



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN



Institut für Allgemeinmedizin
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schneider

**Evaluation des Disease Management Programms für COPD unter
besonderer Berücksichtigung der Medikation mit Theophyllin –
Ergebnisse einer Analyse von Routinedaten der Kassenärztlichen
Vereinigung Bayerns**

Johannes Quintus Fexer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. H. Hautmann
2. Univ.-Prof. Dr. A. Schneider

Die Dissertation wurde am 14.01.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.09.2015 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anticholinergika
ACOS	Asthma COPD Overlap Syndrome
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
BÄK	Bundesärztekammer
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
BMI	Body-Mass-Index
BVA	Bundesversicherungsamt
CAT™	COPD Assessment Test
CI	Confidence intervall (Konfidenzintervall)
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
DALY	Disability Adjusted Life Years (behinderungsbereinigte Lebensjahre)
DMP	Disease Management Programm
eDMP	Elektronisch übermittelte DMP-Dokumentation
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
ELSID	Evaluation of Large Scale Implementation of Disease Management Programs for patients with type 2 diabetes
FEV ₁	Forcierte Einsekundenkapazität
FEV ₁ in % des Solls	Anteil der FEV ₁ an für jeden Patienten nach Geschlecht, Größe und Alter von der EGKS festgelegten Sollwerten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GE	Gemeinsame Einrichtung DMP Bayern
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR	Hazard ratio
ICD	International Classification of Diseases (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
ICPC	International Classification of Primary Care (Internationale Klassifikation von Beratungsanlässen in der Primärversorgung)
ICS	Inhaled corticosteroids (inhalative Glukokortikosteroide)
IPW	Inverse probability weighting
ISOLDE	Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayerns
LABA	Long acting beta-2 agonist (langwirksames β_2 -Sympathomimetikum)
LAMA	Long acting muscarinic antagonist (langwirksamer Muskarinantagonist bzw. langwirksames Anticholinergikum)
mMRC	Modified British Medical Research Council Scale
NNH	Number needed to harm
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCS	Oral corticosteroids (orale Glukokortikosteroide)
PDE4H	Phosphodiesterase-4-Hemmer
PSM	Propensity score matching
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SABA	Short acting β_2 agonist (kurzwirksames β_2 -Sympathomimetikum)
SAMA	Short acting muscarinic antagonist (kurzwirksamer Muskarinantagonist bzw. kurzwirksames Anticholinergikum)
SD	Standard deviance (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
STD	Standardised absolute difference (Standardisierte Differenzen)
VC	Vitalkapazität

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 COPD in der Hausarztpraxis	1
1.1.1 Definition und Ätiologie der COPD	1
1.1.2 Klinisches Bild und Diagnostik der COPD	3
1.1.3 Prävalenz und volkswirtschaftliche Bedeutung der COPD	6
1.2 Therapie der COPD	8
1.2.1 Nichtmedikamentöse Therapiestrategien	8
1.2.2 Medikamentöse Therapie	10
1.2.3 Stellenwert von Theophyllin	12
1.2.4 Therapie der akuten Exazerbation	14
1.3 Disease Management Programme	16
1.3.1 Definition und Ziele	16
1.3.2 Qualitätsindikatoren in der Therapie der COPD	18
1.3.3 Aktueller Forschungsstand zur Wirksamkeit von DMP	20
1.4 Zielsetzung und Hypothesen	23
2. MATERIAL UND METHODEN	25
2.1 Datenauswertung	25
2.1.1 Datenerhebung im DMP COPD	25
2.1.2 Einschreibung und Dokumentation im DMP COPD	26
2.1.3 Umstellung der Dokumentation zu eDMP	28
2.1.4 Software zur Datenauswertung	28
2.1.5 Signifikanzniveau	29
2.2 DMP-Evaluation	30
2.2.1 Qualitätsindikatoren	30
2.2.2 Regressionsanalyse der Indikatoren	31
2.2.3 Kohortenanalyse	31
2.2.4 Extrapolation der Drop-outs in der Kohortenanalyse	32
2.3 Theophyllinstudie	34
2.3.1 Überblick zum Studiendesign	34

2.3.2 Patientenauswahl in der Theophyllinstudie	34
2.3.3 Propensity Score Matching	35
2.3.4 Baseline-Variablen	36
2.3.5 Beurteilung des Matchings	37
2.3.6 Baseline-Assessment und Beobachtungsphase	37
2.3.7 Statistische Auswertung	38
3. ERGEBNISSE	39
3.1 Gesamtkollektiv	39
3.1.1 Entwicklung der Grundcharakteristika im Gesamtkollektiv	39
3.1.2 Entwicklung der Qualitätsindikatoren im Gesamtkollektiv	40
3.2 Kohortenanalyse	44
3.2.1 Patientenzahlen	44
3.2.2 Qualitätsindikatoren: Raucheranteil, mittlere FEV ₁ in % des Solls, Anteil geschulter Patienten	44
3.2.3 Qualitätsindikatoren der medikamentösen Behandlung	46
3.2.4 Qualitätsindikatoren: Exazerbationsrate und Hospitalisierungsrate	48
3.2.5 Drop-outs	49
3.2.6 Inverse Probability Weighting	50
3.3 Theophyllinstudie	54
3.3.1 Patientenmerkmale vor dem Matching	54
3.3.2 Vergleich der Gruppen nach dem Matching	56
3.3.3 Dauer und Vollständigkeit des Beobachtungsphase	57
3.3.4 Endpunkt: Exazerbation	58
3.3.5 Endpunkt: Hospitalisierung	59
4. DISKUSSION	61
4.1 Diskussion der Methoden	61
4.1.1 Dokumentation im DMP COPD	61
4.1.2 Umstellung der Dokumentation im Jahr 2008	63
4.1.3 Diagnosesicherheit im DMP COPD	64
4.1.4 Methodische Aspekte der DMP-Evaluation	65
4.1.5 Methodische Aspekte der Theophyllinstudie	66

4.2 Diskussion der Ergebnisse	68
4.2.1 Nutzen des DMP COPD	68
4.2.2 Stellenwert von Theophyllin bei COPD	74
5. AUSBLICK	76
5.1 DMP-Forschung	76
5.2 Chancen für Theophyllin in der COPD-Therapie	77
6. ZUSAMMENFASSUNG	79
6. ANHANG	81
6.1 Literaturverzeichnis	81
6.2 Tabellenverzeichnis	95
6.3 Abbildungsverzeichnis	96
6.4 DMP-Dokumentationsbögen	97
6.5 Danksagung	101
6.6 Wissenschaftlich Beiträge	101

1. Einleitung

In der Einleitung wird zuerst das Krankheitsbild der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) im hausärztlichen Kontext vorgestellt. Dabei erfolgt eine Einführung in die Definition der Erkrankung und die Vorstellung des klinischen Bildes der COPD. Dabei wird auch auf die Diagnostik und Abgrenzung der Erkrankung zum Asthma bronchiale eingegangen. Im zweiten Teil der Einleitung werden die verschiedenen Therapiestrategien bei COPD-Patienten im Detail vorgestellt. Besonderes Augenmerk wird dabei auf das Medikament Theophyllin gerichtet. Weiterhin werden in der Einleitung Hintergründe der Disease Management Programme (DMP) erläutert, wobei auch auf mögliche Qualitätsindikatoren in der COPD-Therapie eingegangen wird. Abschließend werden Hypothesen für diese Arbeit formuliert.

1.1 COPD in der Hausarztpraxis

1.1.1 Definition und Ätiologie der COPD

Erste Erwähnung findet die COPD bei Bonet im Jahr 1679, dem bei Autopsien „voluminöse Lungen“ aufgefallen waren (Bonet, 1679). Etwa 100 Jahre später beschrieb Morgagni, der als Mitbegründer der modernen Pathologie gilt, in seinem Werk über Autopsien 19 „aufgedunsene“ Lungen. Erst durch die Erfindung des Stethoskops gelang es dann René Théophile Hyacinthe Laënnec durch den Auskultationsbefund ein klinisches Korrelat für diese Entdeckungen zu finden, ebenso wie eine durchaus akkurate Beschreibung der Erkrankung zu liefern (Petty, 2006).

Definiert wird die COPD heute von der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* als eine weitverbreitete, vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die durch eine in der Regel progrediente Atemflussbehinderung aufgrund von Atemwegsobstruktion charakterisiert ist und mit einer durch schädliche Partikel oder Gase verursachten Entzündungsreaktion der Atemwege und Lunge assoziiert ist (GOLD, 2014). Andere Definitionen verwenden häufig die Begriffe chronische Bronchitis und Lungenemphysem. Der Begriff Lungenemphysem stammt aus der Pathologie und beschreibt die irreversiblen Veränderungen der Lunge, die vor allem in den fortgeschrittenen Stadien der COPD zu beobachten sind. Die chronische Bronchitis ist ein Symptomkomplex, der häufig bei COPD-Patienten vorkommt und sich durch Husten mit Auswurf, den sog. produktiven Husten, auszeichnet. Dieser muss per definitionem über mindestens drei Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren vorliegen. Allerdings gilt die

chronische Bronchitis als eigene Krankheitsentität, die auch ohne Atemflussbehinderung vorliegen kann.

Die COPD ist eine multifaktorielle Erkrankung, die von exogenen und endogenen Faktoren verursacht wird. Dabei sind vor allem exogene Faktoren ursächlich, wobei zwei Noxen eine zentrale Rolle einnehmen: zum einen der Rauch von Tabakprodukten und zum anderen schädliche Gase aus Verbrennung von biologischem Material. Der Tabakabusus gilt als die bei weitem führende Ursache der COPD, vor allem in Industrienationen, wo dieser 90% der COPD-Fälle verursacht (Randerath, 2014). Allerdings entwickeln aufgrund unterschiedlicher Prädisposition nur etwa 20% der Raucher eine COPD. Als weitere ätiologisch bedeutende exogene Faktoren sind in Deutschland neben dem Passivrauchen vor allem die Luftverschmutzung am Arbeitsplatz zu nennen, beispielsweise im Bergbau, wo die COPD als Berufskrankheit anerkannt werden kann. Anders ist die Situation in Entwicklungsländern, wo ätiologisch der Belastung durch schädliche Gase bei Verwendung von Brennholz zum Heizen und Kochen im Haushalt eine entscheidende Rolle zukommt. Auch bronchopulmonale Infekte sind ein exogener Faktor, die vor allem bei schon beginnender COPD das Fortschreiten der Erkrankung deutlich beschleunigen können. Außerdem werden Einflüsse auf das Lungenwachstum während der Schwangerschaft und der frühen Kindheit als Risikofaktoren diskutiert (GOLD, 2014). Eine Metaanalyse konnte eine Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht und verminderter forcierter Einsekundenkapazität (FEV_1) im Erwachsenenalter zeigen (Lawlor, 2005).

Daneben spielen auch endogene Faktoren eine ätiologische Rolle. Darunter ist der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel der am besten dokumentierte Faktor (Stoller, 2005). Diese seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung führt aufgrund eines Polymorphismus des Proteinase-Systems zu einem Ungleichgewicht von Proteasen und Antiproteasen, wodurch ein Lungenemphysem entsteht. Diese Diagnose muss besonders bei jüngeren COPD-Erkrankten in Betracht gezogen werden und bei solchen, die keine Risikofaktoren aufweisen. Weitere kürzlich entdeckte genetische Faktoren sind beispielsweise Genvarianten bei der Metalloproteinase 12, die protektive Effekte bei rauchenden Patienten zu haben scheinen (Hunninghake, 2009).

Pathophysiologisch steht die chronische, meist durch inhalative Noxen hervorgerufene Entzündung der Atemwege im Mittelpunkt. Durch Rekrutierung und Infiltration von Makrophagen und Granulozyten kommt es zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und proteolytischen Faktoren im Lungenparenchym (Bals, 2006). Diese entzündlichen Veränderungen mit Verengung der Atemwege sind pathologisches Korrelat der obstruktiven Komponente der Erkrankung und der eingeschränkten Lungenfunktion. In

fortgeschrittenen Stadien kommt es außerdem zu einer dynamischen Überblähung der Lunge, dem sog. *air trapping*, das die Atemnot verstärkt. Die Zerstörung des Lungenparenchyms und die dadurch bedingte Ausbildung eines Lungenemphysems ist ein weiterer Faktor für die verstärkte Atemflussbehinderung und führt zu einem erschwerten Gasaustausch. Neuere Hypothesen gehen davon aus, dass das Rauchen zu einer verminderten Bildung angiogenetischer Faktoren wie dem *Vascular Endothelial Growth Factor* führt, woraus eine verminderte Gefäßversorgung resultiert, die wiederum einen Abbau von Alveolargewebe zur Folge hat (Bals, 2006).

1.1.2 Klinisches Bild und Diagnostik der COPD

Die Bezeichnung chronische Bronchitis enthält zwei der drei Kardinalsymptome der COPD: Husten und Auswurf. Das dritte Symptom ist die Dyspnoe, die zu Beginn der Erkrankung häufig nur unter körperlicher Belastung vorliegt. Entscheidend für die Diagnostik ist neben dem klinischen Erscheinungsbild eine ausführliche Anamnese, die nach eventuellen Risikofaktoren fahnden sollte. Daneben kann der für eine obstruktive Lungenerkrankung charakteristische Auskultationsbefund, das expiratorische Giemen, ein wichtiger Hinweis für die Diagnose sein. Weiterhin können feuchte Rasselgeräusche auskultierbar sein, zum Beispiel bei Infiltrationen im Rahmen einer Pneumonie. In fortgeschrittenen Stadien kann das Atemgeräusch abgeschwächt sein. Aufgrund der vermehrten Atemarbeit und des chronischen Sauerstoffmangels findet man bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mitunter eine zentrale Zyanose, einen kachektischen Aspekt, periphere Ödeme und einen charakteristischen Faszthorax als Zeichen der chronischen Lungenüberblähung. In frühen Stadien der COPD kann die körperliche Untersuchung dagegen vollkommen unauffällig sein (Mannino, 2000).

Zur Bestätigung der Diagnose bedarf es an apparativer Diagnostik in jedem Fall der Lungenfunktionsuntersuchung. Hierzu zählt die Spirometrie, ein relativ einfaches, meist verfügbares Verfahren, dessen Ergebnisse in die Definition und Klassifikation der COPD miteinfließen. So gilt ein Anteil der FEV_1 an der Vitalkapazität (VC) kleiner 70% als pulmonale Obstruktion nach der GOLD-Definition. Dieser Quotient FEV_1/VC wird auch als Tiffeneau-Quotient bezeichnet. Eine weitere diagnostische Möglichkeit zur Lungenfunktionsprüfung bietet die Ganzkörperplethysmografie. Hier können Größen wie Atemwiderstand, Residualvolumen und totale Lungenkapazität bestimmt werden, die spirometrisch nicht messbar sind. Außerdem kann die Diffusionskapazität ermittelt werden. Weitere Verfahren, die bei differentialdiagnostischen Überlegungen und zur Therapieplanung Anwendung finden, sind die Lungenszintigrafie, die arterielle

Blutgasanalyse, körperliche Belastungstests, bildgebende Verfahren sowie Elektrokardiogramm und Echokardiografie.

Als wichtigste Differentialdiagnose zur COPD gilt das Asthma bronchiale, ebenfalls eine obstruktive Lungenerkrankung. Entscheidend zur Differenzierung der Erkrankung ist vor allem eine genaue Anamnese des Patienten. Zentrale Merkmale zur Unterscheidung sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Als hilfreich galt bis vor einigen Jahren noch die Reversibilitätstestung mittels Bronchospasmodolysetest, die mittlerweile jedoch umstritten ist, da auch viele COPD-Patienten eine deutliche Reversibilität zeigen und die Messung häufig nicht reproduzierbar ist (Tashkin, 2008a). Daher wird diese Testung zur Differentialdiagnostik von der GOLD-Leitlinie nicht mehr empfohlen (GOLD, 2014).

Merkmal	COPD	Asthma bronchiale
Alter bei Erstdiagnose	Meist > 40 Jahre	Meist Kindheit, Jugend
Tabakrauchen	Meist Raucher	Untergeordnete Rolle
Atemnot	Bei Belastung	Anfallsartig auftretend
Allergie	Selten	Häufig
Reversibilität der Obstruktion	Nicht voll reversibel	Voll reversibel
Verlauf	Meist progredient	Variabel, episodisch
Ansprechen auf Kortikosteroide	Gelegentlich/partiell	Regelmäßig/gut

Tabelle 1: Differentialdiagnose Asthma/COPD (Randerath, 2014)

Bei einem Teil der Patienten ist die Unterscheidung zwischen Asthma bronchiale und COPD schwierig, nämlich beim Vorliegen des sog. *Asthma COPD Overlap Syndrome* (ACOS). Patienten mit diesem Syndrom zeigen Anteile beider Erkrankungen, haben eine höhere Mortalität und eine raschere Krankheitsprogression als der reine COPD-Patient (Gibson, 2009; Kauppi, 2011), weshalb die Erkennung des Syndroms von Bedeutung ist. Neben dem Asthma bronchiale sind folgende weitere Differentialdiagnosen der COPD zu nennen: Linksherzinsuffizienz mit Asthma cardiale, Bronchiektasie, Tuberkulose, Bronchiolitis obliterans und diffuse Panbronchiolitis.

Die Stadieneinteilung der COPD stützt sich auf die Beurteilung der Atemflussbehinderung mittels Spirometrie, wie in Tabelle 2 dargestellt. Voraussetzung für diese Klassifizierung ist ein Tiffeneau-Quotient < 70% als Ausdruck der obstruktiven Störung. Es wird dann der Anteil des absoluten FEV₁-Wertes an einem für jeden Patienten individuellen Sollwert berechnet (FEV₁ in % des Solls). Grundlage sind die von der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EKGs) 1993 entwickelten und allgemein verwendeten Sollwerte auf Basis von Geschlecht, Größe und Alter (Quanjer, 1993).

Stadium	Schweregrad der Atemflussbehinderung*	FEV ₁ in % des Solls
GOLD 1	Leicht	≥ 80
GOLD 2	Mittel	50 - 79
GOLD 3	Schwer	30 - 49
GOLD 4	Sehr schwer	< 30

* Gültig für Patienten mit FEV₁/VC < 70%

Tabelle 2: Einteilung nach Schweregrad der Atemflussbehinderung (modifiziert nach GOLD, 2014)

Neben der Einteilung der Patienten allein nach der Atemflussbehinderung gibt es auf internationaler Ebene eine umfassendere Einteilung, die in den 2011 erschienenen und 2014 überarbeiteten Empfehlungen der GOLD enthalten ist. Sie teilt die Patienten in vier Schweregrade A - D ein und bedient sich dafür neben der Atemflussbehinderung zweier weiterer Parameter: der Anzahl an Exazerbationen pro Jahr und des Ergebnisses aus Fragebögen, die eine Beurteilung der Symptomatik erlauben. Als Fragebögen haben sich der *COPD Assessment Test (CATTM)* und die *modified British Medical Research Council Scale (mMRC)* bewährt, die vor allem im hausärztlichen Umfeld ein einfaches aber wertvolles Instrument zur Verlaufsbeobachtung von COPD-Patienten darstellen. Der CATTM beinhaltet acht Fragen zu verschiedenen Symptomkomplexen während der mMRC sich auf die Klassifikation der Atemnot beschränkt. Tabelle 3 zeigt die Einteilung der COPD-Patienten nach Risikogruppen.

Risikogruppe	Charakteristika	Atemflussbehinderung	Exazerbationen pro Jahr	MMRC-Score	CAT-Score
A	Niedriges Risiko Geringe Symptomatik	GOLD 1 – 2	≤ 1	0 - 1	< 10
B	Niedriges Risiko Vermehrte Symptomatik	GOLD 1 – 2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Hohes Risiko Geringe Symptomatik	GOLD 3 – 4	≥ 2	0 - 1	< 10
D	Hohes Risiko Vermehrte Symptomatik	GOLD 3 – 4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Tabelle 3: Klassifikation der COPD-Patienten nach Risikogruppen (modifiziert nach GOLD, 2014)

Die akute Exazerbation bildet eine wichtige Komplikation der COPD und die Frequenz an Exazerbationen pro Jahr wurde in ihrer Eigenschaft als Marker für den klinischen Status des Patienten in die Klassifikation aufgenommen. Die Exazerbation ist definiert als akute und anhaltende Verschlimmerung der Symptomatik, die über die tägliche Schwankung hinausgeht und einer Anpassung der Medikation bedarf (Rodriguez-Roisin, 2000). Ursache sind in den meisten Fällen virale oder bakterielle Infektionen der Atemwege, allerdings kann die Exazerbation auch unabhängig von Infektionen auftreten. Je nach Zustand des Patienten muss eine stationäre Einweisung in Betracht gezogen werden.

Studien zeigen bei einer stationären Einweisung von COPD-Patienten aufgrund einer Exazerbation eine Mortalität zwischen 14,4% (Fuso, 1995) bzw. 24% bei Einweisung auf eine Intensivstation (Seneff, 1995). Deshalb ist eine frühe Erkennung und Behandlung der Exazerbation von entscheidender Bedeutung.

1.1.3 Prävalenz und volkswirtschaftliche Bedeutung der COPD

Die Prävalenz der COPD ist weltweit sehr unterschiedlich. Dies spiegelt letztlich die unterschiedlichen Lebensgewohnheiten und Expositionen gegenüber Risikofaktoren wider. Die Prävalenz der COPD variiert in Europa und Nordamerika zwischen 4% und 10%, je nach Population und Diagnosekriterien (Halbert, 2003). Eine große Querschnittstudie zur Prävalenz der COPD, die *Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)*-Studie, hatte das Ziel, genauere Zahlen bezüglich Prävalenz und Vorliegen von Risikofaktoren bei Personen im Alter von 40 Jahren und älter zu liefern. Dazu wurden 9.452 zufällig ausgewählte Probanden aus zwölf verschiedenen Standorten, die sich vor allem in Industrienationen befanden, rekrutiert und auf COPD getestet (Buist, 2007). Aufgrund der hohen methodischen Qualität dieser Studie sind die Ergebnisse besonders wertvoll. Auch hier variierte die Prävalenz zwischen den verschiedenen Standorten. Insgesamt ergab sich eine durchschnittliche COPD-Prävalenz von 10,1% für Spirometriestadien GOLD II und höher unter Berücksichtigung aller Standorte. Da belastbare Zahlen für die Prävalenz der COPD hierzulande nicht existieren, kann die Stichprobe der BOLD-Studie aus Deutschland zur Einschätzung der Gesamtprävalenz im Land dienen. Diese Stichprobe enthielt 713 Teilnehmer aus der Gegend in und um Hannover und ergab eine Prävalenz von 13,2%, deutlich höher als bis dato für Deutschland angenommen. Es liegen auch Daten aus deutschen Hausarztpraxen vor, die aber vor allem auf *International Classification of Diseases (ICD)* Kodierungen basieren. Diese ICD ist im hausärztlichen Kontext als einzige Kodiermöglichkeit problematisch, da es sich dabei um genaue Definitionen von Krankheiten handelt, die in der hausärztlichen Medizin nur selten erreicht werden. So finden sich in den Beratungsanlässen einer Hausarztpraxis nur in etwa 10% eindeutige Diagnosen (Braun, 2005). Deshalb existiert auch ein für die Bedürfnisse der Allgemeinmedizin angepasstes Klassifikationssystem (*International Classification of Primary Care, ICPC*), mit dem Beratungsanlässe statt Diagnosen dokumentiert werden können (Weltgesundheitsorganisation, 2003). Studien aus dem hausärztlichen Bereich, die allein auf der ICD basieren, sind somit nicht repräsentativ. Eine solche Stichprobe auf Basis der ICD in einer Querschnittstudie in Hausarztpraxen im Rhein-Neckar Gebiet ergab eine Prävalenz für COPD von nur 1,3% (Schneider, 2005), was nicht plausibel erscheint. Denkbar wäre in Zukunft Hausärzten

neben der ICD auch die ICPC-Kodierung zu ermöglichen, um so verlässlichere Daten zu Prävalenzen zu erhalten.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die COPD auch in einem entwickelten Land wie Deutschland derzeit noch nicht ausreichend diagnostiziert und therapiert wird, was eine Verbesserung der Versorgungsqualität notwendig erscheinen lässt (Abholz, 2011).

Die COPD ist aus epidemiologischer Sicht in Deutschland und weltweit eine der bedeutendsten Erkrankungen. So belegte sie hierzulande im Jahr 2012 Platz fünf unter den häufigsten Todesursachen (Bundesamt für Statistik, 2014), weltweit im selben Jahr sogar den dritten Platz (Weltgesundheitsorganisation, 2014). Einen etwas anschaulicheren Eindruck der Bedeutung einer chronischen Erkrankung vermittelt neben der Mortalität die *Disability-Adjusted Life Years (DALY)*. Diese Ziffer gibt die Summe von Jahren an, die aufgrund frühzeitig eingetretenen Todes verloren und mit einer schweregradgewichteten Behinderung gelebt wurden. Während die COPD hier weltweit im Jahr 1990 noch auf Platz zwölf lag, gehen Schätzungen davon aus, dass die Erkrankung 2030 Platz sieben der häufigsten Ursachen für DALY einnehmen wird (Mathers, 2006).

Als chronische Erkrankung mit solch hoher Prävalenz ist die COPD mit enormen Kosten verbunden. In den USA verursachte die COPD im Jahr 1993 Schätzungen zufolge Kosten in Höhe von 14,7 Milliarden US-Dollar, allein durch Behandlung von COPD-Patienten (Sullivan, 2000). Hierzulande gab eine im Jahr 2004 durchgeführte Studie Ausgaben in Höhe von 3.027 Euro für einen COPD-Patienten im Jahr an (Nowak, 2004). Dabei macht den Großteil der Kosten die stationäre und medikamentöse Behandlung aus. Dass frühe Erkennung und strukturierte Behandlung auch aus finanzieller Sicht von Bedeutung sind, zeigt die Tatsache, dass die Kosten bei fortgeschrittenen im Vergleich zu frühen Stadien der Krankheit um ein Vielfaches höher sind (Hilleman, 2000; Miravittles, 2003).

1.2 Therapie der COPD

Die stabile COPD kann, vor allem wenn früh erkannt, durch strukturierte, leitliniengetreue Behandlung therapiert werden, wodurch das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt werden kann. In der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD werden folgende Therapieziele definiert (Abholz, 2011):

- Verminderung der Progression der Erkrankung
- Symptomlinderung
- Steigerung der körperlichen Belastbarkeit
- Verbesserung des Gesundheitsstatus und der Lebensqualität
- Vorbeugung und Behandlung von Exazerbationen
- Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
- Reduktion der Mortalität

In der Therapie der COPD spielen neben der stufengerechten Pharmakotherapie auch nichtmedikamentöse Therapiestrategien eine bedeutende Rolle. Beide sollen im Folgenden vorgestellt werden.

1.2.1 Nichtmedikamentöse Therapiestrategien

Stellt das Rauchen eine der Hauptursachen der COPD in Deutschland dar, so liegt ein Verzicht als effektive Maßnahme der Behandlung nahe. Folglich steht an erster Stelle der Therapieempfehlungen für die COPD übereinstimmend in verschiedenen Leitlinien die Tabakentwöhnung. In der groß angelegten *Lung Health Study* konnte durch Abstinenz eine Halbierung des jährlichen FEV₁-Verlustes bei rauchenden COPD Patienten erzielt werden (O'Hara, 1993). Außerdem zeigte sich nach 14,5 Jahren eine signifikant niedrigere Mortalität bei Patienten, die in die Tabakentwöhnungsgruppe randomisiert wurden (Scanlon, 2000); und dies, obwohl bei nur 20% der Patienten dieser Gruppe ein dauerhafter Verzicht erreicht wurde. Weiterhin reduziert ein Rauchverzicht die Rate an Exazerbationen bei COPD-Patienten (Au, 2009).

Eine einfache und vielversprechende Methode ist das ärztliche Beratungsgespräch, in dem der Patient zum Rauchverzicht aufgefordert wird. So führt ein dreiminütiges Gespräch bereits zu einer Abstinenzrate von 5-10% (Wilson, 1990). Inhaltliche Orientierung für ein solches Gespräch können folgende „5 A“ bieten (Andreas, 2013):

- Abfragen des Rauchstatus (Ask)
- Anraten des Rauchverzichts (Advise)
- Abfragen der Aufhörmotivation (Assess)
- Assistieren beim Rauchverzicht (Assist)
- Arrangieren der Nachbetreuung (Arrange)

Aufwendigere Interventionen führten in einer kontrollierten Multi-Center-Studie sogar zu Abstinenzraten von 35% nach einem Jahr und 22% nach fünf Jahren (Anthonisen, 1994). Eine S-3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin gibt einen detaillierten Einblick zu den verschiedenen Therapieansätzen der Raucherentwöhnung und deren Wirksamkeit (Andreas, 2013).

An dieser Stelle seien auch die wichtigen präventiven Maßnahmen bei COPD genannt. Vordergründig sind dies die Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung. Die Deutsche Atemwegsliga empfiehlt, beide Impfungen bei allen COPD-Patienten durchzuführen.

Schulungen sind eine zentrale Komponente des Managements der stabilen COPD. Neben der Patientenedukation, die wesentlich zum Rauchverzicht beitragen kann, werden der richtige Umgang mit Medikamenten, eine korrekte Inhalationstechnik, atemerleichternde Stellungen und die frühzeitige Erkennung von Exazerbationen vermittelt. Hier konnten eine Reduktion der Anzahl an Exazerbationen und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden (Ries, 1995; Worth, 2004).

Körperliche Aktivität stellt eine weitere therapeutische Möglichkeit in der COPD dar. Verschiedene Trainingsmodalitäten sind möglich, wobei Atemmuskel-, Kraft- und Ausdauertraining eine zentrale Rolle spielen. Dabei kann vor allem eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden (Worth, 2000). Die Wirksamkeit ist dabei für Patienten in allen Stadien der Erkrankung belegt (Berry, 1999).

Bei hypoxämischen Zuständen wird eine Sauerstofflangzeittherapie erwogen. Dabei gilt die Therapie bei Patienten mit schwerer Hypoxämie (arterieller Sauerstoffpartialdruckwert von ≤ 55 mmHg) als lebensverlängernd (Crockett, 2001). Bei fortgeschrittenen Stadien sollten außerdem interventionelle Maßnahmen in Erwägung gezogen werden. Dazu gehören die bronchoskopische und operative Lungenvolumenreduktion. Die Lungentransplantation kommt vor allem bei jungen Patienten mit angeborenem Alpha-1-Antitrypsinmangel zum Einsatz.

1.2.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung dient in erster Linie der Symptomlinderung, der Reduktion von Exazerbationen und der Verbesserung der Lebensqualität. Ein lebensverlängernder Effekt konnte bei COPD-Patienten bislang für kein Medikament nachgewiesen werden (Barnes, 2008).

In der medikamentösen Therapie der COPD spielen inhalative Bronchodilatoren die wichtigste Rolle. Es stehen zum einen β_2 -Sympathomimetika zur Verfügung, die über direkte Aktivierung β_2 -adrenerger Rezeptoren erweiternd auf das Bronchialsystem wirken. Zum anderen finden Anticholinergika (ACC) Anwendung, die über ihren parasympholytischen Effekt ebenfalls relaxierend auf die glatte Muskulatur des Bronchialsystems wirken. Man teilt die Bronchodilatoren in kurzwirksame (Wirkdauer 4 – 8 Stunden) und langwirksame (Wirkdauer 12 – 24 Stunden) Präparate ein. Der Begriff kurzwirksame Bronchodilatoren wird im Folgenden synonym für kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika (*short acting β_2 -agonists*, SABA) und kurzwirksame ACC (*short acting muscarinic anatagonists*, SAMA) verwendet. Kurzwirksame Bronchodilatoren sind beispielsweise Salbutamol, Fenoterol oder Ipratropiumbromid. Zur Gruppe der langwirksamen Bronchodilatoren werden im Folgenden langwirksame β_2 -Sympathomimetika (*long acting β_2 -agonists*, LABA) und langwirksame ACC (*long acting muscarinic anatagonists*, LAMA) gezählt. Dazu gehören beispielsweise Salmeterol, Formoterol oder Tiotropiumbromid. Nicht dazu gezählt wird im Folgenden Theophyllin, da es nicht als Inhalativum existiert.

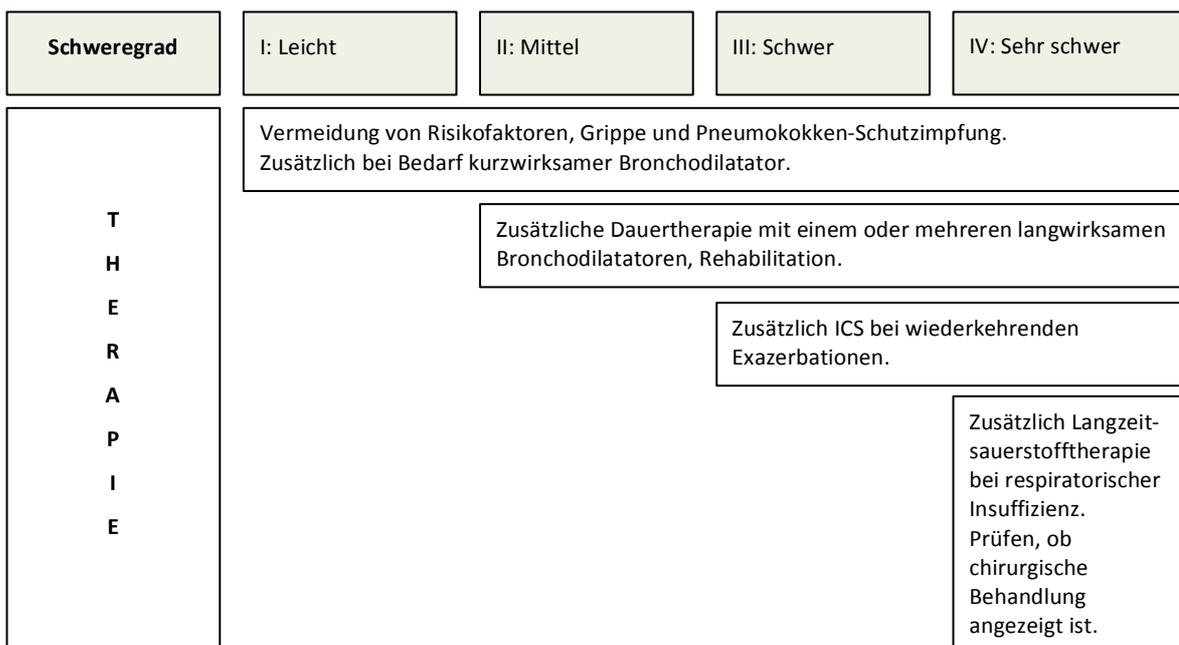


Abbildung 1: Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD (modifiziert nach Vogelmeier, 2007)

Für Auswahl des inhalativen Bronchodilatators sind die individuellen Bedürfnisse des Patienten und das Nebenwirkungsprofil des Pharmakons ausschlaggebend. Die Kombination zweier unterschiedlicher Bronchodilatatoren kann die Wirksamkeit bei gleichbleibenden oder sogar geringeren Nebenwirkungen steigern (Vogelmeier, 2008).

Gemäß des in Abbildung 1 abgebildeten Stufenplans kommen ab dem Schweregrad III der Spirometriklassifikation zusätzlich zu den Bronchodilatatoren inhalative Glukokortikosteroide (ICS) zum Einsatz, wenn die Patienten an rezidivierenden Exazerbationen leiden. Da in diesen fortgeschrittenen Stadien Bronchodilatatoren immer Teil des Therapieschemas sind, werden häufig Kombinationspräparate verwendet.

ICS haben eine gut dokumentierte Wirksamkeit. So war ein Ergebnis der Studie *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe (ISOLDE)* eine Reduktion der Exazerbationsrate von 25% durch Fluticasonpropionat im Vergleich zu Placebo (Burge, 2000), wovon vor allem Patienten in fortgeschrittenen Stadien profitieren konnten (Jones, 2003). An schwerwiegenden Nebenwirkungen der ICS ist bei Langzeittherapie vor allem die erhöhte Gefahr einer Pneumonie zu nennen (Drummond, 2008). Ob von den ICS ein klinisch relevanter Effekt auf das Frakturrisiko oder die Entwicklung einer Osteoporose ausgeht, ist aktuell noch unklar (Langhammer, 2009).

Einen neueren pharmakologischen Ansatz bieten die Phosphodiesterase-4-Hemmer (PDE4H), deren Wirkstoff Roflumilast (Daxas[®]) 2010 erstmals in Deutschland für die COPD zugelassen wurde. Er führt durch Absenkung der intrazellulären Konzentration von zyklischem Adenosinmonophosphat in Entzündungszellen zu einer Abnahme der inflammatorischen Aktivität bei COPD (Rabe, 2011). Bei Behandlung mit Roflumilast konnte ein positiver Effekt auf die Rate an Exazerbationen bei allerdings vermehrten Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo gezeigt werden (Calverley, 2009). Außerdem konnte noch keine Überlegenheit in der Wirkung von Roflumilast gegenüber ICS gezeigt werden. Eine Therapie sollte immer in Kombination mit einem Bronchodilatator erfolgen.

Therapiewahl	Risikogruppe A	Risikogruppe B	Risikogruppe C	Risikogruppe D
1. Wahl	SAMA oder SABA	LAMA oder LABA	ICS + LABA oder ICS + LAMA	ICS + LABA oder ICS + LAMA
2. Wahl	LAMA oder LABA oder SAMA + SABA	LAMA + LABA	LAMA + LABA	ICS + LAMA oder ICS + LABA + LAMA oder ICS + LABA + PDE4H oder LAMA + PDE4H
Alternativ oder zusätzlich	Theophyllin	SABA und/oder SAMA Theophyllin	PDE4H SABA und/oder SAMA Theophyllin	Carbocystein SABA und/oder SAMA Theophyllin

Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der COPD nach Risikogruppen (Rasche, 2014)

Analog zu der unter 1.2 in Tabelle 3 vorgestellten, überarbeiteten Einteilung der COPD-Patienten in vier verschiedene Risikogruppen (A-D) wurde in dem aktuellsten Bericht der GOLD auch eine neue Therapieempfehlung ausgesprochen. Diese Empfehlung wurde in die deutschen Leitlinien noch nicht aufgenommen, entspricht aber dem aktuellen Forschungsstand. Sie ist in Tabelle 4 wiedergegeben.

Trotz einer großen Auswahl an Medikamenten in der COPD-Therapie kann bisher durch keine der medikamentösen Therapieformen das Fortschreiten der Erkrankung verhindert oder die Mortalität reduziert werden (Barnes, 2008).

1.2.3 Stellenwert von Theophyllin

Die Xanthine, zu denen neben Theophyllin u. a. auch Coffein gehört, haben in der Therapie der Atemwegserkrankungen eine lange Geschichte. So beobachtete bereits Mitte des 19. Jahrhunderts der schottische Arzt Salter eine positive Wirkung von Kaffee bei Asthmaanfällen (Salter, 1859). Die Entdeckung von Theophyllin gelang Albert Kossel, Mitarbeiter des Physiologischen Instituts in Berlin, im Jahr 1888, woraufhin es um 1900 in größeren Mengen produziert wurde (Schultze-Werninghaus, 1982). Seitdem hat Theophyllin als Bronchodilatator viel Verwendung gefunden und ist heute neben der intravenösen Anwendung bei akuten Atemnotzuständen bei Atemwegserkrankungen als Retardpräparat in der Therapie der stabilen COPD zugelassen.

Diesbezüglich ist es in aktuellen Therapieempfehlungen jedoch in den Hintergrund gerückt und gilt nur noch als Mittel der dritten Wahl (GOLD, 2014). Laut der GOLD-Leitlinie sollte eine Dauertherapie mit Theophyllin nur erfolgen, wenn andere Bronchodilatoren nicht verfügbar oder nicht erschwinglich sind. Diese Empfehlung geht auf zwei Erkenntnisse zurück, die auf verschiedenen Studien basieren: Zum einen haben

andere zugelassene Bronchodilatoren eine höhere Sicherheit und eine geringeres Nebenwirkungspotential. Zum anderen gelten sie als besser wirksam.

In einer großen Übersichtsarbeit wurde die Wirksamkeit von Theophyllin in 20 relevanten Studien untersucht (Ram, 2005). Hier werden dem Wirkstoff zwar ein leichtes bronchodilatatorisches Potential im Vergleich zu Placebo zugeschrieben, zugleich aber auch vermehrte Nebenwirkungen, vor allem im gastrointestinalen Bereich. Problematisch ist die Tatsache, dass zum Erreichen eines bronchodilatatorischen Effekts hohe Plasmakonzentrationen erforderlich sind, was die Gefahr von Nebenwirkungen steigert und die geringe therapeutische Breite von Theophyllin erklärt. Das Nebenwirkungspotential von Theophyllin ergibt sich aus seinen pharmakologischen Eigenschaften. Denn anders als Roflumilast ist Theophyllin ein unselektiver Phosphodiesterasehemmer, der auf alle Subtypen des Enzyms wirkt, woraus die Gefahr systemischer Nebenwirkungen resultiert. Die Nebenwirkungen können von Cephalgien, Übelkeit und abdominellen Beschwerden bis hin zu Krampfanfällen und lebensbedrohlichen Arrhythmien reichen (Barnes, 2003; Levine, 1985). Theophyllin-Serumwerte von > 20 mg/dl können dabei letal sein (Hanania, 2013). Von der Deutschen Atemwegsliga werden deshalb regelmäßige Serumspiegelkontrollen empfohlen (Vogelmeier, 2008). Eine engmaschige Kontrolle ist vor allem in einem ambulanten Setting schwierig durchzuführen. Darüber hinaus wird Theophyllin über das Cytochrom P450 abgebaut und zeigt daher eine Reihe von Interaktionen, beispielsweise mit Antibiotika (Barnes, 2003). Ein Einsatz bei multimorbiden Patienten sollte deshalb sorgfältig erwogen werden.

Die bessere Wirksamkeit und Verträglichkeit eines anderen Bronchodilatators konnten Rossi et al. in einer randomisierten Studie aufzeigen (Rossi, 2002). Dazu wurden COPD-Patienten in zwei verschiedene Formoterol-, eine Placebo- und eine Theophyllin-Retard-Gruppe randomisiert und über insgesamt zwölf Monate beobachtet. Die Theophyllin-Gruppe wurde dabei als open-label behandelt, um einen wirksamen Serumspiegel titrieren zu können. Die anderen Gruppen wurden doppelt verblindet. In den Ergebnissen zeigte sich eine signifikant höhere bronchodilatatorische Wirkung bei beiden Formoterolgruppen im Vergleich zu Placebo und Theophyllin. Zwar war die Lungenfunktion auch in der Theophyllin-Gruppe im Vergleich zu Placebo signifikant besser, aber wurde zu keinem Zeitpunkt die vorher als klinisch relevant definierte Mindestzunahme von 120 ml der FEV₁ beobachtet. Auch bei Exazerbationen zeigte Theophyllin keine Vorteile gegenüber Placebo, wohl aber bei der Anzahl an Krankenhausbehandlungen. Die Frage nach dem Langzeiteffekt von Theophyllin auf Exazerbationen wird kontrovers diskutiert. Einerseits wird in Studien eine Zunahme der

Exazerbationen ohne Veränderung der Hospitalisierungsrate beobachtet (Niewoehner, 2007), andere Studien zeigen dagegen positive Effekte von Theophyllin auf Exazerbationen (Cyr, 2008; Zhou, 2006). Ram et al. konnten in der beschriebenen Übersichtsarbeit keine signifikanten Unterschiede in der Frequenz von Exazerbationen feststellen, allerdings wurden diese nur in zwei Studien mit insgesamt 45 Patienten untersucht (Ram, 2005).

Vor dem Hintergrund dieser Studien und mit Blick auf die Empfehlungen der GOLD würde man meinen, dass nur noch wenige COPD-Patienten mit Theophyllin behandelt werden. Basisdaten zeigen allerdings überraschend hohe Verschreibungsquoten. In einer großen Multi-Center-Studie zur Wirksamkeit von Tiotropium aus dem Jahr 2008 erhielten fast 30% der Patienten eine Theophyllindauertherapie (Tashkin, 2008b).

Es stellt sich daher die Frage, ob Patienten mit stabiler COPD in einem ambulanten Setting außerhalb klinischer Studien von einer Theophyllintherapie profitieren oder ob die Risiken insgesamt überwiegen. Zudem ist die Datenlage zum Langzeiteffekt von Theophyllin auf Exazerbationen und COPD-bedingte Hospitalisierungen widersprüchlich. Die vorliegende Arbeit soll zur Klärung dieser Fragestellungen einen Beitrag leisten.

1.2.4 Therapie der akuten Exazerbation

Laut der GOLD-Leitlinie können über 80% der Exazerbationen im ambulanten Setting behandelt werden (GOLD, 2014). Daher sind Allgemeinmediziner und niedergelassene Pneumologen neben der Erkennung in vielen Fällen auch für die Therapie der Exazerbation zuständig. Im ambulanten Management steht zusätzlich zur Basistherapie in erster Linie die Erhöhung der Bronchodilatator dosis im Vordergrund. Daneben sollte eine Therapie mit oralen Glukokortikosteroiden (OCS) über 10 – 14 Tage eingeleitet werden. Bei klinischem Verdacht auf eine bakterielle Infektion, beispielsweise durch purulentes Sputum, ist der Beginn einer ambulanten antibiotischen Therapie gerechtfertigt (Stockley, 2000). Theophyllin wird in manchen Empfehlungen noch als ergänzendes Therapeutikum in der Akuttherapie der Exazerbation angegeben (Rasche, 2014). Allerdings rät die GOLD aufgrund der Studienlage von einer Verwendung ab. Eine Übersichtsarbeit konnte bei einer Zunahme unerwünschter Wirkungen keine positiven Effekte von Theophyllin bei COPD-Patienten mit Exazerbationen aufzeigen (Barr, 2003). Hier wurden Studien eingeschlossen, die sowohl den Effekt von oralem Theophyllin wie auch von intravenösen Formen untersucht hatten.

In den etwa 20% der Fälle, bei denen die Exazerbationen nicht im ambulanten Bereich behandelt werden kann, muss eine stationäre Einweisung erfolgen. Mögliche Indikatoren für eine solche Einweisung können sein (GOLD, 2014):

- Deutliche Zunahme oder Intensität der Symptomatik wie plötzliche Entwicklung einer Ruhedyspnoe
- Zu Grunde liegende schwere COPD
- Neu aufgetretene klinische Veränderungen (z.B. Zyanose, periphere Ödeme)
- Frustranter medikamentöser Therapieversuch
- Schwere Komorbidität (z.B. Herzinsuffizienz, neu aufgetretene Arrhythmien)
- Häufige Exazerbationen
- Hohes Alter
- Mangelnde häusliche Betreuung

Bei einer stationären Behandlung kommen neben einer aufwendigeren Diagnostik Sauerstoff- und Beatmungstherapie zum Einsatz. Besonders bei hyperkapnischen Zuständen, die metabolisch nicht kompensiert sind, sollte frühestmöglich mit einer nichtinvasiven Beatmung begonnen werden.

1.3 Disease Management Programme

1.3.1 Definition und Ziele

1999 wurde der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen vom Bundesministerium für Gesundheit beauftragt, ein Gutachten zur Verbesserung der Leistungssteuerung im Gesundheitswesen zu erstellen. In diesem Gutachten kritisieren die Autoren die mangelnde Qualität der Versorgung chronisch Kranker im ambulanten Bereich (Fischer, 2002). Zur Verbesserung wurde als eine mögliche Maßnahme die Einführung von DMP empfohlen, woraufhin der Gesetzgeber Anfang 2002 durch das *Gesetz zur Reform des Risikostrukturausgleichs in der gesetzlichen Krankenversicherung* eine Grundlage für DMP in Deutschland schuf.

Im Juli 2002 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), damals noch der sog. Koordinierungsausschuss, mit der Einführung der DMP für chronische Krankheiten in Deutschland begonnen. Dadurch sollten einheitliche Diagnose- und Therapiestandards, regelmäßige Betreuung des chronisch Kranken und eine Mitarbeit desselben die Versorgung für chronisch Kranke in Deutschland verbessern. Das Bundesversicherungsamt (BVA) definiert DMP wie folgt und gibt dabei folgende Ziele an (Bundesversicherungsamt, 2014):

Disease Management Programme (DMP) sind strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch kranke Menschen. Die Behandlungs- und Betreuungsprozesse von Patienten werden über den gesamten Verlauf einer (chronischen) Krankheit und über die Grenzen der einzelnen Leistungserbringer hinweg koordiniert und auf der Grundlage wissenschaftlich gesicherter aktueller Erkenntnisse (medizinische Evidenz) optimiert (...). Vorrangiges Ziel der DMP ist die Verbesserung der Versorgung chronisch kranker Versicherter. Insbesondere sollen durch die chronische Krankheit bedingte Folgeschäden und Komplikationen bei den betroffenen Versicherten vermieden werden. DMP sollen somit helfen, eine bedarfsgerechte und wirtschaftliche Versorgung sicherzustellen und bestehende Versorgungsmängel wie Über-, Unter- und Fehlversorgung in unserem Gesundheitssystem abzubauen. Angestrebt wird insoweit auch eine Reduzierung der Gesamtbehandlungskosten durch Vermeidung von Komplikationen, Krankenhausaufenthalten und Folgeschäden.

Parallel zur Einführung von DMP wurden von der Bundesärztekammer (BÄK) Nationale Versorgungsleitlinien entwickelt, die Empfehlungen nach aktuellem Stand der Wissenschaft enthalten und den Arzt bei der Entscheidungsfindung unterstützen sollen. Für Patienten und Ärzte bestehen Anreize, die sie zur Teilnahme an strukturierten Behandlungsprogrammen ermutigen. So wurde beispielsweise Patienten bei Teilnahme an einem DMP die (seit 2013 abgeschaffte) Praxisgebühr erlassen. Teilnehmende Ärzte werden für Einschreibung und Folgedokumentation der Patienten in ein DMP nach festgelegten Vereinbarungen vergütet, wobei die Teilnahme am Programm für Ärzte und Patienten freiwillig ist. Grundlage für die Zulassung eines DMP durch das BVA bilden neben den Anforderungen des Sozialgesetzbuchs (SGB) V, § 137, die Richtlinien des G-BA und die Risikostrukturausgleichsverordnung. Aktuell existieren in Deutschland DMP für sechs Indikationen: Diabetes Mellitus Typ 1, Diabetes Mellitus Typ 2, Brustkrebs, Koronare Herzkrankheit, Asthma bronchiale und COPD. Das DMP COPD in Bayern, das in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wird, wurde im April 2006 ins Leben gerufen. Am 1. April startete es zunächst nur in Zusammenarbeit mit der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK), um dann im zweiten Halbjahr 2006 für alle Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zur Verfügung zu stehen. Folgende zentrale Elemente gelten für die DMP (Bundesversicherungsamt, 2014):

- **Behandlung unter Berücksichtigung evidenzbasierter Leitlinien**

Hierbei spielen insbesondere die oben genannten NVL eine entscheidende Rolle. Neben der BÄK werden immer auch andere Fachgesellschaften als Herausgeber und Autoren einer NVL miteinbezogen. Dies sind beispielsweise im Falle der NVL COPD u. a. die Deutsche Atemwegsliga und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin. Durch Berücksichtigung der NVL erfolgt die Behandlung evidenzbasiert, also nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen.

- **Schulungen der Leistungserbringer und der Versicherten**

Um Patienten in ein DMP einzuschreiben, müssen Ärzte für die verschiedenen Indikationen eine DMP-Schulung erhalten haben. Weiterhin ist beispielsweise im Falle des DMP COPD mindestens einmal alle drei Jahre eine wissenschaftliche Schulung zur Erkrankung erforderlich, um behandelnde Ärzte auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu halten.

Ebenso stehen den Patienten Schulungsangebote zur Verfügung. Patienten, die im DMP eingeschrieben sind, werden durch ihren Arzt immer wieder zur Teilnahme an Schulungen aufgefordert.

- **Dokumentation von Befunden, therapeutischen Maßnahmen, Behandlungsergebnissen**

Nach Einschreibung in ein DMP ist eine regelmäßige Wiedervorstellung des Patienten quartalsweise, mindestens jedoch halbjährlich erforderlich. Die regelmäßige und strukturierte Dokumentation aller relevanten Informationen ist Voraussetzung für Evaluation und Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen. Außerdem bietet die Dokumentation für den koordinierenden Arzt die Möglichkeit die Befunde verschiedener Fachärzte zusammenzuführen, wie beispielsweise von Ophthalmologen und Nephrologen bei Diabetespatienten. Zusätzlich weist er den Patienten bei jedem Termin auf eventuelle Kontrolltermine beim Facharzt hin. Die Rolle des koordinierenden Arztes wird im DMP in den allermeisten Fällen vom Hausarzt erfüllt.

- **Durchführung von Qualitätssicherungsmaßnahmen in Bayern**

Im DMP in Bayern wird der teilnehmende Arzt mittels sog. Feedbackberichte halbjährlich über das Erreichen von DMP-Qualitätszielen informiert (Gemeinsame Einrichtung DMP Bayern, 2013). Außerdem werden ihm Durchschnittswerte aller bayerischen DMP-Praxen bereitgestellt, wodurch er im Vergleich mit seiner Peergroup auf Behandlungsunterschiede aufmerksam gemacht wird. Sanktionen bei abweichenden Behandlungsstrategien oder nicht erreichten Qualitätszielen sind nicht vorgesehen.

- **Evaluation der DMP**

Die Evaluation der DMP ist den Krankenkassen in Deutschland in § 137f Absatz 4 SGB V gesetzlich vorgeschrieben. Sie dient der Überprüfung der Wirksamkeit der Programme und soll zur fortwährenden Verbesserung beitragen. Mögliche Instrumente und Beispiele der Evaluation werden im Folgenden vorgestellt.

1.3.2 Qualitätsindikatoren in der Therapie der COPD

Einleitend wurden verschiedene Ziele der COPD-Therapie beschrieben. Um nun eine Behandlung oder Intervention, wie beispielsweise ein DMP, auf diese Ziele hin zu überprüfen, bedarf es Qualitätsindikatoren. Sie bieten ein nützliches Instrument, den Effekt einer Intervention in größeren Patientenpopulationen abzubilden und über längere Zeiträume zu evaluieren. Im Folgenden sollen einige Qualitätsindikatoren vorgestellt

werden, die, anders als beispielsweise die Mortalität, spezifisch für die Behandlung von COPD-Patienten sind.

Klinische Kriterien, wie die Lungenfunktion der Patienten, erscheinen auf den ersten Blick sinnvoll für einen solchen Zweck. Bei COPD ist dies vor allem die FEV₁ in % des Solls, die Auskunft über das Stadium der Erkrankung gibt. Als Nachteil der Lungenfunktion wird die häufig fehlende Korrelation zum klinischen Schweregrad der Erkrankung gesehen (Glaab, 2010). Einschränkend für eine Verwendung als Qualitätsindikator der COPD-Therapie wirkt zudem die Tatsache, dass Patienten bei bestehender COPD auch bei optimaler Therapie eine rasche Verschlechterung der Lungenfunktion verzeichnen können.

Sehr nützlich ist in der Hinsicht dagegen das klinische Kriterium der Exazerbation. Die Reduktion von Exazerbationen wird von der GOLD als Therapieziel definiert (GOLD, 2014). Ähnlich nennt die NVL COPD die Vermeidung notfallmäßiger Behandlungen als Qualitätsziel im Rahmen eines DMP (Abholz, 2011). Um diese Ziele nun als Indikator in einer Patientenpopulation darzustellen, misst man den Anteil der Patienten mit definiertem Ereignis (z. B. Exazerbation oder notfallmäßige Behandlung) an allen Patienten der Population innerhalb eines bestimmten Zeitraums, beispielsweise zwölf Monaten. So kann eine Intervention wie das DMP auf seine Wirkung hin evaluiert werden. Als weitere Qualitätsindikatoren für das DMP COPD werden von der NVL der Anteil geschulter Patienten und der Anteil rauchender Patienten am Gesamtkollektiv genannt. Ersterer sollte möglichst hoch sein und durch das DMP ansteigen, während der Anteil an Rauchern möglichst niedrig und im Laufe der Zeit abnehmen sollte.

Das Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (AQUA) hat in Zusammenarbeit mit der AOK weitere Vorschläge zu Qualitätsindikatoren für die Therapie von COPD-Patienten verfasst (Schneider, 2009). So wird beispielsweise der Anteil an Patienten mit regelmäßiger Empfehlung zur Nikotinentwöhnung als Indikator vorgeschlagen wie auch der Anteil der geschulten Ärzte gemessen an allen behandelnden Ärzten. In beiden Fällen sind möglichst hohe Anteile anzustreben. Außerdem definieren Schneider et al. den Anteil an COPD-Patienten mit inhalativer Medikation als Qualitätsindikator für die Therapie. Auch hier sollte der Wert des Indikators möglichst hoch sein. Anteile an Patienten mit nicht-leitliniengerechter Medikation, wie zum Beispiel einer Dauertherapie mit OCS oder Theophyllin sollten dagegen möglichst niedrig sein.

Es existieren somit eine Reihe von Möglichkeiten die Qualität in der Behandlung von COPD-Patienten zu evaluieren. Die vorliegende Arbeit bedient sich einiger der beschriebenen Indikatoren, um das DMP COPD in Bayern zu evaluieren.

1.3.3 Aktueller Forschungsstand zur Wirksamkeit von DMP

Der Goldstandard zur Beurteilung der Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention wie eines strukturierten Behandlungsprogramms ist die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT). Eine Randomisierung war und ist zur Analyse der DMP in Deutschland jedoch schwierig, da größere Studien erst begonnen wurden, als das Programm schon implementiert war. Dadurch ist eine echte Kausalität von möglichen durch DMP hervorgerufenen Effekten nicht nachweisbar, da eventuelle Selektionseffekte nicht vollständig beseitigt werden können. Trotzdem existieren verschiedene Studien, die DMP-Teilnehmer mit Nicht-Teilnehmern vergleichen. Dabei ist das DMP für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 das am besten erforschte Programm in Deutschland. Die AOK beauftragte das Institut für Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung der Universität Heidelberg mit der Studie *Diabetes Evaluation of Large Scale Implementation of Disease Management Programs for patients with type 2 diabetes (ELSID)* (Joos, 2005). Diese Studie hatte ein dreiarmliges Design, in dem DMP-Diabetes-Typ-2-Teilnehmer in zwei unterschiedliche Interventionsgruppen randomisiert wurden und zusätzlich eine Gruppe aus Nicht-Teilnehmern beobachtet und zum Vergleich herangezogen wurde. Im Abschlussbericht der Studie zeigen sich Vorteile bei DMP-Teilnehmern (Szecsenyi, 2011). So ist die Mortalität bei Teilnehmern im DMP bei einem Follow-up von drei Jahren deutlich geringer als bei vergleichbaren Versicherten ohne Teilnahme. Auch die entstandenen Kosten lagen bei DMP-Teilnehmer trotz vermehrter Hospitalisierungen niedriger. Allerdings wurden diese Ergebnisse aufgrund möglicher Selektionseffekte in Frage gestellt (Schafer, 2010). Eine weitere von der AOK finanzierte Studie in Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum München analysierte das DMP Diabetes mellitus Typ 2 in der Region Augsburg. Hier konnten positive Effekte des DMP in Bezug auf Blutdruckwerte und Tabakverzicht gemessen werden, jedoch nicht in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten (Schunk, 2011). Im Gegensatz zu diesen Studien steht eine von der Techniker Krankenkasse finanzierte Studie, die neben mehr Hospitalisierungen auch mehr Kosten bei DMP-Diabetes-Typ-2-Teilnehmern sieht (Linder, 2011). In dieser Studie wurde zur Bildung der Kontrollgruppe das Propensity Score Matching verwendet, das eine Randomisierung nachahmt, um so eventuelle Selektionseffekte zu minimieren.

Problematisch bei der Einbeziehung der GKV zur Konzeption, Durchführung und Finanzierung von Studien zu DMP sind eventuelle Interessenkonflikte. So profitieren Kassen mit einem hohen Anteil chronisch kranker Versicherter finanziell besonders von DMP und haben daher auch ein Interesse solche Programme aufrechtzuerhalten und auszuweiten während für Kassen mit weniger chronisch kranken Versicherungsteilnehmern das Gegenteil gilt (Busse, 2004).

Außerhalb Deutschlands existieren ebenfalls DMP zur Behandlung chronischer Erkrankungen. Hier werden DMP insgesamt positiv beurteilt. In einer großen Übersichtsarbeit konnten Ofman et al. DMP Nutzen bei verschiedenen chronischen Erkrankungen attestieren, vor allem bei der Patientenzufriedenheit und Compliance (Ofman, 2004). Allerdings waren die Effekte bei COPD und Herzinsuffizienz am geringsten. Eine andere umfangreiche Übersichtsarbeit, die ausschließlich die Indikationen Asthma bronchiale und COPD untersuchte, konnte positive Trends bei Lebensqualität, Anzahl an Krankenhauseinweisungen und Patientenzufriedenheit verzeichnen, während Lungenfunktion und notfallmäßige Krankenhauseinweisungen durch DMP im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verbessert wurden (Lemmens, 2009). Von 36 eingeschlossenen Studien in dieser Arbeit waren 30 RCT, von denen keine aus Deutschland kam. Darüber hinaus existiert eine Studie von Steuten et al., in der bei 658 Asthma- und 317 COPD-Patienten positive Effekte durch ein DMP in Holland aufgezeigt werden konnte (Steuten, 2006).

Für die alleinige Indikation COPD existieren mehrere größere Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von DMP (Adams, 2007; Effing, 2007; Taylor, 2005). Hier konnte eine Reduktion bei Hospitalisierungen in den Interventionsgruppen aufgezeigt werden (Adams, 2007), aber die Autoren der verschiedenen Metaanalysen fordern weitere RCT. Problematisch bei den eingeschlossenen Studien sind die deutlichen Unterschieden bei Interventionen, Zielvariablen und Beobachtungszeit, wodurch eindeutige Aussagen zur Wirksamkeit der DMP bei COPD nicht zu treffen sind. Von besonderer Bedeutung ist daher eine im Jahr 2010 erschienene RCT, an der 713 US-Veteranen mit fortgeschrittener COPD und hohem Risiko einer Hospitalisierung und Notfallbehandlung teilnahmen (Rice, 2010). Patienten im DMP-Arm der Studie erhielten eine Schulung zu Inhalationstechniken, aktuelle Impfpfehlungen und Beratung zur Raucherentwöhnung. Außerdem wurde die aktuelle Medikation überprüft und bei Bedarf angepasst. In monatlichen Telefonanrufen wurden Patienten darüber hinaus von Spezialisten beraten. Die Kontrollgruppe dagegen erhielt als Intervention ein einseitiges Informationsblatt zur COPD-Therapie. Die Gruppen wurden über zwölf Monate beobachtet und auf die kombinierten Zielvariablen Krankenhausbehandlung und Notfallbehandlung hin verglichen. Ergebnis war eine deutliche Reduktion des relativen Risikos von 41% in der Interventionsgruppe bezogen auf die Zielvariablen. Hier wurde somit durch eine relativ einfache Intervention ein deutlicher Effekt innerhalb eines Jahres erzielt. Im Unterschied zum deutschen DMP waren in dieser Studie allerdings nur Patienten mit deutlich fortgeschrittener COPD eingeschlossen.

Allgemein gehen somit von DMP durchaus positive Effekte in der Therapie chronischer Erkrankungen aus. Interventionen in Form eines DMP bei COPD zeigen u. a. eine Reduktion von Krankenhausbehandlungen und eine erhöhte Compliance, allerdings variieren die Ergebnisse in den verschiedenen Studien. Zudem sind die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Interventionen und Patientengruppen nur bedingt auf deutsche Behandlungsprogramme übertragbar. Zur Wirksamkeit von DMP bei COPD existiert aus Deutschland derzeit keine größere Studie, die unabhängig von Krankenkassen erhoben wurde.

1.4 Zielsetzung und Hypothesen

Wie einleitend dargelegt, gehört die COPD zu den wichtigsten Erkrankungen weltweit und wird in Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen. In ihrer Eigenschaft als chronische Erkrankung ist sie außerdem mit hohen Ausgaben im Gesundheitssystem assoziiert.

Zur Verbesserung der Versorgung von COPD-Patienten wurde im Jahr 2006 ein DMP für COPD in Bayern implementiert. Die Wirksamkeit dieses strukturierten Behandlungsprogramms und solcher Programme allgemein bleibt in Deutschland umstritten. Zur medikamentösen Therapie der COPD existieren klare Leitlinien, wobei der Wirkstoff Theophyllin mittlerweile in den Hintergrund gerückt ist. Trotzdem wird ein relativ hoher Anteil der Patienten auch ambulant noch immer mit Theophyllin behandelt ohne dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis abschließend geklärt ist. Diese Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung dieser Fragestellungen leisten.

Dazu wurde der Datensatz der eingeschriebenen Patienten im DMP COPD in Bayern im Zeitraum 2007 bis 2012 untersucht (DMP-Evaluation). Im Folgenden wird die Entwicklung von Grundcharakteristika und ausgewählten Qualitätsindikatoren in der Gesamtpopulation von 2007 bis 2012 beschrieben. Anschließend wird die Entwicklung der Indikatoren in einer Kohorte von 17.549 Patienten ebenfalls von 2007 bis 2012 aufgezeigt (Kohortenanalyse). In einer weiteren Untersuchung wurde anhand der DMP COPD Daten der Einfluss von Theophyllin auf Exazerbationen und COPD-bedingte Hospitalisierungen in dem Patientenkollektiv der DMP COPD Patienten in Bayern untersucht (Theophyllinstudie).

Im Speziellen werden für die vorliegende Arbeit folgende Hypothesen formuliert:

1. Im untersuchten Zeitraum (2007 bis 2012) nimmt in der Patientenkohorte:

- der Anteil an Rauchern ab;
- der Anteil an geschulten Patienten zu;
- die Verschreibung inhalativer Medikation zu;
- die Verschreibung von Oralen Glukokortikosteroiden ab;
- die Verschreibung von Theophyllin ab;
- die Rate an Exazerbationen ab;
- die Rate an notfallmäßigen stationären Behandlungen ab.

2. In der retrospektiven Studie zum Einfluss von Theophyllin ist bei Patienten im Theophyllin-Arm die Wahrscheinlichkeit:

- eine Exazerbation zu erleiden im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht;
- aufgrund der COPD hospitalisiert zu werden im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

2. Material und Methoden

Im Folgenden werden nun Datenerhebung, Studiendesign sowie statistische Methoden der Auswertung beschrieben. Zuerst soll dies in allgemeiner Form erfolgen, um dann auf spezielle Aspekte der Methodik der DMP-Evaluation und der Theophyllinstudie einzugehen.

Die Studien wurden von der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar bewilligt und 2014 in zwei Publikationen veröffentlicht (s. Anhang).

Alle Aussagen beziehen sich im Folgenden auf den Zeitraum 2007 bis 2012, sowie auf das DMP COPD in Bayern, anderenfalls wird explizit darauf hingewiesen.

2.1 Datenauswertung

2.1.1 Datenerhebung im DMP COPD

Dokumentationen aus den DMP in Bayern werden von den Arztpraxen an die DMP-Datenstelle der KVB übermittelt, die diese als anonymisierte Daten speichert und verarbeitet. Folgedokumentationen können den Patienten über deren Versicherungsnummer zugeordnet werden, wodurch eine sinnvolle Auswertung auch über längere Zeiträume möglich ist, ohne dass Persönlichkeitsrechte der Patienten verletzt werden.

Für die Datenauswertung und Qualitätssicherung der DMP in Bayern wurde als Teil der Gemeinsamen Einrichtung DMP Bayern (GE), die sich aus den verschiedenen am DMP beteiligten Vertragspartnern zusammensetzt, das *Center of Competence DMP* geschaffen, welches an der Geschäftsstelle der KVB in München ansässig ist. Dort wurden auch die Daten des DMP COPD für die vorliegende Arbeit gesichtet und ausgewertet. In seiner Eigenschaft als Doktorand bestand ein Anstellungsverhältnis des Verfassers dieser Arbeit bei der KVB im Zeitraum Oktober 2011 bis Oktober 2012, das im Einklang mit Datenschutzrichtlinien einen Zugang zu dem Datensatz ermöglichte.

Die Planung und Konzeption der durchgeführten Analysen erfolgten zusammen mit dem Statistiker Ewan Donnachie in seiner Funktion als Mitarbeiter des Center of Competence DMP der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (KVB).

2.1.2 Einschreibung und Dokumentation im DMP COPD

Bei Einschreibung eines Patienten in das DMP COPD wird ein standardisierter Erstdokumentationsbogen ausgefüllt. Ab der zweiten Dokumentation erfolgt eine Folgedokumentation. Der Folgekontakt sollte quartalsweise oder halbjährlich erfolgen. Folgende Informationen werden im DMP COPD erhoben:

- **Administrative Daten**

DMP-Fallnummer. Kostenträger (*Name der Krankenkasse*). Name des Versicherten. Geburtsdatum. Krankenkassennummer. Versichertennummer. Versichertenstatus. Vertragsarztnummer. Gültigkeit der Versichertenkarte. Datum.

- **Einschreibung** (*nur bei Erstdokumentation*)

Neben einer COPD-typischen Anamnese und einer gemessenen $FEV_1 < 80\%$ des Sollwerts, muss mindestens eines der folgenden drei Kriterien vorliegen (*das Zutreffende ist anzukreuzen*). Für die Einschreibung berücksichtigte Befunde dürfen nicht älter als 12 Monate sein.

- $FEV_1/VC \leq 70\%$ und eine Zunahme des $FEV_1 < 15\%$ und/oder < 200 ml unter Reversibilitätstestung mit β_2 -Antagonisten oder ACC.
- $FEV_1/VC \leq 70\%$ und eine Zunahme der $FEV_1 < 15\%$ und/oder < 200 ml unter Reversibilitätstestung mit Glukokortikosteroiden (oral nach 14 Tagen, inhalativ nach 28 Tagen) in einer stabilen Krankheitsphase.
- Falls $FEV_1/VC > 70\%$ und radiologischer Ausschluss anderer Erkrankungen, Diagnosesicherung durch Atemwegswiderstandserhöhung, Lungenüberblähung und/oder Gasaustauschstörung (*das Zutreffende ist hier anzukreuzen*).

- **Anamnese**

Jahr der Diagnosestellung. Andere Luftnot verursachende Begleiterkrankungen (keine, Asthma bronchiale, andere Lungenerkrankung, kardiale Erkrankung). Raucherstatus.

- **Aktuelle Befunde**

Körpergröße (*nur bei Erstdokumentation*). Körpergewicht. Aktueller FEV_1 -Wert.

- **Relevante Ereignisse**

Anzahl stationärer notfallmäßiger Behandlungen der COPD in den letzten 12 Monaten. Anzahl nicht-stationärer notfallmäßiger Behandlungen der COPD in den letzten 12 Monaten (*In der Folgedokumentation wird nach Ereignissen seit der letzten Dokumentation gefragt*).

- **Aktuelle Medikation**

Aktuelle COPD-spezifische Regelmedikation (ja/nein). Kurzwirksame Bronchodilatoren, LAMA, LABA, Theophyllin, OCS, ICS (jeweils: keine/bei Bedarf/Dauermedikation).

- **Sonstige Behandlung**

Keine. Langzeitsauerstofftherapie. Häusliche Beatmung. Operative Verfahren.

- **Schulung**

COPD-Schulung bereits vor Einschreibung in das strukturierte Behandlungsprogramm wahrgenommen (ja/nein). COPD-Schulung bei aktueller Dokumentation empfohlen (ja/nein). Inhalationstechnik überprüft (ja/nein). *Bei Folgedokumentation: COPD-Schulung seit der letzten Dokumentation wahrgenommen (ja/nein/war aktuell nicht möglich/bei letzter Dokumentation keine Schulung empfohlen)*.

- **Behandlungsplanung und vereinbarte Ziele:**

Empfehlung zum Tabakverzicht (ja/nein). Empfehlung zum körperlichen Training (ja/nein). COPD-spezifische Über- bzw. Einweisung veranlasst (ja/nein). Datum der geplanten nächsten Dokumentationserstellung. Dokumentationsintervall (quartalsweise, halbjährlich).

Bei weltweit unterschiedlichen Empfehlungen zur Diagnose der COPD richten sich die vorliegenden Kriterien (Abschnitt „Einschreibung“) vor allem nach der NVL COPD. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet die Kriterien als „im Wesentlichen“ übereinstimmend mit Empfehlungen aus verschiedenen Leitlinien (IQWiG, 2013), auch wenn wie unter 1.2 beschrieben die Reversibilitätstestung zur Abgrenzung zu Asthma bronchiale mittlerweile in den Hintergrund gerückt ist.

Für den Begriff COPD-bedingte notfallmäßige stationäre Behandlung wird im Folgenden zur Vereinfachung die Bezeichnung Hospitalisierung verwendet.

2.1.3 Umstellung der Dokumentation zu eDMP

Die Dokumentation im Rahmen des DMP konnte bis 1. Juli 2008 durch den koordinierenden Arzt an die KVB in Papierform oder elektronisch übermittelt werden. Dann erfolgte zur Vereinfachung der Dokumentation und zur Verbesserung der Datenqualität die Umstellung auf das einheitlich elektronisch übermittelte DMP (eDMP). Hier wurde auch die Dokumentation in Teilen umgestellt, worauf im Folgenden eingegangen wird. Alle Dokumentationsbögen (vor und nach 1. Juli 2008) sind im Anhang beigefügt.

Folgende Aspekte, die für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind, wurden bei der Umstellung der Dokumentation verändert: Die neue Dokumentation sieht die Angabe des Geschlechts des Patienten vor. Die Einschreibungskriterien (Abschnitt „Einschreibung“) wurden nicht mehr erhoben. Bei der Medikamentenangabe von OCS, ICS und Theophyllin kann nicht mehr zwischen Bedarfs- und Dauermedikation unterschieden werden. Weiterhin sieht die überarbeitete Dokumentation die Angabe von Exazerbationen statt nicht-stationärer notfallmäßiger Behandlungen vor. Diese Veränderungen müssen beim Analysieren der Ergebnisse berücksichtigt werden, da ein Vergleich zwischen beispielsweise einer OCS-Gabe oder der Angabe von Exazerbationen vor 1. Juli 2008 (ursprünglicher Dokumentationsbogen) und nach diesem Datum (überarbeiteter Dokumentationsbogen) nicht direkt möglich ist. Besonders bei der Konzeption der Kohorten- und Theophyllinstudie musste diese Änderung berücksichtigt werden, um belastbare Ergebnisse zu erhalten. Bei Dokumentation der Schulungen wurde in der neuen Dokumentation der Hinweis „seit der letzten Dokumentation“ entfernt. Das heißt es wird nur noch allgemein nach einer wahrgenommenen Schulung gefragt.

Im Folgenden wie auch im Ergebnisteil wird an den relevanten Stellen wiederholt auf die verschiedenen Änderungen der Dokumentation hingewiesen.

2.1.4 Software zur Datenauswertung

Als Software zur Analyse der Daten wurde das Statistikprogramm R verwendet (R Development Core Team, 2010). Hiermit erfolgte sowohl die Auswertung der Daten, die grafische Darstellung der Ergebnisse als auch die Durchführung der im Folgenden beschriebenen statistischen Tests. Dabei wurden die Erweiterungen „matching“ und „survival“ des Programms R genutzt (Sekhon, 2011; Thernau, 2013).

2.1.5 Signifikanzniveau

Zur Beurteilung des Signifikanzniveaus in den durchgeführten Studien ist im Ergebnisteil der p-Wert als Signifikanzwert angegeben. Er gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit des gemessenen Effekts an, also die Wahrscheinlichkeit, dass die beobachtete Entwicklung zufällig eingetreten ist. Bei einem Wert $p < 0,05$ wurde das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

Dafür wurden zwei Testverfahren verwendet: Zum einen der Chi-Quadrat-Test, der bei Berechnung der Häufigkeitsverteilung aggregierter Gruppen mit nur zwei Ausprägungen Verwendung fand. Zum anderen wurde der Cochran Armitage Test for Trend verwendet, der eine modifizierte Version des Chi-Quadrat-Tests darstellt. Er überprüft das Signifikanzniveau eines linear vermuteten Trends bei einer Regressionsanalyse (Armitage, 1955).

2.2 DMP-Evaluation

Um das DMP COPD zu evaluieren, wurde die Entwicklung mehrerer Indikatoren von 2007 bis 2012 beobachtet, die aus den Daten des DMP gebildet werden konnten. Mittels einer Regressionsanalyse wurden jährliche Trends für jeden einzelnen Indikator bezogen auf den Gesamtzeitraum ermittelt. Dabei wurde die Entwicklung zuerst bei der Gesamtpopulation an Patienten im DMP COPD betrachtet und dann zusätzlich bei einer ausgewählten Kohorte an Patienten.

2.2.1 Qualitätsindikatoren

Auf Basis der einleitend beschriebenen Literatur wurden für die Evaluation des DMP COPD sinnvolle Qualitätsindikatoren der COPD-Therapie ausgewählt, die aus den Daten des DMP COPD operationalisiert werden konnten. Diese sind gesammelt in Tabelle 5 wiedergegeben.

Die Indikatoren beschreiben den Anteil der Patienten bezogen auf das Gesamtkollektiv, bei denen das Charakteristikum im jeweiligen Jahr zutrifft. Ausnahme bildet die mittlere FEV₁ in % des Solls, die als Mittelwert aller Patienten angegeben wird. Da dieser Wert als solcher nicht in der DMP Dokumentation enthalten ist, erfolgte eine Berechnung mittels der allgemein verwendeten Formel der EKGS (Quanjer, 1993). Alle nötigen Variablen zur Berechnung der FEV₁ in % des Solls (Geschlecht, Größe und Alter) liegen in der Dokumentation vor.

Untersuchte Indikatoren in der DMP-Evaluation
Raucheranteil
Mittlere FEV ₁ in % des Solls
Anteil geschulter Patienten
Anteil mit kurzwirksamen Bronchodilatoren
Anteil mit LABA
Anteil mit LAMA
Anteil mit ICS
Anteil mit OCS
Anteil mit Theophyllin
Anteil mit ≥ 1 Exazerbation pro Jahr
Anteil mit ≥ 1 Hospitalisierung pro Jahr

Tabelle 5: Überblick über die untersuchten Indikatoren in der DMP-Evaluation

2.2.2 Regressionsanalyse der Indikatoren

Um Veränderungen in den in Tabelle 5 definierten Indikatoren beurteilen zu können, wurde für jeden Indikator eine Regressionsanalyse durchgeführt. Das verwendete Regressionsmodell wird dargestellt als $y = \alpha + \beta_T t + \varepsilon$, wobei y als der beobachtete Anteil, t als Zeit in Jahren ab Juli 2006 und ε als unabhängiger, normalverteilter Fehler definiert ist. Der Koeffizient β_T stellt den mittleren, jährlichen Anstieg des Anteils y dar. Wenn eine Unterscheidung zwischen Bedarfs- und Dauermedikation in der medikamentösen Behandlung möglich war, ging die Angabe gleichberechtigt in die Auswertung ein. Oben wurde bereits auf die Dokumentationsumstellung im Jahr 2008 hingewiesen. Um einer Verzerrung der Ergebnisse vorzubeugen, wurden Veränderungen zwischen erstem und zweitem Halbjahr 2008, also zum Zeitpunkt der Dokumentationsumstellung, nur dann in das Regressionsmodell mitaufgenommen, wenn hier kein signifikanter Unterschied zum Gesamttrend der Regression bestand. Exazerbationen und Hospitalisierungen wiesen erwartungsgemäß einen saisonalen Trend auf. Hier wurde deshalb die Variable β_S eingeführt, um erstes und zweites Halbjahr eines jeden Jahres für diese Merkmale in der Regression darzustellen.

Die Entwicklung der Indikatoren wurde von 2007 bis 2012 in der Gesamtpopulation und zusätzlich in einer ausgewählten Kohorte an Patienten untersucht. Diese Patientengruppe wird im Folgenden vorgestellt.

2.2.3 Kohortenanalyse

Um neben dem Gesamtkollektiv eine stabilere Gruppe an Patienten auf die Indikatoren hin zu untersuchen, wurden Teilnehmer ausgewählt, die vor Juli 2007 in das DMP COPD eingeschrieben wurden. Die Beobachtung erfolgte dann bis Juli 2012. Die Gruppe dieser Patienten wird im Folgenden als Kohorte bezeichnet. Im Gegensatz zur Gesamtpopulation, wo jedes Halbjahr neue Patienten in das Programm aufgenommen werden, ermöglicht die Betrachtung einer solchen Kohorte, den Verlauf einzelner Indikatoren besser zu beurteilen, da keine neuen, eventuell gesünderen Patienten hinzukommen, die beobachtete Trends verfälschen könnten.

Um in der Kohortenanalyse die Aussagekraft des Indikators mittlere FEV₁ in % des Solls zu stärken, wurden Patienten, bei denen eine Berechnung dieses Wertes nach der EGKS-Formel unmöglich war, aus der Studie ausgeschlossen. Dies traf bei Fehlen eines oder mehrerer der folgenden Parameter zu: Alter, Größe, Geschlecht und FEV₁. Da das Merkmal Geschlecht erst in der überarbeiteten Dokumentation (nach 1. Juli 2008) zur Verfügung stand, war eine Folgedokumentation der Patienten bis mindestens nach 1. Juli

2008 Voraussetzung zum Einschluss in die Kohorte. Außerdem wurden Patienten mit zweimalig unplausibel dokumentierten Spirometriewerten aus der Analyse ausgeschlossen, da es sich hier um eventuell falsch-diagnostizierte oder schlecht dokumentierte Fälle handeln könnte. Unplausibel war definiert als FEV₁ in % des Solls \geq 100%. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die in mehr als zwei aufeinander folgenden Dokumentationen einen bis auf die zweite Dezimalstelle identischen FEV₁ aufwiesen. Hier muss davon ausgegangen werden, dass Werte aus der vorhergegangenen Dokumentation übernommen und keine aktuelle Spirometrie durchgeführt wurde.

2.2.4 Extrapolation der Drop-outs in der Kohortenanalyse

Trotz regelmäßiger Erinnerungssysteme innerhalb des DMP COPD scheiden Patienten immer wieder aus dem Programm aus, so auch Patienten der Kohorte. Diese Patienten werden im Folgenden als Drop-outs bezeichnet. Sie sind definiert als Patienten, bei denen länger als sechs Monate keine Dokumentation vorhanden war und die anschließend nicht mehr in der Dokumentation auftauchen. Drop-outs können durch unterschiedliche Mechanismen entstehen: Patienten wünschen keine Teilnahme am DMP mehr, nehmen Arzttermine nicht wahr, wechseln den Wohnort, erhalten eine längere stationäre Behandlung, versterben, etc. Es ist nicht auszuschließen, dass solche Drop-outs kränkere Patienten darstellen, also nicht zufällig aus einem DMP ausscheiden und dadurch die Ergebnisse und Trends der Regressionsanalyse im vorliegenden Fall verzerren. Daher wurde diese Patientengruppe im Rahmen der Kohortenanalyse genauer untersucht, um eventuelle Verzerrungen zu identifizieren und zu berücksichtigen. Die beiden verwendeten Methoden werden im Folgenden vorgestellt.

Zuerst wurden Drop-outs nach Jahr des Ausscheidens in drei Gruppen unterteilt (2009, 2010, 2011) und mit den übrigen Patienten der Kohorte verglichen. Dies ermöglichte eine erste Charakterisierung dieser ausscheidenden Patienten. In einem zweiten Schritt wurde der Effekt der Drop-outs auf das Regressionsmodell der Indikatoren analysiert. Verwendet wurde dafür ein statistisches Verfahren, das sog. *inverse probability weighting (IPW)* in seiner bei Robbins et al. beschriebenen Form (Robins, 1995). Dieser Ansatz erlaubt eine Modellierung der Drop-outs. Daten der Drop-outs, die nach deren Ausscheiden fehlen, werden durch verfügbares Datenmaterial kompensiert (Fitzmaurice, 2008; Hogan, 2004). Dies wird möglich, indem anhand von Prädiktorvariablen, die im vorliegenden Fall den Indikatoren entsprechen, am Zeitpunkt $t-1$ eine Wahrscheinlichkeit errechnet wird, dass ein Patient zum Zeitpunkt t ausscheidet. Ein dem ausscheidenden Patienten in den Prädiktorvariablen möglichst ähnlicher Patient wird identifiziert und im weiteren Verlauf

höher gewichtet. Dadurch können die Daten der Drop-outs nach deren Ausscheiden extrapoliert und im Regressionsmodell berücksichtigt werden.

Durch dieses Verfahren konnte innerhalb der Kohortenanalyse ein geschlossenes System erreicht werden: Durch die Bildung einer Kohorte war es einerseits möglich den Störfaktor neu eingeschriebener Patienten zu entfernen, während andererseits durch das IPW der Einfluss der Drop-outs modelliert wird. Aufgrund dieser methodischen Stärken der Kohortenanalyse gegenüber der DMP-Evaluation im Gesamtkollektiv wurden die Hypothesen für die Qualitätsindikatoren nur auf die Kohortenanalyse bezogen.

2.3 Theophyllinstudie

2.3.1 Überblick zum Studiendesign

Ziel der Untersuchung war es, den Effekt von Theophyllin auf Exazerbationen und COPD-bedingte Hospitalisierungen in der Population der DMP COPD-Patienten zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden zwei Patientengruppen ausgewählt: eine Gruppe mit Beginn einer Theophyllinverschreibung (Treatmentgruppe) und eine ohne eine solche (potentielle Kontrollgruppe). Da es sich um eine retrospektive Analyse ohne Randomisierung der Patienten handelt, wurde zur endgültigen Bildung der Kontrollgruppe ein statistisches Verfahren, das sog. *Propensity Score Matching (PSM)*, verwendet, das unter 2.3.3 genau vorgestellt wird. In diesem Matching wurden innerhalb eines Erhebungszeitraums (Baseline-Assessment) die Variablen der Dokumentation verwendet, um aus den potentiellen Kontrollen eine zur Treatmentgruppe möglichst vergleichbare Gruppe endgültiger Kontrollen zu bilden. Diese endgültige Kontrollgruppe wurde dann im Hinblick auf die Zielvariablen Exazerbationen und Hospitalisierungen in einer Beobachtungsphase mit der Treatmentgruppe verglichen. Einzelne methodische Schritte der Studie werden im Folgenden dargelegt.

2.3.2 Patientenauswahl in der Theophyllinstudie

Zur Auswahl potentieller Studienteilnehmer wurde ein Pool an Patienten gebildet, die zwischen Juni 2006 und Juli 2008 in das DMP COPD aufgenommen wurden. Hieraus wurden zwei Patientengruppen für die Studie gebildet:

- Patienten mit Beginn einer Theophyllintherapie (Treatmentgruppe): Hier wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine Theophyllinverschreibung erfolgte. Vor dem Verschreibungszeitpunkt war ein Zeitraum von mindestens sechs Monaten ohne Theophyllinbehandlung notwendig.
- Patienten ohne Theophyllintherapie (potentielle Kontrollgruppe): In diese Gruppe wurden Patienten aufgenommen, bei denen in keiner vorhandenen Dokumentation eine Therapie mit Theophyllin vorlag.

Für das im Folgenden beschriebene PSM, das zur endgültigen Bildung der Gruppen verwendet wurde, war ein Vorhandensein möglichst vieler Variablen von Bedeutung. Voraussetzung für die beiden Gruppen war deshalb eine Folgedokumentation bis nach Juli 2008, damit für das Baseline-Assessment auch die Variable Geschlecht der neuen

Dokumentation zur Verfügung stand. Weiterhin wurde für das Baseline-Assessment die FEV₁ in % des Soll für jeden einzelnen Patienten verwendet. Patienten ohne berechenbare oder valide FEV₁ in % des Soll wurden folglich im Sinne des unter 2.2.3 geschilderten Verfahrens von der Studie ausgeschlossen. Vereinfacht ist die Patientenauswahl in Abbildung 2 dargestellt.

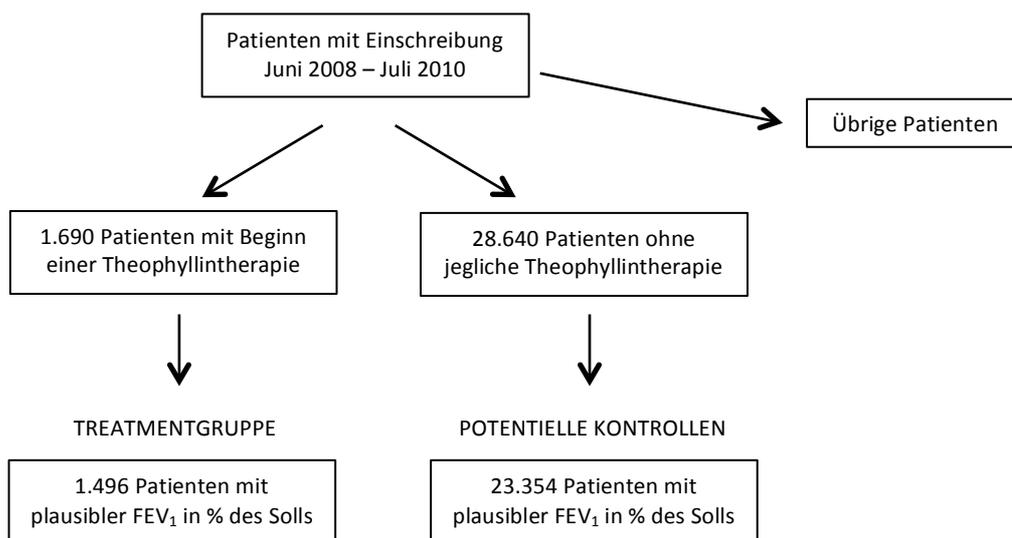


Abbildung 2: Patientenauswahl in der Theophyllinstudie

2.3.3 Propensity Score Matching

Es muss angenommen werden, dass das Stadium der COPD-Erkrankung einen kausalen Effekt sowohl auf die untersuchten Endpunkte (Exazerbationen und Hospitalisierungen) als auch auf die Verschreibung von Theophyllin besitzt. Diese Abhängigkeit nicht zu berücksichtigen, würde zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen und eine möglichst isolierte Betrachtung des Effekts von Theophyllin unmöglich machen. Deshalb wurde zur endgültigen Bildung der Kontrollgruppe das PSM in der 1983 von Rosenbaum und Rubin entwickelten Form als statistisches Verfahren angewendet (Rosenbaum, 1983). Dieses Matching-Verfahren kann zur Bildung vergleichbarer Gruppen beim Vorliegen nicht randomisiert erhobener Daten verwendet werden (D'Agostino, 1998) und erlaubt, einen potentiellen Bias zu vermeiden.

Das PSM soll nun anhand der vorliegenden Studie genauer erläutert werden: Für jeden der Patienten der Treatmentgruppe wurde ein sog. *Propensity Score* berechnet. Dieser beschreibt mittels logistischer Regression basierend auf den in der Assessment-Phase erhobenen Baseline-Variablen, die Wahrscheinlichkeit, dass einem Patienten aus dieser Gruppe Theophyllin verschrieben wird. Ein solcher Score wurde für die 23.354 Patienten

der potentiellen Kontrollgruppe nun ebenfalls berechnet. Anschließend erfolgte eine Zuteilung („Matching“) von jedem der 1.496 Patienten zu jeweils einem der potentiellen Kontrollen basierend auf den errechneten *Propensity Scores*. Dadurch konnte basierend auf den Variablen für jeden einzelnen Patienten der Treatmentgruppe ein individuell vergleichbarer Patient der Kontrollgruppe identifiziert werden.

Dieses Matching ermöglichte die Nachstellung einer Randomisierung, die unter theoretisch idealsten Bedingungen, also der Kenntnis aller beeinflussenden Variablen, einer RCT gleichkommt (Rosenbaum, 1983). In der Praxis ist eine solche Äquivalenz jedoch nur annähernd erreichbar. Trotzdem gilt das PSM in der Medizin und anderen wissenschaftlichen Bereichen als etablierte Methode zur Annäherung an eine RCT und findet insofern vielfache Anwendung (D'Agostino, 1998). Die endgültige Auswahl der Patienten ist in Abbildung 3 dargestellt.

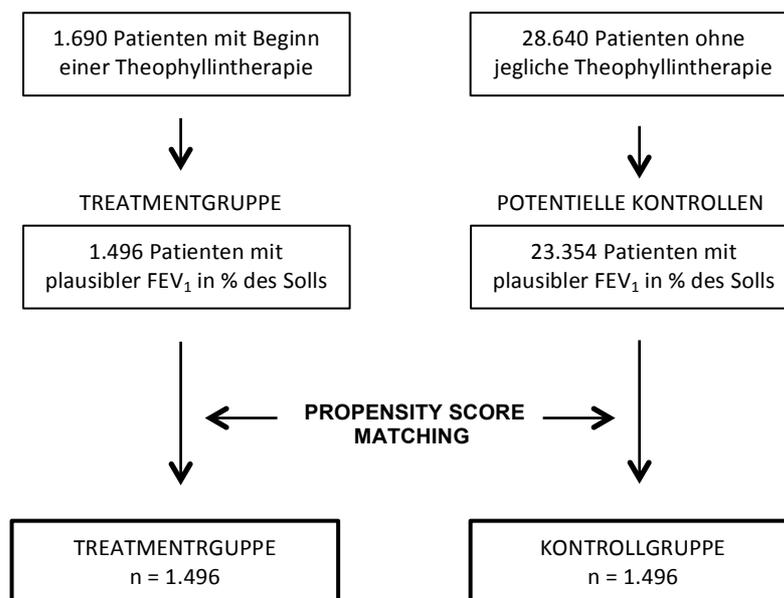


Abbildung 3: Endgültige Auswahl der Studiengruppe in der Theophyllinstudie

2.3.4 Baseline-Variablen

Als Baseline-Variablen für das PSM wurden die in der Dokumentation verfügbaren Parameter verwendet. Durch die alleinige Berücksichtigung von Patienten mit Erstdokumentation vor Juli 2008 standen auch Variablen der ursprünglichen Dokumentation zur Verfügung. Es soll nun kurz erläutert werden, aus welcher Dokumentation die verschiedenen Variablen entnommen wurden.

Folgende Variablen wurden aus der aktuellsten Dokumentation innerhalb des Baseline-Assessments entnommen: Geschlecht, *Body-Mass-Index (BMI)*, errechnet aus Gewicht und Größe), FEV₁ in % des Solls (Errechnet aus Alter, Größe, Geschlecht und FEV₁), Raucherstatus, Medikation (kurzwirksame Bronchodilatoren, LABA, LAMA, ICS, OCS und andere COPD-spezifische Medikation) und ob der behandelnde Arzt ein Pneumologe war. Folgende Variablen wurden bei jeglicher Dokumentation im Verlauf des Baseline-Assessments berücksichtigt: relevante Komorbidität (Asthma bronchiale, andere Lungenerkrankung, kardiale Erkrankung), Teilnahme an einer COPD-Patientenschulung, Langzeitsauerstofftherapie und Heimbeatmung. Zuletzt wurden die folgenden Variablen aus der Erstdokumentation bei Einschreibung verwendet: Jahr der Diagnosestellung (angegeben in Jahren bis zum Beginn der Beobachtungsphase) und die zutreffenden Diagnosekriterien (wie unter 2.1.2 beschrieben). Außerdem wurde die Dokumentation beider Endpunktvariablen, Hospitalisierungen und Exazerbationen, in den letzten neun Monaten vor der Beobachtungsphase in das Matching aufgenommen.

2.3.5 Beurteilung des Matchings

Ziel des PSM ist eine möglichst ähnliche Verteilung der Kovariablen zwischen den beiden Studiengruppen. Um die Qualität eines Matchings zu überprüfen, hat sich die Berechnung von standardisierten Differenzen (*standardised absolute differences, STD*) bewährt. Die STD beschreibt den Unterschied zwischen den gematchten Gruppen für eine Variable und wurde im vorliegenden Fall der Theophyllinstudie für jede einzelne der oben beschriebenen Variablen des PSM berechnet. Dabei kann eine STD von $\leq 10\%$ als klein und vernachlässigbar angesehen werden (Austin, 2009; Cohen, 1988).

2.3.6 Baseline-Assessment und Beobachtungsphase

Zwei Zeiträume wurden bei dieser Studie retrospektiv festgelegt: Ein Baseline-Assessment, in dem die Erhebung der Variablen für das PSM stattfand und eine Beobachtungsphase, in der die Patienten auf Exazerbationen und Hospitalisierungen hin beobachtet wurden. Je nach Patient waren Ende des Baseline-Assessments, also Anfang der Beobachtungsphase unterschiedlich. Bei Patienten der Treatmentgruppe entsprach dieser Zeitpunkt immer der Theophyllinverschreibung. Bei Patienten der Kontrollgruppe erfolgte die Zuteilung randomisiert entsprechend der verschiedenen Zeitpunkten der Treatmentgruppe, um einen einheitlichen Datenkörper zu schaffen.

Als frühest möglicher Zeitpunkt für den Start der Beobachtungsphase wurde 1. Januar 2009 bestimmt. Dadurch war für alle Patienten eine einheitliche Beobachtungsphase

ausschließlich innerhalb der neuen Dokumentation möglich. Dies war notwendig, da sich bei einer Zielvariable (Exazerbation) im Zuge der Dokumentationsänderung die Bezeichnung geändert hatte (s. 2.1.3). Als letztmöglicher Zeitpunkt für den Beginn des Beobachtungszeitraums eines Patienten wurde Juni 2011 definiert, um eine noch ausreichende Beobachtungszeit von mindestens zwölf Monaten zu ermöglichen. Eine Zeitachse der Theophyllinstudie ist in Abbildung 4 dargestellt.

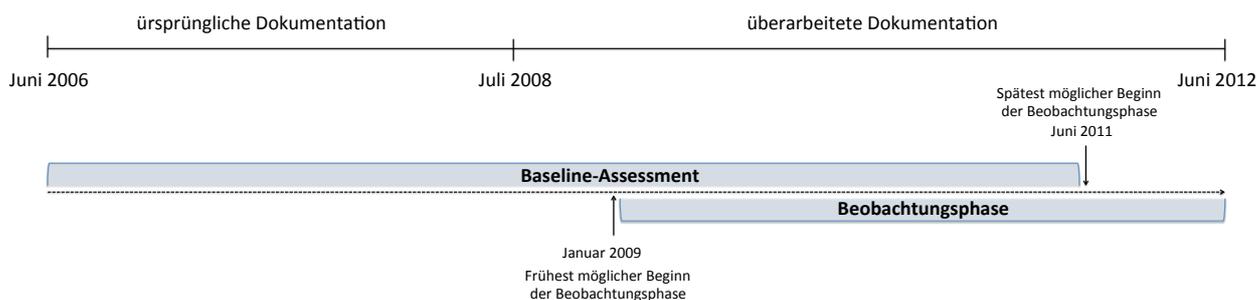


Abbildung 4: Zeitachse der Theophyllinstudie

2.3.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte getrennt für die beiden Zielvariablen. Gemessen wurde bei jedem der jeweils 1.496 Patienten die Zeit bis zum ersten Ereignis (Exazerbation bzw. Hospitalisierung). Im Sinne einer Kaplan-Meier-Kurve (Kaplan, 1958) wurden die Anteile der Patienten ohne Ereignis jeweils aus Treatment- und Kontrollgruppe (Abszissenachse) über die Zeit in Quartalen (Ordinatenachse) grafisch dargestellt. Ergänzend wurden Cox-Regressionsmodelle zur Berechnung eines Hazard Ratio (HR) verwendet (Cox, 1972). Dabei wurde zuerst das jeweilige Risiko ein Ereignis zu erleiden für beide Gruppen einzeln als sog. Hazardfunktion $h(t)$ errechnet. Das HR wird dann beschrieben als Quotient beider Hazardfunktionen. Das HR ist somit ein Maß dafür, wie groß das Risiko eines Ereignisses in der Treatment- im Vergleich zur Kontrollgruppe ist. Das HR wurde dabei adjustiert an die Matching Variablen berechnet (Hill, 2008). Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde zudem für beide Zielvariablen eine *number needed to harm (NNH)* ermittelt. Diese ist definiert als Kehrwert der proportionalen Differenz zwischen den Gruppen, berechnet auf Basis der Kaplan-Meier-Kurven (Altman, 1998). Die NNH ist zu verstehen als mittlere Anzahl an Patienten, die in der vorliegenden Population mit Theophyllin behandelt werden müssten, damit eine Exazerbation bzw. eine Hospitalisierung durch Theophyllin hervorgerufen würde.

3. Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich in drei Teile. Zuerst soll die Entwicklung der Grundcharakteristika und Qualitätsindikatoren in der Gesamtpopulation der DMP COPD-Patienten über sechs Jahre aufgezeigt werden. Anschließend werden die Ergebnisse der Kohortenanalyse beschrieben, in der detailliert auf die Entwicklung der Qualitätsindikatoren in einer Kohorte aus den DMP COPD-Patienten eingegangen wird. Abschließend werden die Ergebnisse der Studie zum Effekt von Theophyllin auf Exazerbationen und Hospitalisierungen dargelegt.

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Entwicklung der Grundcharakteristika im Gesamtkollektiv

Die Charakteristika der Gesamtpopulation des DMP COPD sind gesammelt in Tabelle 6 dargestellt. Zur Vereinfachung sind wie auch im Folgenden nur die Ergebnisse des vollen Jahres abgebildet. Dabei dient jeweils die Dokumentation des ersten Halbjahres (Januar bis Juni) als Grundlage. Zur Berechnung des Regressionsmodells der Qualitätsindikatoren wurden Daten aus beiden Halbjahren verwendet.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Patientenzahl	29.006	46.722	61.009	71.448	79.712	86.560
Alter (Anteil in %)						
18 – 40	2,1	2,3	2,4	2,3	2,1	2,0
41 – 60	25,9	25,4	25,2	24,6	24,5	24,2
61 – 80	62,3	61,8	61,1	61,1	60,9	60,7
> 80	9,7	10,5	11,3	12,0	12,6	13,2
Mittelwert (in Jahren)	66,6	66,7	66,9	67,2	67,4	67,6
SD (in Jahren)	11,4	11,6	11,8	11,9	11,8	11,8
Geschlecht (Anteil in %)						
Weiblich	38,2	41,6	44,1	44,2	44,7	45,3
Männlich	48,1	51,7	54,0	53,9	53,6	53,3
Unbekannt	13,7	6,7	2,0	1,8	1,6	1,4

Tabelle 6: Gesamtpopulation im DMP COPD: Teilnehmerzahl, Alters-, und Geschlechterverteilung zwischen 2007 und 2012

Die Zahl an Patienten innerhalb des DMP COPD hat über sechs Jahre deutlich zugenommen. 30.445 Patienten wurden zwischen Juli 2006 und Juli 2007 in das Programm eingeschrieben, wobei bei 29.006 Patienten eine Dokumentation im ersten Halbjahr 2007 vorlag. Bis 2012 hatte das DMP COPD sogar 86.560 teilnehmende Patienten.

Nach Alter unterteilt stellt die Gruppe der 61 – 80-jährigen erwartungsgemäß den bedeutendsten Anteil an Teilnehmern dar. Diese Gruppe zeigt im Beobachtungszeitraum einen stabilen Anteil, der sich im Bereich zwischen 60,7% und 62,3% bewegt. Darauf folgt die Gruppe der 41 – 60-jährigen mit einem Anteil im Bereich 24,2% – 25,9%, der im Verlauf leicht sinkt. Kleinsten Anteil am Gesamtkollektiv bilden die jüngeren Patienten (18 – 40 Jahre) bei einem stabilen Anteil von 2,0% – 2,4% am Gesamtkollektiv. Die Gruppe der über 80-jährigen baut ihren Anteil von 9,7% im Jahr 2007 auf 13,2% im Jahr 2012 aus. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer bewegt sich stabil im Bereich zwischen 66,6 und 67,6 Jahren mit einer ebenfalls stabilen Standardabweichung (SD) von 11,4 – 11,8 Jahren. Der überwiegende Teil der Patienten des hier betrachteten Kollektivs ist männlich, wobei vor allem zu Beginn bei einigen Patienten das Geschlecht nicht bekannt ist, da dieses Merkmal in der ursprünglichen Dokumentation nicht enthalten war. Im Jahr 2012 waren 45,3% weibliche Patienten und 53,3% männliche Patienten im DMP COPD eingeschrieben bei 1,4% der Patienten mit unvollständiger Dokumentation des Geschlechts.

3.1.2 Entwicklung der Qualitätsindikatoren im Gesamtkollektiv

Die Entwicklung der zuvor definierten Qualitätsindikatoren der COPD-Therapie wurde von 2007 bis 2012 für die Gesamtheit der DMP COPD-Patienten untersucht und soll im Folgenden aufgezeigt werden. Da in jedem Jahr neue Patienten in das DMP COPD eingeschrieben werden, sind die Ergebnisse nicht als Entwicklung einer stabilen Gruppe zu sehen, sondern beziehen sich immer auf das Gesamtkollektiv aller eingeschriebenen Patienten im jeweiligen Jahr.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
	ursprüngliche Dokumentation		überarbeitete Dokumentation				β_T in %	p-Wert
Raucheranteil (%)	26,9	26,8	26,7	27,8	28,7	29,3	0,4	0,004
Mittlere FEV ₁ in % des Solls (%)	75,3	75,7	77,5	78,2	78,0	77,5	0,6	< 0,001
Anteil geschulter Patienten (%)	3,9	9,5	11,8	14,2	14,7	15,6	k.A.*	k.A.*

* logarithmisches Verhalten

Tabelle 7: Entwicklung von Raucheranteil, mittlerer FEV₁ in % des Solls und dem Anteil geschulter Patienten im Gesamtkollektiv

Tabelle 7 zeigt die Werte für die Indikatoren Raucheranteil, mittlere FEV₁ in % des Solls und Anteil geschulter Patienten.

Der Anteil an aktiven Rauchern liegt 2007 im Gesamtkollektiv bei 26,9% und steigt leicht auf 29,3% im Jahr 2012 an. Der jährliche Anstieg beträgt dabei $\beta_T = 0,4\%$ ($p = 0,004$). Für die Einteilung in die verschiedenen Krankheitsstadien dient wie einleitend unter 1.2 dargelegt u. a. die FEV₁ in % des Solls. Sie wurde für jeden Patienten individuell errechnet und wird hier als jährlicher Durchschnittswert der Population angegeben. Die mittlere FEV₁ in % des Solls nimmt zwischen 2007 und 2012 von 75,3% auf 77,5% zu, wobei der jährliche Anstieg bei 0,6% liegt ($p < 0,001$). Bei dem Anteil geschulter Patienten ist über sechs Jahre ein deutliche Entwicklung im Gesamtkollektiv zu beobachten. Während 2007 nur 3,9% der Patienten geschult waren, betrug der Anteil im letzten Beobachtungsjahr 2012 15,6%. Besonders in den ersten Beobachtungsjahren ist dabei eine steile Zunahme festzustellen. Die Entwicklung beim Anteil geschulter Patienten verhielt sich logarithmisch.

Die Entwicklung der Verschreibungsquote der verschiedenen Medikamente im Gesamtkollektiv ist in Tabelle 8 dargelegt. Bei Betrachtung der Ergebnisse zur medikamentösen Behandlung muss die Dokumentationsänderung im DMP COPD berücksichtigt werden: So war bei den Medikamenten ICS, OCS und Theophyllin ab 1. Juli 2008 die Unterscheidung zwischen Bedarfs- und Dauermedikation nicht mehr möglich.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
	ursprüngliche Dokumentation		überarbeitete Dokumentation				β_T in %	p-Wert
Anteil mit kurzwirksamen Bronchodilatoren (%)	59,8	57,8	60,0	60,2	59,7	59,6	0,1	0,47
Anteil mit LABA (%)	57,0	56,0	58,9	60,0	60,3	60,2	0,5	0,01
Anteil mit LAMA (%)	37,6	37,1	33,8	38,3	39,4	39,8	0,7	0,08
Anteil mit ICS (%)	56,0	53,2	39,8	38,9	37,5	36,5	-1,3	< 0,001
Anteil mit OCS (%)	19,5	17,8	9,1	8,0	7,4	6,6	-1,0	< 0,001
Anteil mit Theophyllin (%)	24,9	21,2	14,3	12,4	10,7	9,1	-2,0	< 0,001

Tabelle 8: Entwicklung der medikamentösen Behandlung im Gesamtkollektiv

Der Anteil an Patienten, die kurzwirksame Bronchodilatoren erhalten, pendelt im Gesamtkollektiv stabil zwischen 57,8% und 60,2% mit keiner signifikanten Veränderung über die Zeit. In einem ähnlichen Bereich bewegt sich die Verschreibungsquote von LABA (56,0% – 60,2%), wobei hier über sechs Jahre eine jährliche Zunahme von $\beta_T = 0,5\%$ ($p = 0,01$) zu verzeichnen ist. Der Anteil an Patienten, die mit LAMA behandelt wurden, bleibt über die Zeit stabil zwischen 37,1% und 39,8% mit Ausnahme des Jahres 2009, wo der

Anteil bei 33,8% liegt. Als weitere inhalative Pharmaka stehen ICS in der COPD-Therapie zur Verfügung. Hier zeigt sich im Gesamtkollektiv der DMP COPD-Patienten über sechs Jahre ein abnehmender Trend in der Verschreibungsquote. Der Anteil an Patienten mit ICS-Behandlung sinkt im Regressionsmodell jährlich um $\beta_T = 1,3\%$ ($p < 0,001$). Im letzten Beobachtungsjahr 2012 liegt der Anteil bei 36,5%. Im Jahr der Dokumentationsänderung ist ein abrupter Abfall von 53,2% (2008) auf 39,8% (2009) zu verzeichnen. Diese Veränderung fließt allerdings nicht in das Regressionsmodell mit ein. Zwei weitere Medikamente in der COPD-Therapie sind OCS und Theophyllin. Beide Medikamente sind für die Dauertherapie der COPD laut aktuellen GOLD-Empfehlungen nicht geeignet. In der Kohorte fällt in beiden Fällen die Verschreibungsquote im Verlauf der sechs Jahre. Für den Patientenanteil mit OCS beträgt die Abnahme 1,0% jährlich ($p < 0,001$), für den Patientenanteil mit Theophyllin liegt sie bei 2,0% jährlich ($p < 0,001$). Auch bei OCS- und Theophyllinbehandlung ist ein abrupter Abfall im Rahmen der Dokumentationsänderung zu erkennen, der aber ebenso wie bei der ICS-Verschreibungsquote nicht in die Regression miteingeht.

Abschließend bleibt noch die Entwicklung der Indikatoren Hospitalisierungsrate und Exazerbationsrate in der Gesamtpopulation zu beschreiben (Tabelle 9). Bei Betrachtung der Ergebnisse sei auch hier auf die Umstellung der Dokumentation verwiesen: Während in der überarbeiteten Dokumentation die Exazerbation als relevantes Ereignis anzugeben war, sah die ursprüngliche Dokumentation nicht-stationäre notfallmäßige Behandlungen vor. Das Regressionsmodell wurde beim Indikator Exazerbationsrate aufgrund dieser unterschiedlichen Begrifflichkeit nur auf die neue Dokumentation, also ab Juli 2009 angewendet. Bei Hospitalisierungen blieb die Bezeichnung hingegen einheitlich, weshalb hier auch die ursprüngliche Dokumentation in die Regression mitaufgenommen wurde.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012				
	ursprüngliche Dokumentation		überarbeitete Dokumentation				β_T in %	p-Wert	β_S in %	p-Wert
Anteil mit ≥ 1 Exazerbation* (%)	2,7	5,8	9,9	9,1	9,0	8,2	-0,9	< 0,001	-1,5	< 0,001
Anteil mit ≥ 1 Hospitalisierung (%)	3,7	3,6	3,2	2,8	2,9	2,7	-0,2	< 0,001	-0,5	< 0,001

* in der ursprünglichen Dokumentation als nicht-stationäre notfallmäßige Behandlung bezeichnet

Tabelle 9: Entwicklung der Anteile an Patienten mit Hospitalisierungen und Exazerbationen im Gesamtkollektiv

Bei der Exazerbationsrate zeigt sich von 2009 bis 2012 ein jährlicher Abfall von $\beta_T = 0,9\%$ ($p < 0,001$). So war im Jahr 2009 noch bei 9,9% der Patienten eine Exazerbation dokumentiert worden, während dies 2012 nur noch bei 8,2% der Fall war. Auch bei der Hospitalisierungsrate zeigt sich im Gesamtkollektiv eine rückläufige Tendenz, die jedoch schwächer ausgebildet ist als bei Exazerbationen. Der Anteil an Patienten, die

mindestens einmal hospitalisiert wurden, lag 2007 bei 3,7% und 2012 bei 2,7%. Die Rückgang über sechs Jahre betrug jährlich $\beta_T = 0,2\%$.

Die saisonalen Trends der beiden Indikatoren werden durch die Variable β_S angegeben. Anders als β_T stellt β_S die per Regressionsmodell errechnete Entwicklung zwischen erstem und zweitem Halbjahr dar. Bei beiden Indikatoren nimmt im zweiten Halbjahr des Jahres der Anteil an Patienten mit Ereignissen ab. Bei Exazerbationen beträgt die Abnahme im Regressionsmodell 1,5%, bei Hospitalisierungen 0,5%. Da in der Dokumentation immer nach Ereignissen gefragt wird, die seit der letzten Dokumentation aufgetreten sind, bezieht sich die Zunahme auf die Wintermonate eines Jahres. Somit sind die Zahlen zu verstehen als eine Zunahme der Rate an Patienten mit mindestens einer Exazerbation bzw. einer Hospitalisierung in den Wintermonaten eines Jahres.

3.2 Kohortenanalyse

3.2.1 Patientenzahlen

17.549 Patienten aus dem Gesamtkollektiv der DMP-COPD Patienten wurden in diese Analyse aufgenommen, die vor Juli 2007 in das DMP COPD eingeschrieben waren und bei denen eine valide Berechnung der FEV₁ in % des Solls möglich war. Bei 17.109 der Patienten war eine Dokumentation im ersten Halbjahr 2007 vorhanden. Anschließend wurde die Patientengruppe bis in das erste Halbjahr 2012 beobachtet ohne dass neue Patienten hinzukamen. Aufgrund von Drop-outs nimmt die Patientenzahl der Kohorte Jahr für Jahr ab. Im letzten Beobachtungsjahr 2012 war bei 10.916 Patienten eine Dokumentation vorhanden.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
	ursprüngliche Dokumentation		überarbeitete Dokumentation			
Gesamtpopulation	29.006	46.722	61.009	71.448	79.712	86.560
Kohorte*	17.109	16.341	15.589	14.244	12.841	10.916

* abnehmende Patientenzahlen aufgrund ausscheidender und keiner neu aufgenommenen Patienten

Tabelle 10: Patientenzahlen im DMP COPD von 2007 bis 2012 von Gesamtpopulation und Kohorte

Tabelle 10 stellt die Patientenzahlen der Kohorte gesammelt im Vergleich zur Gesamtpopulation dar. Auch bei der Kohortenanalyse werden zur besseren Übersicht nur die Ergebnisse des vollen Jahres abgebildet. Grundlage ist dabei immer die Dokumentation des ersten Halbjahres, während zur Berechnung des Regressionsmodells Daten aus beiden Halbjahren verwendet wurden.

Im Folgenden werden nun die Entwicklung der Qualitätsindikatoren innerhalb der Kohorte genau beschrieben und abschließend die Ergebnisse der Drop-out Analyse vorgestellt.

3.2.2 Qualitätsindikatoren: Raucheranteil, mittlere FEV₁ in % des Solls, Anteil geschulter Patienten

Gesammelt sind für die Kohorte die Ergebnisse der drei Merkmale Raucher, mittlere FEV₁ in % des Solls und Patientenschulung in Abbildung 5 und Tabelle 11 wiedergegeben und werden im Folgenden nun für jedes Merkmal einzeln besprochen.

In der Patientenkohorte nimmt der Raucheranteil über den Beobachtungszeitraum von sechs Jahren deutlich ab. Er fällt im Verlauf von 28,3% im ersten Jahr auf 21,6% im letzten Beobachtungsjahr. Es ist in jedem Jahr ein Abfall im Vergleich zum Vorjahr zu verzeichnen, wobei der Rückgang bei $\beta_T = 1,4\%$ pro Jahr liegt. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ ist der Rückgang als signifikant zu betrachten.

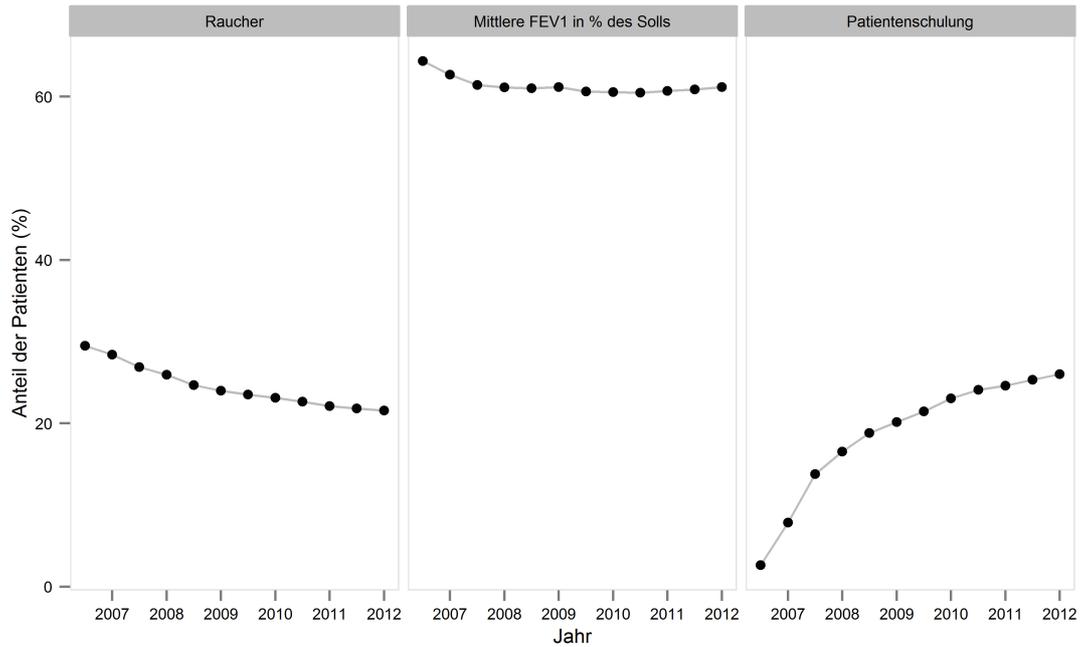


Abbildung 5: Entwicklung des Raucheranteils, der mittleren FEV₁ in % des Solls und des Anteils an geschulten Patienten in der Kohorte

Auch in der Kohorte wurde die FEV₁ in % des Solls für jeden Patienten individuell errechnet und wird als jährlicher Durchschnittswert der Patienten angegeben. Dieser Durchschnittswert bewegt sich im Bereich zwischen 62,2% und 63,9%. Dabei ist insgesamt ein leichter Abfall von 63,9% im Jahr 2007 auf 62,4% im Jahr 2012 zu verzeichnen bei einem $\beta_T = 0,4\%$ ($p = 0,002$).

Bei der Quote an geschulten Patienten ist in der Kohorte eine deutliche Zunahme von 8,0% im ersten auf 26,0% im letzten Beobachtungsjahr zu verzeichnen. Die Entwicklung der Schulungen zeigt wie auch im Gesamtkollektiv einen logarithmischen Charakter.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
	ursprüngliche Dokumentation		überarbeitete Dokumentation				β_T in %	p-Wert
Raucheranteil (%)	28,3	25,5	23,5	22,8	21,9	21,6	-1,4	< 0,001
Mittlere FEV ₁ in % des Solls	63,9	62,8	62,8	62,2	62,3	62,4	-0,4	0,002
Anteil geschulter Patienten (%)	8,0	16,8	20,3	23,1	24,4	26,0	k.A.*	k.A.*

* logarithmisches Verhalten

Tabelle 11: Entwicklung des Raucheranteils, der mittleren FEV₁ in % des Solls und des Anteils an geschulten Patienten in der Kohorte

3.2.3 Qualitätsindikatoren der medikamentösen Behandlung

Die medikamentöse Behandlung stellt eine wichtige Säule in der COPD-Therapie dar. Aktuelle Leitlinien dazu sind unter 1.2.2 beschrieben. Das DMP COPD trägt dieser Bedeutung Rechnung, indem bei jeder Dokumentation ausführliche Angaben zu aktuell eingesetzten Medikamenten und deren Einnahmehäufigkeit zu machen sind. Die Entwicklungen in der medikamentösen Behandlung der Kohorte sind detailliert in Abbildung 6 und Tabelle 12 dargelegt. Bei Betrachtung der Ergebnisse muss wieder die Dokumentationsänderung im DMP berücksichtigt werden: So war bei den Medikamenten ICS, OCS und Theophyllin ab 1. Juli 2008 die Unterscheidung zwischen Bedarf- und Dauermedikation nicht mehr möglich.

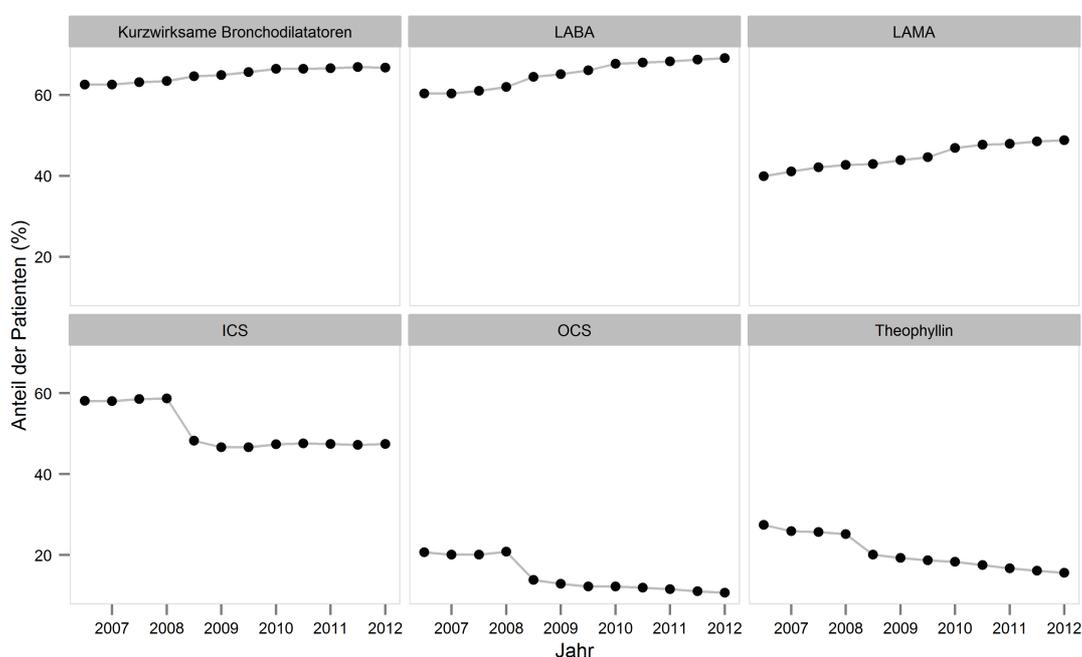


Abbildung 6: Entwicklung der medikamentösen Behandlung in der Kohorte

Kurz- und langwirksame Bronchodilatoren (SABA, SAMA, LABA und LAMA) sind die Medikamente der ersten Wahl, die laut Leitlinien ab Stadium I (SABA, SAMA) und Stadium II (LABA und LAMA) der COPD Verwendung finden. Die Quote an Patienten mit inhalativen Medikamenten wurde als Qualitätsindikator ermittelt, wobei eine möglichst hohe Verschreibungsquote als erstrebenswert gilt (Schneider, 2009). In der Kohorte zeigt sich bei der Entwicklung der Verschreibung inhalativer Pharmaka mit Ausnahme der ICS ein einheitliches Bild: So nimmt die Verschreibung von kurzwirksamen Bronchodilatoren über die sechs Jahre von 62,5% auf 66,7% im Mittel um $\beta_T = 0,64\%$ jährlich zu. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt dabei $p < 0,001$. Eine noch deutlichere Zunahme der Verschreibungsquote ist bei LABA von anfangs 60,5% auf 69,1% ($\beta_T = 1,2\%$, $p < 0,001$)

und bei LAMA von zu Beginn 41,1% auf 48,8% im Jahr 2012 ($\beta_T = 1,7\%$, $p < 0,001$) zu verzeichnen. Als weitere inhalative Medikation bei COPD stehen ICS zur Verfügung, die vor allem in fortgeschrittenen Stadien zum Einsatz kommen. In der Kohorte erhielten vor der Umstellung der Dokumentation zwischen 58,3% und 58,9% der Patienten ICS, nach Umstellung lag die Quote stabil zwischen 46,5% und 47,6%. Die Regressionsanalyse ergab jährlich eine nicht signifikante Veränderung. Dabei wurde auch hier die Veränderung zum Zeitpunkt der Dokumentationsumstellung nicht in die Regression aufgenommen (s. 2.2.3). Bei der Verschreibung der ICS ist die Entwicklung somit als stabil anzusehen während bei allen anderen inhalativen Medikamenten (kurzwirksame Bronchodilatoren, LABA und LAMA) eine signifikante Zunahme zu verzeichnen ist.

OCS haben in der ambulanten Therapie der COPD einen untergeordneten Stellenwert als Dauermedikation. Sie sollen laut Leitlinien nur bei einer Exazerbation zum Einsatz kommen und gelten als ungeeignet für eine Dauertherapie. Bei der Kohortenpopulation fand sich dennoch ein hoher Anteil an Patienten mit OCS-Behandlung: 20,0% – 20,9% vor und 10,7% – 12,8% nach Umstellung der Dokumentation. Insgesamt ist dabei eine leichte Abnahme von 0,6% jährlich ($p < 0,001$) zu verzeichnen, die vor allem durch die Entwicklung von 2009 bis 2012 verursacht wird.

Zuletzt bleibt noch das Verschreibungsmuster von Theophyllin in der Kohorte zu beschreiben. Hier ist ebenfalls eine hohe Verschreibungsquote zu verzeichnen: Zwischen 15,6% und 25,9% der Patienten der Kohorte waren mit Theophyllin eingestellt. Wie unter 1.4.3 beschrieben ist Theophyllin in keinem Krankheitsstadium Mittel der ersten oder zweiten Wahl in der Therapie der COPD. Wie auch im Gesamtkollektiv ist hier aber ein positiver Trend auszumachen: Über die Zeit ist eine deutliche Abnahme von 1,2% jährlich ($p < 0,001$) zu verzeichnen.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
	ursprüngliche Dokumentation		überarbeitete Dokumentation				β_T in %	p-Wert
Anteil mit kurzwirksamen Bronchodilatoren (%)	62,5	63,1	65,9	66,4	66,4	66,7	0,64	< 0,001
Anteil mit LABA (%)	60,5	62,2	65,6	68,0	68,5	69,1	1,2	< 0,001
Anteil mit LAMA (%)	41,1	42,7	44,3	47,2	48,0	48,8	1,7	< 0,001
Anteil mit ICS (%)	58,3	58,9	46,5	47,3	47,6	47,4	0,2	0,155
Anteil mit OCS (%)	20,0	20,9	12,8	12,3	11,7	10,7	-0,6	< 0,001
Anteil mit Theophyllin (%)	25,9	25,2	19,1	18,3	16,8	15,6	-1,2	< 0,001

Tabelle 12: Entwicklung der medikamentösen Behandlung in der Kohorte

3.2.4 Qualitätsindikatoren: Exazerbationsrate und Hospitalisierungsrate

Den Merkmalen Exazerbation und Hospitalisierung kommt hohe Bedeutung in der Therapie der COPD zu. Sowohl NVL als auch die Leitlinien der GOLD definieren eine Senkung dieser Ereignisse als Therapieziel bei COPD-Patienten. Weiterhin nennt die NVL den Anteil notfallmäßiger Behandlungen (stationär und nicht-stationär) als einen Qualitätsindikator bei Patienten eines DMP COPD. Die Entwicklung der Indikatoren in der vorliegenden Kohorte ist in Abbildung 7 und Tabelle 13 abgebildet.

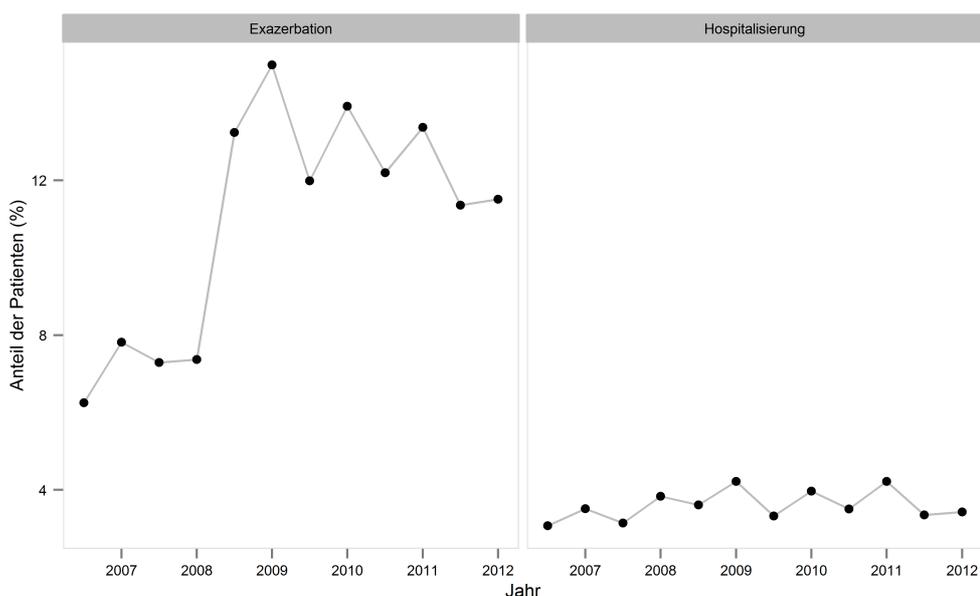


Abbildung 7: Entwicklung der Anteile an Patienten mit Exazerbationen und Hospitalisierungen in der Kohorte

Bei Betrachtung der Ergebnisse sei auch hier nochmals auf die Umstellung der Dokumentation verwiesen: Während in der überarbeiteten Dokumentation die Exazerbation als relevantes Ereignis anzugeben war, sah die ursprüngliche Dokumentation nicht-stationäre notfallmäßige Behandlungen vor. Das Regressionsmodell wurde aufgrund dieser unterschiedlichen Begrifflichkeit auch in der Kohortenanalyse für den Indikator Exazerbationsrate nur auf die neue Dokumentation, also ab Juli 2009 angewendet.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012				
	ursprüngliche Dokumentation		überarbeitete Dokumentation				β_T in %	p-Wert	β_S in %	p-Wert
Anteil mit ≥ 1 Hospitalisierung (%)	3,5	3,9	4,3	4	4,3	3,4	0,1	0,04	0,7	0,001
Anteil mit ≥ 1 Exazerbation* (%)	2,4	7,2	13,3	11,8	12,1	11,1	-0,7	0,007	2,0	0,002

* in der ursprünglichen Dokumentation als nicht-stationäre notfallmäßige Behandlung bezeichnet

Tabelle 13: Entwicklung der Anteile an Patienten mit Hospitalisierungen und Exazerbationen in der Kohorte

Die Ergebnisse zeigen für die beiden Indikatoren sehr unterschiedliche Entwicklungen: Der Anteil an Patienten mit ≥ 1 Exazerbation nimmt im Verlauf signifikant von 13,3% im Jahr 2009 auf 11,1% im Jahr 2012 ab. Dies entspricht im Regressionsmodell einem Abfall von 0,7% jährlich ($p < 0,007$). Anders verhält sich die Hospitalisierungsquote im Verlauf der sechs Jahre. Hier ist ein Anstieg des Anteils an Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung zu beobachten: Die Quote steigt um 0,1% jährlich ($p = 0,04$) und bewegt sich im Bereich zwischen 3,5% und 4,3%.

Wie im Gesamtkollektiv sind auch hier die saisonalen Trends bei beiden Indikatoren deutlich zu erkennen. Der Koeffizient β_s , der anders als β_t halbjährliche Unterschiede darstellt, zeigt eine Abnahme im zweiten Halbjahr eines Jahres. Insofern ist in der Kohorte eine Zunahme der Rate an Patienten mit mindestens einer Exazerbation bzw. einer Hospitalisierung in den Wintermonaten eines Jahres zu beobachten. Die Zunahme beträgt dabei $\beta_s = 2\%$ bei Exazerbationen und $\beta_s = 0,7\%$ bei Hospitalisierungen. Dies ist wie auch im Gesamtkollektiv für den jährlichen Trend ohne Bedeutung, spielt aber bei Beurteilung der Datenqualität im DMP COPD eine Rolle, worauf in der Diskussion näher eingegangen wird.

3.2.5 Drop-outs

In der Kohorte scheiden zwischen 2007 und 2012 über 6.000 Patienten aus dem DMP COPD aus. Im Folgenden sollen Charakteristika dieser Patienten beschrieben und Vergleiche zu den dauerhaft eingeschriebenen Patienten gezogen werden.

Abbildung 8 stellt die Merkmale der Drop-outs im Vergleich zu den über die gesamten sechs Jahre beobachteten Patienten dar. Dabei wurden Drop-outs jeweils nach Ausscheidungsjahr in drei Gruppen (2009, 2010 und 2011) eingeteilt und sind als gestrichelte Linie dargestellt.

Die Abbildung lässt erkennen, dass die Drop-outs bei der medikamentösen Behandlung im Vergleich zu den übrigen Patienten eine höhere Verschreibungsquote bei allen verwendeten Pharmaka vorweisen, wobei ICS eine Ausnahme bilden. Bei den ICS sind die Ergebnisse nicht eindeutig, legen aber ein ähnliches Verschreibungsmuster der verschiedenen Patientengruppen nahe. Weiterhin zeigt sich bei Drop-outs ein höherer Anteil an Rauchern und eine niedrigere FEV₁ in % des Solls. Bei den wichtigen Variablen Exazerbationen und Hospitalisierungen wurden bei Drop-outs vermehrt Ereignisse dokumentiert.

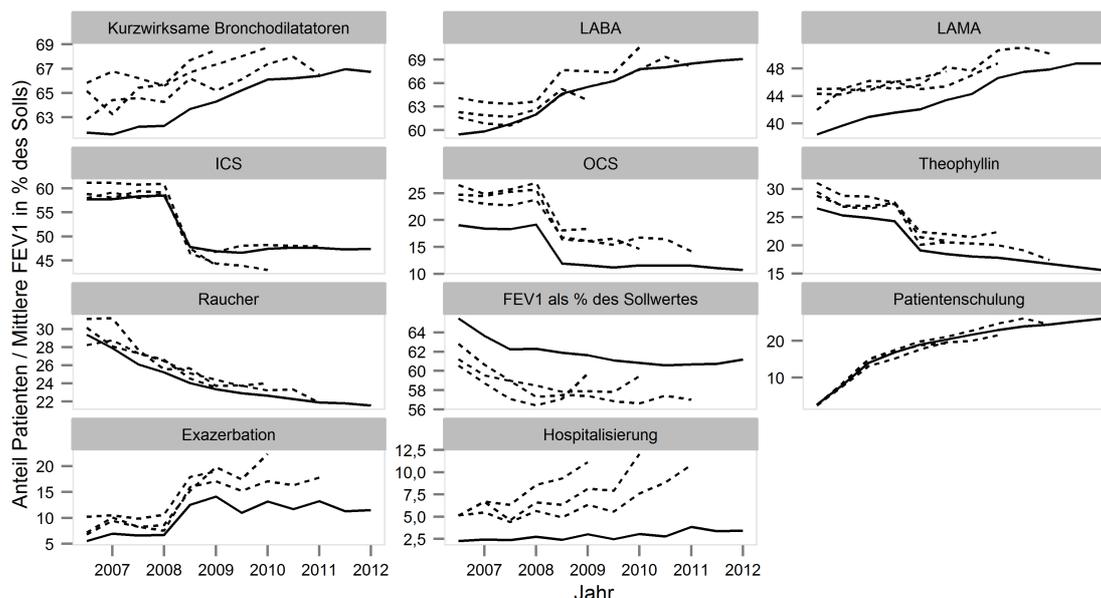


Abbildung 8: Entwicklung der verschiedenen Merkmale der Drop-outs (gestrichelte Linien) im Vergleich zu den vollständig beobachteten Patienten (durchgezogene Linie)

Die Ergebnisse lassen somit vermuten, dass es sich bei den Drop-outs im Vergleich zu durchgängig beobachteten Patienten um kränkere DMP-Teilnehmer handelt, da sie eine höhere Verschreibungsquote bei Medikamenten, eine schlechtere Lungenfunktion und vermehrt Exazerbationen und Hospitalisierungen aufweisen. Das Ausscheiden dieser Patienten führt daher potentiell zu einer Verzerrung der zuvor im Regressionsmodell beschriebenen Entwicklungen der Indikatoren.

3.2.6 Inverse Probability Weighting

Eine quantitative Beurteilung des Effekts ausscheidender Patienten auf die Trends der Kohorte wird durch Anwendung des unter 2.2.4 näher beschriebenen IPW möglich. Hiermit kann der Effekt der Drop-outs auf die Regressionsanalyse modelliert und schließlich eine Korrektur der Daten angestrebt werden. Eine grafische Darstellung der Ergebnisse zeigt Abbildung 9. Dabei stellt die gestrichelte Linie die mittels Regressionsanalyse errechneten Trends ohne Berücksichtigung der Drop-outs analog zu Abbildungen 5 – 7 dar. Die durchgezogene Linie dagegen beschreibt den Verlauf des Regressionsmodells mittels IPW, also mit Extrapolation der Drop-outs. Die der Abbildung zugrundeliegenden Zahlen finden sich in Tabellen 15 und 16 am Ende des Kapitels.

Bei einem Teil der Indikatoren führt die Neubewertung durch das IPW zu keiner bedeutenden Veränderung der Trends. Dazu gehören der Anteil an geschulten Patienten und die Verschreibungsquoten bei kurzwirksamen Bronchodilatoren, LABA und ICS.

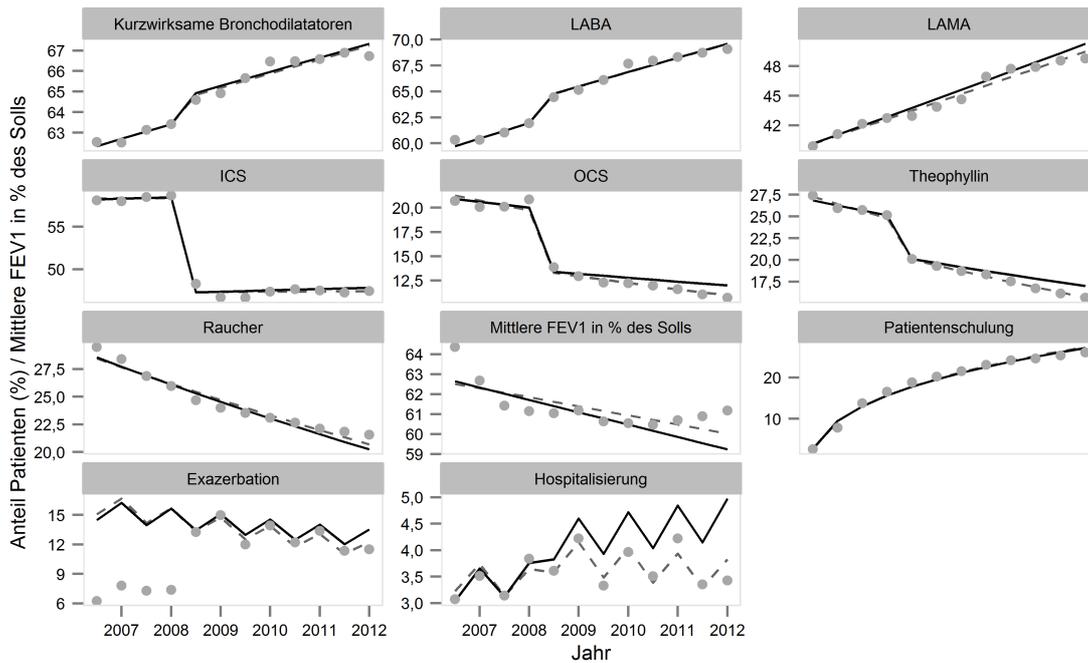


Abbildung 9: Entwicklung der verschiedenen Merkmale mit Berücksichtigung der Drop-outs mittels IPW-Modell (durchgezogene Linie) und ohne Berücksichtigung der Drop-outs (gestrichelte Linie und Punkte).

Anders bei der Verschreibungshäufigkeit von LAMA, OCS und Theophyllin wie die Abbildung deutlich macht. Bei diesen drei Indikatoren sind Unterschiede im Verlauf der beiden Linien erkennbar. Bei Theophyllin und OCS wurde in den sechs Jahren ein sinkender Trend in der Verschreibungsquote beschrieben (s. 3.2.3). Die IPW-Berechnung schwächt diesen abnehmenden Trend bei beiden Indikatoren nun ab. Trotzdem bleibt bei der OCS- und Theophyllinverschreibung auch nach Berechnung mit dem IPW-Modell eine signifikante Abnahme über die sechs Jahre bestehen ($p < 0,001$). Bei der Verschreibungsquote der LAMA dagegen wird die beobachtete Zunahme im Beobachtungszeitraum durch Berücksichtigung der Drop-outs noch verstärkt. Somit bestätigen sich auch nach Einbeziehen der Drop-outs alle unter 3.2.3 beschriebenen signifikanten Veränderungen mit Blick auf die Verschreibung von Medikamenten, auch wenn die abnehmende Tendenz bei OCS und Theophyllin weniger deutlich ist.

Beim Raucherstatus wird der ohne IPW-Modell beobachtete Trend durch das IPW verstärkt. Die Abnahme der Quote aktiver Raucher ist nun noch deutlicher sichtbar.

Bezüglich der FEV_1 in % des Solls führt das IPW zu einer stärkeren Verschlechterung im Zeitraum der sechs Jahre. Der mittlere Wert bewegt sich nun von 62,3% im Jahr 2007 zurück auf 59,2% im Jahr 2012. Für den Trend des Indikators Anteil der Patienten mit ≥ 1 Exazerbation in 12 Monaten hat das IPW-Modell einen abschwächenden Effekt: Der abnehmende Trend von Patienten mit Exazerbationen ist nach Bereinigung schwächer ausgebildet, bleibt aber signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$. Da bei Exazerbationen das Regressionsmodell erst ab Juli 2008 berechnet wurde, werden die

Daten in Abbildung 9 rückwirkend extrapoliert. Bei dem Merkmal Anteil der Patienten mit ≥ 1 Hospitalisierung wurde ohne IPW-Modell eine geringe Zunahme von 0,1% jährlich beschrieben. Mit Berücksichtigung der Drop-outs wird dieser Trend noch weiter verstärkt, wie der unterschiedliche Verlauf der beiden Kurven in der Abbildung erkennen lässt. Zusammengefasst ist die Entwicklung der Indikatoren innerhalb der Kohorte in Tabelle 14. Alle Trends bleiben auch nach Einführung des IPW-Modells signifikant, werden aber in einzelnen Fällen verstärkt bzw. abgeschwächt.

INDIKATOR und Entwicklung 2007-2012		Veränderung durch IPW*
Raucheranteil	↓	Verstärkung
Mittlere FEV ₁ in % des Solls	↓	Verstärkung
Anteil geschulter Patienten	↑	Vernachlässigbar
Anteil mit kurzwirksamen Bronchodilatoren	↑	Vernachlässigbar
Anteil mit LABA	↑	Vernachlässigbar
Anteil mit LAMA	↑	Verstärkung
Anteil mit ICS	→	Vernachlässigbar
Anteil mit OCS	↓	Abschwächung
Anteil mit Theophyllin	↓	Abschwächung
Anteil mit ≥ 1 Exazerbation pro Jahr	↓	Abschwächung
Anteil mit ≥ 1 Hospitalisierung pro Jahr	↑	Verstärkung

(↑ signifikante Zunahme, ↓ signifikante Abnahme, → stabile Entwicklung)

* als vernachlässigbar wurden die Veränderung durch IPW dann angesehen, wenn der Unterschied der Werte mit und ohne IPW im Jahr 2012 unter 1,2% lag

Tabelle 14: Entwicklung der einzelnen Indikatoren in der Kohorte

		2007	2008	2009	2010	2011	2012
		ursprüngliche Dokumentation			überarbeitete Dokumentation		
	Patientenanzahl (n)	17.109	16.341	15.589	14.244	12.841	10.916
Mittlere FEV ₁ in % des Solls	Kohorte	63,9	62,8	62,8	62,2	62,3	62,4
	Kohorte nach IPW	62,3	61,7	61,1	60,5	59,9	59,2
Anteil mit ≥ 1 Hospitalisierung (%)	Kohorte	3,5	3,9	4,3	4,0	4,3	3,4
	Kohorte nach IPW	3,7	3,8	4,6	4,7	4,9	5,0
Anteil mit ≥ 1 Exazerbation (%)	Kohorte	2,4	7,2	13,3	11,8	12,1	11,1
	Kohorte nach IPW	16,2	15,6	15,1	14,6	14	13,5
Anteil geschulter Patienten (%)	Kohorte	8,0	16,8	20,3	23,1	24,4	26,0
	Kohorte nach IPW	9,5	15,6	19,6	22,6	25	27,1
Raucheranteil (%)	Kohorte	28,3	25,5	23,5	22,8	21,9	21,6
	Kohorte nach IPW	27,3	26,1	24,5	23	21,6	20,2

Tabelle 15: Mittlere FEV₁ in % des Solls und Anteile an Patienten mit Hospitalisierungen, Exazerbationen, Schulungen und Raucherstatus vor und nach Berücksichtigung der Drop-outs (IPW-Modell)

		2007	2008	2009	2010	2011	2012
		ursprüngliche Dokumentation			überarbeitete Dokumentation		
Anteil mit kurzwirksamen Bronchodilatoren (%)	Kohorte	62,5	63,1	65,9	66,4	66,4	66,7
	Kohorte mit IPW	62,7	63,4	65,3	66,0	66,7	67,3
Anteil mit LABA (%)	Kohorte	60,5	62,2	65,6	68,0	68,5	69,1
	Kohorte mit IPW	60,5	62,0	65,5	66,9	68,3	69,6
Anteil mit LAMA (%)	Kohorte	41,1	42,7	44,3	47,2	48,0	48,8
	Kohorte mit IPW	41,1	42,9	44,7	46,6	48,4	50,3
Anteil mit ICS (%)	Kohorte	58,3	58,9	46,5	47,3	47,6	47,4
	Kohorte mit IPW	58,3	58,5	47,4	47,5	47,7	47,8
Anteil mit OCS (%)	Kohorte	20,0	20,9	12,8	12,3	11,7	10,7
	Kohorte mit IPW	20,6	20,0	13,2	12,8	12,4	12,0
Anteil mit Theophyllin (%)	Kohorte	25,9	25,2	19,1	18,3	16,8	15,6
	Kohorte mit IPW	26,3	25,1	19,6	18,7	17,8	17,0

Tabelle 16: Entwicklung der medikamentöser Behandlung vor und nach Berücksichtigung der Drop-outs (IPW-Modell)

3.3 Theophyllinstudie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Theophyllinstudie vorgestellt. Hier wurde der Effekt von Theophyllin auf Exazerbationen und Hospitalisierungen in der vorliegenden Population an DMP-Patienten untersucht.

Zuerst soll im Folgenden auf die Patientenmerkmale von Kontroll- und Treatmentgruppe vor und nach dem PSM eingegangen werden. Anschließend wird die Entwicklung der Endpunkte Exazerbation und Hospitalisierung in den Gruppen beschrieben.

3.3.1 Patientenmerkmale vor dem Matching

1.496 Patienten wurden ausgewählt, bei denen eine Theophyllintherapie neu verordnet wurde (Treatmentgruppe). Diesen standen 23.354 potentielle Kontrollpatienten gegenüber, die im gesamten Zeitraum der Dokumentation ohne Theophyllinverordnung waren. Im Folgenden soll nun auf die Charakteristika der Patienten mit begonnener Theophyllintherapie im Vergleich zu den potentiellen Kontrollpatienten eingegangen werden, bevor anschließend die Ergebnisse des Matchingverfahrens vorgestellt werden. Eine grafische Darstellung der Verteilung der 26 Patientenmerkmale vor und nach dem Matching findet sich in Abbildung 10. Die STD dienen dabei als Maß für die Unterschiede bei den einzelnen Merkmalen. Die genauen Werte dazu sind in Tabelle 17 abgebildet.

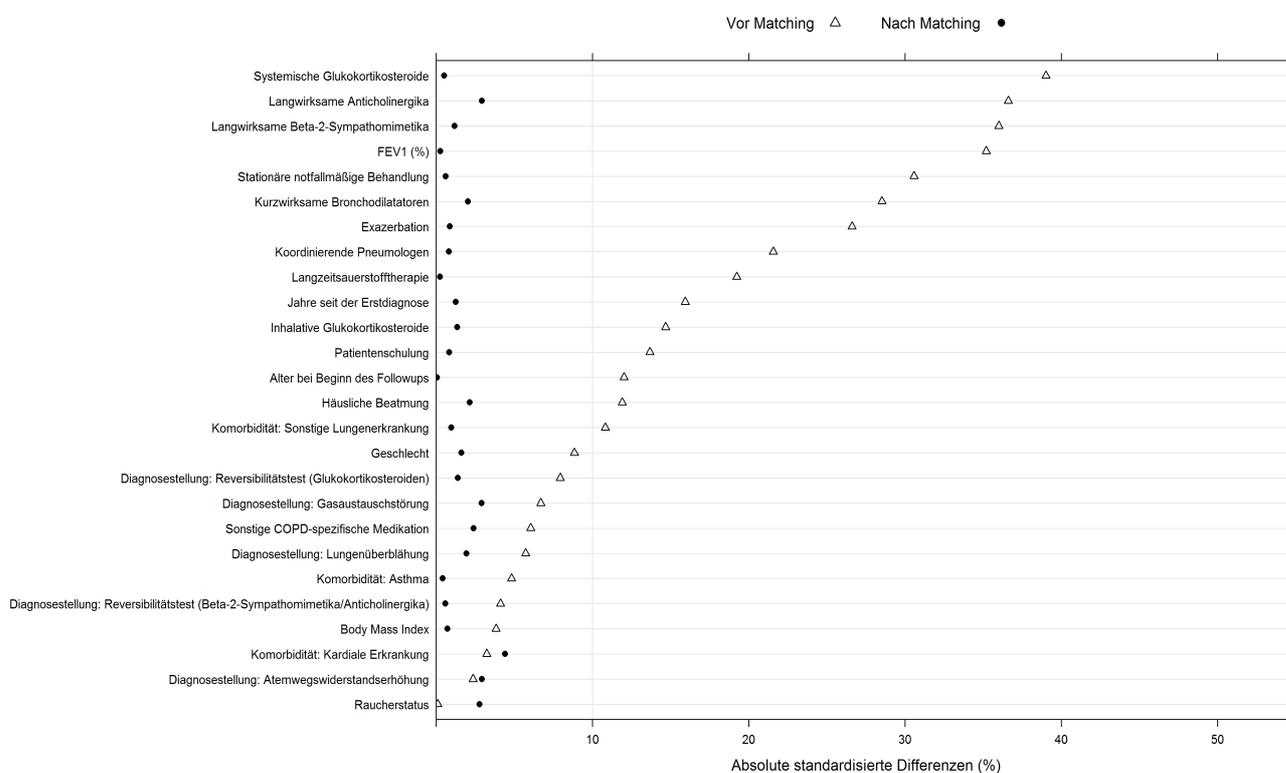


Abbildung 10: Patientenmerkmale vor und nach Matching

Parameter	Treatment- gruppe	(potentielle) Kontrollgruppe			
		nach Matching	absolute STD (%)	vor Matching	absolute STD (%)
Patientenanzahl	1.496	1.496	-	23.354	-
Geschlecht: männlich (%)	58	59	1,6	54	8,8
Mittleres Alter (Jahre) ± SD	68 ± 10,6	68 ± 10,5	0,1	67 ± 11,5	12,0
Mittlerer BMI (kg/m ²) ± SD	28 ± 5,6	28 ± 5,5	0,7	28 ± 5,3	3,8
Mittlere FEV ₁ in % des Solls ± SD	65 ± 28,3	65 ± 25,7	0,3	74 ± 27,0	35,2
Raucher (%)	24,5	25,7	0,1	24,5	1,2
Koordinierender Pneumologe (%)	11,9	11,6	0,8	5,8	21,6
Hospitalisierung in den vorausgegangenen 9 Monaten (%)	11,7	11,9	0,6	3,7	30,6
Exazerbation in den vorausgegangenen 9 Monaten (%)	69,7	69,3	0,9	56,9	26,6
Medikation					
Kurzwirksame Bronchodilatoren (%)	68,9	69,8	2,0	55,1	28,5
LABA (%)	71,1	70,5	1,2	53,9	36,0
LAMA (%)	50,8	49,3	2,9	33,0	36,6
ICS (%)	44,1	44,8	1,3	36,9	14,7
Andere COPD-spezifische Medikation (%)	5,0	5,5	2,4	3,8	6,1
OCS (%)	18,4	18,2	0,5	5,9	39,0
Andere Luftnot verursachende Begleiterkrankungen					
Asthma bronchiale (%)	11,0	10,9	0,4	9,6	4,8
Andere Lungenerkrankungen (%)	13,4	13,7	1,0	9,9	10,8
Kardiale Erkrankungen (%)	30,3	28,3	4,4	28,8	3,2
COPD-Schulung (%)	19,7	19,3	0,8	14,5	13,7
Langzeitsauerstofftherapie (%)	7,6	7,5	0,3	3,2	19,2
Heimbeatmung (%)	3,4	3,8	2,2	1,6	11,9
Zeit bis Diagnosestellung (Jahre) ± SD	10,2 ± 6,9	10,3 ± 7,1	1,3	9,1 ± 6,6	15,9
Angewandte Diagnostik					
Reversibilitätstest mit β-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika ^{1,2} (%)	71,6	71,3	0,6	69,7	4,1
Reversibilitätstest mit Glukokortikoiden ^{1,2} (%)	13,3	12,8	1,4	10,7	7,9
Atemwegswiderstandserhöhung ^{1,3} (%)	29,4	30,5	2,9	28,1	2,4
Lungenüberblähung ^{1,3} (%)	21,2	22,0	1,9	18,9	5,7
Gasaustauschstörung ^{1,3} (%)	8,7	7,9	2,9	6,9	6,7

¹ COPD typische Anamnese und FEV₁ < 80%; ² FEV₁/VC ≤ 70% und Zunahme von FEV₁ < 15% und/oder < 200 ml;

³ Wenn FEV₁/VC > 70%

Tabelle 17: Patientenmerkmale vor und nach Matching

Vor dem Matching weisen die 1.496 Patienten der Treatmentgruppe deutliche Unterschiede zu den potentiellen Kontrollen auf, wie aus der Abbildung ersichtlich ist. Die Merkmale sind dabei nach den STD angeordnet, also nach dem Ausmaß der Unterschiede, die vor dem Matching bestanden. Die Verschreibungsquote von OCS steht an erster Stelle, da hier der größte Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen ist. So erhielten 18,4% der Patienten in der Treatmentgruppe OCS, während bei den 23.354 Patienten der potentiellen Kontrollen nur 5,9% mit OCS behandelt wurden. Auch die Verschreibungsquoten der anderen Medikamente zeigen deutliche Unterschiede zwischen Treatmentgruppe und potentiellen Kontrollen. Die FEV₁ in % des Solls liegt bei der Treatmentgruppe im Durchschnitt bei 65% (SD 28,3%) versus 74% (SD 27,0%) bei den möglichen Kontrollen. Letzterer Wert überrascht, da ein Durchschnitt dieses Wertes von 74% bei COPD-Patienten hoch erscheint. Auch bei Hospitalisierungen und Exazerbationen zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen Patienten der möglichen Kontrollgruppe und jenen der Treatmentgruppe. Patienten mit beginnender Theophyllintherapie haben eine deutlich höhere Ereignishäufigkeit.

Die Zahlen legen insgesamt nahe, dass Patienten mit einer Theophyllinverschreibung sich im Vergleich zu den übrigen Patienten eher in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden. Sie lassen somit vermuten, dass die behandelnden Ärzte Theophyllin aufgrund der Krankheitsschwere eines Patienten verschreiben.

3.3.2 Vergleich der Gruppen nach dem Matching

Vor dem Hintergrund dieser deutlichen Unterschiede ist die Bildung zweier vergleichbarer Gruppen von entscheidender Bedeutung, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen und einen möglichen Indikationsbias zu minimieren. Zu diesem Zweck wurde das unter 2.3.3 beschriebene PSM verwendet. Aus dem Pool der 23.354 möglichen Kontrollen wurden 1.496 Patienten als definitive Kontrollgruppe ausgewählt. Grundlage für dieses Matching waren die in Tabelle 17 aufgelisteten Parameter der Dokumentation. Mittels der STD kann der Erfolg des Matchings für jede Variable bewertet werden und zeigt damit, inwiefern die jeweils 1.496 Patienten von Kontroll- und Treatmentgruppe miteinander vergleichbar sind. Dabei wurden Werte von < 10% für die STD eines Merkmals als ausreichend definiert.

Abbildung 10 und Tabelle 17 zeigen, dass sich die beiden Gruppen nach dem Matching hinsichtlich aller Merkmale sehr ähnlich sind. So liegen die STD bei den 26 Variablen unter 5% und somit deutlich unter der anfangs definierten Mindestmarke von 10%. Die FEV₁ in % des Solls liegt beispielsweise in der Kontrollgruppe nun im Mittel bei 65% und entspricht dem Wert der Treatmentgruppe, ebenso die Verschreibungsquote von OCS, die in der Kontrollgruppe nach dem Matching bei 18,2% liegt.

Somit wurde mittels des PSM eine Gruppe von 1.496 Kontrollen gebildet, die zum Vergleich mit der Theophyllin-Gruppe mit Hinblick auf Exazerbationen und Hospitalisierungen herangezogen werden konnte.

3.3.3 Dauer und Vollständigkeit der Beobachtungsphase

Die jeweils 1.496 Patienten aus Treatment- und Kontrollgruppe wurden auf die Endpunkte hin bis Juni 2012 beobachtet. Je nach individuellem Verschreibungszeitpunkt von Theophyllin variierte die Dauer der Beobachtungsphase bei den Patienten zwischen einem Jahr und dreieinhalb Jahren. Patienten der Kontrollgruppe wurden den jeweiligen Startpunkten der Patienten der Treatmentgruppe randomisiert zugeteilt. Im Median lag die Beobachtungszeit bei zwei Jahren und drei Monaten (neun Quartale) in der Treatmentgruppe und zweieinhalb Jahren (zehn Quartalen) in der Kontrollgruppe. Die unteren Quartile lag in beiden Gruppen bei sechs Quartalen.

Drop-outs sind hier definiert als Patienten, bei denen die letzte Dokumentation mehr als sechs Monate vor dem Ende des Beobachtungszeitraums lag. In der Kontrollgruppe waren mehr Drop-outs (23,7%) als in der Treatmentgruppe (21,9%) zu verzeichnen. Der Unterschied in der Drop-out-Rate der beiden Gruppen ist statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,2$).

Darüber hinaus wurde die Vollständigkeit der Beobachtung überprüft. Dabei galt eine Beobachtung als vollständig, wenn mindestens eine Dokumentation pro Halbjahr vorlag; ansonsten galt sie als lückenhaft. Bei 68,5% der Patienten der Treatmentgruppe und 65,8% der Patienten der Kontrollgruppe war die Beobachtung vollständig.

Die Ergebnisse zur Dauer und Vollständigkeit der Beobachtung sind in Tabelle 18 abgebildet.

	Treatmentgruppe		Kontrollgruppe	
	n	%	n	%
Vollständige Beobachtung	1025	68,5	985	65,8
Drop-out	327	21,9	355	23,7
Lückenhafte Beobachtung	144	9,6	156	10,4
Total	1496	100	1496	100
Mediane Beobachtungszeit	9 Quartale		10 Quartale	

Tabelle 18: Dauer und Vollständigkeit der Beobachtungsphase in der Theophyllinstudie

3.3.4 Endpunkt: Exazerbation

Die Beobachtung der Patienten erfolgte somit über maximal dreieinhalb Jahre bei einer medianen Beobachtungszeit von neun Quartalen (Treatmentgruppe) und zehn Quartalen (Kontrollgruppe). Gemessen wurde die Zeit bis zur ersten Exazerbation. Die Ergebnisse sind grafisch in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 11 dargestellt und absolut in Tabelle 19 abgebildet. Jede Stufe der Kaplan-Meier Kurve entspricht dabei der Beobachtungszeit eines Quartals.

Für das Ereignis einer Exazerbation zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko der Treatment- im Vergleich zur Kontrollgruppe: Das durch Cox-Regressions-Modell errechnete HR beträgt 1,41 (95% Konfidenzintervall [CI]: 1,24 – 1,60) für die Zeit bis zur ersten Exazerbation. Damit hatten Patienten der Treatmentgruppe ein 1,41fach höheres Risiko in der Beobachtungszeit eine Exazerbation zu erleiden als die Kontrollgruppe. Da die untere Grenze des CI deutlich über dem Wert 1 liegt, ist das Ergebnis als signifikant zu werten. Aus der Kaplan-Meier-Funktion ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation von 33,5% (95% CI: 30,7% – 36,3%) für die Kontrollgruppe und 42,4% (95% CI: 39,2% – 45,3%) für die Theophyllingruppe.

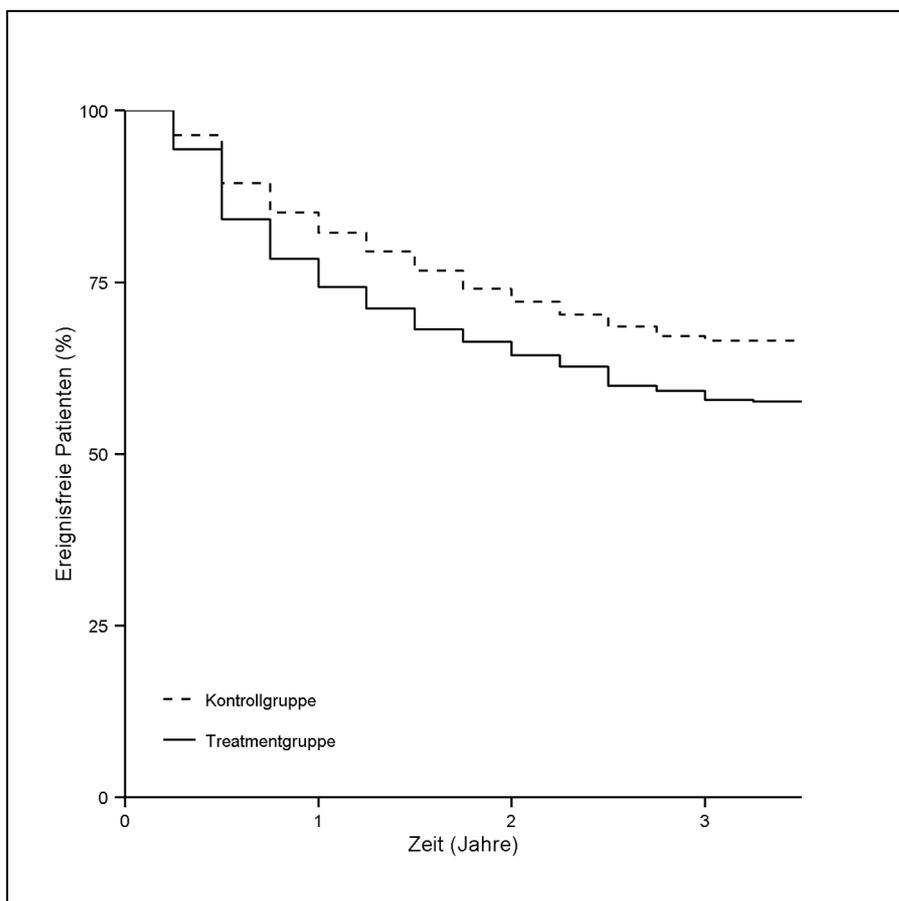


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Exazerbationen

Um das Ergebnis zu veranschaulichen, wurde eine NNH für die Zielvariable errechnet. Diese ergab den Wert von 11 Patienten (95% CI: 7,7 – 20,9). In der vorliegenden Population führte im Beobachtungszeitraum somit die Behandlung von durchschnittlich 11 Patienten mit Theophyllin bei einem der Patienten zu einer Exazerbation.

Bei Beschreibung von Ergebnissen aus Kaplan-Meier-Überlebenskurven (im vorliegenden Fall eher „Ereigniskurven“) werden wie in Tabelle 19 die Patienten „under risk“, also unter Risiko angegeben. Dies sind Patienten bei denen der Endpunkt noch nicht erreicht ist, die also noch keine Exazerbation erlitten haben. Da nicht alle Patienten über den kompletten Zeitraum von dreieinhalb Jahren beobachtet wurden, beziehen sich die Anteile der Patienten unter Risiko in den einzelnen Jahren immer auf die Patienten, die auch einen entsprechend langen Beobachtungszeitraum aufwiesen.

		Zeit in Jahren			
		0	1	2	3
Treatmentgruppe	Anzahl Patienten unter Risiko (ereignisfrei)	1496	876	523	229
	Anteil ereignisfreier Patienten (95% CI)		71,2% (68,8 - 73,6%)	62,7% (60,1 - 65,5%)	57,6% (54,7 - 60,8%)
Kontrollgruppe	Anzahl Patienten unter Risiko	1496	1037	665	246
	Anteil ereignisfreier Patienten (95% CI)		79,5% (77,4 - 81,6%)	70,3% (67,8 - 72,9%)	66,5% (63,7 - 69,3%)

Tabelle 19: Absolute Patientenzahlen für Exazerbationen

3.3.5 Endpunkt: Hospitalisierung

Für den Endpunkt Hospitalisierung wurden die Patienten ebenfalls bis zu dreieinhalb Jahre beobachtet. Gemessen wurde die Zeit bis zum ersten Ereignis. Absolute Zahlen dazu finden sich in Tabelle 20, die Kaplan-Meier-Kurven in Abbildung 12.

Für den Endpunkt Hospitalisierung zeigt sich ein signifikant erhöhtes Risiko in der Treatment- im Vergleich zur Kontrollgruppe: Das HR zwischen den Gruppen beträgt nach dem Cox-Regressionsmodell 1,61 (95% CI: 1,29 – 2,01) für die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung. Somit war das Risiko einer COPD-bedingten Hospitalisierung im Beobachtungszeitraum in der Treatmentgruppe im Vergleich zu den Kontrollen signifikant um das 1,61fache erhöht. Die Wahrscheinlichkeit eingewiesen zu werden lag bei 11,4% (95% CI: 9,5% – 13,3%) in der Kontrollgruppe und 17,4% (95% CI: 14,9% – 19,8%) in der Treatmentgruppe.

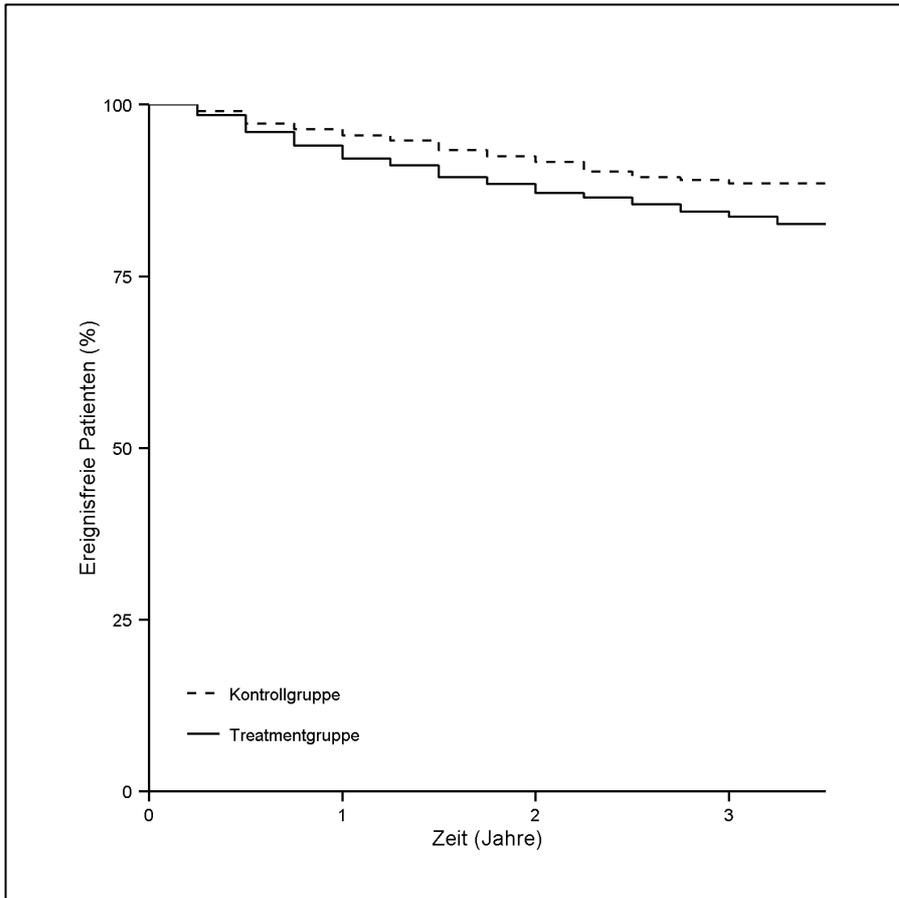


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Hospitalisierungen

Die NNH entsprach 17 Patienten (95% CI: 11,0 – 34,5). Somit führte im Beobachtungszeitraum die Behandlung mit Theophyllin von 17 Patienten zur Hospitalisierung bei einem Patienten.

		Zeit in Jahren			
		0	1	2	3
Treatmentgruppe	Anzahl Patienten unter Risiko (ereignisfrei)	1496	1107	731	324
	Anteil ereignisfreier Patienten (95% CI)		91,2% (89,7 - 92,7%)	86,5% (84,5 - 88,4%)	82,6% (80,2 - 85,1%)
Kontrollgruppe	Anzahl Patienten unter Risiko	1496	1214	869	348
	Anteil ereignisfreier Patienten (95% CI)		94,8% (93,6 - 95,9%)	90,3% (88,6 - 92,0%)	88,6% (86,7 - 90,5%)

Tabelle 20: Absolute Patientenzahlen für Hospitalisierungen

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit stellt die bis dato größte systematische Evaluation eines DMP COPD in Deutschland dar, die unabhängig von einer Krankenkasse durchgeführt wurde. Die Ergebnisse deuten auf einen positiven Effekt des DMP COPD in Bayern für relevante Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren in der Therapie der COPD hin. Bei der isolierten Betrachtung einer Kohorte von 17.594 Patienten fanden sich zwischen 2007 und 2012 positive Trends in der Entwicklung von Raucheranteil, leitliniengerechter medikamentöser Behandlung, wie auch der Exazerbationsfrequenz der Patienten. Es handelte sich dabei um signifikante Veränderungen, die auch nach Extrapolation ausscheidender Patienten in der Kohorte bestätigt wurden. Die abnehmende Tendenz in der Hospitalisierungsrate, die bei der Gesamtpopulation zu beobachten war, konnte in der Kohortenanalyse allerdings nicht bestätigt werden. In der Kohorte war sogar auch nach Extrapolation ausscheidender Patienten eine Zunahme der Hospitalisierungsfrequenz zu verzeichnen.

Bei der Studie zum Effekt von Theophyllin auf Exazerbationen und Hospitalisierungen zeigte sich für beide Ereignisse ein signifikant erhöhtes Risiko der Patienten mit Theophyllinverschreibung. Die Ergebnisse stützen somit aktuelle Leitlinien, die Theophyllin aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite und der Überlegenheit anderer Bronchodilatoren als Drittlinientherapie der COPD einstufen. In der vorliegenden Arbeit wurde bei einer Beobachtungszeit von bis zu dreieinhalb Jahren ein HR von 1,41 für das Erleiden einer Exazerbation und ein HR von 1,61 für das Risiko einer Hospitalisierung in der Treatment- im Vergleich zur Kontrollgruppe ermittelt.

Diese Ergebnisse von DMP-Evaluation und Theophyllinstudie werden im Folgenden detailliert diskutiert. Zuvor sollen jedoch die methodischen Limitationen der Studien besprochen werden. Dabei werden zuerst allgemeine Limitationen der Arbeit vorgestellt, um dann auf spezielle Aspekte der DMP-Evaluation und der Theophyllinstudie einzugehen.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Dokumentation im DMP COPD

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv der Datensatz der im DMP COPD in Bayern eingeschriebenen Patienten zwischen 2007 und 2012 analysiert. Grundlage für die Datenerhebung war der standardisierte Dokumentationsbogen, der von den Arztpraxen für den jeweiligen Patienten ausgefüllt wird. Die Merkmale der Patienten wurden anders als bei einer RCT nicht kontrolliert erhoben. Es erfolgte keine externe Prüfung der Datenerhebung, da diese nicht primär zu wissenschaftlichen Zwecken erfolgte. Dies ist

eine wichtige Limitation der vorliegenden Arbeit, deren Bedeutung im Folgenden erläutert werden soll.

Im Idealfall erfolgt die Dokumentation im DMP COPD immer durch den behandelnden Arzt selbst. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass auch andere Mitarbeiter der Arztpraxis Befunde im DMP dokumentieren. Auch ist nicht auszuschließen, dass das Eintragen der Ergebnisse in den Dokumentationsbogen zu einem späteren Zeitpunkt als der Arzt-Patienten-Kontakt erfolgt, so beispielsweise gesammelt für alle DMP-Patienten zum Ende eines Monats oder Quartals. Beides würde zu einer verminderten Datenqualität führen.

Trotz dieser Einschränkungen gibt es Hinweise, dass die vorliegenden Daten durchaus repräsentativen Charakter haben, was für die Datenqualität spricht. Beim Betrachten der Ergebnisse der BOLD-Studie für Deutschland (Buist, 2007) zeigen sich Übereinstimmungen mit den Grundcharakteristika der untersuchten Patienten im DMP COPD. So waren im Gesamtkollektiv des DMP COPD im Jahr 2012 53,3% der Patienten männlich und 45,3% weiblich (bei 1,4% der Patienten ohne dokumentiertes Geschlecht). In der BOLD-Studie zeigte sich eine ähnliche Verteilung: 51% der COPD-Patienten aus Deutschland waren männlich, 49% weiblich. Der Anteil rauchender Patienten lag 2012 bei 29,3% im Gesamtkollektiv des DMP COPD und bei 21,6% in der vorliegenden Kohorte. In der BOLD-Population waren 21% der deutschen Patienten aktive Raucher, ein somit vergleichbarer Wert.

Neben der Datenerhebung zeigt das DMP COPD einige inhaltliche Schwächen bei der Dokumentation. Dies ist in Bezug auf die Angabe der medikamentösen Behandlung der Fall, da hier eine Unschärfe der Abfrage zu erkennen ist: Unklar bleibt, ob Ärzte das Dokumentationsfeld eines Medikaments ankreuzen, wenn der Patient auf diese Behandlung eingestellt ist oder nur wenn zum aktuellen Zeitpunkt auch tatsächlich eine Verschreibung erfolgt ist. Weiterhin ist die fehlende Angabe wichtiger Zusatzinformationen bei einigen Parametern zu nennen. So fehlt bei der Dokumentation der medikamentösen Behandlung die Angabe der verordneten Dosis des Pharmakons wie auch des genauen Zeitpunkts einer eventuellen Umstellung der pharmakologischen Therapie. Diese Zusatzinformationen wären vor allem für die Auswertung der Theophyllinstudie nützlich gewesen. Auch die VC als wichtige Größe der Lungenfunktion ist in der Dokumentation nicht enthalten.

Für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung ist die Angabe von Exazerbationen und Hospitalisierungen. Bei beiden Merkmalen kann von einer relativ einheitlichen und akkuraten Angabe seitens der Ärzte ausgegangen werden. So gibt es von der GOLD eine genaue Definition der Exazerbation (s. 1.1.2). Da koordinierende Ärzte im DMP COPD

mindestens alle drei Jahre eine COPD-Schulung wahrnehmen müssen, ist davon auszugehen, dass diese Definition einem Großteil von ihnen geläufig ist. Die Angabe von COPD-bedingten Hospitalisierungen (in der Dokumentation als „stationäre notfallmäßige Behandlungen wegen COPD“ bezeichnet) ist unmissverständlich. Bei beiden Merkmalen zeigten sich in der Gesamtpopulation und der Kohortenanalyse saisonale Trends. Jeweils in den Wintermonaten eines jeden Jahres war eine signifikante Zunahme der Ereignisse zu beobachten. Dies kann als Zeichen für eine verlässliche Angabe dieser Parameter gewertet werden, da Komplikationen der COPD vor allem in den kälteren Monaten eines Jahres zu erwarten sind (Rabe, 2013).

Insgesamt zeigen sich in der vorliegenden Arbeit somit sinnvolle Trends und repräsentative epidemiologische Daten, die für eine Plausibilität der Daten aus dem DMP COPD sprechen. Ein interessanter Vergleich zu den vorliegenden Daten bietet eine Analyse zum DMP Asthma in Bayern von Mehring et. al (Mehring, 2013). Hier wurde analog zur vorliegenden Arbeit das Gesamtkollektiv der DMP Asthma Patienten in Bayern von 2006 bis 2010 untersucht. Interessanterweise zeigten sich in der durchgeführten Regressionsanalyse sehr viel deutlichere Trends in den Indikatoren als in der vorliegenden Analyse. Dies lässt vermuten, dass in den DMP durchaus von einer differenzierten Dokumentation ausgegangen werden kann und eine Manipulation unwahrscheinlich ist.

4.1.2 Umstellung der Dokumentation im Jahr 2008

Bei der Etablierung von eDMP im Juli 2008 erfolgten einige Veränderungen des Dokumentationsbogens, die für die Interpretation der Ergebnisse von Relevanz sind.

In der DMP-Evaluation zeigt sich die Auswirkung dieser Veränderungen: Bei der Verschreibungshäufigkeit von ICS, OCS und Theophyllin ist im zweiten Halbjahr 2008 ein plötzlicher Abfall zu verzeichnen. Grund dafür ist, dass Ärzte in der überarbeiteten Dokumentation bei diesen drei Medikamenten nicht mehr zwischen Bedarfs- und Dauermedikation unterscheiden konnten. Ein Großteil der Ärzte definiert eine Bedarfstherapie vermutlich nicht als Therapie im eigentlichen Sinn und kreuzt das Feld deshalb ab dem zweiten Halbjahr 2008 nicht mehr an. Aufgrund dieser Umstellung wurden Veränderungen zwischen erstem und zweitem Halbjahr 2008 nicht in das Regressionsmodell aufgenommen. Auch bei der Dokumentation von Exazerbationen wirkt sich der Wechsel zu eDMP aus. Hier konnten vor Juli 2008 nicht-stationäre notfallmäßige Behandlungen angekreuzt werden, während die neue Dokumentation Exazerbationen vorsieht. Wegen dieser unterschiedlichen Begrifflichkeit wurde das Regressionsmodell für Exazerbationen ausschließlich für den Zeitraum nach der Dokumentationsumstellung

berechnet. In der DMP-Evaluation wurde die Dokumentationsänderung somit bei allen relevanten Parametern berücksichtigt, wodurch eine Verzerrung der Regressionsanalyse unwahrscheinlich ist.

In der Theophyllinstudie wurde das Studiendesign so gewählt, dass die Dokumentationsänderung ohne Auswirkung blieb: Eingeschlossene Patienten mussten für das Baseline-Assessment mindestens eine Dokumentation nach der Umstellung aufweisen. Die Auswertung in der Beobachtungsphase erfolgte dadurch einheitlich für alle Patienten innerhalb der überarbeiteten Dokumentation.

4.1.3 Diagnosesicherheit im DMP COPD

Die Diagnosekriterien zur Einschreibung eines Patienten in das DMP COPD der ursprünglichen Dokumentation wurden im Methodenteil vorgestellt. Für alle Patienten wurde eine FEV₁ in % des Solls < 80% gefordert. Außerdem musste der Tiffeneau-Quotient als Hinweis einer Obstruktion ≤ 70% betragen. Eine Ausnahme davon bilden Patienten mit nachgewiesener Atemwegswiderstandserhöhung, Lungenüberblähung und/oder Gasaustauschstörung. Trotz der genauen Vorgaben erfolgte auch hier keine externe Kontrolle für den Einschluss der Patienten und die Diagnosestellung. Eine diagnostische Unsicherheit bei den eingeschriebenen Patienten, besonders in Abgrenzung zur Diagnose Asthma bronchiale, ist deshalb gegeben.

Mögliche Hinweise für diese diagnostische Unsicherheit im DMP COPD lassen sich in mehreren Ergebnissen der vorliegenden Arbeit finden. So war die Verschreibungsquote von ICS erstaunlich hoch: Bei Patienten der potentiellen Kontrollgruppe der Theophyllinstudie lag sie bei 36,9%, in der Gesamtpopulation im Jahr 2012 bei 36,5%. Während ICS bei COPD-Patienten erst ab Stadium III bzw. Risikogruppe C zum Einsatz kommen, bilden sie bei Asthma bronchiale die erste Wahl der medikamentösen Therapie. Bei einigen Patienten fanden sich Werte der FEV₁ in % des Solls von über 80%. Auch dies kann wie der hohe Patientenanteil mit ICS-Behandlung als Hinweis für Asthmatiker als Teil der eingeschriebenen Patienten gewertet werden. Eine alternative Erklärungsmöglichkeit für die hohe FEV₁ in % des Solls bietet eine relevante Anzahl nur leicht erkrankter eingeschriebener Patienten.

Der vorgenommene Ausschluss von Patienten mit Werten der FEV₁ in % des Solls über 100% kann diese diagnostische Unsicherheit nicht vollständig beseitigen, wie der hohe Durchschnittswert von 74% der FEV₁ in % des Solls bei der potentiellen Kontrollgruppe der Theophyllinstudie zeigt. Besonders im hausärztlichen Umfeld mit begrenzten diagnostischen Möglichkeiten kann die Unterscheidung zwischen COPD und Asthma bronchiale eine Herausforderung darstellen, auch weil die Reversibilitätstestung zur

Differenzierung zwischen COPD und Asthma bronchiale in den Hintergrund gerückt ist (GOLD, 2014). Epidemiologische Studien beziffern den Anteil an Patienten mit dem Mischbild ACOS zudem auf bis zu 20% bei obstruktiven Lungenerkrankungen (Beeh, 2004; Soriano, 2003), was eine eindeutige Diagnose weiter erschwert.

Die diagnostische Unsicherheit der Studie stellt somit die allgemeine Anwendbarkeit der Ergebnisse auf COPD-Patienten in Frage. Andererseits sei auch hier der Vergleich epidemiologischer Merkmale der vorliegenden Arbeit mit den Daten der BOLD-Studie für Deutschland genannt (Buist, 2007), der wiederum für den repräsentativen Charakter der Patienten im DMP COPD spricht.

Eine Verzerrung der Ergebnisse der Theophyllinstudie durch die diagnostische Unsicherheit ist auszuschließen, da sowohl die FEV_1 in % des Solls wie auch die Verschreibungshäufigkeit der ICS im PSM berücksichtigt wurde und so eventuell falsch diagnostizierte Patienten gleichermaßen auf beide Gruppen aufgeteilt würden.

4.1.4 Methodische Aspekte der DMP-Evaluation

Im Folgenden soll nun auf spezielle methodische Aspekte der DMP-Evaluation eingegangen werden.

Wichtigste Limitation der Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe aus Nicht-DMP Patienten. Wie einleitend dargestellt, wurde bei Einführung der DMP in Deutschland versäumt, Patienten in eine Vergleichsgruppe von Nicht-DMP-Teilnehmern zu randomisieren, die dann als valide Kontrollgruppe zur Verfügung gestanden wäre. Dies stellt einen zentralen Kritikpunkt der DMP-Forschung und Evaluation in Deutschland dar. Durch isolierte Betrachtung von nur DMP-Teilnehmern ist ein Selektionsbias nicht auszuschließen: Patienten, die sich für eine DMP-Teilnahme entscheiden, weisen möglicherweise eine höhere Eigenmotivation und Compliance auf als Nicht-Teilnehmer. Schafer et al. untersuchten dies in einer Fall-Kontroll-Studie zum DMP-Diabetes-Typ-2 (Schafer, 2010). Vor Einschreibung wiesen DMP-Teilnehmer tatsächlich vermehrt Schulungen und Blutzuckerkontrollen sowie ein geringeres Risiko für Komplikationen des Diabetes im Vergleich zu Nicht-Teilnehmern auf. Die Autoren kritisierten deshalb, dass das DMP besonders kranke Patienten mit wenig Compliance nicht erreiche. Dies konnte in anderen Studien allerdings nicht bestätigt werden. Graf et al. zeigten in einer großen Stichprobe, dass DMP-Diabetes-Typ-2 Teilnehmer länger und schwerer an Diabetes erkrankt waren als nicht DMP-Teilnehmer (Graf, 2009).

In der vorliegenden Arbeit sind solche Selektionseffekte in der DMP-Evaluation nicht auszuschließen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der beobachteten Verbesserung der Qualitätsindikatoren der Patienten und der Intervention des DMP COPD ist ohne

randomisierte Kontrollgruppe nicht vollständig nachweisbar. Trotzdem weist die Methodik der vorliegenden Evaluation Aspekte auf, die besonders vorteilhaft sind. Zum einen wurde zur Überprüfung der Ergebnisse aus dem Gesamtkollektiv eine Kohorte gebildet, um den Effekt neu eingeschriebener Patienten zu entfernen. Zum anderen handelt es sich bei der vorliegenden Evaluation im Vergleich zu anderen DMP-Längsschnittstudien sowohl um ein großes Patientenkollektiv als auch um einen langen Beobachtungszeitraum. In der Kohortenanalyse wurden 17.594 Patienten über bis zu sechs Jahre analysiert. Im Gesamtkollektiv waren im letzten Beobachtungsjahr 86.560 Patienten in das DMP eingeschrieben, die in die Analyse gingen. Statistische Verzerrungen aufgrund eines zu kleinen Patientenkollektivs sind dadurch sehr unwahrscheinlich. Weiterhin entfällt bei der vorliegenden Arbeit ein sog. Sponsor Bias, da keine Finanzierung durch eine Krankenkasse erfolgte. Auch ein Selektionseffekt durch Betrachtung von Patienten ausschließlich einer Krankenkasse liegt hier nicht vor. Dies wurde beispielsweise von Altenhofen an der großen von Linder et al. durchgeführten Längsschnittstudie zum DMP-Diabetes-Typ-2 kritisiert (Altenhofen, 2011).

Als solche stellt die DMP-Evaluation der vorliegenden Arbeit die aktuell umfangreichste krankenkassenunabhängige Längsschnittstudie zum DMP COPD in Deutschland dar. Häufiger Kritikpunkt an Längsschnittstudien zum DMP ist die hohe Drop-out-Quote, die zu möglicher Verzerrung führt (Birnbauer, 2010). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine große Zahl an Drop-outs in der Kohortenanalyse. Durch das angewendete IPW-Modell konnten die Drop-outs jedoch nach ihrem Ausscheiden extrapoliert und mitberücksichtigt werden.

4.1.5 Methodische Aspekte der Theophyllinstudie

Zum Abschluss der Methodendiskussion soll noch auf spezielle Aspekte und Limitationen der Theophyllinstudie eingegangen werden.

Die Theophyllinstudie der vorliegenden Arbeit profitiert ebenso wie die Kohortenanalyse von einer großen Patientenzahl (jeweils 1.496 in Treatment- und Kontrollgruppe) und von einer langen Beobachtungszeit von bis zu dreieinhalb Jahren (im Median neun und zehn Quartale). Die gewählten Endpunkte (Exazerbationen und Hospitalisierungen) haben eine klinische und ökonomische Relevanz und die Ergebnisse zeigen neben einer statistischen Signifikanz auch klinische Relevanz, wie die NNH anschaulich zeigen.

Wichtigste Limitation der Studie ist die fehlende Randomisierung der beiden Gruppen. Somit könnte ein Indikationsbias vorliegen, d.h. Patienten wurde Theophyllin möglicherweise aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung verordnet, was wiederum Einfluss auf die Endpunkte hätte. Dieser Bias sollte durch das Anwenden des PSM als

statistisches Verfahren möglichst reduziert werden. Entscheidend ist die Frage, inwiefern dies gelungen ist, ob also die beiden durch PSM gebildeten Gruppen bei Baseline vergleichbar sind. Dafür sind zwei methodische Aspekte der vorliegenden Arbeit von Bedeutung. Zum einen standen mit 26 Parametern eine große Anzahl an Variablen für das PSM zur Verfügung. Diese bildeten neben allgemeinen Aspekten (Geschlecht, Alter, BMI), Lebensgewohnheiten (Tabakabusus) und Komorbiditäten der Patienten vor allem auch COPD-spezifische Charakteristika ab: die FEV₁ in % des Solls, das Verschreibungsmuster von Medikamenten sowie relevante Komplikationen der COPD (Exazerbationen und Hospitalisierungen). Insofern kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil relevanter Variablen bekannt war. Ob dies nun allen relevanten Variablen entspricht, bleibt natürlich fraglich, da dies ist nur bei einer Randomisierung vollständig zu gewährleisten ist. Den zweiten wichtigen Aspekt der Methodik stellt die Überprüfung des Matchings dar. Das PSM wurde mittels der Berechnung von STD zwischen den beiden Gruppen auf seine Erfolg hin geprüft. Die STD lagen dabei für jeden der 26 Parameter nach dem Matching unter 5%. Somit kann von einem erfolgreichen Matching im Hinblick auf die Variablen gesprochen werden.

Ein anderer möglicher Bias der Theophyllinstudie geht von den behandelnden Ärzten aus. Da eine Neuverschreibung von Theophyllin nicht im Einklang mit den Leitlinien steht, ist nicht auszuschließen, dass Patienten der Treatmentgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ärztlich insgesamt schlechter behandelt wurden. Dies hätte auch unabhängig von einer Theophyllinverschreibung Auswirkungen auf die Endpunktvariablen. Auch hier kann der Bias nur durch Randomisierung ausgeschlossen werden.

Insgesamt liegen bei der Studie somit Limitationen vor, die nur durch randomisierte Zuteilung von Patienten vollständig beseitigt werden könnten. RCT haben deshalb eine hohe interne Validität. Besonders wertvoll sind die vorliegenden Ergebnisse allerdings wegen der hohen externen Validität der Studie, die bei einer RCT nicht gegeben ist: Das große Patientengut an DMP-Patienten bildet anders als eine RCT die reale Versorgungssituation von COPD-Patienten ab.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse von DMP-Evaluation und Theophyllinstudie diskutiert. Dabei sollen die eingangs gestellten Hypothesen überprüft werden und die Ergebnisse im Hinblick auf andere relevante Studien betrachtet werden.

4.2.1 Nutzen des DMP COPD

DMP stellen eine weit verbreitete Intervention zur Optimierung der Behandlung chronisch Kranker dar. Die Wirksamkeit von DMP bei COPD-Patienten konnte in verschiedenen Übersichtsarbeiten gezeigt werden (Adams, 2007; Effing, 2007; Taylor, 2005). Von besonderer Bedeutung ist eine 2013 erschienene Cochrane Übersichtsarbeit, da sie eine hohe methodische Qualität besitzt und auch zuvor nicht eingeschlossene, aktuellere Studien bespricht (Kruis, 2013). 26 RCT mit insgesamt 2997 Patienten und einer Beobachtungszeit von 3 – 24 Monaten wurden untersucht. Auch bei dieser Arbeit ergaben sich deutliche Vorteile bei der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Durch das DMP konnte neben einer Verbesserung der Lebensqualität auch die Zahl an Hospitalisierungen reduziert werden. Kruis et al. nennen limitierend die Heterogenität der untersuchten DMP, weshalb immer auch eine isolierte Betrachtung des einzelnen Programms wichtig ist.

Um das DMP COPD in Bayern auf seinen Effekt hin zu untersuchen, wurde in der vorliegenden Arbeit das Gesamtkollektiv der eingeschriebenen Patienten und eine Patientenkohorte über sechs Jahre beobachtet. Die Entwicklung mehrerer sinnvoller Qualitätsindikatoren für die Behandlung von COPD-Patienten, die u.a. aus der NVL COPD (Abholz, 2011) stammen, wurde bestimmt. Im Ergebnis zeigten sich Anzeichen für den positiven Einfluss des DMP auf die Behandlung der Patienten. Für sieben der Indikatoren wurde die Hypothese aufgestellt, dass innerhalb der Kohorte eine positive Entwicklung zu beobachten ist. Im Folgenden werden diese sieben Indikatoren, für welche eingangs Hypothesen aufgestellt wurden, einzeln besprochen. Da sich die Hypothesen auf die Ergebnisse der Kohortenanalyse beziehen, stehen diese im Folgenden im Vordergrund. Allerdings werden immer auch die Ergebnisse des Gesamtkollektivs zum Vergleich herangezogen.

Qualitätsindikator 1: Anteil rauchender Patienten

Wichtiger Aspekt des DMP COPD ist die regelmäßige Aufforderung des koordinierenden Arztes zur Raucherentwöhnung beim Patienten. Bei jeder Dokumentation wird deshalb der aktuelle Raucherstatus des Patienten abgefragt. In der vorliegenden Untersuchung

nimmt im Gesamtkollektiv der DMP COPD-Patienten der Raucheranteil leicht zu von 26,9% im Jahr 2007 auf 29,3% im Jahr 2012. In der Kohortenanalyse dagegen nimmt der Anteil rauchender Patienten im Verlauf von sechs Jahren von 28,3% deutlich auf 21,6% ab. Die Abnahme beträgt laut Regressionsmodell jährlich 1,4% und ist statistisch signifikant. Auch nach Extrapolation der Drop-outs ist eine vergleichbare Abnahme von 27,3% auf 20,2% zu beobachten. Die eingangs gestellte Hypothese zu einem abnehmenden Raucheranteil in der Kohorte wurde somit bestätigt. Die gegenläufige Entwicklung in der Gesamtpopulation lässt vermuten, dass der abnehmende Raucheranteil der Kohorte nicht einer allgemeinen Entwicklung bei COPD-Patienten zwischen 2007 und 2012 zuzurechnen ist, sondern durchaus als Effekt des DMP selbst gewertet werden kann. Andere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen: So untersuchten Steuten et al. bei 975 COPD- und Asthma-Patienten aus Hausarztpraxen in den Niederlanden den Effekt eines DMP für Atemwegserkrankungen. Hier wurde in zwölf Monaten eine Abnahme des Raucheranteils von 40% auf 36% erreicht (Steuten, 2006). Auch in einer RCT aus China mit 872 Patienten konnte durch intensive Patientenedukation im Rahmen einer strukturierten Intervention ein deutlicher Effekt gezeigt werden (Zhou, 2010). Hier hatten nach vier Jahren nur 8% der Patienten der Kontrollgruppe dauerhaft das Rauchen aufgegeben, während es in der Interventionsgruppe 21% waren. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese Ergebnisse eindrucksvoll, da über sechs Jahre in der Kohorte eine relative Abnahme des Raucheranteils von 23% festzustellen ist.

Dieses Ergebnis ist besonders erfreulich, da der Tabakverzicht die wichtigste therapeutische Maßnahme in der Therapie der COPD darstellt (GOLD, 2014).

Qualitätsindikator 2: Anteil geschulter Patienten

Patientenschulungen bilden einen festen Bestandteil des DMP COPD. Verschiedene Schulungsprogramme stehen zur Verfügung, die alle vom BVA zugelassen sein müssen. Für Ärzte und Praxismitarbeiter ist zur Patientenschulung eine Fortbildung erforderlich. Die Patienten erhalten in den Schulungen allgemeine Informationen zu Ätiologie und Pathogenese der COPD und werden über die Bedeutung von Exazerbationen aufgeklärt. Dadurch soll der Patient eine Verschlechterung seines Zustands möglichst früh selbst erkennen. In einer Übersichtsarbeit wurde Schulungen ein positiver Effekt auf die Lebensqualität attestiert und eine Reduktion von Exazerbationen nachgewiesen (Worth, 2004). Die NVL COPD definiert die Erhöhung des Anteils geschulter Patienten als Qualitätsziel im Rahmen des DMP (Abholz, 2011).

Sowohl im vorliegenden Gesamtkollektiv der DMP COPD Patienten wie auch in der Kohorte war eine deutliche Zunahme des Anteils geschulter Patienten zu erkennen. Die Ergebnisse zeigen in beiden Fällen eine logarithmische Entwicklung. Dies hängt damit zusammen, dass in der neuen Dokumentation nicht mehr nach einer Schulung seit der letzten Dokumentation, sondern allgemein nach einer wahrgenommenen Schulung gefragt wird. Dadurch sind die Ergebnisse als kumulative Entwicklung zu werten.

Während 2007 nur 8,0% der Patienten in der Kohorte eine Schulung erhalten hatten, waren es 2012 26,0%. Auch bei isolierter Betrachtung vor und nach Dokumentationsumstellung ist jährlich ein deutlicher Anstieg der Schulungsquote zu verzeichnen. Die Entwicklung ist somit als positiv zu werten und bestätigt die eingangs gestellte Hypothese. Insgesamt betrachtet ist der Anteil geschulter Patienten auch nach sechs Jahren mit 26,0% in der Kohorte und mit 15,6% im Gesamtkollektiv allerdings immer noch gering, wenn man die Bedeutung der Maßnahme bedenkt. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass bei Patienten in frühen Stadien der Erkrankung die Bereitschaft zu einer mehrstündigen Schulung noch nicht ausreichend gegeben ist. Hier ist zu überlegen, wie ein größerer Anteil an COPD-Patienten den DMP-Schulungsangeboten zugeführt werden könnte. Möglich wäre, die Einschreibung in das DMP an eine Verpflichtung zur Schulung zu koppeln. Dies würde allerdings den freiwilligen Charakter des Behandlungsprogramms in Frage stellen. Als Alternative stehen finanzielle Anreize für Patienten im Raum, die den Patienten bei Teilnahme an Schulungen von den Krankenkassen in Aussicht gestellt werden könnten.

Qualitätsindikator 3: Anteil der Patienten mit inhalativer Medikation

Da die inhalative Medikation die wichtigste Säule der medikamentösen Therapie der COPD darstellt, wurde eine möglichst hohe Verschreibungsquote innerhalb einer COPD-Population von Schneider et al. als erstrebenswert aufgeführt (Schneider, 2009). Je nach Grad der Atemflussbehinderung und je nach Risikogruppe kommen LABA und LAMA, SABA und SAMA und ICS als Inhalativa zum Einsatz.

In der vorliegenden Arbeit nahm die Verschreibungsquote aller inhalativen Medikamente mit Ausnahme der ICS in der Kohorte über sechs Jahre signifikant zu. Die größten Zuwächse waren bei den langwirksamen Bronchodilatoren (LABA und LAMA) zu beobachten. Hier stieg der Anteil von 60,5% im ersten auf 69,1% im sechsten Jahr (LABA) und von 41,1% auf 50,3% (LAMA). Ähnlich wies die Behandlung der Patienten mit kurzwirksamen Bronchodilatoren (SABA und SAMA) eine Zunahme von 62,5% auf 66,7% auf. Diese Entwicklung bei kurz- und langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren ist aufgrund zweier Aspekte ein besonders relevantes Ergebnis der

Kohortenanalyse. Erstens betreffen die beiden Medikamentenklassen einen Großteil der Patienten in der Kohorte und zweitens ist die Entwicklung so deutlich, dass neben der statistischen Signifikanz eine eindeutige klinische Relevanz vorliegt. Im Vergleich dazu nahm die Verschreibungsquote von LABA in der Gesamtpopulation ebenfalls zu, während die Verschreibung von kurzwirksamen Bronchodilatoren und LAMA stabil blieb.

ICS weisen in der Kohorte als einzige Inhalativa keinen Anstieg im Verlauf der sechs Jahre auf. Im Gesamtkollektiv ist sogar ein signifikanter Abfall bei ICS zu verzeichnen. Insgesamt ist der Anteil der mit ICS behandelten Patienten bei 47,4% (Kohorte 2012) und 36,5% (Gesamtkollektiv 2012) im DMP sehr hoch, denn ICS kommen laut Leitlinien erst ab Stadium III bzw. Risikogruppe C mit rezidivierenden Exazerbationen zum Einsatz. Betrachtet man die FEV₁ in % des Solls, die sich immer über 60% bewegt, erscheint es unwahrscheinlich, dass fast die Hälfte der Patienten in diesen fortgeschrittenen Stadien zu finden sind. Ein möglicherweise hoher Anteil falsch eingeschriebener Asthmapatienten wurde in der Methodendiskussion bereits angesprochen und könnte eine mögliche Erklärung für diese Zahlen sein. Außerdem spielt im Falle der ICS die Dokumentationsumstellung eine Rolle. Ab Juli 2009 konnte bei ICS nicht mehr zwischen Bedarfs- und Dauermedikation unterschieden werden. Denkbar ist, dass einige Ärzte ICS nach Dokumentationsumstellung weiterhin als Medikation angeben, da der Patient diese als Stand-by-Medikation verfügbar hat ohne sie jedoch regelmäßig einzunehmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die eingangs aufgestellte Hypothese zur Therapie mit inhalativer Medikation in der Kohorte bei kurz- und langwirksamen Bronchodilatoren eindeutig bestätigt wird, nicht jedoch bei ICS. Im Gesamtkollektiv dagegen war nur bei LABA als einzige Inhalativa ein signifikanter Anstieg zu beobachten. Diese unterschiedliche Entwicklung zwischen Kohorte und Gesamtkollektiv lässt sich durch neueingeschriebene Patienten erklären, welche die Zunahme bremsen. Bei Patienten im DMP COPD war die Wahrscheinlichkeit somit umso größer, mit Inhalativa behandelt zu werden, je länger sie eingeschrieben waren. Neben kränkeren Patienten in der Kohorte als mögliche Ursache könnte dies auch als positiver Effekt des DMP auf den Anteil der Patienten mit inhalativer Medikation als Qualitätsindikator gewertet werden.

Qualitätsindikatoren 4 und 5: Anteil der Patienten mit OCS und Theophyllin

Eingangs wurden die Hypothesen aufgestellt, dass in der Kohorte der Anteil an Patienten mit OCS- und Theophyllin-Behandlung über sechs Jahre signifikant sinkt. Die Ergebnisse sollen gemeinsam diskutiert werden, da keines der beiden Medikamente in der Therapie der stabilen COPD leitliniengetreu ist. Während OCS in der COPD-Therapie allein bei Exazerbationen für einen Zeitraum von 10 – 14 Tagen Verwendung finden, wird

Theophyllin weder bei Exazerbationen noch als Dauertherapie bei stabiler COPD als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Eine Abnahme der Theophyllin- und OCS-Therapie kann somit als eine Zunahme leitliniengetreuer Therapie betrachtet werden. Eine solche Entwicklung ist in der Kohorte zu erkennen: Bei OCS und Theophyllin nimmt der Anteil behandelter Patienten in sechs Jahren um 0,6% respektive 1,2% jährlich ab, wobei auch nach Einführung des IPW ein signifikanter Trend vorliegt ($p < 0,001$). Aufgrund der Dokumentationsänderung ist neben der Gesamtentwicklung vor allem die Veränderung von 2009 bis 2012 interessant. Während 2009 noch 12,8% der Patienten OCS erhielten, waren es 2012 10,7%. Dies bestätigt Ergebnisse einer Untersuchung zum DMP Asthma in Bayern (Mehring, 2013). Hier wurde bei der OCS-Verschreibung eine Reduktion von 7,5% (2008) auf 5,9% (2010) beobachtet. Bei Theophyllin war im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein noch deutlicherer Abfall von 19,1% auf 15,6% in der Kohorte zu verzeichnen. Somit nimmt innerhalb der Kohorte die nicht leitliniengetreue Therapie ab. Im Gesamtkollektiv ist die Entwicklung sogar noch deutlicher erkennbar bei einer jährlichen Abnahme von 1,3% in der OCS-Therapie und 2,0% in der Theophyllintherapie, allerdings spielt hier wahrscheinlich wieder der Effekt neu eingeschriebener, weniger schwer erkrankter Patienten für den Trend eine Rolle.

Die insgesamt hohe Verschreibungsquote bei OCS ist ähnlich wie bei ICS als Folge der missverständlichen Dokumentation anzusehen. Manche Ärzte kreuzen eine OCS-Therapie vermutlich bei Stand-by-Therapie oder kurzzeitig erfolgten Therapie bei Exazerbationen an. Bei Patienten mit Theophyllintherapie dagegen handelt es sich möglicherweise um solche, die schon länger mit Theophyllin behandelt werden, weshalb der Arzt die Therapie aufgrund eines stabilen klinischen Bildes beibehält.

Qualitätsindikator 6: Exazerbationsrate

Die besondere Bedeutung der Exazerbation als klinischer Marker bei COPD-Patienten wird durch die Risikoklassifizierung der Patienten (A – D) der GOLD deutlich. Die GOLD definiert zudem eine Reduktion von Exazerbationen als wichtiges Ziel der COPD-Therapie. Inwiefern DMP einen positiven Effekt auf Exazerbationen haben, ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt. In der Übersichtsarbeit von Kruis et al. zur Wirksamkeit von DMP finden sich drei RCT, die in einem Follow-up von 24 Monaten Exazerbationen untersuchten (Kruis, 2013). Nur eine der Studien fand dabei einen signifikanten Vorteil der Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe (Guell, 2000).

Wie in der Methodendiskussion besprochen, wurde für Exazerbationen nur die Entwicklung ab Juli 2008 betrachtet. Im Gesamtkollektiv zeigt sich ein signifikanter Abfall der Exazerbationsrate von 9,9% im Jahr 2009 auf 8,2% im Jahr 2012, der bei 0,9%

jährlich liegt ($p < 0,001$). Dieser Trend lässt sich nicht allein durch das Hinzukommen neu eingeschriebener, gesünderer Patienten erklären, da in ähnlichem Maße auch in der Kohortenanalyse ein signifikanter Abfall der Exazerbationsrate von 13,3% im Jahr 2009 auf 11,1% im Jahr 2012 zu verzeichnen ist. Die Abnahme beträgt hier 0,7% jährlich ($p = 0,007$). Bei dieser zwar statistisch signifikanten aber geringen Veränderung, muss die Frage nach der klinischen Relevanz gestellt werden. Da aufgrund der großen Patientenzahl im Gesamtkollektiv, aber auch in der Kohortenanalyse (17.594) kleine Veränderungen mehrere hundert Patienten betreffen, ist bei der Reduktion der Exazerbationen im vorliegenden Fall die klinische Relevanz gegeben. Wie auch aus der Übersichtsarbeit von Kruis et al. zu entnehmen, scheinen DMP die Exazerbationsrate nur in geringem Maße zu beeinflussen. Möglicherweise war bei den Studien ohne signifikante Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und DMP-Interventionsgruppe die Beobachtungszeit von 24 Monaten zu kurz.

Qualitätsindikator 7: Hospitalisierungsrate

Für die Wirksamkeit von DMP auf Hospitalisierungen ist die Studienlage eindeutiger als für Exazerbationen. Die Übersichtsarbeit von Kruis et al. enthält eine Metaanalyse mit sieben relevanten Studien mit einem Follow-up zwischen 3 und 12 Monaten (Kruis, 2013). Zusammengefasst ergab sich ein Risiko für 20 von 100 Patienten in der DMP-Interventionsgruppe im Vergleich zu 27 von 100 Patienten in der Kontrollgruppe für ≥ 1 COPD-bedingte Hospitalisierung. Dieser positive Trend wurde auch bei den eingeschlossenen Studien bei Lemmens et al. beobachtet (Lemmens, 2009).

In der vorliegenden Untersuchung ist diese Reduktion nur im Gesamtkollektiv der DMP COPD-Patienten sichtbar. Hier sinkt der Anteil an Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung leicht um 0,2% im Jahr ($p < 0,001$). Die Ergebnisse der Kohortenanalyse dagegen zeigen keine Abnahme über die Zeit. Hier fand sich sogar eine geringe jährliche Zunahme der Hospitalisierungsrate von 0,1% ($p = 0,04$), die im IPW-Modell bestätigt wurde. Die eingangs gestellte Hypothese kann somit nicht bestätigt werden. Hier scheint das DMP COPD in Bayern noch verbesserungswürdig zu sein, da die Reduktion von Hospitalisierungen ein zentrales Qualitätsziel darstellt und die Literatur zeigt, dass andere DMP sich durchaus positiv darauf auswirken. Möglicherweise ist eine noch engmaschigere Betreuung der Patienten notwendig, um einen positiven Effekt des DMP COPD in Bayern auf die Hospitalisierungsrate zu erzielen. Denkbar wäre auch, Patienten mit besonders hohem Hospitalisierungsrisiko (Risikogruppe D) zu identifizieren und diese dann intensiver zu betreuen.

4.2.2 Stellenwert von Theophyllin bei COPD

Obwohl die GOLD-Leitlinie Theophyllin als Drittlinientherapie bei stabiler COPD einordnet, zeigen große Studien, dass immer noch viele Patienten ambulant mit Theophyllin therapiert werden (Tashkin, 2008b). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der Kohortenanalyse in jedem Jahr ein Patientenanteil von über 15%, der Theophyllin als Dauertherapie erhielt. Mögliche Ursachen für diesen hohen Anteil wurden in der Ergebnisdiskussion der DMP-Evaluation bereits angesprochen. Vermutlich neigen Ärzte bei Patienten, die bei stabilem klinischen Bild mit Theophyllin eingestellt sind, zu einer Weiterführung der Therapie.

Um den Effekt von Theophyllin genauer zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Zielvariablen herangezogen, Exazerbationen und Hospitalisierungen. Diese wurden dann in einer Treatment- und einer Kontrollgruppe mit jeweils 1.496 Patienten getrennt betrachtet und verglichen. Die Beobachtungszeit lag im Median bei 9-10 Quartalen. Die eingangs gestellten Hypothesen konnte in der Studie eindeutig bestätigt werden: Sowohl von Exazerbationen als auch von Hospitalisierungen waren in der Treatmentgruppe mehr Patienten als in der Kontrollgruppe betroffen. Das HR betrug dabei 1,41 (95% CI: 1,24 – 1,60) für Exazerbationen und 1,61 (95% CI: 1,29 – 2,01) für Hospitalisierungen. Die klinische Relevanz der Ergebnisse wird deutlich bei Betrachtung der NNH. Sie betrug für Exazerbationen 11 Patienten und für Hospitalisierungen 14 Patienten. Da Exazerbationen und stationäre Aufenthalte bei COPD-Patienten mit erheblichen Kosten verbunden sind (Andersson, 2002; Nowak, 2004), haben die Ergebnisse auch ein eindeutige ökonomische Relevanz.

In der Literatur finden sich zur Fragestellung des Effekts von Theophyllin auf Exazerbationen und Hospitalisierungen unterschiedliche Aussagen. Niewoehner et al. ermittelten im Rahmen einer Sekundäranalyse einer großen Multicenterstudie, dass eine Behandlung mit Theophyllin einen Risikofaktor für Exazerbationen bei COPD-Patienten darstellt (Niewoehner, 2007). Das errechnete HR von 1,26 (95% CI: 1,02 – 1,57) deckt sich mit dem Wert von 1,41 der vorliegenden Arbeit. Auch das Risiko von Theophyllin für das Auftreten von Hospitalisierungen wurde in dieser Studie untersucht, ergab aber keinen signifikanten Effekt. Allerdings war die Beobachtungszeit von sechs Monaten für einen möglichen Effekt von Theophyllin auf Hospitalisierungen vermutlich zu gering. ZuWallack et al. konnten in einer RCT mit 943 Patienten über zwölf Wochen zeigen, dass Patienten mit Salmeterol signifikant weniger Nebenwirkungen aufwiesen als Patienten mit Theophyllin und Patienten mit Salmeterol plus Theophyllin. Diese bessere Verträglichkeit anderer Bronchodilatoren im Vergleich zu Theophyllin ist als einer der Gründe für die erhöhte Inzidenz von Exazerbationen und Hospitalisierungen in der Treatmentgruppe der

vorliegenden Studie zu vermuten. Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass den Patienten aufgrund der Theophyllinverschreibung andere, wirksamere Bronchodilatoren vorenthalten werden, wodurch Exazerbationen und stationäre Aufenthalte wahrscheinlicher würden als bei Patienten ohne Theophyllin.

Die inhomogene Studienlage zum Effekt von Theophyllin auf Exazerbationen zeigt die Auswertung einer Datenbank aus Quebec, Kanada (Cyr, 2008). Hier wurde eine Kohorte von 36.492 über 50-jährigen COPD-Patienten über sieben Jahre untersucht. Es zeigte sich für Patienten mit Theophyllinbehandlung eine geringere Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation als bei Patienten mit LABA-Therapie (Rate Ratio: 0,89; 95% CI: 0,84 – 0,95). Allerdings wurde in dieser Studie anders als in der vorliegenden Arbeit keine Methodik zur Auswahl zweier vergleichbarer Gruppen angewandt.

Zuletzt sei in der Literatur auch noch auf die einleitend aufgeführten Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit von Theophyllin hingewiesen. Hier wurde der Effekt von Theophyllin auf Exazerbationen in nur zwei Studien untersucht. Es war dabei kein signifikanter Unterschied zwischen Theophyllin- und Placebogruppe messbar (Ram, 2005). Allerdings handelte es sich um Studien mit insgesamt nur 45 Patienten und einer Beobachtungszeit von zwei bis vier Wochen. Hospitalisierungen wurden in keiner der Studien gemessen.

Der vorliegende Studie hat vor allem deshalb eine hohe Bedeutung, da sie anders als die beschriebenen RCT eine große Patientenzahl von jeweils 1.496 Patienten und einen langen Beobachtungszeitraum von 9 bzw. 10 Quartalen aufweist. Außerdem bedient sie sich im Gegensatz zur Longitudinalstudie von Cyr et al. einem Verfahren wie dem PSM, das zwei vergleichbare Gruppen bei Baseline schafft.

5 Ausblick

5.1 DMP-Forschung

In der Literatur wird der Nutzen von DMP intensiv diskutiert. Die Wirksamkeit von strukturierten Behandlungsprogrammen kann allgemein als anerkannt gelten. Jedoch unterscheiden sich Art der Interventionen und Patientengut in den Studien zum Teil erheblich. So gibt es selbst in Deutschland Unterschiede in den DMP verschiedener Bundesländer. Deshalb ist es von Bedeutung, Interventionen auch isoliert zu betrachten. Die vorliegende Arbeit gibt Hinweise auf einen positiven Effekts des DMP im Hinblick auf leitliniengerechte Medikation, Raucherstatus, Schulungsrate und Exazerbationsrate. Allerdings fiel auf, dass die Hospitalisierungsrate im DMP nicht abnahm. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen internationaler Studien zu DMP und mag als Hinweis dafür gelten, dass diesbezüglich noch Optimierungsbedarf für die Versorgung von Patienten mit COPD in Bayern besteht. Generell sind weitere Studien zur Überprüfung des Nutzens von DMP zu fordern, da der Forschungsstand aktuell noch unbefriedigend ist. Goldstandard für eine solche Untersuchung ist die RCT. Es stellt sich jedoch die Frage, wie eine solche Studie in Deutschland aussehen könnte. Bei einer Teilnahme der Hausärzteschaft von deutlich über 80% an DMP scheint eine Randomisierung von Praxen in Intervention- und Nicht-Interventionsgruppen schwierig. Auch eine RCT innerhalb einer einzelnen Praxis ist methodisch schwierig, da die Teilnahme des Arztes am DMP möglicherweise auch die Behandlung der Nicht-DMP-Gruppe verbessern würde. Berthold et al. zogen deshalb in einer Studie Patienten aus der Zeit vor DMP-Einführung als Kontrollgruppe heran, um ein DMP-Diabetes-Typ-2 zu evaluieren (Berthold, 2011). Hier war allerdings unklar, ob mögliche Verbesserungen wirklich vom DMP ausgingen oder dem medizinischen Fortschritt anzurechnen waren.

Als Folge dieser schwierigen Situation zur Durchführung von RCT zur Wirksamkeit von DMP in Deutschland sind weitere Longitudinal- und Querschnittstudien zu fordern. Von großer Bedeutung sind dabei mehrere methodische Aspekte, die in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt wurden. Zum einen sollten Studien krankenkassenunabhängig durchgeführt werden, um einen Sponsor Bias zu verhindern. Des weiteren ist darauf zu achten, ein möglichst großes und repräsentatives Patientenkollektiv auszuwählen, dass sich nicht nur aus Mitgliedern einer einzigen Krankenkasse zusammensetzt. Um Verzerrungen der Ergebnisse zu erkennen, ist außerdem die Betrachtung ausscheidender Patienten von Bedeutung.

Der Datensatz der DMP-Dokumentation bietet einen einmaligen Datenschatz, da er krankheitsspezifische Details von Millionen Patienten in Deutschland enthält. Er wurde

ursprünglich nicht zu wissenschaftlichen Zwecken angelegt, woraus sich die zuvor aufgeführten methodischen Limitationen bei einer Auswertung ergeben. Um also die methodische Qualität von wissenschaftlichen Erkenntnissen aus diesem Datensatz zu steigern, sind vorrangig zwei Veränderungen notwendig. Erstens müsste die Dokumentation bundesweit soweit möglich vereinheitlicht und über Landesgrenzen hinweg untersucht werden. Zweitens sind einzelne Parameter der Dokumentation zu überarbeiten, um akkuratere Angaben zu erhalten. So sollte beispielsweise im Therapieplan auch die Dosis eines jeden Medikaments dokumentiert werden.

Es ist also zu hoffen, dass in Zukunft weitere, intelligent konzipierte Studien zur Wirksamkeit der DMP durchgeführt werden, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kritisch zu hinterfragen. Eine weitere interessante Fragestellung, die im vorliegenden Fall nicht untersucht wurde, sind regionale Unterschiede der Versorgung. Gibt es diese? Wenn ja, ist ein Muster zu erkennen und wo liegen mögliche Ursachen? Solche Fragestellungen könnten weiterer Forschungsansatz für den vorliegenden Datensatz sein.

5.2 Chancen für Theophyllin in der COPD-Therapie

Die vorliegende Arbeit bestätigt die Vorbehalte gegenüber Theophyllin in aktuellen Leitlinien zur Therapie der stabilen COPD. Geht die lange Geschichte von Theophyllin also zu Ende? Diese Frage ist momentan nicht abschließend zu klären, da neben dem bekannten bronchodilatatorischen Effekt von Theophyllin auch ein antientzündlicher Effekt diskutiert wird (Barnes, 2005b). Dieser Effekt scheint auch bei niedriger Dosierung schon aufzutreten, wodurch die Gefahr von gefährlichen Nebenwirkungen und Interaktionen in den Hintergrund rückt (Barnes, 2005a). Zhou et al. konnte diese Vermutung in einer RCT mit niedrig dosiertem Theophyllin im Vergleich zu Placebo stützen (Zhou, 2006). Exazerbationen waren in der Theophyllingruppe signifikant niedriger. Als möglicher Wirkmechanismus für diese antientzündlichen Eigenschaften von Theophyllin wird auf molekularer Ebene eine Steigerung der Histon-Deacetylase-Aktivität im Lungengewebe genannt (Cosio, 2009). Dieser Effekt ist bei COPD-Patienten von Bedeutung, da die Schwere der Erkrankung mit einer reduzierten Aktivität von Histon-Deacetylase korreliert (Ito, 2005). Diese reduzierte Aktivität ist ein möglicher Erklärungsansatz für die eingeschränkte Wirksamkeit von Steroiden bei COPD-Patienten.

Auch bei dem selektiven PDE4H Roflumilast konnten antiinflammatorische Eigenschaften nachgewiesen werden. Er führt zu einer reduzierten Aktivierung und Rekrutierung proinflammatorischer Zellen und reduzierten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine im Lungengewebe (Kelly Freeman, 2012). Kontrovers wird bei dieser Substanz allerdings das Risiko-Nutzen-Verhältnis diskutiert, da vermehrt Nebenwirkungen zu beobachten sind

und neben der Verbesserung der Lungenfunktion noch andere Endpunkte getestet werden müssen (Puhan, 2009). Es bleibt also abzuwarten, ob die Klasse der PDE4H sich in größeren klinischen Studien bewähren kann.

Der Effekt auf die Histon-Deacetylase-Aktivität durch Theophyllin in niedrigerer Dosierung scheint allerdings spezifisch für Theophyllin und unabhängig von der Phosphodiesterasehemmung zu sein (Barnes, 2008). Der Beweis eines klinisch relevanten Effekts muss hier jedoch noch erbracht werden.

6. Zusammenfassung

Einleitung: In Deutschland wurde im Jahr 2002 mit der Einführung von Disease Management Programmen (DMP) zur Verbesserung der Versorgung chronisch kranker Patienten begonnen. Dabei wurde auch ein DMP für die Indikation COPD implementiert. Obwohl verschiedene Studien eine positive Wirkung von DMP bei COPD-Patienten zeigen, existieren in Deutschland keine größeren krankenkassenunabhängigen Untersuchungen dazu. In der vorliegenden Arbeit wurde das DMP COPD in Bayern in den Jahren 2007 bis 2012 evaluiert. Als solche stellt diese DMP-Evaluation die bis dato erste große Auswertung eines DMP COPD in Deutschland dar, die unabhängig von Krankenkassen durchgeführt wurde.

Für die stabile COPD gibt es eindeutige Leitlinien zur medikamentösen Therapie. Theophyllin ist aufgrund erhöhter Nebenwirkungen und besserer Wirksamkeit anderer Bronchodilatoren in den Hintergrund gerückt. Trotzdem findet es noch breite Anwendung. Deshalb stellt sich die Frage, ob COPD-Patienten in einem ambulanten Setting von Theophyllin profitieren oder ob die Risiken überwiegen. In der vorliegenden Arbeit wurde dies im Hinblick auf Exazerbationen und Hospitalisierungen in der DMP COPD-Population in Bayern untersucht (Theophyllinstudie).

Material und Methoden: Zur DMP-Evaluation wurden in einer Longitudinalstudie Patientendaten von insgesamt 86.560 Patienten analysiert, die im DMP COPD in Bayern eingeschrieben waren. Die Entwicklung von sieben Qualitätsindikatoren wurde in der Gesamtpopulation und einer isolierten Kohorte von 17.549 Patienten von 2007 bis 2012 mittels eines Regressionsmodells untersucht. Durch das Verfahren des inverse probability weighting (IPW) konnten ausscheidende Patienten in der Kohorte extrapoliert werden.

In der Theophyllinstudie wurden retrospektiv zwei Patientengruppen gebildet: Eine Treatmentgruppe mit Beginn einer Theophyllintherapie und eine Kontrollgruppe ohne eine solche. Zur endgültigen Bildung der Gruppen wurde das Propensity Score Matching auf Basis von 26 verschiedenen Variablen durchgeführt. In einem Follow-up von im Median neun (Treatmentgruppe) und zehn Quartalen (Kontrollgruppe) wurden die Zielvariablen Exazerbationen und Hospitalisierungen mittels Kaplan-Meier-Schätzer und Cox-Regressionsmodellen untersucht und die beiden Gruppen miteinander verglichen.

Ergebnisse: Der Anteil an Patienten mit einer systemischen Steroidtherapie nahm über die Zeit jährlich stetig um 2,0% ($p < 0,001$) in der Gesamtpopulation und 0,6% ($p < 0,001$) in der Kohorte ab. Ebenso sank der Anteil an Patienten mit Theophyllintherapie um 2,0% ($p < 0,001$) in der Gesamtpopulation und 1,2% ($p < 0,001$) in der Kohorte. Während der Anteil an Rauchern in der Gesamtpopulation aufgrund neu eingeschriebener Patienten leicht anstieg, nahm er in der Kohorte von 28,3% (2007) auf 21,6% (2012) signifikant ab

($p < 0,001$). Beim Anteil geschulter Patienten war in der Kohorte eine signifikante Zunahme von 8,0% (2007) auf 26,0% (2012) zu beobachten ($p < 0,001$). Ebenso nahm die Verschreibungsquote inhalativer Medikation, mit Ausnahme der ICS, über sechs Jahre in der Kohorte signifikant zu. Die Rate an Patienten mit ≥ 1 Exazerbation nahm stetig um 0,9% (Gesamtpopulation, $p < 0,001$) und 0,7% (Kohortenpopulation, $p < 0,001$) ab. Alle signifikanten Trends in der Kohorte blieben nach Extrapolation der Drop-outs mittels IPW bestehen. In der Gesamtpopulation zeigt sich eine signifikante Abnahme der Hospitalisierungsrate, die in der Kohorte jedoch nicht bestätigt werden konnte.

In der Theophyllinstudie wurden 1.496 Patienten der Treatmentgruppe mit 1.496 Patienten der Kontrollgruppe gematcht. Es ergab sich im Beobachtungszeitraum eine Wahrscheinlichkeit für eine Exazerbation von 33,5% in der Kontrollgruppe und 42,4% in der Treatmentgruppe (Hazard Ratio [HR]: 1,41; 95%-Konfidenzintervall [CI]: 1,24 – 1,60). Für eine Hospitalisierung lag die Wahrscheinlichkeit in der Kontrollgruppe bei 11,4% und in der Treatmentgruppe bei 17,4% (HR: 1,61; 95%-CI: 1,29 – 2,01). Die number needed to harm lag bei 11 Patienten für Exazerbationen und 17 Patienten für Hospitalisierungen.

Diskussion: Die vorliegende Arbeit gibt Hinweise auf einen positiven Effekt des DMP COPD in Bayern auf verschiedene Qualitätsindikatoren. In der isolierten Patientenkohorte war über die Zeit eine Abnahme nicht leitliniengetreuer Therapien, des Anteils aktiver Raucher und der Exazerbationsrate sichtbar. Hospitalisierungen konnten in der Kohorte durch das DMP nicht reduziert werden. Die Ergebnisse sind klinisch relevant, können aber aufgrund des Mangels einer Nicht-DMP-Kontrollgruppe die Wirksamkeit des DMP nicht mit letzter Sicherheit aufzeigen. Aufgrund der flächendeckenden Existenz des DMP in deutschen Hausarztpraxen sind randomisierte kontrollierte Studien derzeit schwierig durchzuführen. Sinnvoll wäre es deshalb, weitere Querschnitts- und Longitudinalstudien zu erstellen, um die Wirksamkeit von DMP in Deutschland weiter zu untersuchen.

Die Verschreibung von Theophyllin war in der vorliegenden Untersuchung mit einem erhöhten Auftreten von Exazerbationen und Hospitalisierungen assoziiert. Beide Endpunkte sind bei COPD-Patienten klinisch wie auch ökonomisch relevant. Die Studie profitiert von einer großen Patientenzahl und der Verwendung des Propensity Score Matchings zur Bildung vergleichbarer Gruppen bei Baseline. Sie bestätigt aktuelle Leitlinien, die Theophyllin als Drittlinientherapie der stabilen COPD einstufen. Der Praktiker sollte bei Verschreibung von Theophyllin im ambulanten Bereich das Risiko-Nutzen-Verhältnis immer genau abwägen. Neuere Studien zeigen mögliche positive Effekte von Theophyllin auf die Sensibilität der Patienten gegenüber Steroiden, die auch bei niedrigen Dosierungen auftreten. Diese Vermutungen sollten in größeren Studien auf klinisch relevante Endpunkte hin überprüft werden.

6. Anhang

6.1 Literaturverzeichnis

1. Abholz, H. H., Gillissen, A., Magnussen, H., Schott, G., Schultz, K., Ukena, D., Worth, H. (2011), Langfassung National Versorgungsleitlinie COPD. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/copd/index_html, Stand: 01.01.2015
2. Adams, S. G., Smith, P. K., Allan, P. F., Anzueto, A., Pugh, J. A., Cornell, J. E. (2007). Systematic review of the chronic care model in chronic obstructive pulmonary disease prevention and management. *Arch Intern Med*, 167 (6), 551-561. doi: 10.1001/archinte.167.6.551
3. Altenhofen, L., Hagen, B., Kretschmann, J., Groos, S., Graf von Stillfried, D. (2011).Correspondence (letter to the editor): Collective was not representative. *Dtsch Arztebl Int*, 108(42), 722. doi: 10.3238/arztebl.2011.0722
4. Altman, D. G. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*, 317(7168), 1309-1312.
5. Andersson, F., Borg, S., Jansson, S. A., Jonsson, A. C., Ericsson, A., Prutz, C., Ronmark, E., Lundback, B. (2002). The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*, 96(9), 700-708.
6. Andreas, S., Batra, A., Behr, J., Chenot, J.-F., Gillissen, A., Hering, T., Herth, F. J. F., Kreuter, M., Meierjürgen, S., Mühlig, S., Nowak, D., Pfeifer, M., Raupach, T., Schultz, K., Sitter, H., Walther, J. W., Worth, H. (2013). Tabakentwöhnung bei COPD S3 - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-005l_S3_Tabakentwöhnung_bei_COPD_2014-03.pdf, Stand: 01.01.2015

7. Anthonisen, N. R., Connett, J. E., Kiley, J. P., Altose, M. D., Bailey, W. C., Buist, A. S., Conway, W. A., Jr., Enright, P. L., Kanner, R. E., O'Hara, P., et al. (1994). Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*, 272(19), 1497-1505.
8. Armitage, P. (1955). Tests for Linear Trends in Proportions and Frequencies. *Biometrics*, 11(3), 375-386.
9. Au, D. H., Bryson, C. L., Chien, J. W., Sun, H., Udris, E. M., Evans, L. E., Bradley, K. A. (2009). The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*, 24(4), 457-463. doi: 10.1007/s11606-009-0907-y
10. Austin, P. C. (2009). Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*, 28(25), 3083-3107. doi: 10.1002/sim.3697
11. Bals, R., Vogelmeier, C., Kohl, F.-V., von Wichert, P. Lunge und Atmung. In: "Klinische Pathophysiologie", W. Siegenthaler & H. Blum (Hrsg.), Stuttgart, 2006, 9. Auflage, 751-782.
12. Barnes, P. J. (2003). Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med*, 167(6), 813-818. doi: 10.1164/rccm.200210-1142PP
13. Barnes, P. J. (2005a). Targeting histone deacetylase 2 in chronic obstructive pulmonary disease treatment. *Expert Opin Ther Targets*, 9(6), 1111-1121. doi: 10.1517/14728222.9.6.1111
14. Barnes, P. J. (2005b). Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc*, 2(4), 334-339; discussion 340-331. doi: 10.1513/pats.200504-024SR
15. Barnes, P. J. (2008). Emerging pharmacotherapies for COPD. *Chest*, 134(6), 1278-1286. doi: 10.1378/chest.08-138516

16. Barr, R. G., Rowe, B. H., Camargo, C. A., Jr. (2003). Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 327(7416), 643. doi: 10.1517/14728222.9.6.1111
17. Beeh, K. M., Kornmann, O., Beier, J., Ksoll, M., Buhl, R. (2004). Clinical application of a simple questionnaire for the differentiation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 98(7), 591-597.
18. Berry, M. J., Rejeski, W. J., Adair, N. E., Zaccaro, D. (1999). Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med*, 160(4), 1248-1253. doi: 10.1164/ajrccm.160.4.9901014
19. Berthold, H. K., Bestehorn, K. P., Jannowitz, C., Krone, W., Gouni-Berthold, I. (2011). Disease management programs in type 2 diabetes: quality of care. *Am J Manag Care*, 17(6), 393-403.
20. Birnbaum, D. S., Braun, S. (2010). Evaluation von Disease Management Programmen – Bewertung der Methodik und der ersten Ergebnisse aus gesundheitsökonomischer Sicht. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 104(2), 85-91.
21. Bonet, T. (1679). *Sepulchretum sive anatomia practica ex Cadaveribus Morbo denatis, proponens Histoa's Observations omnium pené humani corporis affectuum, ipsarcomoue Causas recorditas revelans*, Genf.
22. Braun, R. N., Mader, F. H. Die Bedingungen der Allgemeinpraxis. In: "Programmierte Diagnostik in der Allgemeinmedizin", F. H. Mader (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005, 5.Auflage, 1-16.
23. Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., Menezes, A. M., Sullivan, S. D., Lee, T. A., Weiss, K. B., Jensen, R. L., Marks, G. B., Gulsvik, A., Nizankowska-Mogilnicka, E. (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370(9589), 741-750. doi: S0140-6736(07)61377-4

24. Bundesversicherungsamt (2014). Zulassung der strukturierten Behandlungsprogramme (Disease Management Programme – DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA). <http://www.bundesversicherungsamt.de/weitere-themen/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html>, Stand: 01.01.2015
25. Burge, P. S., Calverley, P. M., Jones, P. W., Spencer, S., Anderson, J. A., Maslen, T. K. (2000). Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*, 320(7245), 1297-1303.
26. Busse, R. (2004). Disease management programs in Germany's statutory health insurance system. *Health Aff (Millwood)*, 23(3), 56-67.
27. Calverley, P. M., Rabe, K. F., Goehring, U. M., Kristiansen, S., Fabbri, L. M., Martinez, F. J., M, M2-124 and M2-125 study groups (2009). Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*, 374(9691), 685-694. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1
28. Cohen, J. "Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences", Erlbaum, Hillsdale, New Jersey, 1988, 2. Band.
29. Cosio, B. G., Iglesias, A., Rios, A., Noguera, A., Sala, E., Ito, K., Barnes, P. J., Agusti, A. (2009). Low-dose theophylline enhances the anti-inflammatory effects of steroids during exacerbations of COPD. *Thorax*, 64(5), 424-429. doi: 10.1136/thx.2008.103432
30. Cox, D. R. (1972). Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 34(2), 187-220. doi: citeulike-article-id:1076294
31. Crockett, A. J., Cranston, J. M., Moss, J. R., Alpers, J. H. (2001). A review of long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 95(6), 437-443. doi: 10.1053/rmed.2001.1064

32. Cyr, M. C., Beaulac, M. F., Lemiere, C., Blais, L. (2008). Effect of theophylline on the rate of moderate to severe exacerbations among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol*, 65(1), 40-50. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02977.x
33. D'Agostino, R. B., Jr. (1998). Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*, 17(19), 2265-2281. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19981015)17:19<2265::AID-SIM918>3.0.CO;2-B
34. Drummond, M. B., Dasenbrook, E. C., Pitz, M. W., Murphy, D. J., Fan, E. (2008). Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 300(20), 2407-2416. doi: 10.1001/jama.2008.717
35. Effing, T., Monninkhof, E. M., van der Valk, P. D., van der Palen, J., van Herwaarden, C. L., Partidge, M. R., Walters, E. H., Zielhuis, G. A. (2007). Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD002990. doi: 10.1002/14651858.CD002990.pub2
36. Fischer, G. C., Kuhlmeier, A., Lauterbach, K. W., Rosenbrock, R., Schwartz, F. W., Scriba, P. C., Wille, E. "Gutachten 2000/2001 Bedarsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit", Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, 2002, 1. Auflage, Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung, Kapitel 2.
37. Fitzmaurice, G., Davidian, M., Verbeke, G., Molenberghs, G. "Longitudinal data analysis", CRC Press, Boca Raton, 2008, 453-476.
38. Fuso, L., Incalzi, R. A., Pistelli, R., Muzzolon, R., Valente, S., Pagliari, G., Gliozzi, F., Ciappi, G. (1995). Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*, 98(3), 272-277.
39. Gemeinsame Einrichtung DMP Bayern (2013), Feedbackberichte DMP. <http://www.kvb.de/abrechnung/dmp/dmp-qualitaetssicherung>. Stand: 01.01.2015

40. Gibson, P. G., Simpson, J. L. (2009). The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*, 64(8), 728-735. doi: 10.1136/thx.2008.108027
41. Glaab, T., Vogelmeier, C., Buhl, R. (2010). Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res*, 11, 79. doi: 10.1186/1465-9921-11-79
42. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2014), Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2013 – updated 2014 (<http://www.goldcopd.org>) Stand: 01.01.2015
43. Graf, C., Elkeles, T., Kirschner, W. (2009). Is there a selection bias in disease management programmes for diabetes care? Results of a national insurance survey regarding DMP-participants and non-participants. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 85, 74-81.
44. Guell, R., Casan, P., Belda, J., Sangenis, M., Morante, F., Guyatt, G. H., Sanchis, J. (2000). Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest*, 117(4), 976-983.
45. Halbert, R. J., Isonaka, S., George, D., Iqbal, A. (2003). Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*, 123(5), 1684-1692.
46. Hanania, N. A. (2013). Evaluating the safety of COPD medications: an evidence-based review. *Chest*, 144(4), 1357-1367. doi: 10.1378/chest.12-2438
47. Hill, J. (2008). Discussion of research using propensity-score matching: comments on 'A critical appraisal of propensity-score matching in the medical literature between 1996 and 2003' by Peter Austin, *Statistics in Medicine*. *Stat Med*, 27(12), 2055-2061; discussion 2066-2059. doi: 10.1002/sim.3245
48. Hilleman, D. E., Dewan, N., Malesker, M., Friedman, M. (2000). Pharmacoeconomic evaluation of COPD. *Chest*, 118(5), 1278-1285.

49. Hogan, J. W., Roy, J., Korkontzelou, C. (2004). Handling drop-out in longitudinal studies. *Stat Med*, 23(9), 1455-1497. doi: 10.1002/sim.1728
50. Hunninghake, G. M., Cho, M. H., Tesfaigzi, Y., Soto-Quiros, M. E., Avila, L., Lasky-Su, J., Stidley, C., Melen, E., Soderhall, C., Hallberg, J., Kull, I., Kere, J., Svartengren, M., Pershagen, G., Wickman, M., Lange, C., Demeo, D. L., Hersh, C. P., Klanderman, B. J., Raby, B. A., Sparrow, D., Shapiro, S. D., Silverman, E. K., Litonjua, A. A., Weiss, S. T., Celedon, J. C. (2009). MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*, 361(27), 2599-2608. doi: 10.1056/NEJMoa0904006
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013), Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung. https://www.iqwig.de/download/V12-01_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf, Stand: 08.01.2015
52. Ito, K., Ito, M., Elliott, W. M., Cosio, B., Caramori, G., Kon, O. M., Barczyk, A., Hayashi, S., Adcock, I. M., Hogg, J. C., Barnes, P. J. (2005). Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 352(19), 1967-1976. doi: 10.1056/NEJMoa041892
53. Jones, P. W., Willits, L. R., Burge, P. S., Calverley, P. M., Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. (2003). Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J*, 21(1), 68-73.
54. Joos, S., Rosemann, T., Heiderhoff, M., Wensing, M., Ludt, S., Gensichen, J., Kaufmann-Kolle, P., Szecsenyi, J. (2005). ELSID-Diabetes study-evaluation of a large scale implementation of disease management programmes for patients with type 2 diabetes. Rationale, design and conduct--a study protocol. *BMC Public Health*, 5, 99. doi: 10.1186/1471-2458-5-99
55. Kaplan, E. L., Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282), 457-481. doi: 10.2307/2281868

56. Kauppi, P., Kupiainen, H., Lindqvist, A., Tammilehto, L., Kilpelainen, M., Kinnula, V. L., Haahtela, T., Laitinen, T. (2011). Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma*, 48(3), 279-285. doi: 10.3109/02770903.2011.555576
57. Kelly Freeman, M. L. (2012). Clinical Considerations for Roflumilast: A New Treatment for COPD. *Consult Pharm*, 27(3), 189-193. doi: 10.4141/TCP.n.2012.189
58. Kruis, A. L., Smidt, N., Assendelft, W. J., Gussekloo, J., Boland, M. R., Rutten-van Molken, M., Chavannes, N. H. (2013). Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD009437. doi: 10.1002/14651858.CD009437.pub2
59. Langhammer, A., Forsmo, S., Syversen, U. (2009). Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 4, 365-380.
60. Lawlor, D. A., Ebrahim, S., Davey Smith, G. (2005). Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*, 60(10), 851-858. doi: 10.1136/thx.2005.042408
61. Lemmens, K. M., Nieboer, A. P., Huijsman, R. (2009). A systematic review of integrated use of disease-management interventions in asthma and COPD. *Respir Med*, 103(5), 670-691. doi: 10.1016/j.rmed.2008.11.017
62. Levine, J. H., Michael, J. R., Guarneri, T. (1985). Multifocal atrial tachycardia: a toxic effect of theophylline. *Lancet*, 1(8419), 12-14.
63. Linder, R., Ahrens, S., Koppel, D., Heilmann, T., Verheyen, F. (2011). The benefit and efficiency of the disease management program for type 2 diabetes. *Dtsch Arztebl Int*, 108(10), 155-162. doi: 10.3238/arztebl.2011.0155
64. Mannino, D. M., Gagnon, R. C., Petty, T. L., Lydick, E. (2000). Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 160(11), 1683-1689.

65. Mathers, C. D., Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 3(11), e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
66. Mehring, M., Donnachie, E., Mutschler, R., Hofmann, F., Keller, M., Schneider, A. (2013). Disease management programs for patients with asthma in Germany: a longitudinal population-based study. *Respir Care*, 58(7), 1170-1177. doi: 10.4187/respcare.01968
67. Miravittles, M., Murio, C., Guerrero, T., Gisbert, R. (2003). Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*, 123(3), 784-791.
68. Niewoehner, D. E., Lokhnygina, Y., Rice, K., Kuschner, W. G., Sharafkhaneh, A., Sarosi, G. A., Krumpe, P., Pieper, K., Kesten, S. (2007). Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest*, 131(1), 20-28. doi: 10.1378/chest.06-1316
69. Nowak, D., Dietrich, E. S., Oberender, P., Uberla, K., Reitberger, U., Schlegel, C., Albers, F., Ruckdaschel, S., Welsch, R. (2004). Krankheitskosten von COPD in Deutschland. *Pneumologie*, 58(12), 837-844. doi: 10.1055/s-2004-830143
70. O'Hara, P., Grill, J., Rigdon, M. A., Connett, J. E., Lauger, G. A., Johnston, J. J. (1993). Design and results of the initial intervention program for the Lung Health Study. The Lung Health Study Research Group. *Prev Med*, 22(3), 304-315.
71. Ofman, J. J., Badamgarav, E., Henning, J. M., Knight, K., Gano, A. D., Jr., Levan, R. K., Gur-Arie, S., Richards, M. S., Hasselblad, V., Weingarten, S. R. (2004). Does disease management improve clinical and economic outcomes in patients with chronic diseases? A systematic review. *Am J Med*, 117(3), 182-192.
72. Petty, T. L. (2006). The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 1(1), 3-14.
73. Puhan, M. A., Bachmann, L. M., Kleijnen, J., Ter Riet, G., Kessels, A. G. (2009). Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med*, 7, 2. doi: 10.1186/1741-7015-7-2

74. Quanjer, P. H., Tammeling, G. J., Cotes, J. E., Pedersen, O. F., Peslin, R., Yernault, J. C. (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*, 16, 5-40.
75. R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. <http://www.r-project.org>, Stand: 08.01.2015
76. Rabe, K. F. (2011). Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol*, 163(1), 53-67. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01218.x
77. Rabe, K. F., Fabbri, L. M., Vogelmeier, C., Kogler, H., Schmidt, H., Beeh, K. M., Glaab, T. (2013). Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial. *Chest*, 143(3), 711-719. doi: 10.1378/chest.12-1277
78. Ram, F. S., Jardin, J. R., Atallah, A., Castro, A. A., Mazzini, R., Goldstein, R., Lacasse, Y., Cendon, S. (2005). Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med*, 99(2), 135-144.
79. Randerath, W., Bösch, D., Herold, G. Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit (COPD) und Chronische Bronchitis. In: "Innere Medizin", G. Herold (Hrsg.), Herold, Gerd, Köln, 2014, 4. Auflage, 347-353.
80. Rasche, K. COPD (chronisch-obstruktive Bronchitis, Lungenemphysem). In: "Internistische Therapie 2014/2015 ", T. R. Weihrauch (Hrsg.), Urban & Fischer Verlag, München, 2014, 20.Auflage, 531 – 538.
81. Rice, K. L., Dewan, N., Bloomfield, H. E., Grill, J., Schult, T. M., Nelson, D. B., Kumari, S., Thomas, M., Geist, L. J., Beaner, C., Caldwell, M., Niewoehner, D. E. (2010). Disease management program for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 182(7), 890-896. doi: 10.1164/rccm.200910-1579OC

82. Ries, A. L., Kaplan, R. M., Limberg, T. M., Prewitt, L. M. (1995). Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 122(11), 823-832.
83. Robins, J., Rotnitzky, A., Zhao, L. (1995). Analysis of semiparametric regression models for repeated outcomes in the presence of missing data. *Journal of the American Statistical Association*, 90(429), 106-121.
84. Rodriguez-Roisin, R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*, 117(5 Suppl 2), 398S-401S.
85. Rosenbaum, P. R., Rubin, D. B. (1983). The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika*, Vol. 70(No. 1), 41-55.
86. Rossi, A., Kristufek, P., Levine, B. E., Thomson, M. H., Till, D., Kottakis, J., Della Cioppa, G. (2002). Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest*, 121(4), 1058-1069.
87. Salter, H. (1859). On some points in the treatment and clinical history of asthma. *Edinburgh Medical Journal*, 4, 1109-1115.
88. Scanlon, P. D., Connett, J. E., Waller, L. A., Altose, M. D., Bailey, W. C., Buist, A. S., Tashkin, D. P., Lung Health Study Research Group (2000). Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 161(2 Pt 1), 381-390.
89. Schafer, I., Kuver, C., Gedrose, B., von Leitner, E. C., Treszl, A., Wegscheider, K., van den Bussche, H., Kaduszkiewicz, H. (2010). Selection effects may account for better outcomes of the German Disease Management Program for type 2 diabetes. *BMC Health Serv Res*, 10, 351. doi: 10.1186/1472-6963-10-351

90. Schneider, A., Gantner, L., Maag, I., Borst, M. M., Wensing, M., Szecsenyi, J.(2005). Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. *BMC Health Serv Res*, 5(1), 11. doi: 10.1186/1472-6963-5-11
91. Schneider, A., Tilemann, L., Kaufmann-Kolle, P. "Asthma/ COPD Qualitätsindikatoren für die Behandlung von Asthma- und COPD-Patienten", KomPart Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Berlin, 2009, Band C1.
92. Schultze-Werninghaus, G., Meier-Sydow, J. (1982). The clinical and pharmacological history of theophylline: first report on the bronchospasmolytic action in man by S. R. Hirsch in Frankfurt (Main) 1922. *Clin Allergy*, 12(2), 211-215.
93. Schunk, M., Stark, R., Reitmeir, P., Rathmann, W., Meisinger, C., Holle, R. (2011). Verbesserungen in der Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes? Gepoolte Analyse dreier bevölkerungsbasierter Studien (KORA) in der Region Augsburg zwischen 1999 und 2008.. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 54(11), 1187-1196. doi: 10.1007/s00103-011-1364-4
94. Sekhon, J. S. (2011), Multivariate and Propensity Score Matching Software with Automated Balance Optimization: The Matching Package for R. *Journal of Statistical Software*. <http://www.jstatsoft.org/v42/i07/>, Stand: 01.01.2015
95. Seneff, M. G., Wagner, D. P., Wagner, R. P., Zimmerman, J. E., Knaus, W. A. (1995). Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*, 274(23), 1852-1857.
96. Soriano, J. B., Davis, K. J., Coleman, B., Visick, G., Mannino, D., Pride, N. B. (2003). The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest*, 124(2), 474-481.
97. Statistisches Bundesamt (2014). Die 10 häufigsten Todesursachen insgesamt. Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2013. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabelle/SterbefaelleInsgesamt.html>, Stand: 08.01.2015

98. Steuten, L., Vrijhoef, B., Van Merode, F., Wesseling, G. J., Spreeuwenberg, C. (2006). Evaluation of a regional disease management programme for patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Qual Health Care*, 18(6), 429-436. doi: 10.1093/intqhc/mzl052
99. Stockley, R. A., O'Brien, C., Pye, A., Hill, S. L. (2000). Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*, 117(6), 1638-1645.
100. Stoller, J. K., Aboussouan, L. S. (2005). Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 365(9478), 2225-2236. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66781-5
101. Sullivan, S. D., Ramsey, S. D., Lee, T. A. (2000). The economic burden of COPD. *Chest*, 117(2 Suppl), 5S-9S.
102. Szecsenyi, J., Miksch, A., Ose, D., Heiderhoff, M. (2011), ELSID-Abschlussbericht. <http://www.aok-gesundheitspartner.de/bund/dmp/evaluation/elsid/index.html>, Stand: 01.10.2014
103. Tashkin, D. P., Celli, B., Decramer, M., Liu, D., Burkhart, D., Cassino, C., Kesten, S. (2008a). Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*, 31(4), 742-750. doi: 10.1183/09031936.00129607
104. Tashkin, D. P., Celli, B., Senn, S., Burkhart, D., Kesten, S., Menjoge, S., Decramer, M. (2008b). A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 359(15), 1543-1554. doi: 10.1056/NEJMoa0805800
105. Taylor, S. J., Candy, B., Bryar, R. M., Ramsay, J., Vrijhoef, H. J., Esmond, G., Wedzicha, J. A., Griffiths, C. J. (2005). Effectiveness of innovations in nurse led chronic disease management for patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review of evidence. *BMJ*, 331(7515), 485. doi: 10.1136/bmj.38512.664167.8F
106. Thernau, T. M. (2013). A Package for Survival Analysis in S. R package version 2.37-7. <http://www.cran.r-project.org/>, Stand: 01.01.2015

107. Vogelmeier, C., Kardos, P., Harari, S., Gans, S. J., Stenglein, S., Thirlwell, J. (2008). Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir Med*, 102(11), 1511-1520. doi: 10.1016/j.rmed.2008.07.020
108. Weltgesundheitsorganisation (2014). The top 10 causes of death, Factsheet N°310. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>, Stand: 01.01.2015
109. Weltgesundheitsorganisation (2003). ICPC-2. <http://www.who.int/classifications/icd/adaptations/icpc2/en/>, Stand: 01.01.2015
110. Wilson, D. H., Wakefield, M. A., Steven, I. D., Rohrsheim, R. A., Esterman, A. J., Graham, N. M. (1990). "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. *Med J Aust*, 152(10), 518-521.
111. Worth, H., Dhein, Y. (2004). Does patient education modify behaviour in the management of COPD? *Patient Educ Couns*, 52(3), 267-270. doi: 10.1016/S0738-3991(03)00101-0
112. Worth, H., Meyer, A., Folgering, H., Kirsten, D., Lecheler, J., Magnussen, H., Pleyer, K., Schmidt, S., Schmitz, M., Taube, K., Wettengel, R. (2000). Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zum Sport und körperlichem Training bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Pneumologie*, 54(2), 61-67. doi: 10.1055/s-2000-9066
113. Zhou, Y., Hu, G., Wang, D., Wang, S., Wang, Y., Liu, Z., Hu, J., Shi, Z., Peng, G., Liu, S., Lu, J., Zheng, J., Wang, J., Zhong, N., Ran, P. (2010). Community based integrated intervention for prevention and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Guangdong, China: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, 341, c6387. doi: 10.1136/bmj.c6387
114. Zhou, Y., Wang, X., Zeng, X., Qiu, R., Xie, J., Liu, S., Zheng, J., Zhong, N., Ran, P. (2006). Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology*, 11(5), 603-610. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00897.x

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnose Asthma/COPD.....	4
Tabelle 2: Einteilung nach Schweregrad der Atemflussbehinderung.....	5
Tabelle 3: Klassifikation der COPD-Patienten nach Risikogruppen.....	5
Tabelle 4: Medikamentöse Therapie der COPD nach Risikogruppen.....	12
Tabelle 5: Überblick über die untersuchten Indikatoren in der DMP-Evaluation.....	30
Tabelle 6: Gesamtpopulation im DMP COPD: Teilnehmerzahl, Alters-, und Geschlechterverteilung zwischen 2007 und 2012.....	39
Tabelle 7: Entwicklung von Raucheranteil, mittlerer FEV ₁ in % des Soll und dem Anteil geschulter Patienten im Gesamtkollektiv.....	40
Tabelle 8: Entwicklung der medikamentösen Behandlung im Gesamtkollektiv.....	41
Tabelle 9: Entwicklung der Anteile an Patienten mit Hospitalisierungen und Exazerbationen im Gesamtkollektiv.....	42
Tabelle 10: Patientenzahlen im DMP COPD von 2007 bis 2012 von Gesamtpopulation und Kohorte.....	44
Tabelle 11: Entwicklung des Raucheranteils, der mittleren FEV ₁ in % des Soll und des Anteils an geschulten Patienten in der Kohorte.....	45
Tabelle 12: Entwicklung der medikamentösen Behandlung in der Kohorte.....	47
Tabelle 13: Entwicklung der Anteile an Patienten mit Hospitalisierungen und Exazerbationen in der Kohorte.....	48
Tabelle 14: Entwicklung der einzelnen Indikatoren in der Kohorte.....	52
Tabelle 15: Mittlere FEV ₁ in % des Soll und Anteile an Patienten mit Hospitalisierungen, Exazerbationen, Schulungen und Raucherstatus vor und nach Berücksichtigung der Drop-outs (IPW-Modell)	53
Tabelle 16: Entwicklung der medikamentösen Behandlung vor und nach Berücksichtigung der Drop-outs (IPW- Modell)	53
Tabelle 17: Patientenmerkmale vor und nach Matching.....	55
Tabelle 18: Dauer und Vollständigkeit der Beobachtungsphase in der Theophyllinstudie.....	57
Tabelle 19: Absolute Patientenzahlen für Exazerbationen.....	59
Tabelle 20: Absolute Patientenzahlen für Hospitalisierungen.....	60

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD.....	10
Abbildung 2: Patientenauswahl in der Theophyllinstudie.....	35
Abbildung 3: Endgültige Auswahl der Studiengruppe in der Theophyllinstudie.....	36
Abbildung 4: Zeitachse der Theophyllinstudie.....	38
Abbildung 5: Entwicklung des Raucheranteils, der mittleren FEV ₁ in % des Solls und des Anteils an geschulten Patienten in der Kohorte.....	45
Abbildung 6: Entwicklung der medikamentösen Behandlung in der Kohorte.....	46
Abbildung 7: Entwicklung der Anteile an Patienten mit Hospitalisierungen und Exazerbationen in der Kohorte.....	48
Abbildung 8: Entwicklung der verschiedenen Merkmale der Drop-outs im Vergleich zu den vollständig beobachteten Patienten.....	50
Abbildung 9: Entwicklung der verschiedenen Merkmale mit Extrapolation der Drop-outs mittels IPW-Modell und ohne Extrapolation der Drop-outs.....	51
Abbildung 10: Patientenmerkmale vor und nach Matching.....	54
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Exazerbationen.....	58
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Hospitalisierungen.....	60

6.4 DMP-Dokumentationsbögen

ursprünglicher DMP-Dokumentationsbogen – Erstdokumentation

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td style="height: 20px;">Krankenkasse bzw. Kostenträger</td></tr> <tr><td style="height: 20px;">Name, Vorname des Versicherten</td></tr> <tr><td style="text-align: right; height: 20px;">geb. am</td></tr> <tr><td style="height: 20px;">Kassen-Nr. Versicherten-Nr. Status</td></tr> <tr><td style="height: 20px;">Vertragsarzt-Nr. VK gültig bis Datum</td></tr> </table>	Krankenkasse bzw. Kostenträger	Name, Vorname des Versicherten	geb. am	Kassen-Nr. Versicherten-Nr. Status	Vertragsarzt-Nr. VK gültig bis Datum	<div style="text-align: center;"> <h3 style="margin: 0;">Erst-Dokumentation COPD</h3> <p style="margin: 0;">DMP-Fallnummer <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> Krankenhaus-IK </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> Arztstempel (bitte auch auf Blatt 2 und 3) </div>
Krankenkasse bzw. Kostenträger						
Name, Vorname des Versicherten						
geb. am						
Kassen-Nr. Versicherten-Nr. Status						
Vertragsarzt-Nr. VK gültig bis Datum						

Blatt 1
Original für die
Datenannahmestelle

Die dunkel hinterlegten Angaben werden der Krankenkasse übermittelt.

Einschreibung *Für die Einschreibung muss eine COPD-typische Anamnese und eine Reduktion der FEV₁ unter 80 % des Sollwerts vorliegen und mindestens eines der drei folgenden Kriterien vorliegen. Für die Einschreibung berücksichtigte Befunde dürfen nicht älter als 12 Monate sein.*

Nachweis der Obstruktion und Reversibilitätstest mit Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika FEV₁/VC ≤ 70 % und Zunahme der FEV₁ < 15 % und/oder < 200 ml

Nachweis der Obstruktion und Reversibilitätstest mit Glukokortikosteroiden (oral 14 Tage, inhalativ 28 Tage) in einer stabilen Krankheitsphase FEV₁/VC ≤ 70 % und Zunahme der FEV₁ < 15 % und/oder < 200 ml

Falls FEV₁/VC > 70 % und radiologischer Ausschluss anderer Erkrankungen
Diagnose gesichert durch: Atemwegswiderstandserhöhung Lungenüberblähung Gasaustauschstörung

Anamnese

Diagnose bekannt seit

Andere Luftnot verursachende Begleiterkrankungen

<input checked="" type="checkbox"/> keine	<input checked="" type="checkbox"/> Asthma bronchiale	Raucher/in <input checked="" type="checkbox"/> ja <input checked="" type="checkbox"/> nein
<input checked="" type="checkbox"/> andere Lungenerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/> kardiale Erkrankung	

Aktuelle Befunde

Körpergröße m Körpergewicht kg Aktueller FEV₁-Wert Liter

Relevante Ereignisse

Stationäre notfallmäßige Behandlung der COPD in den letzten 12 Monaten Anzahl

Nicht-stationäre notfallmäßige Behandlung der COPD in den letzten 12 Monaten Anzahl

Aktuelle Medikation

Aktuelle COPD-spezifische Regelmedikation	<input checked="" type="checkbox"/> ja	<input checked="" type="checkbox"/> nein
Kurzwirksame Anticholinergika und/oder Beta-2-Sympathomimetika	<input checked="" type="checkbox"/> bei Bedarf	<input checked="" type="checkbox"/> Dauermedikation <input checked="" type="checkbox"/> keine
Langwirksame Anticholinergika	<input checked="" type="checkbox"/> bei Bedarf	<input checked="" type="checkbox"/> Dauermedikation <input checked="" type="checkbox"/> keine
Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika	<input checked="" type="checkbox"/> bei Bedarf	<input checked="" type="checkbox"/> Dauermedikation <input checked="" type="checkbox"/> keine
Theophyllin	<input checked="" type="checkbox"/> bei Bedarf	<input checked="" type="checkbox"/> Dauermedikation <input checked="" type="checkbox"/> keine
Systemische Glukokortikosteroide	<input checked="" type="checkbox"/> bei Bedarf	<input checked="" type="checkbox"/> Dauermedikation <input checked="" type="checkbox"/> keine
Inhalative Glukokortikosteroide	<input checked="" type="checkbox"/> bei Bedarf	<input checked="" type="checkbox"/> Dauermedikation <input checked="" type="checkbox"/> keine

Sonstige Behandlung

keine Langzeitsauerstofftherapie häusliche Beatmung operative Verfahren

Schulungen

COPD-Schulung bereits vor Einschreibung in das strukturierte Behandlungsprogramm wahrgenommen ja nein

COPD-Schulung empfohlen (bei aktueller Dokumentation) ja nein

Inhalationstechnik überprüft ja nein

Behandlungsplanung und vereinbarte Ziele

Empfehlung zum Tabakverzicht ja nein

Empfehlung zum körperlichen Training ja nein

COPD-spezifische Über- bzw. Einweisung veranlasst ja nein

Datum der geplanten nächsten Dokumentationserstellung

(optionales Feld)

Dokumentationsintervall quartalsweise
 jedes zweite Quartal

Datum

Unterschrift des Arztes

überarbeiteter DMP-Dokumentationsbogen ab Juli 2008 – allgemeiner Teil

Indikationsübergreifende Dokumentation (ausgenommen Brustkrebs)		
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Ausprägung
Administrative Daten		
1	DMP-Fallnummer	Nummer
2	Name der/des Versicherten	Familienname, Vorname
3	Geburtsdatum der/des Versicherten	TT.MM.JJJJ
4	Kostenträger	Name der Krankenkasse
5	Krankenkassen-Nummer	7-stellige Nummer
6	Versicherten-Nummer	Nummer (bis zu 12 Stellen, alphanumerisch)
7a	Vertragsarzt-Nummer	9-stellige Nummer
7b	Betriebsstätten-Nummer	9-stellige Nummer
8	Krankenhaus-Institutionskennzeichen	IK-Nummer
9	Datum	TT.MM.JJJJ
10	Einschreibung wegen	KHK/Diabetes mellitus Typ 1/Diabetes mellitus Typ 2/Asthma bronchiale/COPD
11	Modul-Teilnahme ¹⁾	Chronische Herzinsuffizienz ²⁾ : Ja/Nein
12	Geschlecht	Männlich/Weiblich
Allgemeine Anamnese- und Befunddaten		
13	Körpergröße	m
14	Körpergewicht	kg
15	Blutdruck ³⁾	mm Hg
16	Raucher	Ja/Nein
17	Begleiterkrankungen	Arterielle Hypertonie/Fettstoffwechselstörung/ Diabetes mellitus/KHK/AVK/Schlaganfall/ Chronische Herzinsuffizienz/Asthma bronchiale/ COPD/Keine der genannten Erkrankungen
18	Serum-Kreatinin ⁴⁾	mg/dl/μmol/l/Nicht bestimmt
Behandlungsplanung		
19	Vom Patienten gewünschte Informationsangebote	Tabakverzicht/Ernährungsberatung/ Körperliches Training
20	Dokumentationsintervall	Quartalsweise/Jedes zweite Quartal
21	Nächste Dokumentationserstellung geplant am (optionales Feld)	TT.MM.JJJJ

¹⁾ Nur bei DMP KHK auszufüllen.

²⁾ Systolische Herzinsuffizienz mit LVEF < 40 %.

³⁾ Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, die wegen Asthma bronchiale eingeschrieben sind, nur optional auszufüllen.

⁴⁾ Bei KHK, Asthma bronchiale und COPD nur optional auszufüllen."

überarbeiteter DMP-Dokumentationsbogen ab Juli 2008 – COPD-spezifischer Teil

Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) – Dokumentation		
Lfd. Nr.	Dokumentationsparameter	Ausprägung
Anamnese- und Befunddaten		
1	Aktueller FEV1-Wert (alle 6 bis 12 Monate)	X,XX Liter/Nicht durchgeführt
Relevante Ereignisse		
2	Häufigkeit von Exazerbationen ¹⁾ seit der letzten Dokumentation ²⁾	Anzahl
3	Stationäre notfallmäßige Behandlung wegen COPD seit der letzten Dokumentation ²⁾	Anzahl
Medikamente		
4	Kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika	Bei Bedarf/Dauemedikation/Keine/Kontraindikation
5	Lang wirksame Beta-2-Sympathomimetika	Bei Bedarf/Dauemedikation/Keine/Kontraindikation
6	Lang wirksame Anticholinergika	Bei Bedarf/Dauemedikation/Keine/Kontraindikation
7	Inhalationstechnik überprüft	Ja/Nein
8	Sonstige diagnosespezifische Medikation	Nein/Theophyllin/Inhalative Glukokortikosteroide/Systemische Glukokortikosteroide/Andere
Schulung		
9	COPD-Schulung empfohlen (bei aktueller Dokumentation)	Ja/Nein
10	Empfohlene Schulung wahrgenommen	Ja/Nein/War aktuell nicht möglich/Bei letzter Dokumentation keine Schulung empfohlen
Behandlungsplanung		
11	COPD-bezogene Über- bzw. Einweisung veranlasst	Ja/Nein

¹⁾ Hinweis für die Ausfüllanleitung: „Exazerbation“ (z. B. „akute Verschlechterung der Symptomatik, die eine Veränderung der Medikation erfordert“) in der Ausfüllanleitung definieren.

²⁾ Hinweis für die Ausfüllanleitung: Die Angaben sind erst bei der zweiten und allen folgenden Dokumentationen zu machen.“

6.5 Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Antonius Schneider für das Überlassen dieses spannenden Dissertationsthemas und die ausgezeichnete Betreuung. Seine ermutigende Art und seine Denkanstöße haben entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso gilt mein Dank allen anderen Mitarbeitern des Instituts für Allgemeinmedizin der TUM, besonders Herrn Dr. Michael Mehring für seine fachliche Unterstützung.

Durch die fruchtbare Kooperation des Instituts für Allgemeinmedizin mit der KVB war es möglich, die wertvollen Daten der KVB für die vorliegende Arbeit zu verwenden. Hier gilt mein Dank Herrn Dr. Manfred Keller und Herrn Dr. Frank Hofmann, die mich sehr unkompliziert in ihr Team bei der KVB aufgenommen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Ewan Donnachie. Durch seine statistische Expertise und seine kreativen Ansätze bei der Umsetzung medizinischer Fragestellungen war die Konzeption und Durchführung der Studien der vorliegenden Arbeit überhaupt möglich. Die kollegiale Zusammenarbeit mit ihm hat mir viel Freude bereitet.

Meiner Familie und meinen Freunden bin ich für ihre Hilfe und ihre Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit sehr dankbar.

6.6 Wissenschaftlich Beiträge

Fexer, J., Donnachie, E., Schneider, A., Wagenpfeil, S., Keller, M., Hofmann, F., Mehring, M. (2014). The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients: audit data from the Bavarian disease management program. *Dtsch Arztebl Int*, 111(17), 293-300. doi: 10.3238/arztebl.2014.0293

Mehring, M., Donnachie, E., **Fexer, J.**, Hofmann, F., Schneider, A. (2014). Disease Management Programs for Patients With COPD in Germany: A Longitudinal Evaluation of Routinely Collected Patient Records. *Respir Care*, 59(7), 1123-1132. doi: 10.4187/respcare.02748