nur Asthmatiker, sondern auch Patienten mit (teil)reversiblen obstruktiven Atemwegs-erkrankungen anderer Genese.

71 Probanden gaben Einnahme Theophyllin-enthaltender Arzneimittel an. Von 64 konnten die Serumtheophyllinspiegel bestimmt werden (in mg/l). **Abb. 6** zeigt die Quotienten der Messwerte (1. Messwert/2. Messwert). Es ist zu erkennen, dass bis auf eine Ausnahme alle Quotienten innerhalb der Grenzen liegen, die auch für einen Äquivalenznachweis akzeptiert werden würden (0,8–1,25 mg/l). Die ermittelten Theophyllinmittelwerte (unter Einschluss der beiden für die Quotientenbildung ausgeschlossenen Probanden) lagen bei 22 Probanden (34,4%) unter 5 mg/l, bei 18 (28,1%) zwischen 5 und unter 8 mg/l, bei 23 (35,9%) zwischen 8 und 20 mg/l und bei einem einzigen Probanden (1,6%) knapp über 20 mg/l (21,11 mg/l).

Diskussion

Arzneimittleinnahme und Asthma bronchiale

Nur einzelne Asthmapatienten zeigten sich in der Befragung nicht über ihre Medikation informiert („weiß nicht“). Das bestätigt das häufig postulierte gute Wissen dieser Patienten um die von ihnen eingenommenen Arzneimittel. Da im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 keine Untersuchungsdaten vorliegen, die eine Schweregradeinschätzung des angegebenen ärztlich diagnostizierten Asthma bronchiale erlauben, ist es schwierig zu beurteilen, ob die angegebene Asthmamedikation den Therapieempfehlungen entspricht. Auch in der zweiten untersuchten Gruppe der Asthmatiker (Gruppe mit Beschwerden in den letzten 4 Wochen) können Patienten mit einem intermittierenden Asthma bronchiale enthalten sein, die zu Recht ausschließlich mit inhalativen Adrenergika therapiert werden können.

Eine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung erlaubt sich nur dann, wenn lang wirksame β -

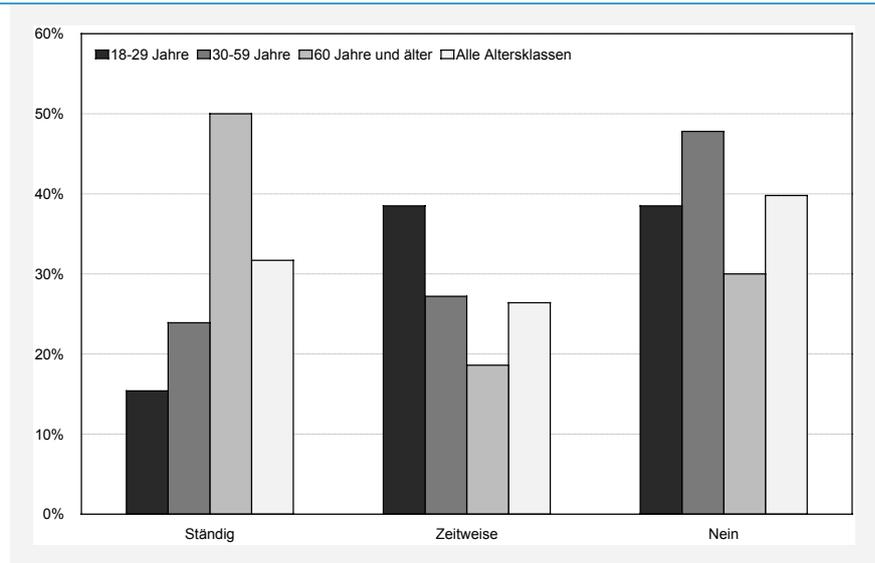


Abb. 5 ▲ Asthmatiker mit Beschwerden in den letzten vier Wochen vor der Befragung: Steroideinnahme nach Alter

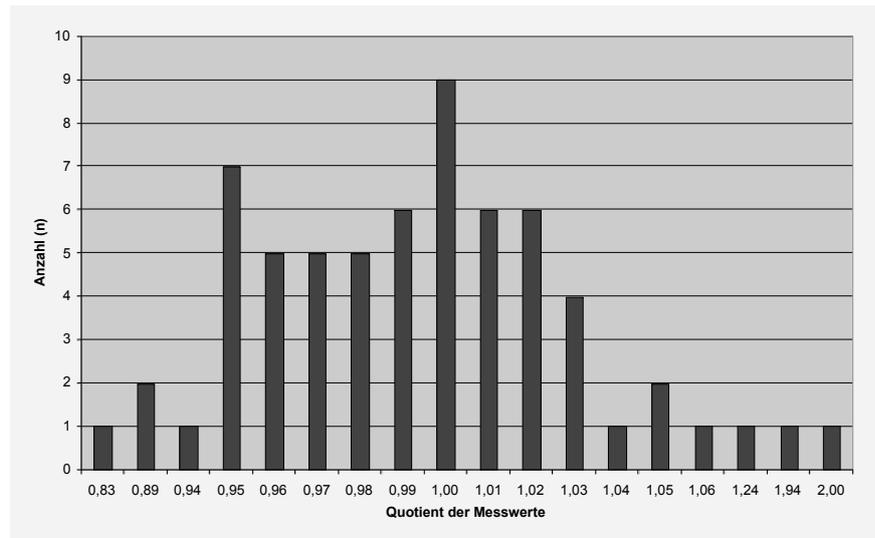


Abb. 6 ▲ Quotient der Theophyllinmesswerte bei Asthmapatienten mit entsprechender Medikation. Ordinate: Zahl der Patienten

Sympathomimetika oder systemische Steroide eingesetzt worden sind. Geht man von der Annahme aus, dass diese entsprechend den damals gültigen Therapierichtlinien verordnet wurden, so muss ein Patient mit lang wirksamen β -Mimetika wenigstens den Schweregrad 3, einer mit systemischen Steroiden den Schweregrad 4 aufweisen (zumindest in der akuten Krankheitsphase). Das bereits mehrfach zitierte Weißbuch Lunge geht von 5% Asthmapatienten mit einem schweren und 20% mit einem mittelschweren Asthma aus. Die erste Annahme wird durch unsere Datenlage recht genau bestätigt, d. h.,

in der Gruppe 2 (Asthmatiker mit Beschwerden in den letzten 4 Wochen) wurden 6% der Probanden mit systemischen Steroiden behandelt und sind daher den schwer erkrankten Asthmatikern zuzurechnen. Jedoch hätten insgesamt 25% der schwer und mittelschwer erkrankten Asthmatiker mit lang wirksamen β -Sympathomimetika behandelt werden müssen. In der Gruppe 2 waren es aber nur gut 8%. Auch wenn die lang wirksamen β -Mimetika Salmeterol und Formoterol zum Untersuchungszeitpunkt erst wenige Jahre auf dem Markt verfügbar und zugelassen waren, so waren sie aber schon Be-

standteil der Therapierichtlinien. Jedoch wurden sie in der Praxis noch nicht breit eingesetzt.

Die internationale Studie zum Schweregrad und zur Kontrolle des Asthma bronchiale bei Kindern und Erwachsenen von Rabe [9] gibt – allerdings für Westeuropa insgesamt – noch höhere Anteile für schwer erkrankte (18%) Asthmatiker an (mittelschwer bis schwer insgesamt 37%) und bestätigt damit die im Jahr 2000 veröffentlichten Ergebnisse aus der AIRE- (Asthma Insights and Reality in Europe-) Studie [10]. Unter dieser Annahme wäre der Anteil der medikamentös unterversorgten Asthmatiker als unvertretbar hoch einzuschätzen. Zusätzlich geben auch die deutlichen Altersunterschiede hinsichtlich der Medikation zu denken. Während von den sehr jungen Asthmatikern 30% einzig mit inhalativen Adrenergika behandelt wurden, waren dies bei den über 60-Jährigen nur noch ca. 17%. 20% der jungen Asthmatiker erhielten Steroide (allein oder in Kombination), aber fast 50% der über 60-Jährigen. Dieser Unterschied bleibt deutlich, auch wenn alle Asthmapatienten, die zusätzlich die Diagnose chronische Bronchitis bejaht haben (diese Diagnose nimmt erwartungsgemäß mit steigendem Alter zu), ausgeschlossen werden. Da Asthma bronchiale keine sich zwangsläufig mit dem Alter verschlechternde Erkrankung ist und die Prävalenz der Erkrankung in den letzten Jahren stetig zugenommen hat, lässt sich der beschriebene Versorgungsunterschied nicht gut erklären. Hier scheint eine gewisse Unterversorgung junger Asthmatiker mit Glukokortikosteroiden möglich.

Die grundsätzliche Entscheidung zur medikamentösen Therapie scheint hingegen gut getroffen worden zu sein: Asthmatiker ohne medikamentöse Therapie zeigten auch die geringste Inanspruchnahme nach einem Asthmaanfall. Dies spricht dafür, dass tatsächlich die Mehrzahl der Patienten mit einem nur leichten Asthma bronchiale keine medikamentöse Therapie erhielten.

Interessant ist die Anzahl der Asthmatiker, die Theophylline einnahmen. Bei Probanden mit Asthmasymptomen in den letzten 4 Wochen vor der Befragung waren dies immerhin über 19% (betrachtet man ausschließlich Asthmapatienten, die

nicht zusätzlich die Diagnose chronische Bronchitis bejaht haben, so sind es noch 15,5%). Der Einsatz von Theophyllin wird als alternative Option in den Therapierichtlinien [2] ab Stufe 3 (mittelschweres persistierendes Asthma bronchiale) empfohlen. Da nach der Aufstellung des Weißbuch Lunge [1] 25% der Patienten ein mittelschweres bis schweres Asthma haben, müsste daraus geschlossen werden, dass bei einer den Richtlinien entsprechenden Therapie diese Option bei der überwiegenden Zahl der genannten Patienten eingesetzt wird. Da dies knapp eine Million Patienten in der Bundesrepublik Deutschland betreffen würde, ist die Untersuchung zu den Theophyllinspiegeln und damit zur Wirksamkeit dieser so häufig verordneten Therapie von besonderem gesundheitsökonomischen Interesse.

Inanspruchnahme und Glukokortikosteroide

Gemäß Weißbuch Lunge [1] müssten mindestens 24% aller Asthmatiker mit Glukokortikosteroiden behandelt werden (mittelschweres bis schweres Asthma bronchiale). Dies spiegelt sich in den Ergebnissen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 sehr gut wider. Ständig mit Glukokortikosteroiden behandelt wurden 17,3% aller Probanden, die angaben, jemals von einem Arzt die Diagnose Asthma bronchiale gestellt bekommen zu haben, sowie 31,3% der Befragten, die angaben, in den letzten 4 Wochen Asthmapeschwerden gehabt zu haben. Hinzu kam noch eine zeitweise Anwendung dieser Substanzgruppe bei 19,1% aller Asthmatiker und 26,4% der Asthmatiker mit aktuellen Symptomen. Diese kann wahrscheinlich als Exazerbationsbehandlung gedeutet werden. Nur in einzelnen Fällen wussten die Probanden nicht, ob sie kortikoidhaltige Arzneimittel einnahmen. Dies zeigt die bekannte gute Informiertheit der Asthmapatienten auch in unserer Untersuchungsklientel.

Bei der Betrachtung möglicher Zusammenhänge zwischen der notwendigen Inanspruchnahme insbesondere von stationären und notärztlichen Leistungen nach einem Asthmaanfall und der Medikation der Patienten könnte in Erinnerung an die Arbeiten von Spitzer [6, 7] und vielen anderen (z. B. [8]) Anfang der 90er-Jahre

erwartet werden, dass Patienten mit einer ständigen, d. h. regelmäßigen Kortikoidmedikation, weniger häufig stationär aufgenommen oder notärztlich behandelt werden müssen. Dies ist aber nicht der Fall: Patienten mit ständiger Steroideinnahme mussten nach einem Asthmaanfall häufiger stationäre oder notärztliche (und auch ärztliche) Hilfe in Anspruch nehmen als Patienten mit zeitweiser oder ohne Steroideinnahme. Die wahrscheinlichste Erklärung für diese Beobachtung dürfte sein, dass sich in der ärztlichen Praxis eine ständige Steroidmedikation wohl immer noch nur für schwerer erkrankte Asthmapatienten durchgesetzt hat (und nicht für Personen mit leichtem, persistierendem Asthma bronchiale). Für diese Hypothese spricht auch, dass eine regelmäßige Steroidmedikation mit steigendem Alter anteilmäßig stark zunahm. Asthma bronchiale ist zwar – wie oben erwähnt – an sich keine chronisch fortschreitend sich verschlechternde Erkrankung wie beispielsweise die COPD, jedoch ist bekannt, dass die chronische Entzündung der Atemwege – insbesondere wenn keine konsequente antiinflammatorische Therapie erfolgt – über die Jahre doch auch zu einem gewissen Umbau des Lungengewebes und damit einer Verschlechterung der Lungenfunktion (und der Reversibilität der Obstruktion) führen kann. Daraus kann noch nicht der Schluss gezogen werden, dass gerade junge Asthmatiker mit einer antiinflammatorischen Basistherapie unterversorgt sind; dies müsste erst in Patientenuntersuchungen mit größeren Fallzahlen und einer Differenzierungsmöglichkeit der Diagnose nach Schweregrad bestätigt werden. Es gibt jedoch noch einen weiteren Hinweis darauf, dass die gezeigten Ergebnisse tatsächlich eine Unterversorgung spiegeln könnten: Sehr junge Asthmatiker mussten nach einem Asthmaanfall sehr viel häufiger stationär, notärztlich oder ärztlich mehrfach versorgt werden als ältere. Auch Rabe [9] beklagt den zu hohen Anteil an Patienten mit Asthma bronchiale, die aufgrund ihrer schlechten Asthmakontrolle einer Notfallbehandlung bedürfen.

Theophyllineinnahme und Theophyllinblutspiegel

Zur Dauerbehandlung von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen mit Theophyllin sollen Retardpräparate angewendet werden, die im Idealfall einen Wirkspiegel 24 Stunden am Tag aufrechterhalten. Die therapeutischen Grenzen wirksamer Theophyllinspiegel sind gut bekannt, wenn auch kontrovers diskutiert. In seinen Mustertexten empfiehlt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Spiegel zwischen 8 und 20 µg/ml. In den Therapieempfehlungen der deutschen Atemwegsliga [2] wird darauf hingewiesen, dass es die Meinung gibt, eine gewisse antiinflammatorische Wirksamkeit – deren klinische Bedeutung jedoch bisher nicht geklärt wurde – könnte schon ab 5 µg/ml gegeben sein. Hier wird die empfohlene Obergrenze bei 15 µg/ml angesetzt. Sicher ist, dass die Nutzen-Risiko-Relation oberhalb von 20 µg/ml negativ zu werden droht, d. h. die Gefahr unerwünschter Wirkungen des Theophyllins, die lebensbedrohlich sein können, unverhältnismäßig zur Wirksamkeit steigt.

Die Messwerte im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 sind – die Obergrenze betreffend – beruhigend. Nur ein einziger Patient lag marginal oberhalb der 20 µg/ml Grenze. Bezüglich der unteren Grenzen der Wirksamkeit sind die Ergebnisse jedoch – insbesondere mit Blick auf die finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem – desaströs. 62,5% der Patienten lagen unterhalb des als sicher wirksam anerkannten Spiegels von 8 µg/ml. Selbst unter der Berücksichtigung, dass der Zeitpunkt der letzten Einnahme nicht bekannt ist, ist dies ein schlechtes Ergebnis, da es mit den verfügbaren Retardformulierungen möglich sein sollte, den Wirkspiegel von Theophyllin über 24 Stunden im therapeutischen Bereich zu halten. Auch wenn die Überlegungen über eine mögliche entzündungshemmende Wirksamkeit im Bereich zwischen 5 und 8 µg/ml zutreffend sein sollten – und der Einsatz des Wirkstoffes in Kombination mit Adrenergika ohne Steroide spricht dafür, dass dieser in der Praxis in diesem Sinne verwendet wird –, läge immer noch mehr als ein Drittel der behandelten Patienten

unterhalb dieses Bereiches, d. h., es bestünde bei ihnen keine Aussicht auf eine ausreichende Wirksamkeit. Dies wäre angesichts der hohen Zahl an betroffenen Asthmatikern eine große Verschwendung von Ressourcen.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse des Arzneimittelsurveys zeigen, dass Asthmapatienten über ihre medikamentöse Behandlung sehr gut informiert sind. Aus der vorgestellten Untersuchung ergeben sich möglicherweise auch Hinweise darauf, dass Asthmatiker – darunter insbesondere junge Asthmatiker – eine unzureichende Basistherapie mit inhalativen Glukokortikosteroiden erfahren. Diesen Hinweisen sollte in weiteren Studien dringend nachgegangen werden, da eine unzureichende Behandlung zu einem fortschreitenden Umbau von Lungengewebe und einem damit folgenden Lungenfunktionsverlust führen kann. Bei Bestätigung eines solchen Defizits müssten Maßnahmen zur optimierten Anlehnung der Behandlung gerade jüngerer Patienten an die existierenden Therapierichtlinien ergriffen werden.

Die Erkenntnisse zur Behandlung mit Theophyllin zeigen die Bedeutung eines Drugmonitorings. Auch wenn Probleme mit der Patientencompliance sehr gut bekannt sind, war es doch wieder eine nachdrückliche Erfahrung bei der Messung der Theophyllinspiegel (die Empfehlungen der zuständigen Bundesoberbehörde als Maßgabe nutzend), zwei Drittel der Patienten außerhalb des therapeutischen Fensters zu finden. Konsequenzen daraus könnten sowohl Auslassversuche als auch eine breitere Beachtung der Empfehlung zur Spiegelkontrolle bei einer Theophyllintherapie sein.

Korrespondierender Autor

U. Langen

Robert Koch-Institut
Postfach 650261
13302 Berlin, BRD
E-Mail: langen@rki.de

Literatur

1. Weißbuch Lunge (2000) Die Lunge und ihre Erkrankungen: Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Konietzko N, Fabel H (Hrsg) Georg Thieme, Stuttgart
2. Wettengel R et al. (1998) Empfehlungen zur Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. Pneumologie 52:591–601
3. Bertelsmann A, Knopf H, Melchert H-U (1998) Der Bundes-Gesundheitssurvey als pharmakoepidemiologisches Instrument. Gesundheitswesen 60: 89–95
4. Knopf H, Melchert HU (2003) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Bundes-Gesundheitssurvey: Arzneimittelgebrauch – Konsumverhalten in Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin
5. Thefeld W, Stolzenberg H, Bellach BM (1999) Bundes-Gesundheitssurvey: Response, Zusammensetzung der Teilnehmer und Non-Responder-Analyse. Gesundheitswesen (Sonderheft 2): S57–61
6. Spitzer WO et al. (1990) Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand. Thorax Vol. 45(8):645–646
7. Spitzer WO et al. (1992) The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. New Engl J Med 326 (8):501–506
8. Sears MR, Taylor DR (1994) The beta 2-agonist controversy. Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug Safety 11(4): 259–283
9. Rabe KF et al. (2004) Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. J Allergy Clinical Immunol 114(1):40–47
10. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC (2000) Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respiratory J 16(5):802–807