

TECHNSCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Allgemeinmedizin

Klinikum rechts der Isar

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

**Monitoring von Patienten mit Asthma bronchiale in der
Primärversorgung**

Julia Schöffner

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.Univ.- Prof. Dr. A. Schneider

2. apl. Prof. Dr. H. Hautmann

Die Dissertation wurde am 20.03.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2014 angenommen.

1	EINLEITUNG	5
1.1	Pathogenese und Symptome von Asthma bronchiale	5
1.2	Diagnostik in der Hausarztpraxis	7
1.2.1	Anamnese	7
1.2.2	Spirometrie	7
1.3	Therapie	8
1.3.1	Medikation	8
1.3.2	Selbstmanagement	12
1.4	Exazerbationen und Asthmakontrolle	16
1.4.1	Definition von Exazerbationen	16
1.4.2	Schweregrad und Asthmakontrolle	17
1.5	Fragestellung und Hypothesen	18
2	MATERIAL UND METHODEN	19
2.1	Studiendesign	19
2.2	Auswahl der Studienteilnehmer	19
2.2.1	Einschlusskriterien	19
2.2.2	Ausschlusskriterien	20
2.3	Ethische und rechtliche Aspekte	20
2.3.1	Ethische Grundlagen	20
2.3.2	Rechtliche Grundlagen	20
2.4	Hardware und Software	21
2.4.1	Das Peak-Flow-Meter "Vitalograph [®] asma-1-Monitor [™] "	21
2.4.2	Das Asthmatagebuch	21
2.4.3	Software	22
2.5	Strategie zur Identifikation der Asthmakontrolle	22
2.5.1	Berechnung und Interpretation des ACQ-Scores	22
2.5.2	Interpretation des symptombezogenen ACQ-Scores	25
2.6	Ablauf der Studie	25
2.6.1	Schulung der Praxen	25
2.6.2	Verlauf und Einholung der Tagebücher	25
2.7	Statistische Methoden	26
2.7.1	Korrelationskoeffizient	26

2.7.2	Nonparametrische Tests	26
2.7.3	Chi-Quadrat-Test	26
2.7.4	Kruskal-Wallis-Test	26
2.7.5	ROC-Analyse und Youden-Index	27
2.7.6	Vierfeldertafel	27
2.7.7	GEE-Analyse	28
2.7.8	Umgang mit fehlenden Werten	28
3	ERGEBNISSE	29
3.1	Rücklauf der Tagebücher	29
3.2	Stichprobenbeschreibung	29
3.2.1	Studienteilnehmer	29
3.2.2	Fehlende Werte	30
3.2.3	Analysestrategie	32
3.3	ACQ-Score zur Beschreibung des Krankheitsverlaufs	33
3.3.1	Verlauf des ACQ innerhalb der Beobachtungszeit	33
3.3.2	Vergleich von ACQ- FEV1 und ACQ- PEF	35
3.3.3	ACQ-6	36
3.3.4	Medikation und Verlauf des ACQ in Abhängigkeit von der Medikation	37
3.4	Exazerbationen und Asthmakontrolle	41
3.4.1	Häufigkeit von Exazerbationen in den Wochen 2 bis 12	41
3.4.2	Verhalten der Patienten vor Exazerbation	42
3.4.3	Verhalten der Patienten während der Exazerbation	43
3.5	Prädiktiver Wert von FEV1 und PEF bezüglich Exazerbation	45
4	DISKUSSION	49
4.1	Diskussion der Methoden	49
4.1.1	Zusammenarbeit mit den Praxen	49
4.1.2	Peak-Flow-Meter	50
4.1.3	Datenerhebung	50
4.1.4	Medikamentenerfassung	51
4.1.5	Rücklauf der Tagebücher	52
4.2	Diskussion der Ergebnisse	52
4.2.1	Charakteristika der Studienpopulation	52
4.2.2	Vergleich der Selbstmessung mit ACQ-6, ACQ-PEF und ACQ-FEV1 zum Monitoring des Krankheitsverlaufs	54
4.2.3	Bedeutung der Medikation für den Krankheitsverlauf	56
4.2.4	Selbstmedikation, Exazerbation und Asthmakontrolle	58
4.2.5	Prädiktiver Wert von FEV1- und PEF-Wert für Exazerbationen in der Folgewoche	61

5	ZUSAMMENFASSUNG	63
6	DANKSAGUNG	65
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	66
8	ANHANG	67
9	LITERATURVERZEICHNIS	69
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	75
11	TABELLENVERZEICHNIS	76

1 Einleitung

„Asthma ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die bei circa 10% der kindlichen und 5% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland vorkommt“[14]. Bei Kindern ist es die häufigste chronische Erkrankung von allen [12]. Ein Lichtblick ist die Tatsache, dass die Prävalenz von Asthma unter anderem in Deutschland nicht weiter anzusteigen scheint, wie es noch in den 1990er Jahren der Fall war. Ob der Grund dafür ein erreichtes natürliches Plateau des Anstieges ist oder aber die verbesserten Therapiestrategien, ist unklar [83]. Aber nicht nur was den fehlenden Anstieg der Prävalenz betrifft, kann man optimistisch sein. Auch sinkt die Mortalität in allen Altersgruppen, was am Gebrauch von inhalativen Corticosteroiden oder dem zunehmenden Stellenwert von Patientenschulungen liegen könnte. So haben Asthmatiker heutzutage – bei guter medikamentöser Einstellung – eine vergleichbare Lebenserwartung wie Nichtasthmatiker [12; 76]. Was die Lebensqualität von Asthmatikern betrifft, muss jedoch noch viel getan werden. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass bis zu 59% der Patienten nur einen geringen Grad an Asthmakontrolle (siehe 1.4.2) haben, was viele Konsequenzen für den Asthmatiker, wie nächtliche Symptome oder Einschränkungen in Alltagsaktivitäten, mit sich bringt [17; 56].

1.1 Pathogenese und Symptome von Asthma bronchiale

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege mit verschiedensten Risiko- und Auslösefaktoren. Man unterscheidet zwischen allergischem, das bei Kindern, aber auch Erwachsenen die häufigste Asthmaursache ist, und nicht-allergischem/intrinsischem Asthma, wobei Mischformen nicht selten sind.

Im Vordergrund steht meist die Entzündung, bei der Mastzellen, Eosinophile und T-Lymphozyten eine große Rolle spielen. Diese Entzündung findet sich bei allergischem sowie nichtallergischem Asthma [6] und auch bei der aspirininduzierten Form, wobei sich beim nichtallergischen Asthma keine IgE-Antikörper gegen Umweltantigene nachweisen lassen, sondern der Trigger für die Entzündung in Infektionen der Atemwege zu begründen ist.

Die akute Entzündungsreaktion wird hervorgerufen durch Faktoren wie Allergenexposition, Viren oder Pollenflug.

Bei allergischem Asthma bewirken die Allergene via IgE eine Mastzellaktivierung und eine Ausschüttung von Histaminen und Eikosanoiden (wie Prostaglandinen oder Leukotrienen), welche eine Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur, Mukussekretion und den Entzündungsprozess induzieren. Diese Vorgänge bewirken beim Patienten die reversiblen

Symptome Dyspnoe, pfeifendes Atemgeräusch (im Englischen als „wheezing“ bezeichnet), Brustenge und/oder Husten, welche meist nicht länger als einen Tag bestehen [14; 11]. Wie schon erwähnt, ist der Entzündungsprozess beim nicht-allergischen Asthma ähnlich. Jedoch findet keine allergische Diathese statt, sondern er wird durch Infektionen der Atemwege getriggert, oft in Verbindung mit einer Rhinopathie [46]. Bei der intrinsischen Form scheinen mikrobielle Superantigene von Bedeutung zu sein, welche die bronchialen Epithelzellen kolonisieren und die Entzündung noch verstärken [6]. Genau aufgeklärt ist die Pathophysiologie des rein intrinsischen Asthmas noch nicht.

Bei der asthmatischen Spätreaktion scheint die bronchiale Eosinophilie ein bedeutender Faktor zu sein. Diese kommt unter anderem durch abnehmende Apoptose in der Bronchialschleimhaut zustande, wobei in gesundem Epithel die Apoptose der Entzündungszellen die Entzündung eindämmen könnte; andererseits reduziert eine Eosinophilie das Maß an Apoptose. Es kommt also zu einer chronischen Selbsterhaltung von Entzündungszellen.

Die erhöhte Anzahl der Eosinophilen beim Asthma ist unter anderem Auslöser für die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren und Zytokinen, welche Endothelschäden, bronchiale Hyperreagibilität und Hypersekretion von Mukus verursachen. Außerdem initiieren diese Zellen zusammen mit den Wachstumsfaktoren das sogenannte Remodeling [11; 4].

Unter Remodeling versteht man die zunehmenden strukturellen und irreversiblen Veränderungen der Bronchialschleimhaut des Asthmaticus. Die Ursachen dafür sind vielfältig: Zytokine und Wachstumsfaktoren aus der Bronchialschleimhaut verursachen übermäßiges Wachstum der glatten Muskulatur der Bronchien, Schäden der Epithelschicht, Gefäßveränderungen und subepitheliale Fibrose. Diese Veränderungen führen zu einem abnehmenden Kaliber der Bronchien, also zur Obstruktion, und so zu zunehmender Einschränkung des Atemflusses und abnehmender Lungenfunktion mit sinkender Einsekundenkapazität (Englisch „forced expiratory volume in one second“, kurz FEV1) [3]. Außerdem begünstigt das Remodeling das Verbleiben von Entzündungszellen in den Bronchien und dies wiederum Exazerbationen und bronchiale Hyperreagibilität [11]. Herauszufinden, wie die Prozesse des Remodelings beeinflusst werden können, ist demnach ein wichtiges und aktuelles Forschungsthema [55].

1.2 Diagnostik in der Hausarztpraxis

1.2.1 Anamnese

Bei einem Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale sind zuerst die typischen Symptome abzufragen. Hierzu zählen vor allem nächtliche Atemnot mit oder ohne Husten oder Brustenge, pfeifende Atemgeräusche und die Variabilität und Reversibilität der letzteren. Ein Augenmerk sollte auch auf die Auslösefaktoren gelegt werden. Sind die Symptome von der Jahreszeit oder einem bestimmten Ort abhängig? Treten sie im Zusammenhang mit Atemwegsinfekten auf? Auch die Familienanamnese und das Vorhandensein anderer atopischer Beschwerden sind wegweisend. Bei Hinweisen auf ein allergisches Asthma sollte eine Allergiediagnostik durchgeführt werden.

1.2.2 Spirometrie

Um die Diagnose zu sichern und um die Obstruktion der Bronchien und auch die Reversibilität letzterer zu zeigen, sind, außer bei Kindern unter fünf Jahren, objektive Messungen der Lungenfunktion nötig. Um auch bei mildem Asthma bronchiale sicher die Diagnose stellen zu können, kann es eventuell nötig sein, bei mehr als einem Arztbesuch eine Spirometrie beziehungsweise einen Reversibilitätstest durchzuführen [7]. In der Spirometrie, die die Anleitung und Mitarbeit des Patienten voraussetzt, wird eine Fluss-Volumen-Kurve erstellt und unter anderem der FEV1-Wert ermittelt. Liegt der Quotient aus FEV1 und Vitalkapazität (FEV1 / VK) unter 70%, liegt eine Obstruktion vor [62].

Zur Bestätigung der Diagnose und der Obstruktion wird nun ein Reversibilitätstest durchgeführt. Hier erfolgt 15 bis 30 Minuten nach Inhalation eines kurzwirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (RABA) eine erneute Spirometrie. Liegt nun eine FEV1-Zunahme von mehr als 12 Prozent beziehungsweise mindestens 200 Milliliter bezogen auf den Ausgangswert vor, spricht dies für eine reversible Obstruktion und macht zusammen mit der passenden Klinik die Diagnose Asthma bronchiale sehr wahrscheinlich [62].

Vielfach diskutiert und untersucht wurde die peak expiratory flow (PEF)-Variabilität als diagnostisches Kriterium, also die Variabilität des maximalen Stroms bei der Ausatmung. Die *Nationale Versorgungsleitlinie* (NVL) Asthma empfiehlt die PEF-Messung eher als Instrument zur selbstständigen Therapiekontrolle als zur Diagnosesicherung und verweist zur Diagnosesicherung auf den niedrigen Validitätsgrad im Gegensatz zu Spirometrie und Reversibilitätstest mit RABA [14]. Der Empfehlung der *Deutschen Atemwegsliga* oder der *Global*

Initiative for Asthma (GINA) [12; 7], die PEF-Variabilität als diagnostisches Kriterium heranzuziehen, stehen Studien gegenüber, die davon abraten beziehungsweise den Nutzen nicht zeigen konnten. So ist hier die Meinung, dass weder zum Diagnoseausschluss noch zur Bestätigung die alleinige PEF-Variabilität genügt, sondern eine Bronchoprovokation nach unauffälliger Spirometrie durchgeführt werden sollte [75; 73; 63].

1.3 Therapie

Ziele der Asthmatherapie sind unter anderem ein hoher Grad an Asthmakontrolle, Verbesserung der Lebensqualität, bestmögliche Lungenfunktion und eine verminderte asthmabedingte Letalität [14; 7].

Außerdem soll natürlich die Erwerbstätigkeit so gut wie möglich erhalten beziehungsweise gesteigert werden. Wenn immer möglich und sinnvoll werden die Medikamente inhalativ verabreicht. Dies bedeutet höhere Wirkstoffkonzentrationen in den Bronchien und weniger systemische Nebenwirkungen.

1.3.1 Medikation

1.3.1.1 Spezifikation der Medikamente

Der Angriffspunkt der Pharmakotherapie besteht in der Minderung der bronchialen Hyperreagibilität, der Bekämpfung der Atemwegsobstruktion und der asthmatischen Entzündung. Es wird hierbei zwischen Bedarfs- und Langzeitmedikation unterschieden, auch Reliever und Controller genannt.

Als Bedarfsmedikation dienen in erster Linie inhalative rasch wirkende Beta-2-Sympathomimetika wie Salbutamol oder Terbutalin. Sie werden bei akuten Exazerbationen oder vor körperlicher Belastung eingesetzt, bei der mit Bronchokonstriktion zu rechnen ist. Von täglicher Applikation von RABAs wird abgeraten [15; 66].

Zu den Langzeittherapeutika zählen an erster Stelle die inhalativen Glucocorticosteroide (ICS), welche zurzeit am effektivsten gegen die asthmatische Entzündungsreaktion wirken und von allen Langzeitmedikamenten den Grad der Asthmakontrolle am besten positiv beeinflussen. Sie reduzieren außerdem Exazerbationen und asthmabedingte Hospitalisierungen und Mortalität [15; 70]. Bei niedrig- bis mitteldosierter Applikation von ICS sind systemische Nebenwirkungen bei Erwachsenen kaum ein Problem [7]. Lokale unerwünschte Wirkungen, wie orale Candidiasis, können durch Ausspülen des Mundes nach Anwendung des Aerosols minimiert werden [14].

Das zweite wichtige Standbein der Langzeittherapie sind die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) wie Formoterol und Salmeterol. Da sie im Gegensatz zu den RABAs eine erhöhte Lipophilie aufweisen, reichern sie sich länger im Lungengewebe an, was zu einer Wirkdauer von mindestens zwölf Stunden führt; dabei bewirken sie eine Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien.

LABAs werden mit ICS kombiniert, wenn diese in mittlerer Dosierung keinen ausreichenden Grad an Asthmakontrolle bewirken können. Die alleinige Gabe von LABAs ist nach aktuellen Erkenntnissen und Leitlinien nicht empfohlen, da sie die Entzündungsreaktion nicht beeinflussen und schwere Exazerbationen auslösen können [47]. Zudem zeigte die im Jahre 2006 durchgeführte *SMART-Studie* (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) eine erhöhte asthmabezogene Letalität bei Patienten, die regelmäßig den langwirksamen Betaagonisten Salmeterol einnahmen [53]. Sie sollen daher auch nicht höher als empfohlen dosiert werden. Die Kombination von ICS und LABA führt jedoch zu einer verbesserten Lungenfunktion und zur Symptomreduktion. Zudem werden weniger RABAs benötigt [15; 53; 74].

Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) wie Montelukast, die antiinflammatorisch wirken [57], können additiv zu inhalativen Glucocorticoiden appliziert werden. Joos et al. zeigten, dass bei mildem und moderatem Asthma bronchiale dadurch ein höherer Grad an Asthmakontrolle erreicht werden kann. LTRAs weisen bei längerer Anwendung im Gegensatz zum RABA ein besseres Sicherheitsprofil auf [39]. Als Monotherapie kommen LTRAs nur in Frage, wenn der erwachsene Asthmapatient keine ICS inhalieren kann oder schwere Nebenwirkungen auftreten [14].

Ist das Asthma IgE-vermittelt, kommen als alternative Therapieoption auch humanisierte, monoklonale Anti-IgE-Antikörper wie Omalizumab in Frage, wenn das Asthma trotz hoher ICS-Gaben nicht kontrolliert werden kann. Diese Antikörper mildern die Symptome des Asthmas und erlauben eine Dosisreduktion der ICS. Generell werden sie gut vertragen, die Indikationsstellung erfolgt jedoch nach genau definierten Kriterien [22].

Im Falle von schweren Exazerbationen ist die Gabe von oralen Glucocorticoiden wie Prednisolon indiziert, wenn die anderen Therapieoptionen versagen beziehungsweise keine ausreichende Kontrolle erreicht werden kann. Die oralen Glucocorticoide sollen kurzfristig, das heißt möglichst nicht länger als zehn Tage und in möglichst niedriger Dosierung, natürlich aber so hoch wie zur Kontrolle nötig, eingesetzt werden, um möglichst wenige der typischen systemischen Nebenwirkungen hervorzurufen [7]. Zudem sollen Patienten, die über einen längeren Zeitraum orale Glucocorticoide benötigen, beziehungsweise auch jene, die die Langzeittherapie mit letzteren beenden, zum Pulmologen überwiesen werden [14].

1.3.1.2 Stepping up und -down

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich ist, erfolgt die medikamentöse Einstellung des Asthma bronchiale laut NVL nach einem Stufenplan. Dabei ist zu beachten, dass, außer zu Beginn einer Asthmatherapie, die Behandlungsstufe dem Grad der Asthmakontrolle entspricht und nicht dem Schweregrad der Erkrankung (siehe auch 1.4.2). Je nach aktuellem Grad der Kontrolle soll die Therapie beibehalten, intensiviert oder reduziert werden. Vor Reduktion soll das Asthma über drei Monate stabil sein. Zu untersuchen, inwieweit Patienten in der hausärztlichen Versorgung mit diesem Stufenplan zurechtkommen beziehungsweise wie eng sie sich an diesen halten, soll auch Inhalt dieser Studie sein.

Zu beachten ist hierbei das Minderheitsvotum der *Deutschen Atemwegsliga (DAL)* und der *Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)*, wonach in Stufe drei des Stufenschemas niedrigdosiertes ICS in Kombination mit LABA vor Gabe eines mitteldosieren ICS bevorzugt werden soll. Die Pneumologen sprechen sich hier also dafür aus, bei Eskalation der Asthmatherapie zuerst LABA zu erhöhen, anstatt ICS beziehungsweise bei der Deeskalation zuerst ICS zu reduzieren. Dagegen spricht jedoch das Gefährdungspotential der LABAs, welches, wie in 1.3.1 bereits erwähnt wurde, durch die *SMART-Studie* belegt wurde. Nach deren Veröffentlichung entschied die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA (U.S. Food and Drug Administration), entsprechende Warnhinweise auf die Fachinformationen einiger Betaagonisten zu drucken [18].

Auch vor diesem Hintergrund soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, inwieweit Patienten in hausärztlicher Betreuung nach den Empfehlungen der Leitlinien behandelt werden beziehungsweise ob sie davon abweichen und, wenn ja, welche Auswirkungen dies auf ihre asthmabezogene Symptomatik hat. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund interessant, dass die meisten relevanten Studien zum Vorgehen des Stepping ups und -downs eher mit schwer Asthmakranken durchgeführt wurden. Eine Aussage darüber, wie der Patient mit mildem, oft saisonalem Asthma behandelt werden sollte, kann daraus nicht klar getroffen werden.

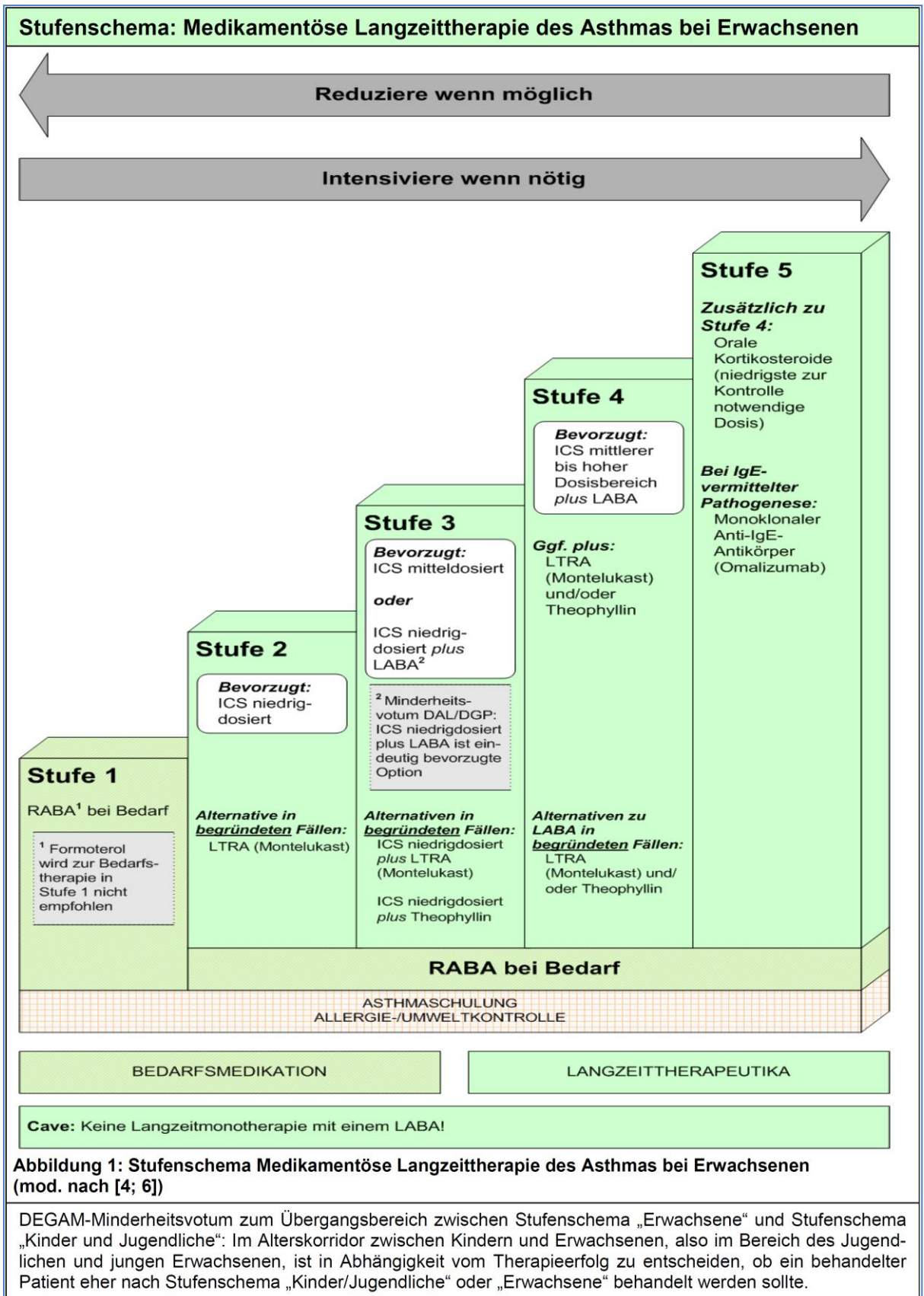


Abbildung 1: Stufenlangzeittherapie bei Asthma bronchiale des Erwachsenen [14]

1.3.2 Selbstmanagement

Ein wichtiges Instrument des Asthmonitorings, also der regelmäßigen Messung krankheitsrelevanter Parameter, ist die Messung des PEF-Wertes. Zum Monitoring gehört auch das Führen eines Asthmatagebuches. Ziele sind die Befähigung des Patienten, seine Erkrankung selbst gut einschätzen und behandeln zu können, ein niedriges Exazerbationsrisiko und ein möglichst hoher Grad an Asthmakontrolle. Letzterer ist mit den momentan verfügbaren Therapieoptionen für viele Patienten erreichbar, sofern sie gut geschult und compliant sind.

Laut Horne et al. gibt es vielfältige Gründe für einen Verlust an Asthmakontrolle, unter anderem ein falscher Umgang mit dem Notfallselfmanagementplan oder mit Inhalationsgeräten, falsche Medikamenteneinnahme sowie fortbestehendes Rauchen. All dem kann durch eine fachgerechte Schulung des Patienten und auch durch die Fähigkeit des Arztes, sich in den Patienten und seine Probleme hineinzusetzen, vorgebeugt werden [36].

1.3.2.1 Individueller Selbstmanagementplan

Wie eine Befragung von Haughney et al. von asthmakranken Amerikanern im Jahr 2004 zeigte, hätten 68% der Asthmapatienten gerne einen individuellen Selbstmanagementplan, nach dem sie ihre Medikation ihren Symptomen und den PEF-Werten anpassen könnten, ohne vorher ihren Hausarzt um Rat fragen zu müssen [34].

Kernpunkt des Selbstmanagements bei chronischen Erkrankungen ist die Hilfe zur Selbsthilfe sowie die Verbesserung der Patientenkompetenz. Patienten müssen lernen, das Problem zu identifizieren und vor allem im nächsten Schritt aktiv eine Lösung dafür zu finden, um ihre Krankheit besser in den Griff zu bekommen. Wie wichtig es ist, Patienten dahingehend zu motivieren, zeigt die Tatsache, dass viele Patienten nur wenig Antrieb haben, an ihrer Lage etwas zu ändern. Vielmehr nehmen sie ihre Situation hin und vernachlässigen die Tatsache, dass sie selbst aktiv zur Besserung beitragen können [34]. Andere hingegen ändern ihre Medikation zwar regelmäßig und selbstständig, indem sie zum Beispiel statt einem zwei Hübe ihres Asthasprays nehmen oder es plötzlich absetzen. Oft geschieht dies aber leider ohne Konzept oder Vorgabe ihres Arztes. Auch diese Patienten profitieren von einem schriftlichen Aktionsplan, der individuell für sie erstellt wurde und eine sinnvolle Anpassung von Medikamentendosierungen ermöglicht beziehungsweise auch standardisiert vorgibt, in welchen Situationen ein Arzt oder eine Klinik aufgesucht werden soll. Er dient also der Optimierung der Therapie sowohl hinsichtlich akuter Situationen wie Exazerbationen als auch im Hinblick auf den langfristigen, da chronischen Krankheitsverlauf. Abbildung 2 zeigt beispielhaft, wie solch ein Selbstmanagementplan aussehen kann.

Bereits mehrere Studien kamen in der Vergangenheit zu dem Schluss, dass die Benutzung eines individuellen Selbstmanagementplans die Rate von ernststen Exazerbationen zu senken vermag; außerdem hospitalisieren die Patienten seltener, erwachen nachts seltener aufgrund von Husten oder anderen Symptomen und weisen weniger Fehltage in der Arbeit auf [29; 49]. Cowie et al. zeigten eine verminderte Exazerbationsrate zumindest für einen Aktionsplan, der auf regelmäßiger Messung des PEF-Wertes basiert [21]. Abramson et al. fanden sogar einen Rückgang der asthmabezogenen Mortalität [1].

Noch hervorzuheben ist, dass jeder Selbstmanagementplan nur dann sinnvoll und für den Patienten nützlich ist, wenn er individuell gestaltet wurde. Das heißt, für den jeweiligen Patienten müssen die für ihn geltenden PEF-Grenzwerte festgesetzt werden. Der behandelnde Arzt muss außerdem die Medikamente mit passender Dosierung und genauem Namen eintragen, die der Patient bei Verschlechterung der Symptomatik einnehmen soll. Um eine ernste Situation überhaupt zu erkennen und einschätzen zu können, muss zudem der Patient einmal in einer stabilen Krankheitsphase seinen persönlich besten PEF-Wert ermittelt haben und ihn dann regelmäßig messen. So ist es möglich, in Bezug auf den persönlich besten PEF-Wert die laut Plan richtige Maßnahme zu ergreifen.

Persönlicher ASTHMA-Selbstmanagementplan (Erwachsene)

Vorname, Nachname _____ Datum _____

Medikamente richtig einnehmen

Tragen Sie in der Tabelle – zusammen mit Ihrem behandelnden Arzt – die verordneten Medikamente und die Empfehlungen zur Einnahme ein.

	Medikament	Dosis				
		morgens	mittags	abends	nachts	nach Bedarf
1						
2						
3						
4						

Peak-Flow-Werte richtig einschätzen

Ihr persönlicher
Peak-Flow-Bestwert: _____ l/min

Messen Sie unter optimaler medikamentöser Therapie in einer stabilen Phase der Erkrankung 14 Tage lang Ihren Peak-Flow. Der höchste Wert, den Sie hierbei erreichen, entspricht Ihrem persönlichen Peak-Flow-Bestwert.

Liegt Ihr Peak-Flow-Wert
im Vergleich zum Bestwert

a) unter 50 % _____ l/min



GEFAHR

Bewahren Sie Ruhe und befolgen Sie die unten genannten Ratschläge zum Umgang mit Notfällen.

b) zwischen

50 % _____ und 80 % _____ l/min
(nächtliche Beschwerden nehmen zu,
Atemnot, Giemen)



ACHTUNG

Ihre Medikamente müssen angepasst werden, bis die Peak-Flow-Werte wieder „im grünen Bereich“ sind. Besprechen Sie das Vorgehen mit Ihrem Arzt.

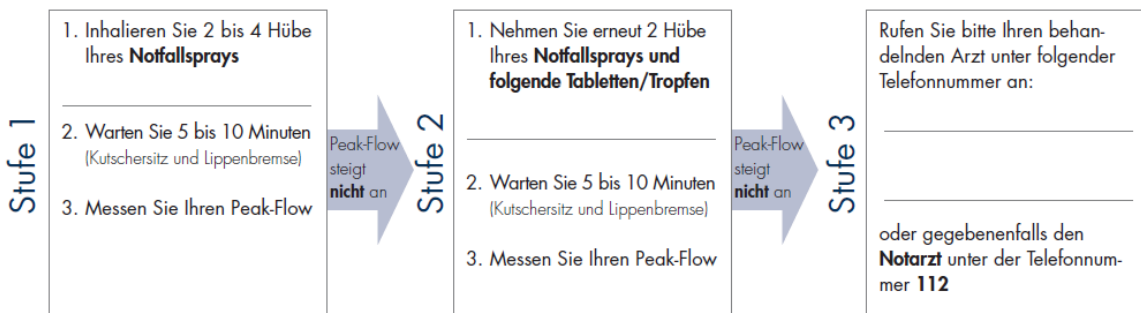
c) über 80 % _____ l/min



FREIE FAHRT

Notfälle richtig meistern

Fällt Ihr Peak-Flow-Wert unter 50 % Ihres persönlichen Bestwerts? Dann müssen Sie handeln:



Der Selbstmanagementplan basiert auf Patientinformationen der Deutschen Atemwegsliga e.V. und wurde von der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns in Zusammenarbeit mit Dr. Andreas Hellmann erstellt.

Abbildung 2: Beispiel für einen individuellen Selbstmanagementplan

(von https://www.zi-dmp.de/Files/Formales/Asthma_Selbstmanagementplan_Zentralinstitut_Druck.pdf, abgerufen am 20.1.2012)

1.3.2.2 Patientenschulung

Schulungsprogramme sind ein wichtiger Pfeiler in der Therapie chronischer Erkrankungen. Sie sollen in Kleingruppen den Patienten Wissen und Fertigkeiten vermitteln, die sie dazu befähigen, besser mit ihrer Erkrankung umzugehen und adäquat auf Veränderungen zu reagieren.

Für Asthmatiker spielen demnach zum Beispiel Inhalte wie Raucherentwöhnung, Medikamentenlehre oder Umgang mit Peakflowmetern und Medikamenteninhalern eine große Rolle. Auch müssen Patienten lernen, Symptome gut zu erkennen und interpretieren zu können und mit Hilfe eines Aktionsplanes richtig zu handeln (siehe auch 1.3.2.1) [15]. All dies kann die Häufigkeit von notfallmäßigen asthmabedingten Klinikaufenthalten senken [9; 32]. Auch der Umgang mit der Erkrankung kann sich verbessern [88]. Schon bei Erstdiagnose sollten die Patienten in ein Schulungsprogramm aufgenommen werden, um ihnen von Anfang an bestmögliche Voraussetzungen für den Umgang mit ihrer Erkrankung zu ermöglichen. Eine deutsche Studie aus dem Jahr 2008 ergab allerdings, dass zwei Drittel der 256 Patienten kein Interesse zeigten, an einer Asthaschulung teilzunehmen [64].

1.3.2.3 Asthmatagebuch und Peak-Flow-Messung

Wie bereits erwähnt, ist für die Nutzung eines Selbstmanagementplans das Führen eines Asthmatagebuchs mit regelmäßiger Selbstmessung des PEF-Wertes unerlässlich, von der NVL empfohlen [14] sowie im *Disease-Management-Programm* (DMP) für Asthma vorgesehen. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass das PEF-Monitoring durch den Patienten verbunden mit einem schriftlichen Aktionsplan die Rate an Exazerbationen und Notfallkrankenhausaufenthalten sowie die Lungenfunktion verbessert [21; 37].

Strittig ist jedoch, ob das Monitoring anhand des PEF-Wertes dem alleinigen symptombezogenen Monitoring überlegen ist. So zeigte eine über zwei Jahre angelegte Studie mit 296 Patienten jenseits des 50. Lebensjahres, dass das entscheidende Kriterium das Monitoring an sich ist. Es scheint also keinen Unterschied zu machen, ob dies durch PEF-Messung oder genaue Symptombeobachtung passiert. Vielmehr hat die intensivere Beschäftigung mit den Symptomen der Erkrankung und das Achten auf den eigenen Körper einen positiven Effekt auf die Lebensqualität und Lungenfunktion [13]. Auch Turner et al. gaben zu bedenken, dass das PEF-Monitoring alleine keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome hat. Vielmehr ist es ein Zusammenspiel aus Selbstmanagementplan, Symptombeobachtung und Schulung, was große Effektivität bezüglich Lungenfunktion, Lebensqualität und Medikamentenverbrauch zeigte [77]. Die Frage, ob die Messung des FEV1-Wertes möglicherweise besser als die PEF-Messung geeignet ist, eine Exazerbation vorherzusagen, hat sich bisher nicht gestellt, da es keine preisgünstige

Möglichkeit gab, FEV1 zuhause zu bestimmen. Da dies mit dem Vitalograph© nun möglich ist, soll in vorliegender Studie auch dieser Frage nachgegangen werden.

Ein mögliches Problem stellt außerdem die Compliance der Patienten dar. Anfangs noch motiviert, vergessen viele bei Verbesserung der Symptomatik die regelmäßige PEF-Messung und die Eintragungen in ihr Asthmatagebuch. Dennoch haben diese Patienten gelernt, auf ihren Körper und die Symptome des Asthmas zu achten, so dass sie womöglich trotzdem eine sich anbahnende Exazerbation früher erkennen als Patienten, die nie gelernt haben, mit ihrer Erkrankung eigenverantwortlich umzugehen.

1.3.2.4 Lungensport

Asthmapatienten zu regelmäßiger körperlicher Bewegung angehalten werden, bei schwerem oder Anstrengungsasthma vor allem im Rahmen von Lungensportgruppen [7].

Ziel ist eine Integration der Erkrankung in das tägliche Leben, um eine möglichst hohe Lebensqualität zu erreichen. Sport fördert das Wohlbefinden und hilft, Herz-Kreislauf- und anderen Erkrankungen vorzubeugen. Auch ist es für asthmakranke Kinder wichtig, am Schulsport teilzunehmen, um gut in die Klasse integriert zu sein.

Absolute Voraussetzung ist natürlich das engmaschige Selbstmonitoring mittels Asthmatagebuch und Peakflowmeter sowie eine optimale medikamentöse Einstellung und ein individueller Trainingsplan [51]. Außerdem müssen Kontraindikationen beachtet werden. So sollte ein Asthmatiker mit Gräserallergie nicht in der Hauptblütezeit oder ein Patient mit kälteinduziertem Asthma nicht im Winter joggen gehen.

1.4 Exazerbationen und Asthmakontrolle

1.4.1 Definition von Exazerbationen

Eine einheitliche Definition für eine Exazerbation des Asthma bronchiale zu finden, ist schwierig. Unumstritten ist jedoch, dass sich die Symptome des Asthmas, wie Atemnot, pfeifendes Atemgeräusch, Husten und/oder Brustenge klinisch ernsthaft verschlechtern. Außerdem ist ein Abfall der Lungenwerte zu beobachten und eventuell ein Eingreifen entweder eines Arztes oder aber des geschulten Patienten selbst durch die Erhöhung der Asthmathherapie bis hin zur Einnahme von oralen Glucocorticoiden erforderlich [15; 65].

Laut der NVL Asthma geht mit einer Exazerbation neben Symptomverschlechterungen ein Abfall des PEF beziehungsweise der FEV1 einher [14].

Es werden milde von schweren Exazerbationen unterschieden, wobei schwere eine stationäre, manchmal sogar intensivmedizinische Behandlung erfordern. Trigger für eine Exazerbation sind

etwa Allergenexposition, psychischer und physischer Stress oder Infektionen mit zum Beispiel einem Rhinovirus. Jede Exazerbation beeinträchtigt den Asthmapatienten massiv in seiner Lebensqualität; auch die volkswirtschaftlichen Kosten und jene für das Gesundheitssystem sind beträchtlich [65].

1.4.2 Schweregrad und Asthmakontrolle

Wie auch die NVL Asthma 2009 bemerkte, ist eine Einteilung des Asthmas nach Schweregrad nur initial, also bei noch unbehandeltem Patienten, sinnvoll. Es werden dann vier Schweregrade unterschieden, die folgende Parameter hinzuziehen: Häufigkeit und Intensität der Symptome, Ausmaß der Atemwegsobstruktion und Variabilität der Lungenfunktion. Anhand dieser Stadieneinteilung kann entschieden werden, wie der Patient nun medikamentös eingestellt wird [[14; 62].

Zur Verlaufskontrolle bei Patienten, die medikamentös behandelt werden, hat sich eine andere Einteilung durchgesetzt, da das Ansprechen auf die medikamentöse Behandlung mit in die Beurteilung einbezogen werden muss. So ist mittlerweile der Grad der Asthmakontrolle in den Mittelpunkt gerückt, wenn es um langfristige Verlaufskontrollen und Therapieanpassung im Rahmen des stepping ups und -downs geht.

Es wird zwischen kontrolliertem, teilweise kontrolliertem und unkontrolliertem Asthma unterschieden. Als Kriterien dienen Parameter wie nächtliches Erwachen durch Symptome des Asthmas, PEF- und FEV1-Wert und andere, klinisch leicht zu erfassende Einflussgrößen. Der Grad der Asthmakontrolle muss regelmäßig überprüft beziehungsweise neu evaluiert werden und danach die Therapie nach Stufenschema angepasst werden (siehe Abbildung 1).

Laut aktuellen Leitlinien soll eine Therapiereduktion erst erwogen werden, wenn über drei Monate ein kontrolliertes Asthma vorliegt. Zu jedem Zeitpunkt soll im Status des nur teilweisen oder unkontrollierten Asthmas eine Intensivierung der Therapie eingeleitet werden [14].

Die *Global Initiative for Asthma* bemerkte dazu, „dass für die meisten Patienten ein kontrolliertes Asthma erreicht und auch erhalten werden sollte und kann“ [7].

Zudem spielt die Beeinflussung der Asthmakontrolle auch in Bezug auf Kosten im Gesundheitssystem eine Rolle. So sind die Kosten, die Patienten mit unkontrolliertem Asthma verursachen, wesentlich höher, als die, die nötig sind, um den Patienten so zu behandeln, damit er den Grad des kontrollierten Asthmas erreicht [2; 71].

1.5 Fragestellung und Hypothesen

Im Sinne einer Beobachtungsstudie soll untersucht werden, wie sich Patienten mit Asthma in der Primärversorgung verhalten. Hierbei sollen folgende Fragen geklärt werden:

- 1.) Wie ist der naturalistische Krankheitsverlauf von Asthmapatienten innerhalb von 12 Wochen?
- 2.) Könnte ein Selbstmonitoring auch ohne zusätzliche apparative Messung durchgeführt werden?
- 3.) Wie hängen Exazerbationen mit Selbstmedikation zusammen?
- 4.) Die FEV1-Selbstmessung ist eher in der Lage, eine Exazerbation in der Folgewoche vorherzusagen als die PEF-Selbstmessung.

Für ein besseres Textverständnis wird im Folgenden immer die männliche Form verwendet. Gemeint sind selbstverständlich beide Geschlechter.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Der vorliegenden Arbeit liegt eine Beobachtungsstudie mit 100 teilnehmenden Patienten zugrunde. Sie wurden mit Hilfe von sechs Hausarztpraxen und zwei pulmonologischen Facharztpraxen rekrutiert. Die Hausarztpraxen sind zum Teil Lehrpraxen der Technischen Universität München. In der Beobachtungsdauer von zwölf Wochen sollte jeder Patient ein Asthmatagebuch führen und parallel dazu mit dem ausgeteilten Peak-Flow-Meter täglich seine forcierte Einsekundenkapazität und die Atemstromstärke (PEF) ermitteln und eintragen.

2.2 Auswahl der Studienteilnehmer

Die teilnehmenden Patienten wurden in ihrer Hausarzt- beziehungsweise Lungenfacharztpraxis gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Jeder Patient bekam als Anreiz zugesichert, nach Abgabe des vollständig ausgefüllten Tagebuches 20 Euro zu erhalten. Außerdem durften die Teilnehmer das digitale Peak-Flow-Meter im Wert von 70 Euro behalten. Die Patienten sollten nicht nach einem bestimmten Prinzip ausgewählt werden, sondern es sollte jedem Asthmapatient, der in die Praxis kam und die Einschlusskriterien erfüllte, die Teilnahme vorgeschlagen werden. Es handelte sich also um einen konsekutiven Einschluss der Patienten.

Als Anreiz für die Ärzte, bei der Rekrutierung der Patienten zu helfen, erhielten sie pro teilnehmenden Patienten ebenfalls 20 Euro.

2.2.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden folgende festgelegt:

- Alter von mindestens 18 Jahren
- Ausreichende Deutschkenntnisse, um das Tagebuch sinnvoll führen zu können
- Spirometrisch in der Hausarztpraxis oder lungenfachärztlich gesicherte Diagnose Asthma bronchiale
- Unterschriebene Einverständniserklärung

2.2.2 Ausschlusskriterien

Nicht geeignet für die vorliegende Studie waren minderjährige Patienten, solche mit mangelnden Deutschkenntnissen, Patienten, denen nie ein Asthma bronchiale durch Spirometrie attestiert wurde, und all jene, die die Einverständniserklärung nicht unterschrieben hatten.

2.3 Ethische und rechtliche Aspekte

2.3.1 Ethische Grundlagen

Die Untersuchung wurde in Übereinstimmung mit der ärztlichen Berufsordnung und der Deklaration von Helsinki (Fassung von 2008) sowie dem Bundesdatenschutzgesetz durchgeführt. Die Einverständniserklärung der Ethikkommission wurde am 28.2.2011 von der Technischen Universität München beziehungsweise des Klinikums Rechts Der Isar eingeholt (Projektnummer 3087/11).

Die Teilnahme der Patienten war freiwillig und konnte jederzeit ohne Nennung von Gründen und ohne Nachteile für die weitere medizinische Versorgung zurückgezogen werden.

Vor Studienbeginn wurden die Patienten schriftlich und durch den jeweiligen behandelnden Arzt mündlich über Wesen und Tragweite der geplanten Studie aufgeklärt. Die Zustimmung drückten die Patienten durch ihre Unterschrift auf dem Einwilligungsbogen aus, der in der Arztpraxis verblieb.

Bei Rücktritt oder Abbruch der Studie wurden teilweise oder komplett ausgefüllte Bögen vernichtet oder beim Patienten angefragt, ob er mit der Datenauswertung einverstanden ist.

2.3.2 Rechtliche Grundlagen

Der Einschluss der Patienten wurde erst mit Vorliegen des schriftlichen Votums der Ethikkommission begonnen.

Die Namen der Patienten und alle anderen vertraulichen Informationen unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und den Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes. Eine Weitergabe der Daten erfolgt nicht. Jeder Patient erhielt eine ID, so dass im gesamten Studienverlauf keine Namen verwendet wurden und auf den verwendeten elektronischen Datenträgern keine Patientennamen gespeichert sind. Patientennamen und zugehörige ID wurden getrennt von den erhobenen Daten abgelegt.

Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen.

2.4 Hardware und Software

2.4.1 Das Peak-Flow-Meter "Vitalograph[®] asma-1-Monitor[™]"

Jeder Patient erhielt ein digitales Peak-Flow-Meter zur regelmäßigen Messung seines PEF- und FEV1-Wertes. Es handelte sich um das in Abbildung 3 gezeigte Gerät Vitalograph[®] asma-1-Monitor[™], welches einfach zu bedienen ist und die PEF- und FEV1-Werte auch speichern kann.

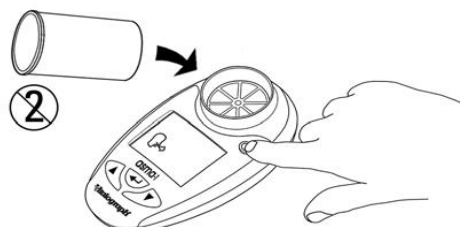


Abbildung 3: Vitalograph ©
(aus „Benutzerhandbuch
Vitalograph asma-1©“)

2.4.2 Das Asthmatagebuch

Das für diese Untersuchung verwendete Asthmatagebuch ist gegliedert in einen Anleitungsteil, der dem Patienten die Handhabung des Peak-Flow-Meters und die Benutzung des Tagebuches erklärt, und den Fragenteil. In der ersten Woche sollten die Patienten täglich zweimal, einmal morgens und abends, aus je drei Messungen ihren besten PEF- und FEV1-Wert ermitteln und eintragen. Am Ende der ersten Woche war der Beschwerdekatalog auszufüllen. In den Wochen zwei bis zwölf genügte die einmal wöchentliche Messung des persönlich besten PEF- und FEV1- Wertes, jeweils morgens und abends, ermittelt aus drei Messungen, sowie das Ausfüllen des Asthmatagebuchs für die entsprechende Woche, basierend auf dem Asthma Control Questionnaire (ACQ). Außerdem sollten die Patienten wöchentlich eintragen, welche Asthmamedikamente sie eingenommen hatten.

Bei dem Asthmatagebuch handelt es sich um die deutsche Version des Asthma Control Questionnaire, das 1999 von E.F. Juniper et al. entwickelt wurde [42; 41] (siehe auch Anhang, Abbildung 10). Die Fragen zielen zum Teil auf die Kriterien ab, die hinzugezogen werden, um den Grad der Asthmakontrolle zu bestimmen [14; 7].

Der ACQ enthält folgende Fragen und ist im Anhang (Abbildung 10) einzusehen:

- Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden?
- Wie schlimm waren Ihre Asthmabeschwerden in der letzten Woche, wenn Sie morgens aufgewacht sind?
- Wie sehr sind Sie in den letzten Wochen durch Ihr Asthma in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden?
- Wie sehr waren Sie letzte Woche kurzatmig wegen Ihres Asthmas?
- Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein Pfeifen in Ihrer Brust bemerkt?
- Wie viele Hübe/Inhalationen eines kurz wirksamen bronchienerweiternden Medikamentes haben Sie in der letzten Woche täglich im Durchschnitt gebraucht?

Am Ende des Tagebuchs war Platz, um Besonderheiten, wie zum Beispiel einen Krankenhausaufenthalt, einzutragen.

Dem Asthmatagebuch war außerdem ein individueller Selbstmanagement- beziehungsweise Notfallplan beigefügt. Dieser ist in Kombination mit einer regelmäßigen häuslichen Selbstmessung des PEF-Wertes eine wichtige und effektive Maßnahme, um die Morbidität des Asthma bronchiale bei Erwachsenen zu senken [31] (siehe Abschnitt 1.3.2.1).

2.4.3 Software

Zur Auswertung der Daten wurde die Software IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 19.0 der Firma SPSS[®] („Statistical Package for the Social Sciences) für Windows verwendet. Es wurde eine Datenbank mit allen relevanten Daten und Parametern erstellt und ausgewertet.

Die Erstellung der Tabellen und Abbildungen erfolgte mit Microsoft[®] Office Excel 2007.

2.5 Strategie zur Identifikation der Asthmakontrolle

2.5.1 Berechnung und Interpretation des ACQ-Scores

Es gibt im Asthmatagebuch je Frage sieben standardisierte Antwortmöglichkeiten, nach Schweregrad beziehungsweise Häufigkeit sortiert, bewertet von 0 (= bestmögliche Asthmakontrolle) bis 6 (= nicht kontrolliertes Asthma). Nachfolgende Tabelle (Tabelle 1) zeigt das Vorgehen beispielhaft an einer der sechs Fragen.

Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden?	Punktvergabe zur Berechnung des ACQ-Scores
<input type="checkbox"/> Nie	= 0
<input type="checkbox"/> Fast nie	= 1
<input type="checkbox"/> Selten	= 2
<input type="checkbox"/> Manchmal	= 3
<input type="checkbox"/> Oft	= 4
<input type="checkbox"/> Meistens	= 5
<input type="checkbox"/> Konnte deswegen nicht schlafen	= 6

Tabelle 1: Beispielhafte Bestimmung des ACQ-Punktwertes im Fragenkatalog

Für den FEV1 beziehungsweise PEF in Prozent des Sollwertes werden ebenso 0 bis 6 Punkte vergeben, wie Tabelle 2 zeigt.

FEV1 oder PEF (in % vom Sollwert)	Punktvergabe zur Berechnung des ACQ-Scores
>95	=0
95-90	=1
89-80	=2
79-70	=3
69-60	=4
59-50	=5
<50	=6

Tabelle 2: Beispielhafte Bestimmung des ACQ-Punktwertes anhand der Lungenwerte

Der Durchschnitt der Summe der sieben gleichgewichteten Punkte ergibt den ACQ-Score, welcher somit zwischen 0 (= keine Symptome) und 6 (= keine Asthmakontrolle) liegen kann. Der Cut-off-Wert dafür, dass der Patient nicht gut kontrolliert ist, also eine Exazerbation besteht, liegt bei 1,5 [40]. Liegt der ACQ-Score bei 1,5 oder höher, ist der Patient mit einer Wahrscheinlichkeit von 88% nicht gut kontrolliert. Um den Patienten als gut kontrolliert zu identifizieren, wurde ein Cutpoint von 0,75 festgelegt. Liegt der Wert dort oder darunter, ist der Patient dann mit einer Wahrscheinlichkeit von 85% gut kontrolliert. Dazwischen kann keine klare Aussage über die Asthmakontrolle getroffen werden [42; 41; 31]. In vorliegender Studie soll bei einem ACQ-Score zwischen 0,76 und 1,49 von teilweise kontrolliertem Asthma gesprochen werden, da dann weder ein gut noch ein schlecht kontrolliertes Asthma vorliegt.

Um zu bestimmen, welchen Grad der Asthmakontrolle der Patient im Beobachtungszeitraum von elf Wochen gezeigt hat, wurde der Verlauf des ACQ-Scores betrachtet. Weist der Patient mindestens neun Werte auf, die bei 0,75 oder darunter liegen, und liegt kein Wert bei 1,5 oder höher, wird dies als dauerhaft gut kontrolliertes Asthma bezeichnet. Bei stetigen Werten zwischen 0,76 und 1,49 sprechen wir von teilweise kontrolliertem Asthma. Weist der Patient in all diesen Fällen jedoch einen oder mehr Werte von 1,5 oder höher auf, zeigt er zwischenzeitliche Exazerbationen. Betragen mindestens neun Werte 1,5 und höher, hat der Patient dauerhaft unkontrolliertes Asthma.

Damit wir die Werte FEV1 beziehungsweise PEF in Prozent vom Soll berechnen konnten, wurden von jedem Patienten zusätzlich die Daten Körpergröße und Alter benötigt, die der betreuende Hausarzt beziehungsweise Pulmologe auf dem Dokumentationsbogen vermerken sollte (siehe Abbildung 4). Die Formeln zur Berechnung der Sollmittelwerte sind im Anhang in Abbildung 11 zu finden.

Dokumentationsbogen für den Hausarzt

Patient: _____ Name Vorname Geboren am _____	Begleiterkrankungen: _____ _____ _____
Einschluss in die Studie am: _____ Asthma- Medikation zum Studieneinschluss: _____ _____ _____	Körpergröße des Patienten: _____ Gewicht: _____
Asthma-Tagebuch abgegeben am: _____ Asthma-Medikation bei Abgabetermin: _____ _____ _____	
Falls der Patient bei Abgabe des Tagebuchs keine Medikamente mehr einnimmt: Hat der Patient / die Patientin die Medikation von selbst ohne Rücksprache mit Ihnen beendet? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Besondere Vorkommnisse bei dem Patienten im Verlauf der Studie: <input type="checkbox"/> Ungeplante Notfallbehandlung <input type="checkbox"/> Krankenhausaufnahme wegen Asthma bronchiale	
Diagnose gesichert durch: <input type="checkbox"/> Spirometrie in eigener Praxis <input type="checkbox"/> Lungenfachärztliche Diagnostik	

Abbildung 4: Dokumentationsbogen für den Hausarzt

2.5.2 Interpretation des symptombezogenen ACQ-Scores

Um zu untersuchen, ob auch der ACQ-Score, gebildet aus den symptombezogenen Fragen ohne Lungenwerte, aussagekräftig ist, wurden die Punktwerte der sechs Fragen im Asthmatagebuch addiert und der Durchschnitt gebildet. PEF- beziehungsweise FEV1-Wert flossen so nicht in die Beurteilung mit ein. Dieser Score wird auch ACQ-6 bezeichnet. Die entsprechenden Cut-off-Werte wurden entsprechend dem ACQ-7 gewählt und können dem Abschnitt 2.5.1 entnommen werden.

2.6 Ablauf der Studie

2.6.1 Schulung der Praxen

Nachdem acht Hausärzte und zwei Pulmologen gefunden waren, die sich bereiterklärten, einige Patienten in die Studie einzuschließen, mussten die Praxen für ein optimales Management geschult werden.

Die Inhalte der Studie wurden ihnen bei einem persönlichen Termin dargelegt. Außerdem erhielten sie ein Merkblatt mit den wichtigsten Eckdaten. Je nachdem, wer in der jeweiligen Praxis die Studie betreuen würde, wurde die zuständige Arzthelferin oder der Arzt selbst mit dem Peak-Flow-Gerät vertraut gemacht. Einstellungen und Funktionen wurden erklärt sowie die richtige Handhabung bei der Messung von FEV1- und PEF-Wert vorgeführt und auf häufige Fehler seitens der Patienten hingewiesen. Dies sollte mögliche Messfehler der Teilnehmer möglichst gering halten. Zudem wurde den Ärzten und Arzthelferinnen das Asthmatagebuch gezeigt und erklärt, wie es die Patienten zu führen haben.

2.6.2 Verlauf und Einholung der Tagebücher

Im Verlauf der Studie wurden die Praxen regelmäßig kontaktiert und befragt, ob alle Tagebücher verteilt sind und wie die Patienten zurechtkommen.

Nach Ablauf der drei Monate wurden die Tagebücher in den Praxen, sofern vorliegend, abgeholt. Außerdem wurden die Ärzte gebeten, in einem Formular Informationen über die Patienten zu notieren. Dazu gehörten Einschlussdatum in die Studie, Asthmamedikation zu Beginn und am Ende der Studie, Gewicht, Größe und Vorerkrankungen des Patienten, Art der Diagnosestellung des Asthmas und ein möglicher Klinikaufenthalt. Patienten, die das Tagebuch nicht von sich aus zurückbrachten, wurden durch die Arzthelferinnen telefonisch und/oder schriftlich kontaktiert und einbestellt.

2.7 Statistische Methoden

2.7.1 Korrelationskoeffizient

Der Korrelationskoeffizient gibt den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen an, die intervallskaliert sind. Je näher der Wert bei +1 oder -1 liegt, desto linearer ist der Zusammenhang zwischen den beiden Variablen. Beträgt der Koeffizient 0, hängen die Merkmale nicht linear zusammen [45; 27].

Die Berechnung der Korrelation von ACQ mit FEV1 und ACQ mit PEF sowie die Korrelation des ACQ-6 mit ACQ-7 erfolgte nach Pearson, da eine metrische Skalierung der Zufallswerte vorliegt und die Berechnung nach Pearson dann genauer ist als nach Spearman's rho. Das Konfidenzintervall betrug 95%.

2.7.2 Nonparametrische Tests

Nonparametrische Tests setzen keine spezielle Verteilung der Daten voraus. Bei Mittelwerten von nichtnormalverteilten Variablen kann mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test bestimmt werden, ob die Abweichungen zwischen zwei Gruppen statistisch signifikant sind [27]. Als Konfidenzintervall wurden 95% gewählt.

Da die Verteilung der ACQ-Durchschnittswerte, sowohl mit FEV1 als auch mit PEF berechnet, nicht der Normalverteilung folgt, wurde immer der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test gewählt.

2.7.3 Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test analysiert Häufigkeitsdaten bei Daten mit nominalem Skalenniveau und prüft die Verteilung eines Merkmals. Er fand Anwendung bei der Frage, ob stepping down signifikant häufiger eine Exazerbation als keine Exazerbation nach sich zog. Als Konfidenzintervall wurden 95% gewählt.

2.7.4 Kruskal-Wallis-Test

Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nichtparametrischer Rangtest für unabhängige Stichproben, wobei die abhängige Variable nicht normalverteilt sein muss. Er prüft, ob sich Merkmale von mindestens drei Stichproben signifikant voneinander unterscheiden. Vor allem dient er der Untersuchung von Mittelwertsunterschieden zwischen Gruppen. Der Test wurde bei der Frage angewendet, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Exazerbationshäufigkeit und mittlerem Alter beziehungsweise mittlerem FEV1- und PEF-Wert gibt.

2.7.5 ROC-Analyse und Youden-Index

Eine ROC (Receiver Operating Characteristic) -Analyse ist ein Verfahren, um Analysestrategien zu bewerten und optimieren, und wird auch Grenzwertoptimierungskurve genannt [84]. Um den optimalen Cutpoint zu ermitteln, der eine Exazerbation mittels Bestwert in Prozent vom Sollwert von FEV1 beziehungsweise PEF detektiert, wurden ROC-Analysen mit Berechnungen der Fläche unter der Kurve (area under the curve=AUC) durchgeführt. Je näher die AUC an 1 liegt, desto eher eignet sich der ermittelte Cutpoint als Entscheidungskriterium [84]. Als Zustandsvariable wurde die Exazerbation gewählt, definiert als ein ACQ-6-Score größer oder gleich 1,5. Testvariable war der jeweilige morgendliche PEF- beziehungsweise FEV1-Wert in Prozent des Bestwertes. Als Signifikanzniveau wurde 0,05 festgelegt.

Anschließend wurde der optimale Cutpoint, sowie Sensitivität und Spezifität über den maximalen Youden-Index ermittelt, welcher sich als $Sensitivität + Spezifität - 1$ berechnet. Er beurteilt die Güte eines diagnostischen Tests und kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen. Je näher er bei +1 liegt, desto besser kann der jeweilige diagnostische Test zwischen Kranken und Gesunden unterscheiden [84].

2.7.6 Vierfeldertafel

Um neben Sensitivität und Spezifität noch die negativen und positiven Vorhersagewerte (NPV und PPV) für die Frage zu ermitteln, ob eine Exazerbation vorliegt, wurden Vierfeldertafeln angelegt. Es wurden für alle elf Wochen jeweils für die Messung mit PEF und FEV1 anhand der in der ROC-Analyse ermittelten Cutpoints die Anzahl der Testnegativen und Testpositiven ermittelt. Die Entscheidung, ob eine Exazerbation vorliegt, wurde mittels $ACQ \geq 1,5$ getroffen. Das Konfidenzintervall betrug 95%.

Die Vierfeldertafel ist eine vereinfachte Kontingenztafel, mit deren Hilfe sich absolute Häufigkeiten darstellen lassen. Speziell in einer diagnostischen Studie sind das Sensitivität, Spezifität sowie positiv und negativ prädiktiver Wert [84].

2.7.7 GEE-Analyse

Generalized estimating equations (GEE) sind verallgemeinerte Schätzgleichungen. Sie stellen eine Erweiterung der Quasi-Likelihood-Methode für die Analyse von Längsschnittdaten dar. Damit werden auch die klassischen Regressionsansätze für die statistische Analyse bei Querschnittsdaten auf den Fall von Längsschnittdaten erweitert [28]. Im vorliegenden Fall von Längsschnittmessungen (jeweils elf Wochen bei n=80 Patienten) wurde der GEE-Ansatz verwendet, um den prädiktiven Wert von PEF und FEV1 auf die abhängige Variable Asthmasymptomatik (gemessen anhand des ACQ-6) zu untersuchen. Dabei wurden in der univariaten Analyse jeweils PEF und FEV1 separat als Kovariablen spezifiziert. Im Rahmen einer multiplen Analyse wurden sowohl PEF als auch FEV1 und deren Interaktion einbezogen.

2.7.8 Umgang mit fehlenden Werten

Wie in 2.5.1 bereits erwähnt, mussten für die Definition von gut kontrolliertem sowie von dauerhaft unkontrolliertem Asthma mindestens neun ACQ-Werte den entsprechenden Wert aufweisen. Fehlten also drei oder mehr ausgefüllte Tagebuchwochen im Beobachtungszeitraum, konnte darüber keine Aussage getroffen werden. Eine Aussage über die Exazerbationshäufigkeit konnte ebenso nur bei den Patienten gemacht werden, bei denen in mindestens neun Wochen der ACQ bestimmt werden konnte. Fehlten in drei oder mehr Wochen die Angaben zur ACQ-Berechnung, fiel der Patient aus der Analyse zur Häufigkeitsberechnung der Exazerbationen heraus (siehe 3.4). Selbiges gilt zur Berechnung der ACQ-Mittelwerte.

Der ACQ-Wert selbst wurde nur in den Wochen berechnet, in denen keine dafür nötige Angabe fehlte. Ab einer fehlenden Angabe wurde der ACQ für die jeweilige Woche nicht berechnet und fiel somit aus der jeweiligen Analyse heraus.

3 Ergebnisse

3.1 Rücklauf der Tagebücher

Von 100 ausgeteilten Asthmatagebüchern wurden 80 zurückgegeben. Ursachen für den mangelnden Rücklauf waren dreimal versehentliches Verteilen der Unterlagen an Minderjährige durch die Praxis, zweimal spontanes Sistieren der Symptome nach Einschluss in die Studie und dadurch ein eigenmächtiger Abbruch durch die Patienten. Sechs Patienten konnten im Laufe beziehungsweise am Ende der Studie nicht mehr erreicht werden. Versuche, sie telefonisch und postalisch zu kontaktieren, schlugen fehl. Ein Tagebuch wurde von einer Praktikantin in der Praxis verlegt und konnte nicht mehr aufgefunden werden. Die restlichen acht fehlenden Tagebücher haben die Patienten verloren oder bereits vor erneuter Kontaktaufnahme weggeworfen.

3.2 Stichprobenbeschreibung

3.2.1 Studienteilnehmer

Unter den 80 ausgewerteten Patienten befanden sich 59 (73,75%) Frauen und 21 (26,25%) Männer. Bei 60 Teilnehmern, also bei 75% der Patienten wurde die Diagnose Asthma lungenfachärztlich gestellt, bei den anderen 25% beziehungsweise 20 Patienten durch Spirometrie in der Hausarztpraxis. 39 Patienten wurden aus einer lungenfachärztlichen Praxis, 41 Patienten aus Hausarztpraxen rekrutiert. Die Patienten waren zwischen 19 und 77 Jahre alt mit einem mittleren Alter von 45,8 Jahren. Das Durchschnittsalter der Frauen betrug 44, das der Männer 51 Jahre. 16 Patienten (20%) waren Raucher, 64 (80%) Nichtraucher. Vor Einschluss in die Studie hatten 53 Patienten (66%) bereits an einer Asthmaschulung teilgenommen, 27 (34%) hatten solch eine Schulung noch nie besucht (siehe Tabelle 3).

Geschlecht	Anzahl		Alter (in Jahren)			Raucherstatus		Schulung	
	N (%)	MW	SD	Minimum	Maximum	Ja N (%)	Nein N(%)	Ja N(%)	Nein N(%)
Männlich	21 (26,25)	51,00	12,61	28,00	77,00	3 (18,75)	18 (28,1)	13 (24,53)	8 (29,63)
Weiblich	59 (73,75)	44,00	15,7	19,00	74,00	13 (81,25)	46 (71,9)	40 (75,47)	19 (70,37)
Gesamt	80 (100)	45,80	15,17	19,00	77,00	16 (20)	64 (80)	53 (66)	27 (34)

Tabelle 3: Studienteilnehmerbeschreibung (N=80)

Wie in 1.4.2 erwähnt, ist die Einteilung des Asthma bronchiale nach Schweregrad initial, bei nicht behandelten Patienten empfohlen. Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Patienten nach Asthmastufen, beurteilt nach FEV1 in Prozent des Sollwertes [1]. Es wurde hierfür der persönlich beste FEV1 des Beobachtungszeitraumes zur Berechnung herangezogen.

Asthmastufe	FEV1 in % Sollwert	N (%)	Weiblich N (%)
I und II	≥ 80%	61 (76)	48 (60)
III	> 60 % - < 80%	12 (15)	8 (10)
IV	≤ 60%	7 (9)	3 (3,75)

Tabelle 4: Übersicht Verteilung der Asthmastufen (N=80)

Eine zusätzliche Analyse ergab, dass unter den 27 ungeschulten Teilnehmern 15 (55,6%) Nichtraucher und 12 (44,4%) Raucher waren. Unter den 53 Geschulten ist das Verhältnis ein anderes: Nur 4 (7,5%) von ihnen rauchten. Der Zusammenhang ist statistisch signifikant mit $p < 0,001$ (nach Pearson).

3.2.2 Fehlende Werte

49 der 80 Patienten, also 61%, füllten das Tagebuch komplett ohne einen fehlenden Wert aus. Betrachtet man den Verlauf der Anzahl der fehlenden Werte fällt auf, dass im Laufe der Studie die Anzahl sowohl der fehlenden Symptomangaben als auch der Lungenmesswerte zunimmt. Dies ist Tabelle 5 und Tabelle 6 zu entnehmen. Es fehlen insgesamt weniger symptombezogene Angaben. In Zahlen ausgedrückt hat sich gezeigt, dass 183 symptombezogene Werte von insgesamt 5760 fehlten (3,2%) und 154 von insgesamt 3520 Lungenwerten (4,4%).

Fehlende Symptomangaben		Fehlende Symptomangaben	
Woche	N (%)	Woche	N (%)
1	7(1,46)	7	13(2,71)
2	7(1,46)	8	18(3,75)
3	4(0,83)	9	24(5,00)
4	1(0,21)	10	35(7,29)
5	7(1,46)	11	25(5,21)
6	12(2,50)	12	30(6,25)

Tabelle 5: Fehlende Symptomangaben im Verlauf der Tagebuchführung (N=80)

In der folgenden Tabelle werden die fehlenden Peak-flow-Werte angegeben:

Woche	Fehlende Lungenmesswerte N (%)
2, PEF morgens	0(0)
2, FEV morgens	1(1,3)
2, PEF abends	0(0)
2, FEV abends	1(1,3)
3, PEF morgens	0(0)
3, FEV morgens	1(1,3)
3, PEF abends	1(1,3)
3, FEV abends	2(2,5)
4, PEF morgens	1(1,3)
4, FEV morgens	2(2,5)
4, PEF abends	1(1,3)
4, FEV abends	2(2,5)
5, PEF morgens	4(5,0)
5, FEV morgens	4(5,0)
5, PEF abends	4(5,0)
5, FEV abends	5(6,3)
6, PEF morgens	2(2,5)
6, FEV morgens	3(3,8)
6, PEF abends	2(2,5)
6, FEV abends	3(3,8)
7, PEF morgens	3(3,8)
7, FEV morgens	4(5,0)
7, PEF abends	5(6,3)
7, FEV abends	6(7,5)
8, PEF morgens	3(3,8)
8, FEV morgens	4(5,0)
8, PEF abends	3(3,8)
8, FEV abends	4(5,0)
9, PEF morgens	3(3,8)
9, FEV morgens	4(5,0)
9, PEF abends	4(5,0)
9, FEV abends	5(6,3)
10, PEF morgens	4(5,0)
10, FEV morgens	5(6,3)
10, PEF abends	4(5,0)
10, FEV abends	5(6,3)
11, PEF morgens	4(5,0)
11, FEV morgens	5(6,3)
11, PEF abends	4(5,0)
11, FEV abends	6(7,5)
12, PEF morgens	6(7,5)
12, FEV morgens	7(8,8)
12, PEF abends	8(10,0)
12, FEV abends	9(11,3)
gesamt	154(4,4)

Tabelle 6: Fehlende Lungenwerte im Verlauf der Tagebuchführung (N=80)

3.2.3 Analysestrategie

Da nicht alle Teilnehmer zu allen Zeitpunkten ein vollständiges Tagebuch führten, variieren die Analysezahlen. In den folgenden Kapiteln werden die Verläufe der Patienten beschrieben und das Selbstmanagement in Hinblick auf Exazerbation eingehend untersucht. Die Analysestrategie wird in Abbildung 5 dargestellt.

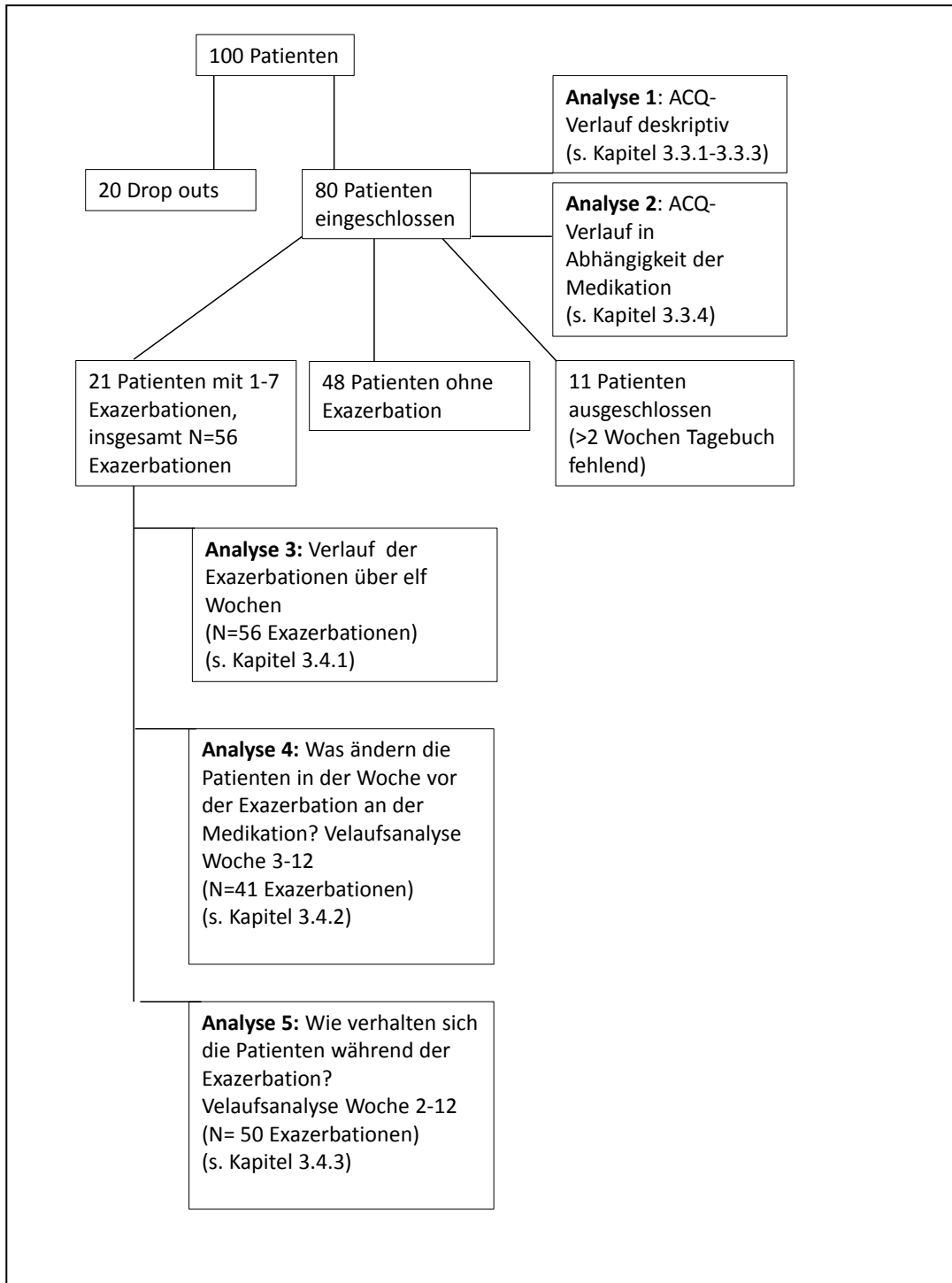


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Analysestrategie

3.3 ACQ-Score zur Beschreibung des Krankheitsverlaufs

3.3.1 Verlauf des ACQ innerhalb der Beobachtungszeit

Betrachtet man den Verlauf des ACQ-Scores im Mittel für alle Patienten zusammen über den gesamten Studienzeitraum von elf Wochen (siehe Tabelle 7), kommt man zu folgendem Ergebnis: Der mittlere ACQ-Wert aus Woche zwölf unterscheidet sich signifikant von dem aus Woche zwei im Sinne einer Erniedrigung ($p < 0,001$ im Wilcoxon-Test). Das heißt, die Asthmakontrolle der Patienten nimmt im Laufe der Studie signifikant zu. Dies gilt sowohl für den ACQ mit FEV1 gebildet als auch mit PEF.

Woche	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)
ACQ mit FEV1	1,45 (0,92)	1,32 (1,17)	1,27 (1,05)	1,19 (0,96)	1,16 (1,11)	1,42 (1,17)	1,26 (1,08)	1,16 (1,03)	1,19 (1,09)	1,25 (1,03)	1,19 (0,99)
ACQ mit PEF	1,35 (0,93)	1,19 (1,15)	1,19 (1,02)	1,12 (1,01)	1,06 (1,11)	1,28 (1,17)	1,19 (1,08)	1,06 (1,00)	1,05 (1,06)	1,07 (1,04)	1,07 (1,00)

Tabelle 7: Verlauf der ACQ-Werte (N=80)

Tabelle 8 zeigt die Verteilung der Asthmakontrolle in der Studienpopulation. Es ist zu erkennen, dass, mit FEV1 berechnet, 15 (22%) der Patienten dauerhaft gut kontrolliert waren, mit PEF berechnet waren es 22 (30%). Teilweise kontrolliert (ACQ zwischen 0,76 und 1,49) waren 17 (25%) beziehungsweise mit ACQ-PEF berechnet 16 (22%) Patienten. Dauerhaft unkontrolliert waren im Beobachtungszeitraum 16 (23%) beziehungsweise 14 (19%) Patienten. 21 (30%) beziehungsweise 22 (30%) Studienteilnehmer zeigten zwischendurch eine oder mehrere Exazerbationen.

	dauerhaft gut kontrolliert N (%)	teilweise kontrolliert N (%)	dauerhaft unkontrolliert N (%)	Exazerbation(en) zwischendurch N (%)	gesamt
ACQ-FEV1	15 (22)	17 (25)	16 (23)	21 (30)	69
ACQ-PEF	22 (30)	16 (22)	14 (19)	22 (30)	74

Tabelle 8: Verteilung der Asthmakontrolle in der Studienpopulation

Berechnete man den ACQ-Score mit FEV1, ergab sich für die Frauen im Mittel ein Score von 1,07 (SD 0,85), für Männer von 1,68 (SD 1,02). Mit PEF berechnet, betrug der Mittelwert des ACQ-Scores unter den Frauen 0,95 (SD 0,85) und unter den Männern 1,53 (SD 1,02) (siehe Tabelle 9), wobei deutlich wird, dass in unserer Stichprobe die Frauen im Schnitt signifikant besser kontrolliert waren als die Männer ($p = 0,022$ für ACQ mit FEV1 berechnet und $p = 0,017$ für ACQ mit PEF berechnet). Mit einem ACQ-Score von 0,95 beziehungsweise 1,07 waren die Frauen im Durchschnitt teilweise kontrolliert, die Männer mit einem Score von 1,53 beziehungsweise 1,68

nicht gut kontrolliert. Mit eingeschlossen wurden hier nur Patienten, die in mindestens neun Wochen das Tagebuch komplett ausgefüllt hatten. So ergeben sich von 80 abweichende Teilnehmerzahlen.

	Frauen		Männer	
	Mittelwert ACQ-PEF (SD)	Mittelwert ACQ-FEV1(SD)	Mittelwert ACQ-PEF(SD)	Mittelwert ACQ-FEV1(SD)
Mittelwert über ≥ 9 Wochen gemessen	0,95(0,85)	1,07(0,85)	1,53(1,02)	1,68(1,02)
N	52	52	21	16

Tabelle 9: Mittelwerte ACQ-Score über elf Wochen (wenn ≥ 9 Wochen ausgefüllt)

Berechnet man die Mittelwerte für ACQ-FEV1 und –PEF für alle Patienten, auch für die, die mehr als zwei fehlende Tagebuchwochen aufweisen, erhält man andere Werte. Sie sind Tabelle 10 zu entnehmen. Auch in dieser Analyse sind die Frauen signifikant besser kontrolliert als die Männer ($p=0,036$ für ACQ mit FEV1 berechnet und $p=0,048$ für ACQ mit PEF berechnet). Für den ACQ-FEV1 konnten nur 79 der 80 Patienten analysiert werden, da ein Teilnehmer durchweg nur den PEF und nie den FEV1 eingetragen hat.

	Frauen		Männer	
	Mittelwert ACQ-PEF (SD)	Mittelwert ACQ-FEV1(SD)	Mittelwert ACQ-PEF(SD)	Mittelwert ACQ-FEV1(SD)
Mittelwert unter allen Patienten	1,04 (0,9)	1,15(0,9)	1,5 (1,02)	1,68 (1,02)
N	59	59	21	20

Tabelle 10: Mittelwerte ACQ-Score über elf Wochen (auch Patienten mit lückenhaften Tagebüchern eingeschlossen)

Vergleicht man die Mittelwerte des ACQ-Scores, berechnet mit PEF- und FEV1-Werten, in Abhängigkeit vom Raucherstatus, ergibt sich, dass die Raucher im Schnitt höhere ACQ-Werte aufweisen als die Nichtraucher (siehe Tabelle 11); der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,284$ für ACQ mit PEF und $p=0,403$ für ACQ mit FEV1 berechnet). Die von 80 abweichende Zahl der in diese Analyse miteinbezogenen Patienten liegt darin begründet, dass nicht alle Patienten in jeder Tagebuchwoche den Beschwerdekatalog komplett ausgefüllt haben.

ACQ mit PEF	Raucher (N=12)	Nichtraucher (N= 61)
	MW(SD)	MW(SD)
	1,23 (0,74)	1,10 (0,97)
ACQ mit FEV1	Raucher (N=12)	Nichtraucher (N= 56)
	MW(SD)	MW(SD)
	1,28 (0,76)	1,20 (0,96)

Tabelle 11: ACQ-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Raucherstatus

3.3.2 Vergleich von ACQ- FEV1 und ACQ- PEF

Zudem zeigt sich, dass die ACQ-Scores, die mit PEF und mit FEV1 berechnet wurden, gut miteinander korrelieren ($p<0,001$), was Tabelle 12 veranschaulichen soll. So scheint der ACQ, der ursprünglich mit dem FEV1 gebildet wird, ebenso mit dem PEF-Wert gebildet werden zu können.

Woche	ACQ -PEF										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ACQ - FEV1											
Woche 2	0,969**										
3		0,982**									
4			0,980**								
5				0,979**							
6					0,983**						
7						0,983**					
8							0,976**				
9								0,976**			
10									0,980**		
11										0,974**	
12											0,976**

Tabelle 12: Korrelation ACQ-Score mit FEV1 und ACQ-Score mit PEF (nach Pearson) (N=80)

** $p<0,001$

3.3.3 ACQ-6

Um zu untersuchen, ob die wöchentliche Messung des PEF- oder FEV1-Wertes nötig ist, um eine Aussage über das Exazerbationsrisiko machen zu können, wurde der ACQ-Score für jede Woche einmal mit und einmal ohne Lungenwert berechnet und die Werte miteinander korreliert. Es zeigte sich für die Werte jeder Woche eine statistisch signifikante, hohe Korrelation, was bedeutet, dass der Score auch ohne Lungenwert, also lediglich symptombezogen (=ACQ-6), gebildet werden und damit eine ähnlich gute Abschätzung des Exazerbationsrisikos gemacht werden kann. Die Korrelationswerte für die Korrelation des ACQ-Scores mit (= ACQ-7) und ohne FEV1 (= ACQ-6) berechnet sind Tabelle 13 zu entnehmen.

	ACQ -6										
Woche	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ACQ -7 mit FEV1											
Woche 2	0,966 **										
3		0,975**									
4			0,973**								
5				0,967**							
6					0,974**						
7						0,976**					
8							0,969**				
9								0,968**			
10									0,976**		
11										0,972**	
12											0,965**

Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten von ACQ-6 und ACQ-7(mit FEV1) (nach Pearson) (N=80)

**p<0,001

3.3.4 Medikation und Verlauf des ACQ in Abhängigkeit von der Medikation

3.3.4.1 Verteilung der Wirkstoffklassen

18% der Patienten nahmen im beobachteten Zeitraum von zwölf Wochen ein Kombinationspräparat aus ICS und LABA ein, 20% Monopräparate von ICS und LABA und zusätzlich RABA bei Bedarf. 15% der Studienteilnehmer benutzten ein ICS und RABA bei Bedarf, 7,5% lediglich ein RABA. Ein ICS-LABA-Kombipräparat und RABA bei Bedarf wurden 11,3% der Patienten von ihrem Arzt verschrieben. 6,3% verwendeten nur ein ICS.

Drei Studienteilnehmer (3,8%) nahmen im Beobachtungszeitraum keine Medikamente ein und bekamen von ihrem Arzt auch keine verordnet (siehe Tabelle 14).

Medikamentenklasse	N (%)
ICS, LABA, b. Bed. RABA	16(20,0)
ICS-LABA-Kombi	15(18,8)
ICS, b. Bed. RABA	12(15,0)
ICS-LABA-Kombi, b. Bed. RABA	9(11,3)
b. Bed. RABA	6(7,5)
ICS Mono	5(6,3)
keines	3(3,8)
Cromoglycinsäure-RABA-Kombi	3(3,8)
LABA Mono	1(1,3)
ICS, LABA	1(1,3)
ICS und RABA je b. Bed.	1(1,3)
ICS-LABA-Kombi, Cromoglycinsäure-RABA-Kombi	1(1,3)
ICS-LABA-Kombi, Montelukast	1(1,3)
ICS, LABA, RABA, Ipratropiumbromid	1(1,3)
Theophyllin	1(1,3)
RABA, Montelukast	1(1,3)
ICS-LABA-Kombi, b. Bed. Muskarinantagonist	1(1,3)
Cromoglycinsäure-RABA-Kombi, RABA, b. Bed. ICS	1(1,3)
RABA-Muskarinantagonist-Kombi, LABA, RABA, ICS	1(1,3)
Gesamt	80(100,0)

Tabelle 14: Medikamentenverteilung in der Studienpopulation (N=80)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass 62,5% (52 von 80) der Patienten RABAs einnehmen, 81,3% (65 von 80) ein ICS verwenden und 58,8% (47 von 80) der Patienten regelmäßig LABAs einnehmen.

3.3.4.2 Zusammenhang mit der Asthmakontrolle

Auffällig ist, dass 37,5 % der Patienten kein RABA als Bedarfsmedikation benutzten. Diese 37,5% weisen im Gegensatz zu den 62,5%, die RABAs einnahmen, bessere ACQ-Werte auf: Tabelle 15 ist zu entnehmen, dass in allen elf Tagebuchwochen die Patienten, die RABA verwendeten statistisch signifikant schlechtere ACQ-Werte aufweisen.

ACQ-FEV1 in Woche	kein RABA		RABA		gesamt		p (Mann-Whitney-U-Test)
	MW(SD)	N	MW(SD)	N	MW(SD)	N	
2	1,14 (0,83)	26	1,62(0,93)	48	1,45(0,92)	74	0,015
3	0,86 (1,04)	23	1,55(1,17)	44	1,32(1,17)	67	0,006
4	0,76(0,75)	21	1,50(1,1)	47	1,27(1,05)	68	0,004
5	0,82(0,70)	25	1,4 (1,03)	45	1,19(0,96)	70	0,011
6	0,74(0,96)	24	1,38(1,12)	47	1,16(1,11)	71	0,003
7	0,86(1,04)	22	1,69(1,14)	46	1,42(1,17)	68	0,001
8	0,71(0,65)	18	1,50(1,15)	43	1,26(1,08)	61	0,005
9	0,66(0,69)	22	1,40(1,09)	46	1,16(1,03)	68	0,002
10	0,67(0,6)	22	1,46(1,19)	43	1,19(1,09)	65	0,007
11	0,61(0,62)	21	1,57(1,06)	42	1,25(1,03)	63	0,000
12	0,69(0,62)	22	1,43(1,05)	46	1,19(0,99)	68	0,004

Tabelle 15: ACQ-FEV1-Mittelwertvergleich mit und ohne RABA-Einnahme

Teilweise waren Asthmatagebücher nicht vollständig geführt, so dass sich schwankende Teilnehmerzahlen ergeben. Beispielsweise haben in Woche zwei nur 74 Teilnehmer das Asthmatagebuch vollständig ausgefüllt, sechs Teilnehmer konnten nicht in die Analyse der Woche zwei eingebunden werden.

Betrachtet man, ob sich der Anteil der RABA-Verwender verändert, wenn man die Patienten ausnimmt, die dauerhaft gut kontrolliert sind (also 15 Patienten, siehe Tabelle 8), ergibt sich, dass von den nicht dauerhaft gut kontrollierten Patienten 79,6% (43 von 54 Patienten) ein RABA verwendeten. In der Gesamtheit der Patienten liegt der Anteil bei 62,5%. Häufige RABA-Nutzer scheinen instabile Patienten zu sein.

Tut man Gleiches für den ICS-Gebrauch, wird ersichtlich, dass die Patienten, die nur teilweise oder schlechter kontrolliert sind, zu 83,3% ICS einnehmen. Um zu untersuchen, ob sich die ICS-Einnahme auf den Grad der Asthmakontrolle auswirkt, wurden die ACQ-Mittelwerte der Patienten, die ICS einnehmen, verglichen mit denen, die dies nicht tun: Die Patienten, die ICS einnahmen, waren im Schnitt meist etwas schlechter kontrolliert, wiesen also höhere ACQ-Werte auf. Der Unterschied war jedoch, bis auf in Woche zwei, nicht signifikant (siehe Tabelle 16). Auch hier sowie in Tabelle 17 ergeben sich schwankende Teilnehmerzahlen.

ACQ-FEV1 in Woche	kein ICS		ICS		gesamt		p (Mann-Whitney-U-Test)
	MW(SD)	N	MW(SD)	N	MW(SD)	N	
2	1,07(0,91)	14	1,54(0,91)	60	1,45(0,92)	74	0,036
3	0,96(1,08)	13	1,40(1,18)	54	1,32(1,17)	67	0,148
4	1,30(1,1)	11	1,27(1,05)	57	1,27(1,05)	68	0,809
5	1,14(1,06)	14	1,20(0,94)	56	1,19(0,96)	70	0,484
6	0,98(1,25)	13	1,20(1,08)	58	1,16(1,11)	71	0,351
7	1,54(1,31)	12	1,40(1,15)	56	1,42(1,17)	68	0,790
8	1,42(1,4)	11	1,23(1,02)	50	1,26(1,08)	61	0,948
9	0,77(0,81)	13	1,25(1,07)	55	1,16(1,03)	68	0,097
10	0,85(0,87)	14	1,29(1,14)	51	1,19(1,09)	65	0,204
11	1,07(0,88)	13	1,29(1,07)	50	1,25(1,03)	63	0,628
12	1,06(0,97)	11	1,21(1,00)	57	1,19(0,99)	68	0,828

Tabelle 16: ACQ-FEV1-Mittelwertvergleich mit und ohne ICS-Einnahme

Tabelle 17 zeigt, dass die Patienten, die ein LABA verwendeten, schlechter kontrolliert waren, also höhere ACQ-Werte aufwiesen, als die, die kein LABA inhalierten. Nur in Woche sieben war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant.

ACQ-FEV1 in Woche	kein LABA		LABA		gesamt		p (Mann-Whitney-U-Test)
	MW(SD)	N	MW(SD)	N	MW(SD)	N	
2	1,04(0,76)	31	1,75(0,92)	43	1,45(0,92)	74	0,000
3	0,82(0,86)	30	1,72(1,24)	37	1,32(1,17)	67	0,001
4	0,87(0,88)	26	1,52(1,09)	42	1,27(1,05)	68	0,009
5	0,86(0,84)	29	1,43(0,98)	41	1,19(0,96)	70	0,004
6	0,81(0,95)	30	1,42(1,16)	41	1,16(1,11)	71	0,005
7	1,21(1,13)	29	1,58(1,18)	39	1,42(1,17)	68	0,087
8	1,02(1,13)	25	1,43(1,03)	36	1,26(1,08)	61	0,034
9	0,79(0,86)	28	1,43(1,07)	40	1,16(1,03)	68	0,003
10	0,73(0,82)	29	1,56(1,16)	36	1,19(1,09)	65	0,001
11	0,93(0,86)	26	1,47(1,10)	37	1,25(1,03)	63	0,045
12	0,90(0,96)	27	1,38(0,98)	41	1,19(0,99)	68	0,023

Tabelle 17: ACQ-FEV1-Mittelwertvergleich mit und ohne LABA-Einnahme

3.3.4.3 Adherence im Verlauf der zwölf Wochen

Bei drei Patienten konnte im Beobachtungszeitraum ein abruptes Absetzen der Medikation festgestellt werden. Ein Patient setzte ein ICS bei Beibehaltung eines LABA und RABA bei Bedarf ab und war ab diesem Zeitpunkt dauerhaft exazerbiert. Ein anderer setzte plötzlich den Muskarinrezeptorantagonisten ab, das ICS-LABA-Kombinationspräparat wurde beibehalten bei dann dauerhafter Exazerbation.

Im dritten Fall folgte auf das Absetzen keine Symptomverschlechterung: in Woche zehn wurden abrupt alle Medikamente abgesetzt. Der Patient war in den darauffolgenden zwei Wochen noch gut kontrolliert.

Es scheint also, als würden die meisten Patienten, sofern ihnen eine Dauermedikation verschrieben wurde, diese ohne Unterbrechung einnehmen, auch wenn immer wieder Dosiserhöhungen und -reduzierungen stattfanden. Aus der kleinen Fallzahl kann hier nicht geschlossen werden, welche Konsequenzen nach Absetzen der Medikation typisch und häufig sind.

3.3.4.4 Zusammenhang mit stattgehabter Asthmaschulung

Auch der Einfluss einer stattgehabten Asthmaschulung auf die ICS-Einnahme sollte untersucht werden.

	Asthmaschulung	
	ja n(%)	nein n(%)
ICS	46 (86)	19(70)
kein ICS	7(14)	8(30)
Gesamt	53(100)	27(100)

Tabelle 18: Vergleich der ICS-Einnahme bzgl. Schulungsstatus (N=80)

Wie aus Tabelle 18 zu sehen ist, nehmen unter den asthmageschulten Patienten 86% ein ICS ein, unter den ungeschulten nur 70%; die Asthmaschulung scheint sich also positiv auf die Compliance bei der ICS-Einnahme auszuwirken. Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test erwies sich der Unterschied jedoch als statistisch nicht signifikant ($p=0,127$).

3.4 Exazerbationen und Asthmakontrolle

3.4.1 Häufigkeit von Exazerbationen in den Wochen 2 bis 12

In diesem Kapitel sollen nun die stattgehabten Exazerbationen näher untersucht werden. Dazu konnten 69 Patienten eingeschlossen werden. Bei den übrigen elf der insgesamt 80 Patienten konnte wegen fehlender Angaben keine Aussage über die Anzahl der Exazerbationen getroffen werden; mit in diese Analyse mit ein flossen nämlich nur die Patienten, bei denen in mindestens neun Wochen ein ACQ bestimmt werden konnte. Die kleinere Fallzahl von 69 Patienten wurde dafür in Kauf genommen.

Die Exazerbationshäufigkeit in der Studienpopulation ist Tabelle 19 zu entnehmen. Definiert wurde die Exazerbation über den ACQ-FEV1.

Anzahl Exazerbationen	N(%)	Weiblich N(%)	Alter (Jahre) (SD)	FEV1 Woche1 in % des Soll	PEF Woche1 in % des Soll
0	48(69,6)	37(70)	47,0 (15,0)	0,78	0,89
1	9(13,0)	8(15)	47,22 (18,6)	0,86	0,99
2	3(4,3)	2(4)	28,0 (2,0)	0,72	0,80
3	3(4,3)	3(5)	39,7 (17,0)	1,10	1,03
4	2(2,9)	2(4)	44,5 (3,54)	0,84	0,81
5	1(1,5)	0	68,0	0,69	0,68
6	2(2,9)	0	38,0 (7,1)	0,65	0,60
7	1(1,5)	1(2)	54,0	0,85	0,94
Gesamt	69(100)	53(100)			
Fehlend	11				
p-Wert (im Kruskal- Wallis-Test)			0,338	0,485	0,274

Tabelle 19: Stichprobenbeschreibung: Häufigkeit von Exazerbationen (N=69)

Tabelle 19 zeigt, dass ein großer Anteil, nämlich 48 (69,6 %) der Patienten keinerlei Exazerbation aufweist. 21 Patienten erlitten jedoch Exazerbationen, ein Großteil davon jedoch nur einmal. Insgesamt erlitten diese 21 Patienten 56 Exazerbationen.

Es zeigt sich hier, dass es bei der Häufigkeit der Exazerbationen keinen Zusammenhang mit dem mittleren Alter zu geben scheint und ebenso wenig mit der Höhe des mittleren FEV1- oder PEF-Wertes aus Woche 1, in der die Studienteilnehmer täglich zweimal diese Werte bestimmt haben (p-Wert jeweils > 0,05).

Vergleicht man die Patienten, die an einer Asthmaschulung teilgenommen hatten mit den Ungeschulten hinsichtlich der Asthmakontrolle beziehungsweise der Exazerbationsrate, stellt man Folgendes fest: eine stattgehabte Asthmaschulung scheint in vorliegender Studienpopulation

keinen Einfluss auf die Asthmakontrolle zu haben. So hatten von den Patienten, die unkontrolliert waren oder exazerbierten, 25 (69%) an einer Schulung teilgenommen und elf (31%) nicht. Unter den gut kontrollierten Patienten befinden sich 20 (65%) Geschulte und elf (35%) Ungeschulte. Der Zusammenhang ist statistisch nicht signifikant ($p=0,668$).

3.4.2 Verhalten der Patienten vor Exazerbation

Aufgrund der Möglichkeit, dass manche Patienten eine Exazerbation erlitten, weil sie in der Vorwoche die Medikamenteneinnahme reduziert haben, wurde untersucht, ob Patienten vor ihrer Symptomverschlechterung von ihrem üblichen Medikamentenschema abgewichen sind. Dies wurde für jeden Patienten für jeweils zehn Wochen betrachtet. Woche zwei konnte in die Analyse nicht mit einbezogen werden, weil der Medikamentenverbrauch zu Beginn des Beobachtungszeitraumes noch nicht beurteilt werden konnte. So konnten insgesamt 606 Fälle generiert werden.

Es konnten 41 Exazerbationen, berechnet nach ACQ-FEV1, betrachtet werden, da die übrigen 15 der insgesamt 56 Exazerbationen in der ersten Woche erfolgten oder aber in der Vorwoche die Angabe über die Medikamenteneinnahme fehlte. Aus Tabelle 20 ist zu ersehen, dass bei 31 betrachteten Exazerbationen in der Vorwoche kein stepping down stattgefunden hatte. Bei zehn der 41 Exazerbationen wurde in der vorangehenden Woche die Medikamentendosis reduziert. Auf insgesamt 121 durchgeführte stepping downs folgten zehn Exazerbationen, in den anderen 111 Fällen verschlechterte sich der ACQ-Score nicht. Die Zusammenhänge sind nicht signifikant ($p=0,463$ im Chi-Quadrat-Test).

Verhalten in der Vorwoche	keine Exazerbation N(%)	Exazerbation N(%)	gesamt
kein stepping down	454(93,6)	31(6,4)	485
stepping down	111(91,7)	10(8,3)	121
gesamt	565(93,2)	41(6,8)	606

$p=0,463$ im Chi-Quadrat-Test

Tabelle 20: Zusammenhang stepping down und Exazerbation in der Folgewoche

3.4.3 Verhalten der Patienten während der Exazerbation

Um zu untersuchen, ob und wie die Patienten bei Verschlechterung ihrer Symptome die Medikamentenmenge anpassen, wurden insgesamt 50 Exazerbationen von 18 Patienten, die eine bis sechs Exazerbationen hatten, analysiert. Die übrigen sechs Exazerbationen (aus Tabelle 19 sind insgesamt 56 Exazerbationen zu entnehmen) konnten aufgrund fehlender Medikamentenangaben nicht analysiert werden. Betrachtet wurde hier die Medikation in der Woche der Exazerbation, nicht die der Vorwoche, wie in 3.4.2 geschehen.

Bei der ersten Exazerbation änderten drei Patienten nichts an der Medikamentendosis und -art, vier führten ein stepping up mit ICS und neun mit RABA durch. Je einer entschied sich für stepping down mit RABA beziehungsweise einem nicht angegebenen Medikament (im Folgenden als „sonstiges“ bezeichnet). Elf Patienten hatten eine zweite Exazerbation, in welcher drei keine Änderung vornahmen, einer die ICS-Dosis erhöhte, vier stepping up und drei stepping down mit RABA machten. Das Verhalten in den weiteren Exazerbationen zeigen Tabelle 21 und Abbildung 6. Aus der Tabelle ist weiterhin ersichtlich, dass die Mehrheit der Patienten eine oder zwei Exazerbationen in den elf Wochen erlitten hat.

Außerdem zeigte sich, dass wesentlich mehr Patienten in der Exazerbation die RABA-Dosis erhöhten als die ICS-Dosis. Generell wurde insgesamt öfter stepping up durchgeführt als stepping down, jedoch konnte in immerhin 14 Fällen festgestellt werden, dass trotz Exazerbation weder auf Bedarfsmedikation zurückgriffen noch die übliche Medikamentendosis erhöht wurde.

Handhabung der Medikation	1. Exazerbation	2. Exazerbation	3. Exazerbation	4. Exazerbation	5. Exazerbation	6. Exazerbation	gesamt
gleich geblieben	3	3	5	2		1	14
stepping up mit ICS	4	1	0				5
stepping up RABA	9	4	3	4	2		22
stepping down RABA	1	3	0		2	2	8
stepping down sonstiges	1	0	0				1
gesamt	18	11	8	6	4	3	50

Tabelle 21: Verhalten der Patienten während einzelner Exazerbationen

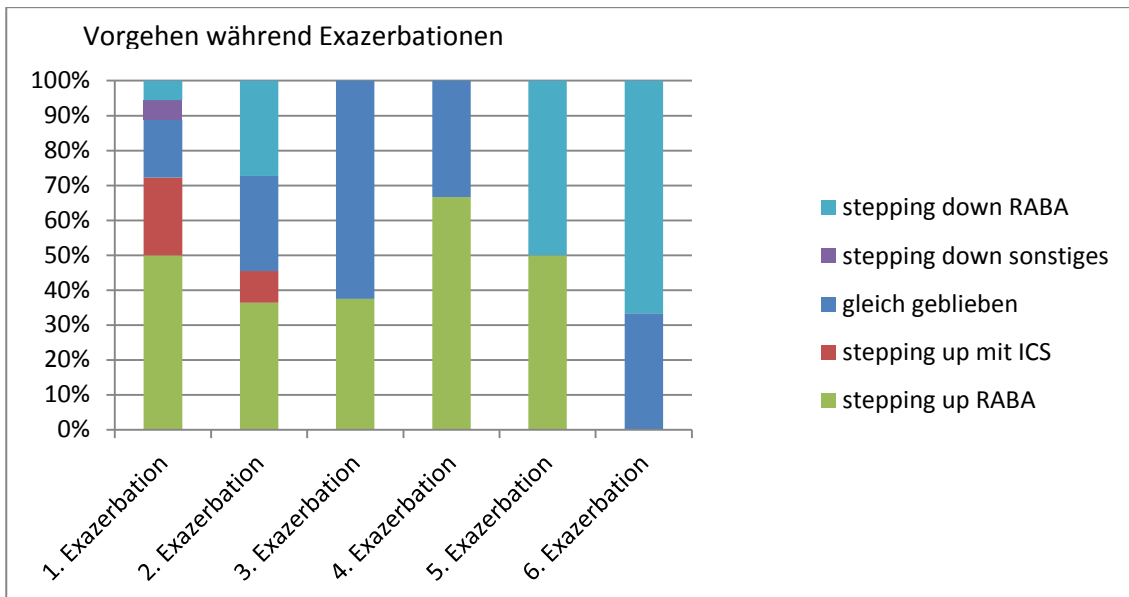


Abbildung 6: Vorgehen während einzelner Exazerbationen

Betrachtet man alle Exazerbationen insgesamt, sieht man, dass 44% der Patienten in der Exazerbation die RABA-Dosis erhöhten, 28% nichts veränderten, 16% stepping down mit RABA durchführten, 10% die ICS-Dosis erhöhten und 2% mit einem nicht näher angegebenen Medikament ein stepping up durchführten (siehe Abbildung 7).

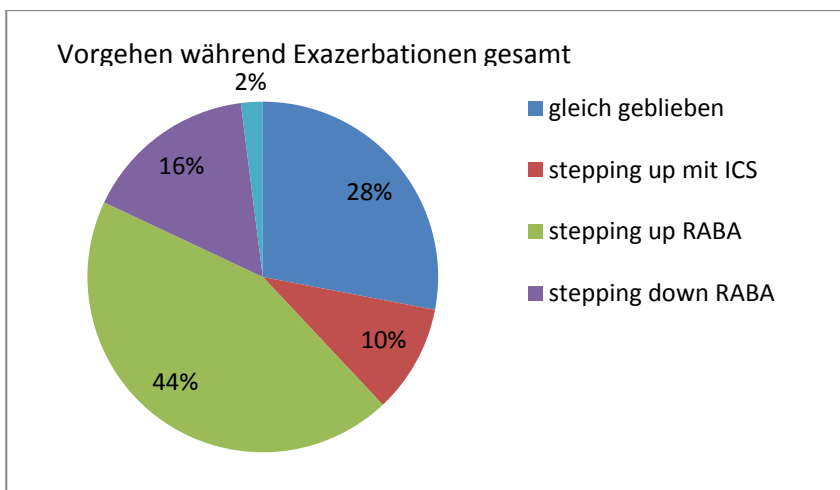


Abbildung 7: Vorgehen während aller Exazerbationen

3.5 Prädiktiver Wert von FEV1 und PEF bezüglich Exazerbation

Bekanntlich gilt der Abfall des PEF von mindestens 50% als Hinweis auf eine Exazerbation. Da in der klinischen Asthmadagnostik FEV1 verwendet wird und mit dem „Vitalograph©“ dem Patienten nun ein Gerät zur Verfügung steht, um unkompliziert FEV1 zu bestimmen, stellt sich die Frage, ob die Messung des FEV1 bezüglich Exazerbation möglicherweise eine bessere Vorhersage liefert. Dies soll im Folgenden analysiert werden. Dazu wurden ROC-Analysen durchgeführt und anhand derer via Youden-Index die optimalen FEV1- und PEF-Cutpoints errechnet, um ein unkontrolliertes Asthma in der Folgewoche zu detektieren. Auch Sensitivität und Spezifität konnten so bestimmt werden. Die Ergebnisse sind Tabelle 22 und Tabelle 23 zu entnehmen. Außerdem wurden mit den jeweiligen Cutpoints anhand einer Vierfeldertafel die jeweiligen positiv (PPV) und negativ prädiktiven Werte (NPV) der PEF- und FEV1-Werte bestimmt, die der Woche der Exazerbation vorausgehen. Sie sind ebenfalls Tabelle 22 und Tabelle 23 zu entnehmen. Eine Exazerbation lag vor, wenn die Patienten im ACQ-6 einen Wert von mindestens 1,5 aufwiesen.

Der Mittelwert des optimalen Cutpoints aus den elf betrachteten Wochen ergibt für FEV1 in Prozent des persönlichen Bestwertes 85%, für PEF in Prozent des persönlichen Bestwertes 76%. Beträgt der Wert also in einer Woche gleich oder weniger, kann damit bestmöglich ein unkontrolliertes Asthma bestimmt werden. Die Sensitivitäten und Spezifitäten schwanken jedoch enorm und sind oft sehr niedrig. Auch sind nicht alle Werte auf dem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant. Betrachtet man jedoch jene Wochen, in denen ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, und vergleicht die Flächen unter den ROC-Kurven beider Analysen (PEF und FEV1), scheint der FEV1-Wert eine größere Aussagekraft zu haben. Fünfmal ist die Fläche in der FEV1-Analyse größer beziehungsweise statistisch signifikant, dreimal ist die Fläche in der PEF-Analyse größer (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9)

Übersicht: optimale Cutpoints des PEF-Wertes, um unkontrolliertes Asthma zu detektieren												
Woche	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW
Cutpoint (%)	0,77	0,77	0,80	0,69	0,81	0,81	0,78	0,74	0,77	0,78	0,68	0,76
Sensitivität	0,50	0,73	0,61	0,44	0,71	0,74	0,67	0,35	0,47	0,50	0,39	
Spezifität	0,75	0,87	0,67	0,92	0,75	0,70	0,75	0,81	0,78	0,80	0,89	
PPV	0,44	0,67	0,42	0,58	0,44	0,49	0,44	0,35	0,43	0,45	0,54	
NPV	0,75	0,87	0,78	0,85	0,89	0,85	0,87	0,81	0,80	0,82	0,82	
AUC	0,62	0,77	0,61	0,68	0,71	0,73	0,67	0,57	0,55	0,66	0,60	
p-Wert	0,08	0,00*	0,11	0,03*	0,01*	0,00*	0,04*	0,38	0,51	0,05*	0,08	
Untergrenze 95% KI	0,49	0,63	0,47	0,52	0,55	0,60	0,50	0,41	0,38	0,50	0,44	
Obergrenze 95% KI	0,76	0,90	0,76	0,83	0,87	0,86	0,83	0,73	0,72	0,81	0,77	

Tabelle 22: Daten aus ROC-Analyse mit PEF-Werten (N=80)

Übersicht: optimale Cutpoints des FEV1-Wertes, um unkontrolliertes Asthma zu detektieren

Woche	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	MW
Cutpoint (%)	0,82	0,89	0,85	0,86	0,84	0,90	0,86	0,81	0,90	0,82	0,80	0,85
Sensitivität	0,48	0,90	0,70	0,88	0,76	0,83	0,67	0,65	0,74	0,56	0,61	
Spezifität	0,79	0,44	0,74	0,56	0,78	0,60	0,59	0,78	0,51	0,78	0,80	
PPV	0,50	0,40	0,52	0,34	0,48	0,45	0,33	0,46	0,31	0,46	0,48	
NPV	0,77	0,89	0,85	0,92	0,92	0,88	0,83	0,88	0,84	0,83	0,86	
AUC	0,62	0,68	0,71	0,73	0,75	0,69	0,60	0,66	0,58	0,67	0,69	
p-Wert	0,10	0,02*	0,00*	0,01*	0,00*	0,01*	0,22	0,53	0,31	0,03*	0,02*	
Untergrenze 95% KI	0,48	0,56	0,58	0,60	0,63	0,56	0,46	0,49	0,43	0,51	0,55	
Obergrenze 95% KI	0,76	0,80	0,84	0,86	0,88	0,82	0,74	0,82	0,73	0,83	0,83	

Tabelle 23: Daten aus ROC-Analyse mit FEV1-Werten (N=80)

*p < 0, 05

PPV: positiv prädiktiver Wert

NPV: negativ prädiktiver Wert

KI: Konfidenzintervall

AUC: Fläche unter der ROC-Kurve

Auch das Ergebnis der GEE-Analyse untermauert diesen Sachverhalt: Univariat sind sowohl PEF als auch FEV1 signifikant bezüglich der Exazerbationen. Allerdings war die FEV1-Schwankung (Regressionskoeffizient B = 0,885 [95%CI 0,401-1,370]; p<0,001) stärker in der Lage, eine Exazerbation vorherzusagen als die PEF-Schwankung (B = 0,803 [95%CI 0,297-1,308]; p=0,002). In der multiplen Analyse sind beide Variablen nicht signifikant, die FEV1-Schwankung hat jedoch den kleineren p-Wert (p=0,067) als die PEF-Schwankung (p=0,139). Dementsprechend war in der multiplen Analyse der Einflussfaktor der FEV1-Schwankung (Regressionskoeffizient B = 0,716 [95%CI -0,051 ; 1,483] größer als der Einflussfaktor der PEF-Schwankung (B = 0,466 [95%CI -0,152; 1,085]).

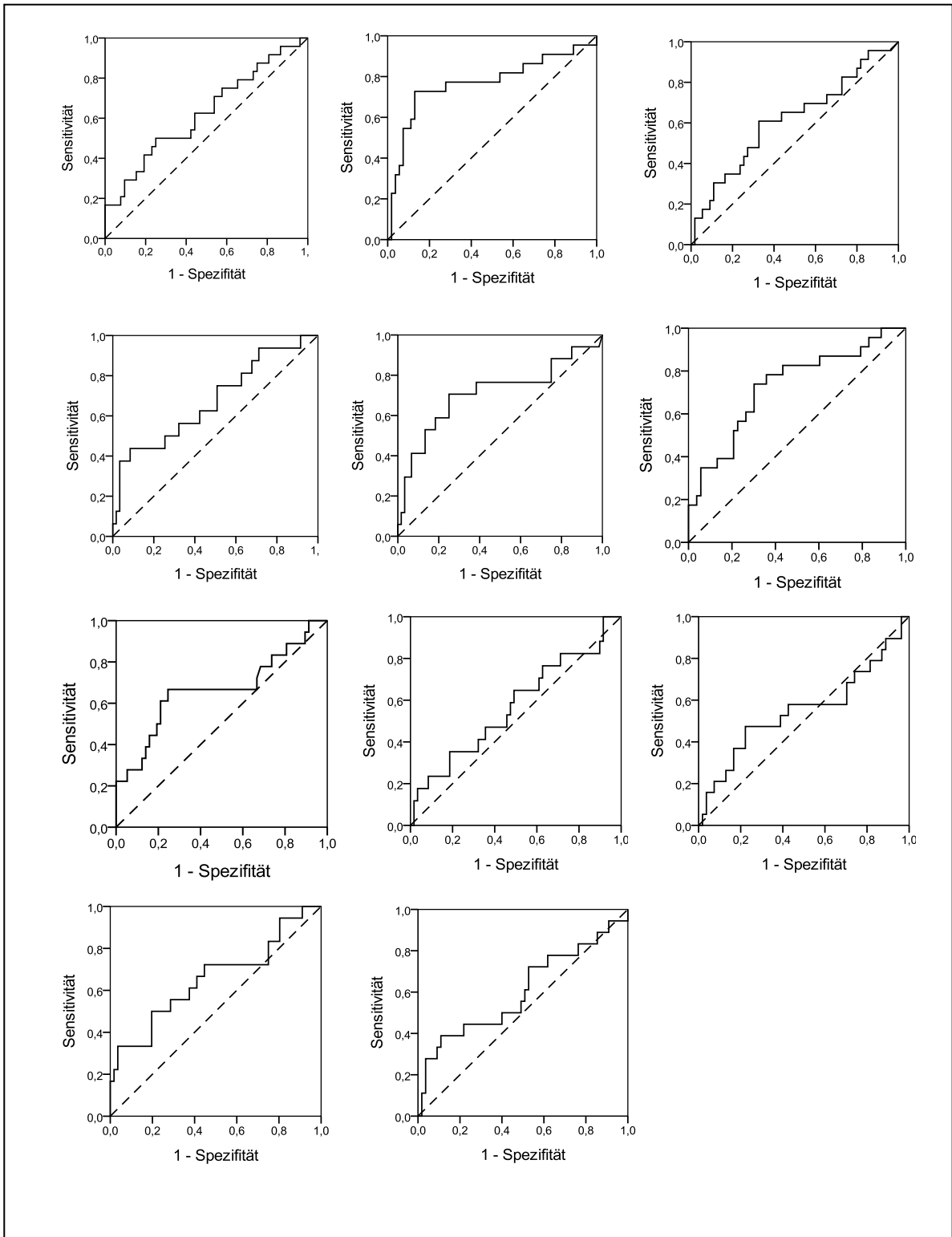


Abbildung 8: ROC-Kurven mit PEF-Werten der Wochen 2 bis 12 (je Reihe von links nach rechts zu lesen)

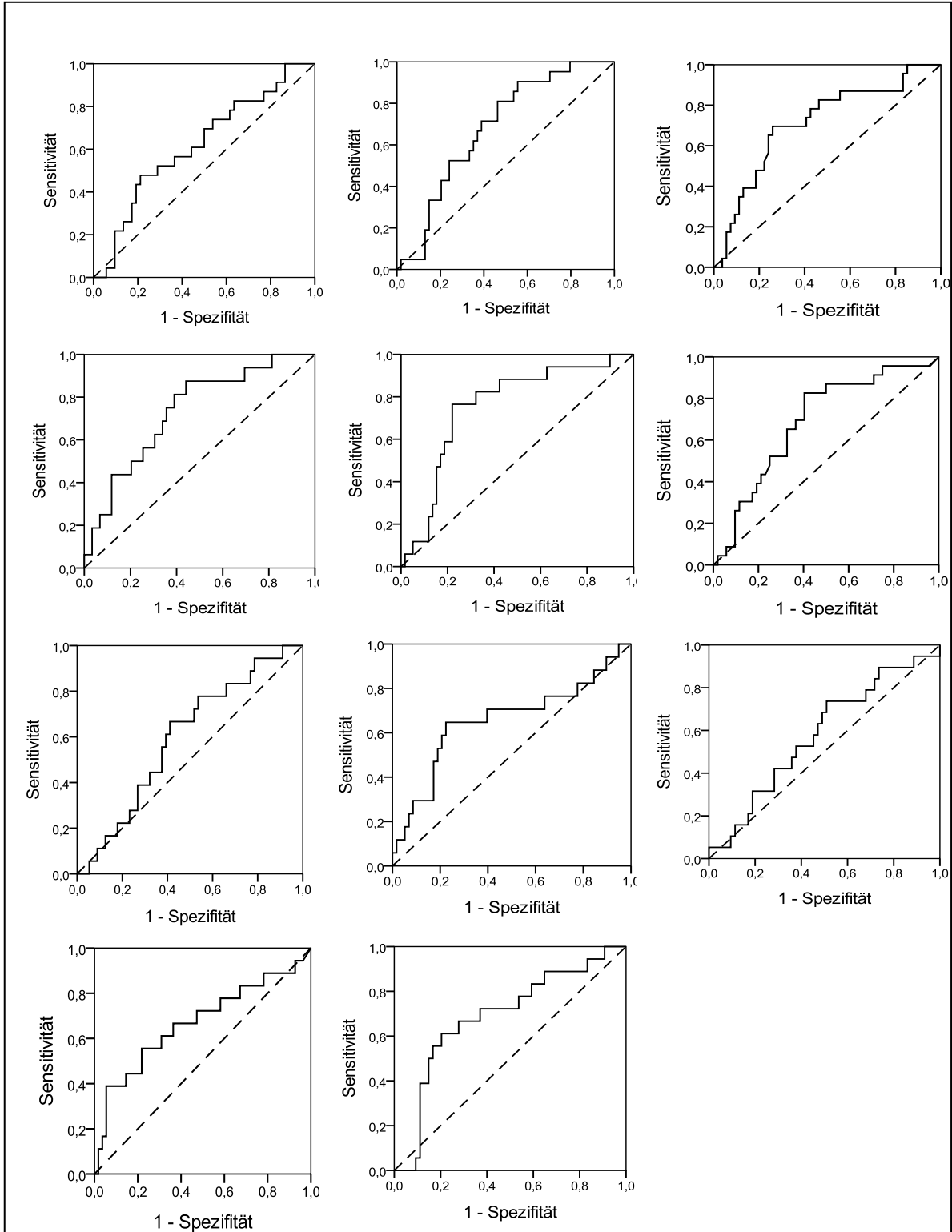


Abbildung 9: ROC-Kurven mit FEV1-Werten der Wochen 2 bis 12 (je Reihe von links nach rechts zu lesen)

4 Diskussion

Zusammengefasst zeigte sich in vorliegender Studie, die 80 Patienten einschloss, dass circa 20% der Patienten bei fraglich mangelnder Compliance dauerhaft nicht gut kontrolliert waren und die Asthmakontrolle somit verbesserungswürdig ist. Grundsätzlich waren jedoch alle eingeschlossenen Patienten ambulant führbar; kein Patient benötigte orale Glucocorticoide oder musste notfallmäßig stationär behandelt werden.

Bei der Analyse des Asthmatagebuches beziehungsweise des ACQ-Scores zeigte sich, dass der FEV1-Wert eventuell besser als der PEF-Wert Exazerbationen vorherzusagen vermag. Im Prinzip ist jedoch das Führen und Interpretieren des Beschwerdekataloges des Tagebuches ohne regelmäßige Messung der Lungenwerte ausreichend.

Bevor nun diese Ergebnisse im Detail erörtert werden, sollen zunächst die methodischen Grundlagen dieser Arbeit diskutiert werden.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Zusammenarbeit mit den Praxen

Unser Vorgehen, uns mit der Bitte um Studienteilnahme zunächst an Lehrpraxen der Allgemeinmedizin der TU München zu wenden, erwies sich rückblickend als das richtige. Die jeweiligen Ärzte sowie die Arzthelferinnen erwiesen sich als sehr hilfsbereit und engagiert und ermöglichten einen raschen und weitestgehend problemfreien Ablauf der Studie.

In den anderen teilnehmenden allgemeinmedizinischen und lungenfachärztlichen Praxen ergab sich bei der Durchführung der Studie ein gemischtes Bild. Zum Teil fand eine perfekte und rasche Zusammenarbeit statt. Zum anderen aber wurden nach Monaten leere Tagebücher wieder zurückgegeben, weil diese trotz regelmäßiger Anrufe und Praxisbesuche nicht verteilt wurden und in andere Praxen weitergegeben werden mussten. Dadurch verzögerte sich der Ablauf der Studie.

Aber auch der Rücklauf der Tagebücher stellte teilweise ein großes Problem dar. Die Arzthelferinnen schienen mit der Aufgabe der Studienüberwachung zeitlich überlastet, da Patienten die Tagebücher nicht von sich aus zurückbrachten und angerufen und erinnert werden mussten. Auf Angebote seitens der Doktorandin, selbst bei den Patienten anzurufen, wurde nur sehr verhalten reagiert.

Um dem vorzubeugen, könnten in folgenden Studien vermehrt Lehrpraxen eingebunden werden, da diese womöglich routinierter in zusätzlicher Arbeitsbelastung und motivierter bei der Teilnahme an Studien sind. Eine weitere Möglichkeit wäre, von vornherein die Telefonnummern

aller eingeschlossenen Patienten einzufordern und diese selbst telefonisch um die Rückgabe zu bitten.

Ein Problem bei manchen Praxen war mitunter die große räumliche Distanz, die kurze persönliche Besuche erschwerte, die teilweise häufig nötig und meist erfolgreicher als Anrufe waren. So würde zukünftig eine größere örtliche Nähe das Eingreifen bei Problemen und Verzögerungen etwas erleichtern.

Die Anzahl der teilnehmenden Praxen erwies sich mit acht als geeignet. Sie waren gut parallel zu betreuen. Vielleicht hätte eine größere Anzahl den Ablauf etwas beschleunigt, da noch mehr Patienten gleichzeitig hätten eingeschlossen werden können. Andererseits hätte eine größere Praxisanzahl eventuell auch zu mehr Problemen im Management auf Praxisebene geführt und dies wiederum auch zu Verzögerungen.

Abschließend betrachtet, verlief die Zusammenarbeit mit den Praxen sehr gut bis zufriedenstellend, kann aber in folgenden ähnlichen Studien sicherlich noch verbessert werden.

4.1.2 Peak-Flow-Meter

Nachdem in jeder teilnehmenden Praxis der Umgang mit dem Peak-Flow-Meter „Vitalograph©“ erklärt wurde, erwies sich laut Arzthelferinnen die Benutzung durch die Patienten als problemlos. Lediglich aus einer Praxis kamen zu Beginn zwei Anfragen, da sich die Patienten über leicht abweichende Werte gegenüber ihrem eigenen, bisher verwendeten Peak-Flow-Meter wunderten.

4.1.3 Datenerhebung

Auch die Benutzung des Asthmatagebuches stellte weitestgehend kein Problem dar. Der Großteil der Patienten füllte den Beschwerdekatalog komplett aus. Lücken gab es teilweise zum Beispiel, wenn Patienten im Urlaub oder auf längerer Geschäftsreise waren. Für zukünftige Projekte wäre es daher denkbar, Patienten, die im Beobachtungszeitraum verreisen, nicht in die Studie einzuschließen. Häufiger als komplett fehlende Wochen waren Lücken in der Messung der beiden Lungenwerte. Dass die Compliance bei Selfmonitoring des PEF-Wertes mit der Zeit nachlassen kann, wurde in Studien gezeigt. Côté et al. fanden dazu heraus, dass bereits im ersten Monat nur 63% der Messungen getätigt wurden, die Quote wurde mit der Länge des Beobachtungszeitraumes schlechter [20]. Auch in der vorliegenden Studie fehlten von Woche zu Woche zunehmend mehr Lungenwerte. Eine Studie von Verschelden et al. kam sogar zu dem Ergebnis, dass 22% der eingetragenen PEF-Werte erfunden statt gemessen wurden [81].

Die Länge des Beobachtungszeitraumes von zwölf Wochen schien aus Patientensicht geeignet, hätte aber nicht viel länger sein dürfen. Häufiger als andere Wochen waren nämlich die letzte Woche oder die letzten beiden Wochen unausgefüllt, da die Patienten anscheinend die Motivation verloren. Im Allgemeinen ist ohnehin bekannt, dass nicht alle Patienten beim Ausfüllen von Tagebüchern in Papierform ausreichend compliant sind und daher mit Lücken zu rechnen ist [69; 68]. Zur Auswertung vor allem der Interpretation der Exazerbationen und der Medikamentengewohnheiten wäre ein etwas längerer Zeitraum zum Beispiel von 15 Wochen aber von Vorteil gewesen.

Die vom Arzt durch den Dokumentationsbogen erhobenen Patientendaten wie Alter, Größe und Medikation erwiesen sich zunächst als ausreichend. Im Verlauf der Auswertung mussten jedoch die Daten „Raucherstatus“ und „Teilnahme an Asthmaschulung“ nacherhoben werden.

4.1.4 Medikamentenerfassung

Ein weiteres Ziel der Studie war es, den Medikamentenverbrauch der Asthmapatienten in der Primärversorgung einzuschätzen. Insbesondere sollte untersucht werden, welche Medikamente die Patienten verschrieben bekommen und wie sie sie einnehmen.

Um dies zu erfassen, haben zum einen die Ärzte für jeden Patienten einen Dokumentationsbogen ausgefüllt und die aktuelle Verschreibung der Asthamedikamente des Patienten bei Einschluss und zum Ende der Studie notiert (siehe Abbildung 4, Seite 24). Zum anderen haben die Patienten ab der zweiten Beobachtungswoche der Studie wöchentlich in ihr Asthmatagebuch eingetragen, welche Medikamente sie in der jeweiligen Woche eingenommen hatten. Im ACQ musste zusätzlich angekreuzt werden, wie viele Hübe eines kurzwirksamen, bronchienerweiternden Medikamentes sie täglich im Schnitt verbraucht haben.

Bei einigen wenigen Patienten lag hier ein Problem. Sie überlasen mutmaßlich die Worte „kurzwirksam und bronchienerweiternd“ oder wussten nicht, was sie bedeuten. Obwohl sie nämlich kein RABA eingetragen hatten, kreuzten sie an, wie viele Hübe sie davon verbraucht hatten (siehe Abbildung 10, Seite 67). Wahrscheinlich bezogen sie sich dabei auf die Anzahl der Hübe der Asthamedikamente, die sie eingenommen hatten, meistens also die Hubanzahl der ICS und LABA. Rückblickend betrachtet hätten wir die Arzhelferinnen, die die Patienten instruiert haben, darauf aufmerksam machen müssen, dass hier eine potentielle Fehlerquelle liegt und sie die Patienten darüber aufklären müssen. Die Möglichkeit, dass die Patienten ein RABA verwendeten und dies nur nicht notierten, lässt sich dadurch nahezu ausschließen, dass auch die Ärzte für diese Patienten kein RABA angaben. Trotzdem besteht natürlich eine

Restwahrscheinlichkeit, dass die Patienten von vorherigen Verschreibungen oder aber anderen Ärzten ein RABA besaßen und dies verwendeten.

4.1.5 Rücklauf der Tagebücher

Von 100 verteilten Tagebüchern wurden 83 zurückgegeben. Drei konnten jedoch nicht ausgewertet werden, da sie fälschlicherweise an Minderjährige vergeben worden waren. Dies geschah trotz genauer vorheriger Information über Ein- und Ausschlusskriterien, mündlich sowie schriftlich, und kann daher wohl nicht ganz verhindert werden. Somit konnten wir 80 Tagebücher auswerten.

Verbessert werden könnte der Rücklauf möglicherweise dadurch, dass, wie schon in 4.1.1 erwähnt, die Patienten von Beginn an regelmäßig telefonisch kontaktiert werden. So könnte man auch rechtzeitig von Problemen erfahren, diese gegebenenfalls lösen und so einen Abbruch der Studie durch den Patienten verhindern. Der Verlust der Tagebücher der sechs Patienten, die nicht mehr an ihr Telefon gingen beziehungsweise bei Anruf sofort wieder auflegten und nicht auf Post reagierten, kann wohl kaum verhindert werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Charakteristika der Studienpopulation

4.2.1.1 Geschlecht

Auffällig bei der Verteilung des Geschlechtes in der Studienpopulation war der wesentlich höhere Frauenanteil (73,75% Frauen, 26,25% Männer). Das Überwiegen des weiblichen Geschlechts deckt sich mit den allgemeinen Erkenntnissen zur Geschlechtsverteilung bei Asthma bronchiale aus anderen Studien. Ab dem Erwachsenenalter liegt eine signifikant höhere Inzidenz von Asthma bei Frauen im Vergleich zu Männern vor [44; 25; 30]. Die Gründe hierfür sind nicht ganz geklärt. Dass im Kindesalter das Verhältnis der Inzidenz bei Mädchen und Jungen umgekehrt ist, könnte ein Hinweis darauf sein, dass hormonelle Faktoren eine Rolle spielen [25; 30]. Dennoch kann ein derart deutliches Überwiegen der Frauen in vorliegender Studie nicht durch den natürlichen Geschlechtsunterschied erklärt werden. Ein weiterer Grund für die Verteilung könnte die höhere Bereitschaft der Frauen sein, bei einer Studie teilzunehmen beziehungsweise die größere Zuverlässigkeit bei der Rückgabe des Tagebuches.

4.2.1.2 Rauchverhalten

Zum Anteil der Raucher in der Studienpopulation im Vergleich zur Normalbevölkerung fiel Folgendes auf: Der Anteil der rauchenden Frauen in der Studie beträgt 22%, der in der Normalbevölkerung 28,2%. Somit ist die Prävalenz unter den Asthmatikern etwas geringer. 37,6% männlichen Rauchern in der Normalbevölkerung stehen nur 14,3 % Raucher in der Studie gegenüber [33].

Laut einer aktuellen Studie ist unter Asthmatikern die Prävalenz des Rauchens annähernd genauso hoch wie in der Normalbevölkerung [58]. Auch Torén et al. zeigten dies: In ihrer Studie aus dem Jahre 1999 befanden sich unter 15813 Asthmatikern 30,1 % Raucher [44]; in vorliegender Studie befanden sich allerdings insgesamt nur 20% Raucher. Unser Ergebnis deckt sich in etwa mit dem einer deutschen Studie von 2009. In dieser waren bei 809 Patienten 22% Raucher [8].

Der Grund dafür, dass in vorliegender Studie der Anteil der männlichen Raucher wesentlich niedriger ist, als in anderen Studien angegeben, liegt wahrscheinlich an der zu geringen Anzahl von nur 21 Männern.

Insgesamt ist die Raucherentwöhnung unter Asthmatikern ein elementarer Teil der Therapie und der Prävention von Exazerbationen. Die Lebensqualität von rauchenden Asthmatikern ist wesentlich schlechter als die von nichtrauchenden. Vor allem unter den respiratorischen Symptomen wie Husten und Dyspnoe scheinen sie stärker zu leiden [8]. Sie benötigen zudem höhere Dosen inhalativer Corticosteroide, da der Zigarettenrauch das Ansprechen auf die ICS vermindert [7].

4.2.1.3 Schulungsverhalten

Wie in 1.3.2.2 schon erwähnt, ist die Asthmaschulung ein sehr wichtiger Pfeiler im Management der Erkrankung. 66% der teilnehmenden Patienten hatten vor Einschluss in die Studie an einer Asthmaschulung teilgenommen. Es fällt auf, dass wesentlich mehr Frauen eine Schulung besuchten als Männer (75,5% versus 24,5%). Vermutlich sind sie gesundheitsbewusster als Männer und deshalb vielleicht eher bereit, Zeit in eine Asthmaschulung zu investieren. Ebenso einschränkend hierzu muss gesagt werden, dass in vorliegender Studie das männliche Geschlecht unterrepräsentiert ist und eventuell dadurch der Anteil der geschulten Männer nicht aussagekräftig ist. Aus aktueller Studienlage geht leider nicht hervor, ob der Trend, dass eher Frauen an Asthmaschulungen teilnehmen, allgemeingültig ist.

Eine Studie, die im Jahre 2002 in der Fachzeitschrift *Pneumologie* erschien, kam zu dem Ergebnis, dass die Inanspruchnahme von Asthmaschulungen unter Asthmatikern 72% betrug. Allerdings fand die Befragung in einem stationären Setting statt, in dem zum Teil die Schulung für die Patienten sogar obligatorisch war [52]. Wie in 1.3.2.2 erwähnt, wollten in einer deutschen Untersuchung von

Schneider et al. 2008 nur rund ein Drittel der Patienten aus der hausärztlichen Versorgung an einer Asthmaschulung teilnehmen [64]. So scheint die Quote von 66% in unserer Untersuchung erfreulich zu sein.

In unserer Studie war unter den geschulten Patienten der Nichtraucheranteil mit 92,5% auffallend hoch. Es stellt sich demnach die Frage, ob von den Patienten, die an einer Asthmaschulung teilgenommen hatten, danach einige das Rauchen aufgegeben haben oder ob die ohnehin gesundheitsbewussteren Nichtraucher auch eher eine Schulung besuchen. In folgenden Studien wäre es denkbar, die Teilnehmer auch nach ihrem Raucherstatus vor der Asthmaschulung zu befragen.

Es wurde außerdem festgestellt, dass unter den untersuchten Patienten eine stattgehabte Asthmaschulung keinen positiven Einfluss auf die Asthmakontrolle und Exazerbationshäufigkeit hatte. So fanden sich unter den schlecht kontrollierten Asthmatikern nicht signifikant mehr ungeschulte Patienten als unter den gut kontrollierten. Eine Untersuchung, die den Einfluss einer dreistündigen Asthmaschulung auf den Krankheitsverlauf untersuchte, kam zu ähnlichem Ergebnis: So verbesserte sich zwar das Selbstmanagement der Erkrankung, bei den spirometrischen Befunden jedoch zeigte sich kein Anstieg des PEF-Wertes [88]. Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2003, die 32 Studien analysierte, fand, dass Schulungsprogramme einen positiven Einfluss auf Lungenfunktion und Selbstmanagement haben [32]. Möglicherweise ist vorliegende Stichprobe zu klein, um einen entsprechenden Effekt zu zeigen. Weiterhin war nicht bekannt, wie lange die Asthmaschulungen jeweils zurücklagen. Eventuell lässt der positive Effekt der Schulung im Laufe der Jahre nach.

4.2.2 Vergleich der Selbstmessung mit ACQ-6, ACQ-PEF und ACQ-FEV1 zum Monitoring des Krankheitsverlaufs

Es konnte eine signifikante Besserung der Asthmakontrolle im Verlauf gezeigt werden. Daraus könnte man schließen, dass sich das Führen des Asthmatagebuches mit regelmäßiger Bestimmung der Lungenfunktion via PEF- und FEV1-Messung positiv auf den Krankheitsverlauf und den Umgang mit der Erkrankung im Laufe der Studiendauer ausgewirkt hat. Dies deckt sich mit Erkenntnissen aus anderen Studien [32; 37].

Es gilt zudem nun zu überlegen, wie das optimale Selbstmonitoring für Asthmapatienten aussieht. Es stellt sich die Frage, ob symptombasiertes Monitoring besser geeignet ist, Exazerbationen zu prädiktieren als die alleinige Messung der Lungenwerte. Sollte letzteres für den Patienten besser geeignet sein, stellt sich weiterhin die Frage, ob die Messung des FEV1-Wertes der des PEF-Wertes überlegen ist. All dies soll in den folgenden Absätzen erläutert werden.

4.2.2.1 ACQ-6

Um zu untersuchen, ob der ACQ auch ohne die Lungenwerte bestimmt werden kann und dabei ebenso aussagekräftig ist, wurden der ACQ-6 und der ACQ-7 miteinander korreliert. Die These, dass es ausreichen könnte, den ACQ-6 zu bilden, bestätigte sich. Problematisch bei dieser Analyse ist jedoch, dass die Grundlage der Entscheidung, ob eine Exazerbation vorliegt oder nicht, der ACQ-Score selbst ist. Damit ist das Ergebnis der Analyse nicht so valide, wie wenn unabhängig vom ACQ-Score über die Exazerbation entschieden worden wäre. Aber auch Juniper kam zu dem Ergebnis, dass der ACQ-Score ohne FEV1 und sogar auch ohne die Frage nach dem Gebrauch eines RABA berechnet, genauso valide ist, um zwischen kontrolliertem und nicht kontrolliertem Asthma zu entscheiden [43]. Auch eine weitere, aktuelle Studie stellte fest, dass der ACQ-6, genauso wie der ACQ-7, gut bestimmen kann, ob kontrolliertes oder nicht kontrolliertes Asthma vorliegt [38]. Diese Erkenntnis ist sicher wichtig, kennt man doch das Problem, dass die Patienten zwar über einen kurzen Zeitraum hinweg regelmäßig bereit sind, ihren PEF-Wert zu messen, auf lange Sicht jedoch die Compliance meist stetig nachlässt [20]. Auch in vorliegender Studie konnte beobachtet werden, dass mit zunehmender Studiendauer mehr Lungenwerte im Tagebuch fehlten. Von den symptombezogenen Werten fehlten etwas weniger. Für die Patienten wäre es also vielleicht eine Erleichterung, statt regelmäßiger PEF-Messungen lediglich den Symptomteil des Tagebuches zuverlässig zu führen, wenn dies ebenso zu einer guten Einschätzung der Asthmakontrolle führt. Es gilt jedoch auch die Nachteile zu bedenken, die das Monitoring alleine über die Symptome und somit über den ACQ-6 birgt. So ist es natürlich zeitintensiv und auch fehleranfällig, wöchentlich oder sogar täglich den ACQ-Score zu berechnen. Außerdem muss der Patient in der Lage sein, seine Symptome richtig einzuschätzen beziehungsweise zu bemerken. So kam die „BASALT“-Studie zu dem Ergebnis, dass einige Patienten ihre Symptome nicht immer bemerken und richtig einordnen und dadurch ein schlechteres Outcome bezüglich der Exazerbationsrate haben [16]. Diese Patienten sollten also vielleicht über PEF- beziehungsweise FEV1-Wert-Messung ihre Asthmakontrolle überwachen. Die Frage, ob in diesem Fall eher FEV1 oder PEF gemessen werden soll, wird in Kapitel 4.2.5 erläutert.

4.2.2.2 ACQ-PEF

Da ursprünglich der ACQ mit FEV1 bestimmt wird, sollte untersucht werden, ob der ACQ genauso valide mit dem PEF-Wert bestimmt werden kann. Zwar gibt es mittlerweile portable Geräte, mit denen der Patient auch den FEV1 bestimmen kann, diese sind jedoch teurer als die herkömmlichen Peakflowmeter, die die meisten Asthmapatienten besitzen. Unsere Analyse ergab, dass es keinen signifikanten Unterschied macht, ob der ACQ mit dem FEV1 oder mit dem PEF-Wert gebildet wird. Man könnte den Patienten somit mitteilen, dass es zum Monitoring ihrer

Asthmakontrolle ausreicht, den PEF-Wert regelmäßig zu bestimmen und zusammen mit den Eintragungen im Asthmatagbuch daraus den ACQ-Score zu bilden. Von der Anschaffung eines teureren Gerätes, welches auch den FEV1 berechnen kann, kann vor dem Hintergrund unserer Ergebnisse abgeraten werden, wenn der Patient zum Asthmonitoring den ACQ-7 bilden möchte. Für das Asthmonitoring via Lungenwerte gilt dies nicht (siehe 4.2.5).

Auch Juniper et al., die den ACQ entwickelten, untersuchten diesen Sachverhalt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der ACQ ebenso mit dem PEF-, anstatt dem FEV1-Wert berechnet werden kann – die Asthmakontrolle kann so auch valide berechnet werden. In ihrer Studie nannten sie den abgewandelten Score „Asthma Control Diary“. Allerdings räumten sie ein, dass der „Asthma Control Questionnaire“ etwas bessere diskriminative Eigenschaften hat [41].

4.2.3 Bedeutung der Medikation für den Krankheitsverlauf

Bei der Analyse der Verteilung der Wirkstoffklassen fiel auf, dass 62,5% der Patienten im Beobachtungszeitraum eine Bedarfsmedikation in Form eines RABAs benützten. Von den Patienten, die nur teilweise oder schlechter kontrolliert waren, nahmen 79,6% ein RABA ein. In einer Studie, die den RABA-Verbrauch untersuchte, nahmen von den mäßig und schlecht kontrollierten Patienten 94,4% RABAs ein [50]. Eine deutsche Untersuchung zeigte diesbezüglich, dass im Jahre 2008 51,6% der erwachsenen Asthmatiker ein RABA verordnet wurde [86].

Wie in 4.1.4 bereits erwähnt, ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Patienten lediglich vergessen haben, die RABAs zu notieren. Die Ärzte sollten ebenso über die verschriebenen Medikamente der Patienten Auskunft geben und anhand dieser Informationen ergab sich das gleiche Ergebnis. Die Tatsache, dass Patienten, die ein RABA als Bedarfsmedikation verwenden, im Schnitt wesentlich schlechter kontrolliert sind als die, die kein RABA verwenden, ist interessant. Man könnte meinen, dass gerade jene, die schlecht kontrolliert sind, es auch deshalb sind, weil sie an Bedarfsmedikation sparen. Umgekehrt scheint es aber so zu sein, dass die Patienten, die ohnehin dauerhaft gut kontrolliert sind, keinen RABA-Verbrauch zu verzeichnen haben. Die Patienten mit schlecht kontrolliertem Asthma sind also trotz regelmäßiger RABA-Einnahme nicht beschwerdefrei. Diese Erkenntnisse decken sich mit einer Studie, die herausfand, dass schlechte Asthmakontrolle mit der Einnahme von RABAs positiv korreliert. Je höher die jährliche RABA-Dosis ist, desto eher korreliert dies mit schlechter Asthmakontrolle. Untersucht wurden 357 Patienten. Definition für unkontrolliertes Asthma war in jener Studie ein ACQ-Score, der mehr als 1,5 beträgt [24].

Eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2011 untersuchte den RABA-Verbrauch unter dem Gesichtspunkt der verursachenden Kosten durch notfallmäßige Behandlung und Klinikaufenthalte.

So erlitten Patienten mit hohem RABA-Verbrauch signifikant mehr Exazerbationen und waren schlechter kontrolliert. Dies verursachte höhere Kosten als bei Patienten mit moderatem Gebrauch von kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Mimetika [66].

Dennoch sind die kurzwirksamen Betaagonisten ein wichtiges therapeutisches Instrument, um einer akuten Verschlechterung der Symptomatik beizukommen. Ein Problem ist jedoch sicher, dass die Patienten sich nicht an die Vorgaben halten, das Medikament nur bei Bedarf zu verwenden, sondern es als Dauermedikament missbrauchen.

Außerdem ist die Tatsache problematisch, dass viele Patienten trotz hohem RABA-Verbrauch kein ICS einnehmen, obwohl dies vor unkontrolliertem Asthma schützt [23] und dadurch weniger RABAs eingenommen werden müssten [15]. Davidsen et al. fanden heraus, dass unkontrollierte Patienten zu wenig ICS einnehmen und auch generell zu wenig ICS eingenommen werden, nämlich nur von 70 bis 80% der Asthmatiker[23]. Auch in einer anderen Studie befanden sich unter 285 Patienten nur 70%, die ein ICS einnahmen [5]. In einer deutschen Erhebung zeigte sich, dass im Jahr 2008 76,2% aller Asthmatiker ICS einnahmen [86] beziehungsweise fast 70% in einer anderen deutschen Erhebung im Jahre 2008 [64]. Diese Zahlen konnten in vorliegender Studie in etwa bestätigt werden beziehungsweise übertrafen die Verordnungszahlen der anderen Studien: 81,3% der Patienten nahmen ein ICS ein. Patienten, die ICS einnahmen, wiesen zwar in den meisten Tagebuchwochen schlechtere ACQ-Werte auf als Patienten, die dies nicht taten; der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Bedenkt man zusätzlich, dass mindestens 22% der Patienten dauerhaft gut kontrolliert waren und sich somit in Stufe 1 des Stufenschemas der medikamentösen Asthmatherapie befanden, in der ein RABA bei Bedarf ausreicht, muss man den Gebrauch der ICS genauer analysieren. So nahmen unter den Patienten, die nur teilweise oder schlechter kontrolliert waren, 83,3% ein ICS ein. Dies ist unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei der ICS-Einnahme eine hohe Non-Compliance besteht – unter anderem aus Angst vor cortisontypischen Nebenwirkungen [85] – ein erfreuliches Ergebnis. Die inhalativen Corticosteroide haben einen protektiven Effekt bezüglich Exazerbationen und Mortalität [15] und mindern die Entzündung der Atemwege [82]. Deswegen sollte weiterhin das Ziel verfolgt werden, dass jeder Asthmapatient ab Stufe zwei des medikamentösen Stufenplanes regelmäßig inhalative Corticosteroide einnimmt. Die BASALT(Best Adjustment Strategy for Asthma in the Long Term)-Studie untersuchte an 342 erwachsenen Asthmatikern, welche Strategie bei der Dosisanpassung der ICS bezüglich der Exazerbationsrate am besten ist. Wenn auch nicht statistisch signifikant, war die symptomorientierte Dosisanpassung der durch die Festlegung durch den Arzt und der anhand des NO-Atemtestergebnisses überlegen. So wäre es für die Patienten sicher eine Erleichterung, wenn sie die Vorgabe hätten, bei Einnahme eines RABAs

zusätzlich ein ICS zu inhalieren und so wegzukommen von der starren und regelmäßigen ICS-Einnahme [16].

Dass Asthmaschulungen auf die ICS-Einnahme einen positiven Effekt haben, zeigt das Ergebnis, dass unter den geschulten Patienten mehr Personen ein ICS verwendeten als unter den ungeschulten (86% versus 70%).

In vorliegender Studie nahmen 58,8% (47 Patienten) LABAs ein. Diese Zahl deckt sich gut mit einer Erhebung, die den Medikamentenverbrauch unter Asthmatikern in Deutschland untersuchte. 57% der erwachsenen Asthmatiker wurden im Jahr 2008 LABAs verordnet, nimmt man die LABA-Mono- und die LABA-ICS-Kombinationspräparate zusammen [86]. Näher betrachtet stellt man fest, dass 46 Patienten den LABA in Form eines Kombinationspräparates mit ICS einnahmen, einer jedoch als Monopräparat in Monotherapie. Dies widerspricht der aktuellen Versorgungsleitlinie Asthma, nach der LABAs ausschließlich in Kombination mit ICS eingenommen werden sollen [14], da unter LABA-Monotherapie schwere Exazerbationen auftreten und sie außerdem eine erhöhte Asthmamortalität bedingen können [61]. In Kombination mit ICS ist eine Besserung der Lungenfunktion und eine Symptomreduktion zu erwarten sowie eine Dosisreduktion der RABA zu erreichen [70; 74]. In unserer Stichprobe wiesen außerdem die LABA-Einnehmer signifikant schlechtere ACQ-Werte auf als die Patienten, die keine LABAs inhalierten.

4.2.4 Selbstmedikation, Exazerbation und Asthmakontrolle

4.2.4.1 Asthmakontrolle

Betrachtet man die Verteilung der Asthmakontrollgrade, fällt auf, dass weniger als ein Drittel der Patienten dauerhaft gut kontrolliert ist, obwohl dies das Ziel jeder Asthmatherapie sein sollte und laut der *Global Initiative for Asthma* auch für die meisten Patienten erreicht werden kann [7]. Selbst wenn man noch jene Patienten hinzurechnet, die zumindest teilweise kontrolliert sind, bleiben immer noch über 50%, die dauerhaft nicht gut kontrolliert sind oder aber zwischenzeitlich exazerbieren.

Die Asthmakontrolle ist demnach stark verbesserungswürdig. Zu diesem Schluss kam auch eine Studie, die den Verlauf der Asthmakontrolle über Jahre hinweg untersuchte. Demnach waren in Deutschland im Jahre 2010 62,5% der eingeschlossenen Patienten nicht gut kontrolliert, während es im Jahr 2006 noch 72,3% waren [26]. Eine andere Studie, die 10428 Patienten einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass 59% der Patienten in der Primärversorgung nicht gut kontrolliert sind [17]. Diese Daten decken sich ungefähr mit unseren. Ein bekanntes Problem hierbei ist, dass die Asthmakontrolle von Ärzten und Patienten häufig überschätzt wird [17; 60; 10]. In diesem Fall kann dann natürlich keine adäquate Reaktion im Sinne einer Therapieintensivierung stattfinden. In

den Leitlinien ist die regelmäßige Evaluation des Grades der Asthmakontrolle durch den Patienten selbst empfohlen und auch in Studien wird das PEF-Monitoring als sinnvolles Instrument erachtet, um Exazerbationen vorzubeugen [7; 37]. In der vorliegenden und auch anderen Studien kommt man allerdings zu der Annahme, dass viele Patienten im Umgang mit ihrer Asthmaerkrankung noch besser geschult werden müssen.

Ebenso auffällig war das Ergebnis, dass in der vorliegenden Studie die Frauen besser kontrolliert waren, also einen signifikant niedrigeren ACQ-Score aufwiesen als die Männer. Dies widerspricht einer anderen Studie, die 10428 kanadische Patienten einschloss: Das männliche Geschlecht korrelierte positiv mit guter Asthmakontrolle [17]. Eine weitere Studie fand heraus, dass 60,5% der unkontrollierten Asthmatiker Frauen sind [48]. Das abweichende Ergebnis unserer Untersuchung kommt wohl auch dadurch zustande, dass die Männer mit 26,25% der Teilnehmer unterrepräsentiert waren, was die Power der Analyse schwächt. Außerdem wird das Ergebnis eventuell dadurch beeinflusst, dass in der vorliegenden Studie unter den geschulten Patienten größtenteils Frauen waren und gleichzeitig die geschulten Patienten besser kontrolliert waren, wenn auch nicht signifikant. Man kann sich außerdem aber auch die Frage stellen, ob die schlechtere Asthmakontrolle der Männer eventuell in einem zu strikten ACQ-Grenzwert begründet liegen könnte. Allerdings wurde der ACQ-Grenzwert für ungenügende Asthmakontrolle von Juniper et al. in einer Studie mit 1323 Patienten validiert. Hier dokumentierten die Patienten über 12 Wochen täglich ausführlich ihre Asthmasymptomatik und den PEF-Wert und wurden außerdem von medizinischem Personal begutachtet und von diesen anhand aller Ergebnisse in die Gruppen „gut“ und „nicht gut kontrolliert“ eingeteilt. Zusätzlich führten die Patienten ein ACQ-Tagebuch und aus klinisch erhobenen und den ACQ-Werten wurden Vierfeldertafeln erstellt. Hier ergab sich ein Cutpoint von 1,5 mit einem positiv prädiktiven Wert von 88% für nicht gut kontrolliertes Asthma. Senkt man den Cutpoint auf 1, liegt der ermittelte PPV nur noch bei 78%, so dass davon auszugehen ist, dass der Cutpoint mit 1,5 gut gewählt ist [40].

Betrachtet man den Verlauf der Asthmakontrolle im Zeitraum unserer Studie, sieht man, dass die Patienten im Mittel am Ende der Studie besser kontrolliert sind als zu Beginn. Das Führen des Asthmatagebuchs und das regelmäßige Messen der PEF- und FEV1-Werte scheinen also schon im relativ kurzen Beobachtungszeitraum einen positiven Effekt auf die Asthmakontrolle zu haben.

4.2.4.2 Verhalten der Patienten während der Exazerbation

Auffällig war, dass nur zehn Prozent der Patienten im Zustand des nicht-kontrollierten Asthmas die ICS-Dosis erhöhten, obwohl dies in der NVL Asthma eindeutig empfohlen ist [14]. Dagegen erhöhten 44% die RABA-Dosis. Auch in einer dänischen Studie mit 509 erwachsenen Asthmatikern fand sich dieser Sachverhalt: 60% der Patienten erhöhten bei Verschlechterung ihrer

Asthmasymptome die Reliever-Medikation, also vor allem die RABA-Dosis, anstatt die ICS-Dosis zu erhöhen [78]. Ein Grund hierfür kann sein, dass diese Patienten nicht adäquat über korrektes stepping up aufgeklärt sind. Dabei ist dies von enormer Bedeutung. Ziel der Asthmatherapie ist unter anderem eine Reduktion der Bedarfsmedikation, zu der die RABAs gehören, durch Optimierung der Langzeitmedikation in Form der ICS durch eine Dosissteigerung letzterer [7]. Ein anderer Grund könnte die generelle, hohe Noncompliance in der Verwendung von ICS sein, die zum Teil für nicht gute Asthmakontrolle verantwortlich sein kann [85].

Ebenso interessant ist die Feststellung, dass bei Minderung der Asthmakontrolle 28% der Patienten keine Änderung an der Medikation vornahmen, 16% sogar die Dosis des RABA im Vergleich zur Vorwoche reduzierten. Der Grund hierfür könnte sein, dass es den Patienten subjektiv besser ging, als sie es im Tagebuch ankreuzten, oder dass sie doch mehr RABA-Hübe einnahmen, als sie ankreuzten.

Interessant zu erfahren wäre hierbei gewesen, ob Patienten, die vor Studieneinschluss an einer Asthmaschulung teilnahmen, das stepping up eher richtig durchführen konnten als ungeschulte Patienten. Leider war unser Patientenkollektiv für diese Analyse zu klein – schon im Gesamtkollektiv befanden sich nur fünf Patienten, die bei Symptomverschlechterung die ICS-Dosis erhöhten. In folgenden Studien könnte dies jedoch durch eine Steigerung der Teilnehmerzahl untersucht werden, um Aufschluss über den Grund des Großteils falschen stepping ups zu bekommen.

4.2.4.3 Verhalten der Patienten vor der Exazerbation

Um Gründe für das Auftreten von Exazerbationen zu finden, wurde das Verhalten der Patienten vor der Exazerbation hinsichtlich Medikamenteneinnahme betrachtet. Patienten, die stepping down durchführten, erlitten nicht häufiger eine Exazerbation in der Folgewoche als Patienten, die dies nicht taten. Der Zusammenhang war nicht signifikant. Problematisch bei dieser Analyse ist, dass manche Patienten mehrere Exazerbationen im Studienzeitraum erlitten, welche dann alle einzeln in die Analyse einfließen. Da sich ein Patient aber mutmaßlich bei jeder Exazerbation ähnlich verhält, schwächt dies die Aussagekraft der Analyse. Für ein genaueres Ergebnis hätten wesentlich mehr Patienten eingeschlossen werden müssen. Außerdem wäre es für eine detailliertere Analyse wichtig gewesen, auch andere Faktoren, wie akute respiratorische Infekte, Stress oder Allergenexposition zu erfassen, die einen Abfall der Asthmakontrolle bewirken können. Außerdem geht aus den Asthmatagebüchern nicht klar hervor, wie viel Zeit jeweils zwischen der Reduzierung der Medikamentendosis und der ACQ-Wert-Verschlechterung verging. Bestimmte ein Patient beispielsweise die Lungenwerte am Ende der Tagebuchwoche, verging eventuell zu viel Zeit, als dass ein Zusammenhang zum stepping down hätte deutlich werden können. In

Folgestudien müsste also der Tagebuchaufbau überdacht werden, wenn es darum ginge, diesen Zusammenhang erneut zu untersuchen. Größtes Problem an dieser Analyse ist jedoch sicherlich, dass die Exazerbation allein über den ACQ-Score definiert wurde, in den auch die Medikamenteneinnahme miteinfließt. Die Exazerbation klinisch zu erfassen wäre in Folgeprojekten nötig, um darüber eine Aussage machen zu können.

Andere Studien kamen hier zu anderen Ergebnissen. Eine Studie um Lee Stern et al. fand heraus, dass ein Mangel an Compliance bei der Medikamenteneinnahme mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko einhergeht [67]. Studien, die speziell den Einfluss mangelnder Compliance bei der Einnahme von ICS untersuchten, zeigten, dass die nicht gerechte Anwendung der ICS zu einer schlechteren Asthmakontrolle führt [85; 19].

4.2.5 Prädiktiver Wert von FEV1- und PEF-Wert für Exazerbationen in der Folgewoche

Da ein Ziel der Asthmathherapie das Verhindern beziehungsweise die Früherkennung einer Exazerbation ist, sollte untersucht werden, ob, und wenn ja, wie die PEF- und FEV1-Variabilität eine Aussagekraft bezüglich Exazerbationen in der Folgewoche haben. Wie schon in 4.2.2.1 erläutert, ist für manche Patienten das symptom-basierte Asthmonitoring nicht optimal geeignet. Es stellt sich nun die Frage, ob zur Überwachung ihrer Asthmakontrolle und zur Vorhersage von Exazerbationen eher die PEF- oder die FEV1-Messung geeignet ist.

Wenn auch nicht in jeder der elf betrachteten Wochen ein statistisch signifikantes Ergebnis vorlag, so kann trotzdem anhand der GEE der Trend erkannt werden, dass der FEV1-Wert besser und häufiger eine Exazerbation vorherzusagen vermag als der PEF-Wert. Patienten, die das Asthmonitoring allein anhand der Lungenwertmessung durchführen möchten, könnte in Zukunft eher angeraten werden, dies via FEV1-Messung zu tun. Zu dieser Erkenntnis gibt es bis heute keine weiteren Studien, weshalb weitere, größere und etwas anders angelegte Studien folgen sollten, um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen und Patienten die richtige Empfehlung aussprechen zu können.

Eine Studie von Honkoop et al. kam zu dem Ergebnis, dass eine Abnahme des PEF-Wertes auf unter 60% des persönlichen Bestwertes eine Exazerbation fünf Tage vor ihrem Auftreten vorhersagen kann. Ob dies auch für den FEV1-Wert gilt, wurde in dieser Studie nicht untersucht [35]. Eine andere Untersuchung analysierte 425 Exazerbationen bei 852 Patienten über ein Jahr. Sie fand heraus, dass in einem Zeitraum von 14 Tagen vor der Exazerbation in 69% der Fälle der PEF-Wert um mindestens 20%, ausgehend vom durchschnittlichen morgendlichen PEF-Wert der letzten zehn Tage, abfiel. In 45% der Fälle fiel er sogar um 30% oder mehr ab. Diese Werte hingen

jedoch etwas davon ab, ob die Exazerbation über die Notwendigkeit der Einnahme oraler Glucocorticoide definiert wurde oder über einen Abfall des PEF-Wertes über 30% des Durchschnittswertes des jeweiligen Patienten für mindestens zwei Tage [72].

Schwachpunkt vorliegender Studie ist zum einen, dass die Entscheidung darüber, ob eine Exazerbation vorlag, alleine über den ACQ-6 getroffen wurde, also über ein subjektives Verfahren. Um validere Daten zu bekommen, müssten die Patienten in Folgestudien zum Beispiel wöchentlich bei ihrem Hausarzt beziehungsweise Pulmologen vorstellig werden, welcher dann objektiv über den Grad der Asthmakontrolle entscheidet. Außerdem wäre bei sich anschließenden Projekten eine größere Fallanzahl nötig, um die Power der Ergebnisse zu erhöhen.

Die Tendenz, dass die Werte in der Mitte des Beobachtungszeitraumes eher signifikant waren als zu Beginn und am Ende, könnte den Schluss nahelegen, dass die Patienten einen gewissen Zeitraum benötigen, um sich an die Messungen und das Führen des Tagebuches zu gewöhnen und beides bestmöglich durchzuführen. Nach einigen Wochen ließ die Motivation dann aber anscheinend wieder nach, weshalb man in folgenden Studien zu diesem Zeitpunkt noch einmal alle Patienten kontaktieren könnte, um Ihnen die Relevanz der Messungen und Eintragungen zu verdeutlichen und so vollständigere Fragebögen zu erhalten. Eine weitere Möglichkeit, um die Compliance zu erhöhen, wäre die Nutzung eines elektronischen Fragebogens, also die Dateneingabe über das Internet oder via SMS. Hierzu zeigte eine Untersuchung, dass die Compliance der PEF-Wert-Eingabe über das Internet höher war als über einen Fragebogen in Papierform [79]. Ebenso die Gruppe um van der Meer et al. fand heraus, dass elektronische Aktionspläne die Asthmakontrolle und Lungenfunktion stärker verbesserten als schriftliche Pläne. Bezüglich der Exazerbationsrate gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied, wobei eine Exazerbation über die Notwendigkeit einer stationären Behandlung oder über die Einnahme von oralen Glucocorticoiden über mindestens drei Tage definiert war [80].

Zudem überlegenswert wäre auch ein Vergleich von ACQ-6 mit alleiniger PEF- beziehungsweise FEV1-Messung, um zu zeigen, ob nun eine der beiden Strategien – alleiniges symptom-basiertes Monitoring oder alleiniges lungenwertbasiertes Monitoring – überlegen ist. Dies müsste allerdings gegen einen Referenzstandard, zum Beispiel Erkennung der Exazerbation durch einen Pulmologen, validiert und in einer größer angelegten Studie untersucht werden.

5 Zusammenfassung

Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen des Erwachsenenalters und heutzutage gut behandelbar. Dennoch weisen viele Patienten eine nicht optimale Asthmakontrolle auf, wofür unter anderem eine schlechte Compliance bei der medikamentösen Therapie und beim Selbstmonitoring verantwortlich ist. Es stellt sich demnach die Frage, welche Medikamente ambulant betreute Patienten wie einnehmen. Außerdem sollen stepping up und -down näher beleuchtet werden, auch hinsichtlich der Konsequenzen. In Bezug auf das so wichtige Selbstmonitoring soll der Stellenwert von PEF und FEV1, auch im Zusammenhang mit dem ACQ-Score, näher untersucht werden.

Für vorliegende Beobachtungsstudie wurden 100 erwachsene Patienten mit der gesicherten Diagnose Asthma bronchiale aus acht hausärztlichen und zwei pulmologischen Praxen rekrutiert. 80 gaben das Asthmatagebuch ab und konnten in die Studie eingeschlossen werden. Sie führten über zwölf Wochen ein Asthmatagebuch, angelehnt an den *Asthma Control Questionnaire*, maßen regelmäßig ihren FEV1- und PEF-Wert mit einem portablen Gerät und gaben Auskunft über verwendete Asthmamedikamente. Dazu angeleitet wurden sie durch die Mitarbeiter der von uns zuvor geschulten Praxen. Mithilfe des ACQ-Scores, in den fünf symptombezogene Items, der RABA-Verbrauch und der FEV1- oder der PEF-Wert mit einfließen und der zwischen null und sechs liegen kann, wurde der Grad der Asthmakontrolle bestimmt. Ein Score kleiner als 0,76 bedeutet gute Asthmakontrolle, ein Score größer als 1,49 unkontrolliertes Asthma. Dazwischen liegt der Bereich des teilweise kontrollierten Asthmas. Es wurde eine Datenbank in anonymisierter Form angelegt und die Daten mit Hilfe des Programms IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 19.0 ausgewertet. Bei allen statistischen Tests wurde ein Konfidenzintervall von 95% gewählt.

Unter den eingeschlossenen Patienten befanden sich 21 Männer und 59 Frauen im Alter zwischen 19 und 77 Jahren, von denen 66% bereits eine Asthmaschulung besucht hatten und unter denen 20 % Raucher waren. Im Schnitt waren die Frauen mit einem mittleren ACQ-Score von 0,95 (ACQ mit PEF berechnet) beziehungsweise 1,07 (ACQ mit FEV1 berechnet) besser kontrolliert als die männlichen Teilnehmer mit durchschnittlichen Werten von 1,53 beziehungsweise 1,68. Die ACQ-Werte aus Woche 2 waren signifikant niedriger als die aus Woche 12, die Asthmakontrolle besserte sich also im Laufe der Studie. Auch andere Erhebungen zeigten Selbiges.

In der Frage, welche Methode für das Selbstmonitoring am besten geeignet ist, zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen ACQ-7 (mit FEV1 gebildet) und ACQ-6 (ohne Lungenwert gebildet) sowie zwischen ACQ-FEV1 und ACQ-PEF. Für das Selbstmonitoring des Patienten eignet sich also ebenso gut das Führen des Asthmatagebuches ohne die regelmäßige PEF- oder gar teurere FEV1-Messung und die Bildung des ACQ-6. Dies bestätigt auch die Arbeitsgruppe, die den ACQ entwickelte.

Die Analyse des Medikamentenverbrauchs während der Exazerbationen ergab, dass 44% der Patienten ein stepping up mit RABA durchführten und 10% mit einem ICS. 28% behielten die Dosis bei, 16% reduzierten die RABA-Dosierung. Es ist auch aus anderen Studien bekannt, dass Patienten bei Symptomverschlechterung fälschlicherweise die Bedarfs- anstatt der Langzeitmedikation erhöhen. Insgesamt nahmen im Studienzeitraum 62,5% der Patienten RABAs ein, 81,3% ein ICS und 58,8% verwendeten regelmäßig ein LABA. Es fiel auf, dass die Regelmäßigkeit der ICS-Verwendung unter Asthmageschulten höher war (86% unter Geschulten versus 70% unter Nichtgeschulten). Unter den schlecht kontrollierten Patienten lag der RABA-Verbrauch höher (79,6%). Höherer RABA-Verbrauch korreliert auch in anderen Studien mit schlechterer Asthmakontrolle. Die Compliance der ICS-Einnahme in vorliegender Studie übertrifft etwas die Ergebnisse aus anderen Studien. Vor allem unter den geschulten Patienten war ein hoher ICS-Verbrauch zu verzeichnen. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen stepping down und Exazerbation ergab, dass stepping down nicht signifikant häufiger eine Exazerbation zur Folge hat. In anderen Erhebungen mit größeren Fallzahlen wurde allerdings gezeigt, dass mangelnde Compliance bei Medikamenteneinnahme zu vermehrten Exazerbationen führt.

Um zu analysieren, ob FEV1- und PEF-Wert jeweils in Prozent des persönlichen Bestwertes alleine eine Aussagekraft bezüglich des Exazerbationsrisikos haben, wurden ROC-Kurven erstellt und anhand des Youden-Index die optimalen FEV1- und PEF-Cutpoints errechnet, um ein unkontrolliertes Asthma zu detektieren. Es ergab sich für FEV1 in Prozent des persönlichen Bestwertes ein optimaler Cutpoint von 85% mit positiv prädiktiven Werten zwischen 0,31 und 0,52, für PEF in Prozent des persönlichen Bestwertes ein Cutpoint von 76% bei PPVs von 0,35 bis 0,67. Eine angelegte Vierfeldertafel zeigte, dass Sensitivitäten und Spezifitäten oft sehr niedrig sind. Auch waren nicht alle Ergebnisse statistisch signifikant. Dennoch zeigte sich der Trend, dass der FEV1-Wert in Prozent des persönlichen Bestwertes mehr Aussagekraft hat, eine bevorstehende Exazerbation anzuzeigen, als der PEF-Wert. Auch eine durchgeführte GEE-Analyse untermauerte diesen Sachverhalt. Hierzu gibt es bislang keine weiteren Daten, weshalb sich größere und etwas anders angelegte Studien anschließen sollten, um diesen Sachverhalt näher zu untersuchen.

Um das Ziel der guten Asthmakontrolle für möglichst viele Asthmatiker zu erreichen, sollte in weiteren Studien in der ambulanten Patientenversorgung mit größeren Fallzahlen näher untersucht werden, was Gründe für Exazerbationen sind. Das richtige Management bei Symptomverschlechterung ist verbesserungswürdig; hier sollten Ursachen von mangelnder Compliance beim stepping up gefunden werden. Vor allem sollte der Frage nachgegangen werden, ob der FEV1-Wert tatsächlich eher dazu geeignet ist, eine Exazerbation vorherzusagen, als der PEF-Wert.

6 Danksagung

Mein größter Dank gilt allen voran meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr.med. Antonius Schneider – zum einem für die großzügige Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas, vor allem aber für die hervorragende persönliche Betreuung. Nur durch seine stets bereitwillige und rasche Hilfestellung und Unterstützung war es mir möglich, diese Arbeit anzufertigen.

Besonderer Dank gilt natürlich auch den teilnehmenden Patientinnen und Patienten, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre. Auch den Teams der sie betreuenden Hausarztpraxen bin ich zu großem Dank verpflichtet. Die Arzthelferinnen, Ärztinnen und Ärzte unterstützten mich bei der Durchführung der Studie mit viel Engagement und Mühe.

An dieser Stelle möchte ich zudem Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil danken, der maßgeblich an der Lösung einiger statistischer Fragestellungen und Problemen mitgewirkt hat.

Großer Dank gilt meiner Schwester Eva, die dieser Arbeit mit viel Mühe, Zeit und Kompetenz den sprachlichen Feinschliff gegeben und ihr die Interpunktionsfehler genommen hat.

Zu großem Dank bin ich außerdem meinem Freund Michael verpflichtet – zum einen für seine fachlichen Hilfestellungen, speziell bei EDV-Problemen, und für seine Korrekturarbeit – vor allem aber für sein großes Verständnis in schwierigen Momenten und seine liebevolle Motivation, ohne die ich oftmals nicht hätte weiter arbeiten können.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, die mir mein Studium ermöglicht haben und dabei immer hinter mir standen und für mich da waren. Ohne ihre materielle und vor allem geistige Unterstützung während des gesamten Studiums und auch dieser Promotion wäre diese Arbeit nie zustande gekommen

7 Abkürzungsverzeichnis

ACQ	Asthma Control Questionnaire
AUC	Area under the curve/Fläche unter der ROC-Kurve
DAL	Deutsche Atemwegsliga
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DMP	Disease Management Program
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
GEE	Generalized estimating equations
GINA	Global Initiative for Asthma
ICS	Inhalatives Corticosteroid
KI	Konfidenzintervall
LABA	Langwirksames beta-2-Sympathomimetikum
LTRA	Leukotrienrezeptorantagonist
MW	Mittelwert
NPV	negative predictive value/Negativer Vorhersagewert
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
PEF	Peak respiratory flow
PPV	positive predictive value/Positiver Vorhersagewert
RABA	Kurzwirksames beta-2-Sympathomimetikum
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standardabweichung
SMART	Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial
VK	Vitalkapazität

Woche 2 – Datum:	
Wie oft sind Sie in der letzten Woche nachts durch Ihr Asthma geweckt worden?	
<input type="checkbox"/>	Nie
<input type="checkbox"/>	Fast nie
<input type="checkbox"/>	Selten
<input type="checkbox"/>	Manchmal
<input type="checkbox"/>	Oft
<input type="checkbox"/>	Meistens
<input type="checkbox"/>	Konnte deswegen nicht schlafen
Wie schlimm waren Ihre Asthmabeschwerden in der letzten Woche, wenn Sie morgens aufgewacht sind?	
<input type="checkbox"/>	Keine Beschwerden
<input type="checkbox"/>	Sehr leichte Beschwerden
<input type="checkbox"/>	Leichte Beschwerden
<input type="checkbox"/>	Mäßige Beschwerden
<input type="checkbox"/>	Ziemlich starke Beschwerden
<input type="checkbox"/>	Starke Beschwerden
<input type="checkbox"/>	Sehr starke Beschwerden
Wie sehr sind Sie in den letzten Wochen durch Ihr Asthma in Ihren Tätigkeiten eingeschränkt worden?	
<input type="checkbox"/>	Überhaupt nicht
<input type="checkbox"/>	Sehr wenig
<input type="checkbox"/>	Etwas
<input type="checkbox"/>	Mäßig
<input type="checkbox"/>	Ziemlich
<input type="checkbox"/>	Sehr
<input type="checkbox"/>	Völlig
Wie sehr waren Sie letzte Woche kurzatmig wegen Ihres Asthmas?	
<input type="checkbox"/>	Gar nicht
<input type="checkbox"/>	Sehr wenig
<input type="checkbox"/>	Etwas
<input type="checkbox"/>	Mäßig
<input type="checkbox"/>	Ziemlich stark
<input type="checkbox"/>	Stark
<input type="checkbox"/>	Sehr stark
Wie oft haben Sie in der letzten Woche ein Pfeifen in Ihrer Brust bemerkt?	
<input type="checkbox"/>	Nie
<input type="checkbox"/>	Fast nie
<input type="checkbox"/>	Selten
<input type="checkbox"/>	Manchmal
<input type="checkbox"/>	Oft
<input type="checkbox"/>	Meistens
<input type="checkbox"/>	Immer
Wie viele Hübe/Inhalationen eines kurz wirksamen bronchienerweiternden Medikamentes haben Sie in der letzten Woche täglich im Durchschnitt gebraucht?	
<input type="checkbox"/>	Keine
<input type="checkbox"/>	Bis zu 2 Hübe/Inhalationen
<input type="checkbox"/>	3-4
<input type="checkbox"/>	5-8
<input type="checkbox"/>	9-12
<input type="checkbox"/>	13-16
<input type="checkbox"/>	Mehr als 16
Asthma-Medikamente in dieser Woche:	



	Peak-flow und FEV1 Messung Morgens Uhrzeit:
PEF	
FEV1	
	Peak-flow und FEV1 Messung Abends Uhrzeit:
PEF	
FEV1	

Abbildung 10: Eine Seite aus dem Asthmatagebuch (entsprechend der Wochen 2 bis 12)

Sollmittelwertberechnung für Frauen

$$\text{FEV1} = 3,95 \times L - 0,025 \times A - 2,6$$

$$\text{PEF} = 5,5 \times L - 0,03 \times A - 1,11$$

Sollmittelwertberechnung für Männer

$$\text{FEV1} = 4,3 \times L - 0,029 \times A - 2,49$$

$$\text{PEF} = 6,14 \times L - 0,043 \times A - 0,15$$

L: Körpergröße (Meter)

A: Alter (Jahre)

Abbildung 11: Sollmittelwertberechnungen [54; 87; 59]

9 Literaturverzeichnis

- [1] Abramson, M. J., Bailey, M. J., Couper, F. J., Driver, J. S., Drummer, O. H., Forbes, A. B., McNeil, J. J., Haydn Walters, E. Are Asthma Medications and Management Related to Deaths from Asthma? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.163, S. 12–18
- [2] Accordini, S., Bugiani, M., Arossa, W., Gerzeli, S., Marinoni, A., Olivieri, M., Pirina, P., Carrozzi, L., Dallari, R., De Togni, A., de Marco, R.: Poor Control Increases the Economic Cost of Asthma. In: *Int Arch Allergy Immunol*.141 (2006), S. 189–198
- [3] Al-Muhsen, S., Johnson, J. R., Hamid, Q.: Remodeling in asthma. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.128 (2011), S. 451–462
- [4] Bachert, C., Lange, B., Virchow, J. C.: Asthma und allergische Rhinitis. [eine Erkrankung mit zwei Gesichtern] Bachert, C.; Lange, B.; Virchow, J. C.: Thieme. Stuttgart [u.a.] (2005)
- [5] Backer, V., Ulrik, C. S., Harving, H., Lange, P., Sjøes-Petersen, U., Plaschke, P. P.: Management of asthma in adults: Do the patients get what they need and want? In: *Allergy and Asthma Proceedings*.28 (2007), S. 375–381
- [6] Barnes, P. J.: Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? In: *Clinical & Experimental Allergy*.39 (2009), S. 1145–1151
- [7] Bateman, E. D., Hurd, S. S., Barnes, P. J., Bousquet, J., Drazen, J. M., FitzGerald, M., Gibson, P., Ohta, K., O'Byrne, P., Pedersen, S. E., Pizzichini, E., Sullivan, S. D., Wenzel, S. E., Zar, H. J.: Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. In: *European Respiratory Journal*.31 (2008), S. 143–178
- [8] Blozik, E., Demmer, I., Kochen, M., Koschack, J., Niebling, W., Himmel, W., Scherer, M.: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Asthmapatienten in der Hausarztpraxis. In: *Dtsch med Wochenschr*.134 (2009), S. 873–878
- [9] Bolton, M. B., Tilley, B. C., Kuder, J., Reeves, T., Schultz, L. R. The cost and effectiveness of an education program for adults who have asthma. *J Gen Intern Med*.6, S. 401–407
- [10] Boulet, L.-P., Phillips, R., O'Byrne, P., Becker, A. Evaluation of asthma control by physicians and patients: comparison with current guidelines. *Can Respir J*.9, S. 417–423
- [11] Bousquet, J., Jeffery, P. K., Busse, W. W., Johnson, M., Vignola, A. M.: Asthma. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*.161, S. 1720–1745
- [12] Buhl, R., Berdel, D., Criée, C.-P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Rabe, K., Rolke, M., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Ukena, D., Vogelmeier, C., Welte, T., Wettengel, R., Worth, H.: Guidelines for Diagnosis and Treatment of Asthma Patients. In: *Pneumologie*.60 (2006), S. e1
- [13] Buist, A. S., Vollmer, W. M., Wilson, S. R., Frazier, E. A., Hayward, A. D.: A Randomized Clinical Trial of Peak Flow versus Symptom Monitoring in Older Adults with Asthma. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.174 (2006), S. 1077–1087
- [14] Bundesärztekammer, K. B. A. d. W. M. F. (2009): Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, 2. Auflage.
- [15] Busse, W. W.: Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma—Summary Report 2007. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Summary Report 2007. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.120 (2007), S. S94

- [16] Calhoun W.J., Ameredes, B.T., King, T.S., Icitovic, N., Bleecker, E.R., Castro, M., Cherniack, R.M., Chinchilli, V.M., Craig, T., Denlinger, L., DiMango, E.A., Engle, L.L., Fahy, J.V., Grant, J.A., Israel, E., Jarjour, N., Kazani, S.D., Kraft, M., Kunselman, S.J., Lazarus, S.C., Lemanske, R.F., Lugogo, N., Martin, R.J., Meyers, D.A., Moore, W.C., Pascual, R., Peters, S.P., Ramsdell, J., Sorkness, C.A., Sutherland, E.R., Szefer, S.J., Wasserman S.I., Walter, M.J., Wechsler, M.E., Boushey, H.A.: Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: The basalt randomized controlled trial. In: *JAMA*.308 (2012), S. 987–997
- [17] Chapman, K. R., Boulet, L. P., Rea, R. M., Franssen, E.: Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. In: *European Respiratory Journal*.31 (2008), S. 320–325
- [18] Chowdhury, B. A., Dal Pan, G.: The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. In: *N Engl J Med*.362 (2010), S. 1169–1171
- [19] Clatworthy, J., Price, D., Ryan, D., Haughney, J., Horne, R.: The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. In: *Prim Care Respir J*.18 (2009), S. 300–305
- [20] Côté, J., Cartier, A., Malo, J.-L., Rouleau, M., Boulet, L.-P.: Compliance With Peak Expiratory Flow Monitoring in Home Management of Asthma. In: *CHEST Journal*.113 (1998), S. 968–972
- [21] Cowie, R. L., Revitt, S. G., Underwood, M. F., Field, S. K.: The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest*.112, S. 1534–1538
- [22] D'Amato, G., Perticone, M., Bucchioni, E., Salzillo, A., D'Amato, M., Liccardi, G.: Treating moderate-to-severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab). An update. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*.42, S. 135–140
- [23] Davidsen, J. R.: Drug utilization and asthma control among young Danish adults with asthma. Analyses of trends and determinants. *Dan Med J*.59, S. B4501
- [24] Davidsen, J. R., Hallas, J., Sondergaard, J., Christensen, R. D., Siersted, H. C., Hansen, M. P., Knudsen, T.B., Lykkegaard, J., Andersen, M.: Association between prescribing patterns of anti-asthmatic drugs and clinically uncontrolled asthma: a cross-sectional study. In: *Pulm Pharmacol Ther*.24 (2011), S. 647–653
- [25] De Marco, R., Locatelli, F., Sunyer, J., Burney, P.: The European Community Respiratory Health Survey Study Group Differences in Incidence of Reported Asthma Related to Age in Men and Women. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.162, S. 68–74
- [26] Demoly, P., Annunziata, K., Gubba, E., Adamek, L.: Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. In: *European Respiratory Review*.21 (2012), S. 66–74
- [27] Diepgen, T. L.: *Grundwissen Epidemiologie, medizinische Biometrie und medizinische Informatik*, H. Huber. Bern (2008). 1. Aufl.
- [28] Diggle, P. J.: *Analysis of longitudinal data* Diggle, P. J.: Oxford University Press. N.Y, Oxford (2009). 2. Aufl.
- [29] D'Souza, W. J., Te Karu, H., Fox, C., Harper, M., Gemmell, T., Ngatuere, M., Wickens, K., Crane, J., Pearce, N., Beasley, R.: Long-term reduction in asthma morbidity following an asthma self-management programme. *European Respiratory Journal*.11, S. 611–616
- [30] Fagan, J. K., Scheff, P. A., Hryhorczuk, D., Ramakrishnan, V., Ross, M., Persky, V.: Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. In: *Ann Allergy Asthma Immunol*.86 (2001), S. 177–184
- [31] Gibson, P. G., Powell, H., Coughlan, J., Wilson, A. J., Abramson, M., Haywood, P., Bauman, A., Hensley, M.J., Walters, E.H.: Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. In: *Cochrane Database Syst Rev* (2003), S. CD001117

- [32] Guevara, J. P., Wolf, F. M., Grum, C. M., Clark, N. M.: Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. In: *BMJ*.326 (2003), S. 1308–1309
- [33] H. Völzke, N. H. M. S. B. J. Rauchen: Regionale Unterschiede in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt*.103, S. 2784–2790
- [34] Haughney, J., Barnes, G., Partridge, M., Cleland, J.: The Living & Breathing Study: a study of patients' views of asthma and its treatment. In: *Prim Care Respir J*.13 (2004), S. 28–35
- [35] Honkoop, P. J., Taylor, D. R., Smith, A. D., Snoeck-Stroband, J. B., Sont, J. K.: Early detection of asthma exacerbations by using action points in self-management plans. In: *Eur Respir J*.41 (2013), S. 53–59
- [36] Horne, R., Price, D., Cleland, J., Costa, R., Covey, D., Gruffydd-Jones, K., Haughney, J., Henrichsen, SH; Kaplan, A.; Langhammer, A.; Østrem, A.; Thomas, M.; van der Molen, T.; Virchow, J.C.; Williams, S.: Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? In: *BMC Pulm Med*.7 (2007), S. 8
- [37] Ignacio-Garcia, J. M., Gonzalez-Santos, P.: Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med*.151 (1995), S. 353–359
- [38] Jia, C. E., Zhang, H. P., Lv, Y., Liang, R., Jiang, Y. Q., Powell, H. Fu, J.J., Wang, L., Gibson, P.G., Wang, G.: The Asthma Control Test and Asthma Control Questionnaire for assessing asthma control: Systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.2012 (2012)
- [39] Joos, S., Miksch, A., Szecsenyi, J., Wieseler, B., Grouven, U., Kaiser, T., Schneider, A.: Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. In: *Thorax*.63 (2008), S. 453–462
- [40] Juniper, E. F., Bousquet, J., Abetz, L., Bateman, E. D.: Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. In: *Respiratory Medicine*.100 (2006), S. 616–621
- [41] Juniper, E. F., O'Byrne, P. M., Ferrie, P. J., King, D. R., Roberts, J. N.: Measuring Asthma Control. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.162 (2000), S. 1330–1334
- [42] Juniper, E. F., O'Byrne, P. M., Guyatt, G. H., Ferrie, P. J., King: Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respiratory Journal*.14 (1999), S. 902–907
- [43] Juniper, E. F., O'Byrne, P. M., Roberts, J. N.: Measuring asthma control in group studies: do we need airway calibre and rescue β_2 -agonist use? In: *Respiratory Medicine*.95 (2001), S. 319–323
- [44] Torèn, K., Hermansson, B. A.: Incidence rate of adult-onset asthma in relation to age, sex, atopy and smoking: a Swedish population-based study of 15813 adults. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.3 (1999), S. 192–197
- [45] Kahler, W.-M. *Statistische Datenanalyse. Verfahren verstehen und mit SPSS gekonnt einsetzen*, Vieweg+Teubner. Wiesbaden (2008). 5. Aufl.
- [46] Kardos, P.: *Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Asthma. Kurzfassung* Kardos, P.: Thieme. Stuttgart, New York (2005)
- [47] Kramer, J. M.: Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists--the influence of values. In: *N Engl J Med*.360 (2009), S. 1592–1595
- [48] Laforest, L., van Ganse, E., Devouassoux, G., Bousquet, J., Chretien, S., Bauguil, G., Pacheco, Y., Chamba, G.: Influence of patients' characteristics and disease management on asthma control. In: *J Allergy Clin Immunol*.117 (2006), S. 1404–1410

- [49] Lahdensuo, A.,Haahtela, T.,Herrala, J.,Kava, T.,Kiviranta, K.,Kuusisto, P., Perämäki, E., Poussa, T., Saarelainen, S., Svahn, T.: Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ*.312 (1996), S. 748–752
- [50] Lynd, L. D.,Guh, D. P.,Paré, P. D.,Anis, A. H.: Patterns of Inhaled Asthma Medication Use* A 3-Year Longitudinal Analysis of Prescription Claims Data From British Columbia, Canada. In: *CHEST Journal*.122 (2002), S. 1973–1981
- [51] Morton, A. R.,Fitch, K. D.: Australian association for exercise and sports science position statement on exercise and asthma. In: *J Sci Med Sport*.14 (2011), S. 312–316
- [52] Mühlig, S.,Rinne, H.,Mehren, F.,Petermann, F.,Butt, U.,Worth, H.: Zur Praxis der stationären Asthmaschulung in der Bundesrepublik Deutschland - eine bundesweite Bestandsaufnahme. In: *Pneumologie*.56 (2002), S. 167–175
- [53] Nelson, H. S.,Weiss, S. T.,Bleecker, E. R.,Yancey, S. W.,Dorinsky, P. M.: The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial* A Comparison of Usual Pharmacotherapy for Asthma or Usual Pharmacotherapy Plus Salmeterol. In: *CHEST Journal*.129 (2006), S. 15–26
- [54] Nowak, D., Szadkowski, D. (1998): Arbeitsmedizinische Leitlinie. Lungenfunktionsprüfungen in der Arbeitsmedizin. Online verfügbar unter <http://www.dgaum.de/images/stories/inhalt/leitlinien/Lungenfunktionstest/LL-Lufu-PDF.pdf>, zuletzt geprüft am 26.07.2012
- [55] Ozier, A.,Allard, B.,Bara, I.,Girodet, P.-O.,Trian, T.,Marthan, R.,Berger, P.: The pivotal role of airway smooth muscle in asthma pathophysiology. In: *J Allergy (Cairo)*.2011 (2011), S. 742710
- [56] Peters, S. P.,Jones, C. A.,Haselkorn, T.,Mink, D. R.,Valacer, D. J.,Weiss, S. T.: Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): Findings from a national Web-based survey. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.119 (2007), S. 1454–1461
- [57] Pizzichini, E.,Leff, J. A.,Reiss, T. F.,Hendeles, L.,Boulet, L. P.,Wei, L. X.,Efthimiadis, A.E., Zhang, J., Hargreave, F.E.: Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *European Respiratory Journal*.14, S. 12–18
- [58] Polosa, R.,Thomson, N. C.: Smoking and asthma: dangerous liaisons. In: *Eur Respir J* (2012)
- [59] Quanjer, P. H.,Tammeling, G. J.,Cotes, J. E.,Pedersen, O. F.,Peslin, R.,Yernault, J. C.: 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, S. 5–40
- [60] Rabe, K. F.,Vermeire, P. A.,Soriano, J. B.,Maier, W. C.: Clinical management of asthma in 1999: The Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *European Respiratory Journal*.16 (2000), S. 802–807
- [61] Salpeter, S. R.,Buckley, N. S.,Salpeter, E. E.: Meta-analysis: Anticholinergics, but not β -agonists, Reduce Severe Exacerbations and Respiratory Mortality in COPD. In: *Journal of General Internal Medicine*.21 (2006), S. 1011–1019
- [62] Schneider, A.,Borst, M. M.,Gerlach, F. M.,Szecsenyi, J.: Suspected diagnosis of bronchial asthma--development of an algorithm for diagnosis of asthma in general practice. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*.97 (2003), S. 485–493
- [63] Schneider, A.,Gindner, L.,Tilemann, L.,Schermer, T.,Dinant, G.-J.,Meyer, F. J.,Szecsenyi, J.: Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. In: *BMC Pulm Med*.9 (2009), S. 31

- [64] Schneider, A., Wensing, M., Biessecker, K., Quinzler, R., Kaufmann-Kolle, P., Szecsenyi, J.: Impact of quality circles for improvement of asthma care: results of a randomized controlled trial. In: *J Eval Clin Pract.*14 (2008), S. 185–190
- [65] Sears, M. R.: Epidemiology of asthma exacerbations. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology.*122 (2008), S. 662–668
- [66] Silver, H. S., Blanchette, C. M., Kamble, S., Petersen, H., Letter, M. A., Meddis, D., Gutierrez, B.: Relationship between short-acting beta2-adrenergic agonist use and healthcare costs. *Am J Manag Care.*17 (2011), S. 19–27
- [67] Stern, L., Berman, J., Lumry, W., Katz, L., Wang, L., Rosenblatt, L., Doyle, J. J.: Medication compliance and disease exacerbation in patients with asthma: a retrospective study of managed care data. In: *Ann Allergy Asthma Immunol.*97 (2006), S. 402–408
- [68] Stone, A. A., Shiffman, S., Schwartz, J. E., Broderick, J. E., Hufford, M. R.: Patient non-compliance with paper diaries. In: *BMJ.*324 (2002), S. 1193–1194
- [69] Stone, A. A., Shiffman, S., Schwartz, J. E., Broderick, J. E., Hufford, M. R.: Patient compliance with paper and electronic diaries. In: *Controlled Clinical Trials.*24 (2003), S. 182–199
- [70] Suissa, S., Ernst, P.: Inhaled corticosteroids: Impact on asthma morbidity and mortality. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology.*107 (2001), S. 937–944
- [71] Sullivan, S. D., Rasouliyan, L., Russo, P. A., Kamath, T., Chipps, B. E. for the TENOR Study Group: Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. In: *Allergy.*62 (2007), S. 126–133
- [72] Tattersfield, A. E., Postma, D. S., Barnes, P. J., Svensson, K., Bauer, C.-A., O'Byrne, P. M., Löfdahl, C.G., Pauwels, R.A., Ullman, A.: Exacerbations of Asthma. In: *Am J Respir Crit Care Med.*160 (1999), S. 594–599
- [73] Thiadens, H. A., Bock, G. H. de, Dekker, F. W., Huysman, J. A., van Houwelingen, J. C., Springer, M. P., Postma, D. S.: Value of measuring diurnal peak flow variability in the recognition of asthma: a study in general practice. *European Respiratory Journal.*12 (1998), S. 842–847
- [74] Thomas, M., Ziegenweidt, J. von, Lee, A. J., Price, D.: High-dose inhaled corticosteroids versus add-on long-acting beta-agonists in asthma: an observational study. In: *J Allergy Clin Immunol.*123 (2009), S. 116–121.e10
- [75] Tilemann, L., Gindner, L., Meyer, F., Laux, G., Szecsenyi, J., Schneider, A.: Diagnostischer Wert der Peak-Flow-Variabilität bei Verdacht auf Asthma bronchiale in der Hausarztpraxis. In: *Dtsch med Wochenschr.*134 (2009), S. 2053–2058
- [76] Tual, S., Godard, P., Bousquet, J., Annesi-Maesano, I.: The decrease in asthma-related mortality in France. In: *Revue des Maladies Respiratoires.*27 (2010), S. e1
- [77] Turner, M. O., Taylor, D., Bennett, R. O., Fitzgerald, J. M. A.: Randomized Trial Comparing Peak Expiratory Flow and Symptom Self-management Plans for Patients with Asthma Attending a Primary Care Clinic. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*157 (1998), S. 540–546
- [78] Ulrik, C. S., Backer, V., Sjøes-Petersen, U., Lange, P., Harving, H., Plaschke, P. P.: The Patient's Perspective: Adherence or Non-adherence to Asthma Controller Therapy? In: *Journal of Asthma.*43 (2006), S. 701–704
- [79] van der Meer, V., Rijkers-Mutsaerts, E. R. V. M., Sterk, P. J., Thiadens, H. A., Assendelft, W. J. J., Sont, J. K.: Compliance and reliability of electronic PEF monitoring in adolescents with asthma. In: *Thorax.*61 (2006), S. 457–458

- [80] van der Meer, Victor, Bakker, M. J., van den Hout, Wilbert B., Rabe, K. F., Sterk, P. J., Kievit, J., Assendelft, W. J., Sont, J. K.: Internet-Based Self-management Plus Education Compared With Usual Care in Asthma A Randomized Trial. In: *Annals of Internal Medicine*. 151 (2009), S. 110–120
- [81] Verschelden, P., Cartier, A., L'Archeveque, J., Trudeau, C., Malo, J. L.: Compliance with and accuracy of daily self-assessment of peak expiratory flows (PEF) in asthmatic subjects over a three month period. *European Respiratory Journal*. 9 (1996), S. 880–885
- [82] Ward, C., Pais, M., Bish, R., Reid, D., Feltis, B., Johns, D., Walters, E. H.: Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. In: *Thorax*. 57 (2002), S. 309–316
- [83] Weiland, S. K.: Asthma prevalence in adults: good news? In: *Thorax*. 59 (2004), S. 637–638
- [84] Weiss, C.: *Basiswissen Medizinische Statistik*: Springer Medizin Verlag. Heidelberg (2010). 5. Aufl.
- [85] Williams, L. K., Pladevall, M., Xi, H., Peterson, E. L., Joseph, C., Lafata, J. E., Ownby, D. R., Johnson, C. C.: Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 114, S. 1288-1293
- [86] Windt, R.: *Analyse der medikamentösen Versorgung von Asthma-Patienten im Erwachsenenalter mit Routinedaten*. Dissertation, Bremen. Zentrum für Sozialpolitik (2012). Universität Bremen. Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:46-diss000119849>
- [87] Wolfgang T. Ulmer: *Lungenfunktions-Manual*. Nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie: Thieme. Stuttgart (2004). 2. Aufl.
- [88] Yoon, R., McKenzie, D. K., Bauman, A., Miles, D. A.: Controlled trial evaluation of an asthma education programme for adults. *Thorax*. 48, S. 1110–1116

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stufenlangzeittherapie bei Asthma bronchiale des Erwachsenen.....	11
Abbildung 2: Beispiel für einen Individuellen Selbstmanagementplan.....	14
Abbildung 3: Vitalograph ©.....	21
Abbildung 4: Dokumentationsbogen für den Hausarzt.....	24
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Analysestrategie.....	32
Abbildung 6: Vorgehen während einzelner Exazerbationen.....	44
Abbildung 7: Vorgehen während aller Exazerbationen.....	44
Abbildung 8: ROC-Kurven mit PEF-Werten der Wochen 2 bis 12	47
Abbildung 9: ROC-Kurven mit FEV1-Werten der Wochen 2 bis 12	48
Abbildung 10: Eine Seite aus dem Asthmatagebuch (entsprechend der Wochen 2 bis 12)	67
Abbildung 11: Sollmittelwertberechnungen	68

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispielhafte Bestimmung des ACQ-Punktwertes im Fragenkatalog	23
Tabelle 2: Beispielhafte Bestimmung des ACQ-Punktwertes anhand der Lungenwerte	23
Tabelle 3: Studienteilnehmerbeschreibung (N=80).....	29
Tabelle 4: Übersicht Verteilung der Asthmastufen (N=80)	30
Tabelle 5: Fehlende Symptomangaben im Verlauf der Tagebuchführung (N=80).....	30
Tabelle 6: Fehlende Lungenwerte im Verlauf der Tagebuchführung (N=80).....	31
Tabelle 7: Verlauf der ACQ-Werte (N=80)	33
Tabelle 8: Verteilung der Asthmakontrolle in der Studienpopulation	33
Tabelle 9: Mittelwerte ACQ-Score über elf Wochen (wenn ≥ 9 Wochen ausgefüllt).....	34
Tabelle 10: Mittelwerte ACQ-Score über elf Wochen.....	34
Tabelle 11: ACQ-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Raucherstatus.....	35
Tabelle 12: Korrelation ACQ-Score mit FEV1 und ACQ-Score mit PEF (nach Pearson)	35
Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten von ACQ-6 und ACQ-7(mit FEV1) (nach Pearson)	36
Tabelle 14: Medikamentenverteilung in der Studienpopulation (N=80)	37
Tabelle 15: ACQ-FEV1-Mittelwertvergleich mit und ohne RABA-Einnahme.....	38
Tabelle 16: ACQ-FEV1-Mittelwertvergleich mit und ohne ICS-Einnahme.....	39
Tabelle 17: ACQ-FEV1-Mittelwertvergleich mit und ohne LABA-Einnahme	39
Tabelle 18: Vergleich der ICS-Einnahme bzgl. Schulungsstatus (N=80).....	40
Tabelle 19: Stichprobenbeschreibung: Häufigkeit von Exazerbationen (N=69).....	41
Tabelle 20: Zusammenhang stepping down und Exazerbation in der Folgewoche	42
Tabelle 21: Verhalten der Patienten während einzelner Exazerbationen.....	43
Tabelle 22: Daten aus ROC-Analyse mit PEF-Werten (N=80)	45
Tabelle 23: Daten aus ROC-Analyse mit FEV1-Werten (N=80).....	46