Überlappung von Asthma und COPD in der ambulanten Versorgung – Analyse anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten

Manas K. Akmatov¹ • Tatiana Ermakova¹,² • Jakob Holstiege¹ • Claudia Kohring¹ • Frank Ng¹ • Sebastian Völker³ • Jörg Bätzing¹

- ¹ Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Berlin
- ² Weizenbaum-Institut & Fraunhofer FOKUS, Berlin
- ³ Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, Dortmund

DOI: 10.20364/VA-20.06

Abstract

Hintergrund

Einige Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) entwickeln im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte Symptome beider Erkrankungen. Man spricht in diesem Fall von einer Asthma-COPD-Überlappung, kurz ACO (aus dem Englischen für asthma-COPD overlap). Die aktuelle Studie untersucht, wie viele Patienten im vertragsärztlichen Bereich überlappende Diagnosen für Asthma und COPD aufweisen und welche Unterschiede auf regionaler Ebene bestehen.

Methodik

Datengrundlage für die Analyse bilden die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungssdaten gemäß § 295 SGB V aus dem Jahr 2017. Die Diagnosen wurden nach der Internationalen Statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) codiert. Da aktuell kein Code für ACO existiert, wurden zur Auswertung die Diagnosecodes J44 (sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit) und J45 (Asthma bronchiale) herangezogen. Als ACO-Patienten wurden diejenigen definiert, bei denen Diagnosen von Asthma und COPD in jeweils zwei Quartalen des Jahres codiert worden waren. Die Studienpopulation bildeten Versicherte ab 40 Jahren. Regionale Unterschiede wurden auf der Ebene der Landkreise und kreisfreien Städte (n = 402; administrativer Stand 31.12.2011) untersucht.

Ergebnisse

Von den insgesamt 40.477.745 Versicherten, die im Jahr 2017 über 40 Jahre alt waren, wurde bei 4.632.295 (11 %) entweder Asthma oder COPD diagnostiziert. Von denen hatten ca. 2.002.800 (43 %) nur Asthma und 2.021.600 (44 %) nur COPD. Die restlichen 607.900 (13 %) wiesen Diagnosen für beide Erkrankungen auf. Unter allen Patienten mit Asthma lag der Anteil der Patienten mit COPD-Diagnosen bei 23,3 %. Unter allen Patienten mit COPD lag der Anteil der Patienten mit Asthma bei 23,1 %. Die Diagnoseprävalenz von ACO in der gesamten Studienpopulation betrug 1,5 %. Die Diagnoseprävalenz von ACO war bei Frauen etwas höher als bei Männern (1,57 % vs. 1,42 %) und zeigte einen deutlichen

Korrespondierender Autor: Dr. Manas K. Akmatov Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) Salzufer 8 – 10587 Berlin – Tel. (030) 4005 2414 – E-Mail: makmatov@zi.de



Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verwenden wir in dieser Publikation zumeist die Sprachform des generischen Maskulinums. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Verwendung der männlichen Form geschlechterunabhängig verstanden werden soll.

Zusammenhang mit dem Alter. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern stieg die Diagnoseprävalenz konstant von ca. 0,40 % bei den 40- bis 44-Jährigen auf 2,4 % bei den 80- bis 84-Jährigen. Auf Kreisebene variierte die Diagnoseprävalenz von ACO um den Faktor 4,6 zwischen 0,6 % und 2,6 %.

Schlussfolgerung

Die aktuelle Studie liefert erstmalig Kennzahlen zur Morbidität von ACO in Deutschland anhand von bundesweiten Sekundärdaten aus der vertragsärztlichen Versorgung. Weitere Studien, vor allem mit Primärdatenerhebung, sind notwendig, um ACO epidemiologisch genauer einzugrenzen.

Schlagwörter

Abrechnungsdaten; ACO; Asthma-COPD-Overlap; Diagnoseprävalenz; Erwachsene; ICD-10; regionale Cluster; regionale Variation

Zitierweise

Akmatov MK, Ermakova T, Holstiege J, Kohring C, Ng F, Völker S, Bätzing J. Überlappung von Asthma und COPD in der ambulanten Versorgung – Analyse anhand vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 20/06. Berlin 2020. DOI: 10.20364/VA-20.06. URL: https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=113

Abstract (English)

Overlap of asthma and COPD in outpatient health care—analysis of claims data

Background

Some patients have symptoms of both asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This is referred to as asthma-COPD overlap (ACO). The current study examines the prevalence of concurrent diagnoses of asthma and COPD and its regional differences in outpatient care.

Methods

We used nationwide outpatient claims data of statutory health insurees (SHI) from 2017. The data contain diagnoses coded according to the International Classification of Diseases and related Health Problems (ICD-10). Since there is no separate code for ACO, we used diagnoses J44 (COPD) and J45 (asthma) to define an overlap. We defined a patient having ACO if diagnoses of asthma and COPD have been coded in at least two quarters of 2017. The study population comprised SHI-individuals over 40 years of age. Regional differences were examined at the level of 402 districts.

Results

Of the total 40,477,745 insurees over the age of 40 years in 2017, 4,632,295 (11%) were diagnosed with either asthma or COPD. Of them, about 2,002,800 (43%) were diagnosed with asthma only and 2,021,600 (44%) with COPD only. The remaining 607,900 (13%) had diagnoses of both diseases. Among all patients with asthma, the proportion of patients with COPD diagnoses was 23.3%. The other way around, the proportion of patients with asthma among patients with COPD was 23.1%. In the total SHI-population, the diagnostic prevalence of ACO was 1.5%. The prevalence of ACO was slightly higher among females than males (1.6% vs. 1.4%) and displayed a positive association with age. It namely increased among females and males constantly from about 0.40% in the age group of 40–44 years to 2.4% in the age group of 80–84 years. The prevalence of ACO differed by a factor of 4.6 between 0.6% and 2.6% across districts.

Conclusion

This is the first study to provide morbidity estimates of ACO in Germany based on nationwide secondary data from the outpatient health sector. Further studies, in particular with primary data collection, are necessary to provide more epidemiological evidence for the occurrence of ACO.

Kernaussagen

- Die Studie liefert ertsmalig epidemiologische Kennzahlen zur Morbidität von Asthma-COPD-Overlap (ACO) basierend auf vetragsärztlichen Abrechnungsdaten in Deutschland.
- Im Untersuchungsjahr 2017 wies etwa jeder vierte Patient mit Asthma oder COPD überlappende Diagnosen auf.
- Die ACO-Diagnoseprävalenz in der gesamten Studienpopulation lag bei 1,5 %.
- Auf Kreisebene variierte die Prävalenz erheblich zwischen 0,6 % und 2,6 %.

Hintergrund

Bei der Betrachtung der sogenannten großen Volkskrankheiten wurden im Versorgungsatlas zu chronischen Atemwegserkrankungen bisher Berichte zur Morbidität von Asthma bronchiale und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland veröffentlicht [1, 2]. Im ersten Bericht handelte es sich um die Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bei Kindern und Erwachsenen [1]. Der zweite Bericht behandelte die Diagnoseprävalenz von COPD bei über 40-jährigen Versicherten [2]. Mit der aktuellen Studie untersuchen wir eine Mischform von beiden Erkrankungen, Asthma und COPD, die initial als Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) bekannt war [3, 4].

Asthma und COPD haben teilweise eine ähnliche Symptomatik und sind daher schwer voneinander zu differenzieren [5]. Sie bilden jedoch separate Krankheitsentitäten mit spezifischen zugrunde liegenden äthiologischen und pathophysiologischen Mechanismen. Bei einem Teil der Patienten sind Krankheitsmerkmale sowohl von Asthma als auch von COPD vorhanden. Bei diesen Patienten spricht man aktuell von einer Überlappung bzw. Asthma-COPD-Overlap, die mit der Kurzform ACO bezeichnet wurde (aus dem Englischen für asthma-COPD overlap). Die mit den beiden Erkrankungen befassten internationalen Organisationen Global Initiative on Asthma (GINA) und Global Initiative on Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) haben 2014 in einem gemeinsamen Positionspapier erste Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von ACO veröffentlicht [4]. Eine überarbeitete Fassung dieses Papiers wurde im Jahr 2017 veröffentlicht [6]. GINA und GOLD stellen keine Definition von ACO bereit, sondern sprechen von einer Beschreibung für den klinischen Gebrauch. In dem überarbeiteten Positionspapier wird zudem abgeraten, den Begriff ACOS zu benutzen, da es sich um keine eigenständige Krankheitsentität handelt, sondern um mehrere klinische Phänotypen mit unterschiedlichen ursächlichen pathophysiologischen Mechanismen [6]. Es ist bekannt, dass Patienten mit ACO in der Regel einen ungünstigeren klinischen Verlauf haben als Patienten mit nur Asthma oder nur COPD [7]. ACO-Patienten leiden häufiger an Exazerbationen, haben ein höheres Risiko für komorbide Erkrankungen [8] und weisen eine schlechtere Lebensqualität auf [9, 10].

Studien zufolge variiert die Prävalenz von ACO unter Patienten mit Asthma oder COPD zwischen 15 % und 55 % [11]. Die erheblichen Prävalenzunterschiede resultieren hauptsächlich aus unterschiedlichen Falldefinitionen. Die jüngste systematische Übersichtsarbeit basierend auf 27 bevölkerungsbasierten Studien hat die globale Prävalenz von ACO in der Allgemeinbevölkerung auf 2,0 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 1,4–2,6 %) geschätzt [12]. Die meisten Studien in dieser Arbeit kamen aus Nordamerika und Europa. In Deutschland wurde bisher keine Studie zur Schätzung der ACO-Morbidität durchgeführt.

Mit der aktuell vorliegenden Auswertung liefern wir erstmalig Kennzahlen zur Prävalenz von ACO basierend auf vertragsärztlichen Abrechnungsdaten in Deutschland. Zudem untersuchen wir regionale Variationen der ACO-Morbidität. Insbesondere interessiert dabei die Frage, ob es regionale Übereinstimmungen bezüglich der Morbidität von ACO mit den Morbiditäten von Asthma und COPD gibt.

Methodik

Daten und Studienpopulation

Datengrundlage sind die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungssdaten gemäß § 295 SGB V aus dem Jahr 2017. Die Abrechnungsdaten werden von den 17 Kassenärztlichen Vereinigungen bereitgestellt. Der Datensatz umfasst die von den Vertragsärzten gestellten Diagnosen und abgerechneten Leistungen für alle Versicherten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die im Jahr 2017 mindestens einmal vertragsärztliche Leistung in Anspruch genommen

haben. Zusätzlich stehen Angaben zu Geschlecht, Alter und Wohnort der Versicherten zur Verfügung. Vertragsärztliche Diagnosen werden entsprechend der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) codiert. Die Studienpopulation bildeten Erwachsene ab einem Alter von 40 Jahren, da die COPD und entsprechend ACO ab diesem Altersabschnitt an Bedeutung gewinnt (N = 40.477.745). Das Mindestalter von 40 Jahren ist zudem ein diagnostisches Kriterium für ACO [13].

Falldefinition

Aktuell existiert kein eigenständiger ICD-10-Code für ACO. Zur Auswertung wurden die Diagnosecodes J44 (sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit) und J45 (Asthma bronchiale) herangezogen. Zunächst wurde berechnet, bei wie vielen Patienten die Diagnosen J44 und J45 mit Zusatzbezeichnung "gesichert" in mindestens zwei Quartalen des Kalenderjahres 2017 codiert worden waren (M2Q-Kriterium). Als Nächstes wurde die Teilschnittmenge der beiden Erkrankungen (d. h. ACO) ermittelt und mithilfe eines Venn-Diagramms veranschaulicht (Abbildung 1).

Auswertung

Berechnet wurde die rohe Diagnoseprävalenz als Anteil der Patienten mit ACO entsprechend der angewandten Falldefinition an a) Patienten mit Asthma, b) Patienten mit COPD und c) allen GKV-Versicherten. Für die letztere Gruppe wurde die Diagnoseprävalenz nach Geschlecht, Alter und Region bestimmt. Regionale Unterschiede wurden auf der Ebene der Landkreise und kreisfreien Städte (n = 402) untersucht. Da die Kreise demografische Unterschiede aufweisen, wurde zusätzlich eine geschlechts- und altersstandardisierte Diagnoseprävalenz ermittelt. Als Referenzbevölkerung für die Standardisierung wurde die Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2017 herangezogen [14]. Zur Untersuchung der räumlichen Autokorrelation bzw. Verteilung der Diagnoseprävalenz auf Kreisebene wurde der Global Moran's I Index (R Paket "spdep", Version 0.7-4) benutzt [15]. Der Test bildet ab, ob die Diagnoseprävalenz in den Kreisen zufällig verteilt ist oder ob sie Tendenz zu einer Clusterbildung aufweist. Die Autokorrelationswerte liegen zwischen -1 und +1. Die Werte um Null deuten auf eine zufällige räumliche Verteilung hin. Negative Werte weisen auf Cluster mit benachbarten Kreisen hin, die unterschiedliche Diagnoseprävalenzen (niedriege und hohe) haben. Positive Werte lassen auf Cluster mit ähnlichen (niedrigen oder hohen) Diagnoseprävalenzen schließen.

Zur Auswertung der regionalen Übereinstimmungen bezüglich der Morbiditäten von ACO, Asthma und COPD wurde die Diagnoseprävalenz von Asthma und COPD ohne überlappende Diagnosen berechnet. Anschließend wurden regionale Cluster mittels einer Clusteranalyse mit den rohen Diagnoseprävalenzen identifiziert. Die Cluster werden so gebildet, dass die eingeteilten Elemente in sich möglichst ähnlich (homogen) und untereinander möglichst verschieden (heterogen) sind. Die Nähe zwischen den Elementen wird je nach Skalenniveau durch eine Abstands- oder Ähnlichkeitsmatrix gemessen. Bei metrischen Merkmalen werden grundsätzlich Abstandsmaße verwendet. Im vorliegenden Fall wurden euklidische Abstände berechnet. Für die Clusteranalyse haben wir den k-means-Algorithmus verwendet. Dieser gehört zu den sogenannten partitionierenden Clusterverfahren (im Gegensatz zu hierarchischen Clusterverfahren). Dabei werden die Daten in eine vordefinierte Anzahl von Clustern eingeteilt bzw. partitioniert. Die optimale Clusterzahl haben wir mithilfe des R Pakets "NbClust" (Version 3.0) identifiziert [16], mit dem verschiedene Clusterkombinationen untersucht und eine optimale Anzahl der Cluster herausgegeben wird (Abbildung A-1). Der k-means-Algorithmus besteht kurz dargestellt aus folgenden Schritten:

- Zunächst werden zufällig Zentren der vorgegebenen Clusterzahl (k) ausgewählt.
- Für jeden Datenpunkt werden euklidische Distanzen zu jeweiligen Zentren berechnet.
- Ist bei einem Datenpunkt die Distanz zu einem Zentrum kürzer als zu dem anderen, wird dieser Datenpunkt zum Zentrum mit der kleineren Distanz verschoben.
- Die Zentren werden erneut einmal berechnet.
- Jeder Datenpunkt wird so lange verschoben und die Zentren der Cluster neu berechnet, bis die endgültige Aufteilung der Cluster mit der geringsten Distanz ermittelt ist.

Die k-means-Clusteranalyse wurde mit der Funktion "eclust" des R Pakets "factoextra" (Version 1.0.4) durchgeführt.

Ergebnisse

Von den insgesamt 40.477.745 Versicherten über 40 Jahre im Jahr 2017 wurden 4.632.295 (11 %) entweder mit Asthma oder mit COPD gemäß der angewandten Falldefinitionen diagnostiziert. Von denen hatten ca. 2.002.800 (43 %) nur Asthma und 2.021.600 (44 %) nur COPD. Die restlichen 607.900 (13 %) wiesen Diagnosen für

beide Erkrankungen in jeweils zwei Quartalen des Jahres auf (**Abbildung 1**). Unter allen Patienten mit Asthma lag der Anteil der Patienten mit COPD-Diagnosen bei 23,3 %. Ähnlich lag der Anteil der Patienten mit Asthma unter allen COPD-Patienten bei 23,1 %. Die rohe Diagnoseprävalenz von ACO in der gesamten GKV-Population über 40 Jahre betrug 1,50 % (99 %-KI: 1,50–1,51 %). Die geschlechts- und altersstandardisierte Diagnoseprävalenz lag bei 1,47 (99 %-KI: 1,46–1,47 %).

Die Diagnoseprävalenz von ACO war bei Frauen etwas höher als bei Männern (1,57 % vs. 1,42 %) und zeigte einen deutlichen Zusammenhang mit dem Alter (Abbildung 2). Sowohl bei Frauen als auch bei Männern stieg die

Diagnoseprävalenz konstant von ca. 0,40 % bei den 40- bis 44-Jährigen auf 2,4 % bei den 80- bis 84-Jährigen. Ein vergleichbarer Geschlechts- und Alterszusammenhang (d. h. höhere Prävalenz bei Männern als bei Frauen und mit dem Alter zunehmende Prävalenzwerte) war bei der Diagnoseprävalenz der COPD zu beobachten. Die Diagnoseprävalenz von Asthma war hingegen bei Frauen höher als bei Männern und zeigte sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit zunehmendem Alter einen Rückgang (Abbildung 2).

Regionale Unterschiede

Auf der Ebene der Landkreise und kreisfreien Städte variierte die rohe ACO-Diagnose-prävalenz um den Faktor 5,4 zwischen 0,56 % und 3,0 %. Das Global Moran's I lag bei 0,52

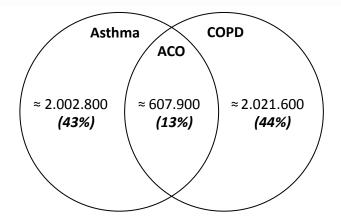


Abbildung 1: Venn-Diagramm zu Patienten mit M2Q-Diagnosen Asthma und COPD sowie deren Überlappung (ACO) anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechungsdaten im Jahr 2017

ACO, Asthma-COPD-Overlap; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; M2Q, Diagnoseeinschlusskriterium durch Codierung in mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres

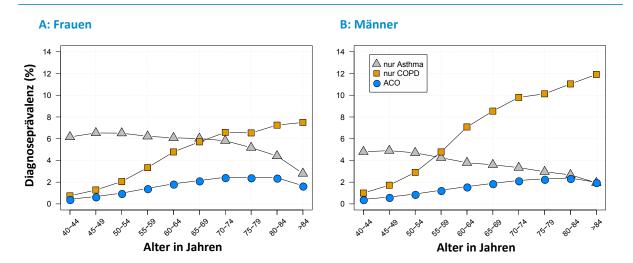


Abbildung 2: Altersspezifische Diagnoseprävalenz von ACO, Asthma und COPD stratifiziert nach Geschlecht anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten im Jahr 2017

ACO, Asthma-COPD-Overlap; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung

(p<0,0001) und deutete auf eine mittlere räumliche Autokorrelation in der Diagnoseprävalenz von ACO. Die direkte Standardisierung führte zur Verringerung der Diagnoseprävalenz in einigen Kreisen in Ostdeutschland. Die geschlechts- und alterstandardisierte Diagnoseprävalenz variierte um den Faktor 4,6 zwischen 0,57 % und 2,6 % (Abbildungen 3A und 3B). Die regionalen Variationen der Diagnoseprvalenz für Asthma und COPD (ohne überlappende Diagnosen) zeigten einen ähnlichen Zusammenhang (Abbildung 3A). Die Global Moran's I Indexwerte für die Diagnoseprävalenzen von Asthma und COPD betrugen jeweils 0,39 (p<0,0001) und 0,57 (p<0,0001). Die Prävalenzwerte von ACO auf Kreisebene wiesen eine mittelstarke Korrelation mit denen von Asthma (r=0.57; P<0.0001) und COPD (r=0.64;P<0,0001) auf. Die kreisspezifischen Prävalenzwerte können im interaktiven Bereich des Versorgungsatlas auf www.versorgungsatlas.de in Form von Karten und Tabellen aufgerufen und heruntergeladen werden.

Regionale Cluster in Bezug auf die Prävalenzen von ACO, Asthma und COPD

Die optimale Anzahl von Clustern wurde mittels des R Pakets "NbClust" ermittelt. Ingesamt gab es die Evidenz für drei Cluster. Die zweidimensionale Darstellung der drei Cluster

zeigt Abbildung 4A. Cluster 1 bestand aus insgesamt 137 Kreisen und wies eine relativ niedrige Diagnoseprävalenz für alle drei untersuchten Erkrankungen im Vergleich zu den anderen Clustern auf (Abbildungen 4B bis 4E). Die ACO-Diagnoseprävalenz war vergleichbar in den Clustern 2 und 3 (p=0,09; Mann-Whitney-U-Test, Abbildung 4C). In beiden Clustern war die ACO-Diagnoseprävalenz höher als im Cluster 1 mit einigen Kreisen mit überdurchschnittlich hohen Prävalenzwerten. Der Unterschied zwischen den Clustern 1 und 2 bestand in der Prävalenz von Asthma und COPD. Cluster 2 mit 140 Kreisen war durch tendenziell höhere Diagnoseprävalenzen für Asthma gekenzeichnet (p<0,0001; Mann-Whitney-U-Test, Abbildung 4D). Der kleinste Cluster 3 mit 125 Kreisen wies hingegen tendenziell höhere Diagnoseprävalenzen für COPD auf (p < 0,0001; Mann-Whitney-U-Test, Abbildung 4E).

Die Zugehörigkeit der einzelnen Landkreise und kreisfreien Städte zu den jeweiligen Clustern ist auf Abbildung A-2 im Anhang dargestellt. Die rohen und standardisierten Diagnoseprävalenzen von ACO, Asthma und COPD können im interaktiven Bereich des Versorgungsatlas auf www.versorgungsatlas.de abgerufen werden.

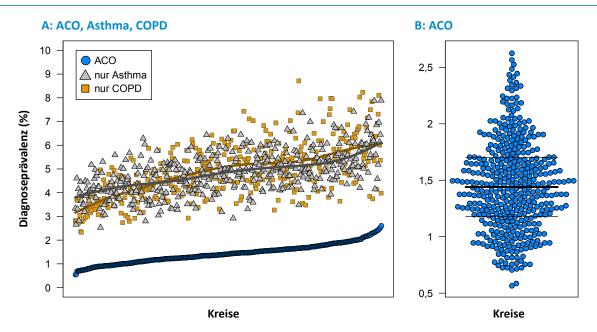


Abbildung 3: Geschlechts- und altersstandardisierte Diagnoseprävalenz von ACO, Asthma und COPD (A) und von ACO (B) nach Kreisen anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten im Jahr 2017

402 Kreise gemäß administrativer Struktur zum 31.12.2011. In A: Sortiert nach Diagnoseprävalenz von ACO in Kreisen. Die Kurven für Asthma und COPD wurden mittels kubischer Splinefunktion erstellt. In B: Die horizontalen Linien stehen für Median sowie 25. und 75. Quantil.

 ${\sf ACO, Asthma-COPD-Overlap; COPD, chronisch obstruktive \ Lungenerkrankung}$

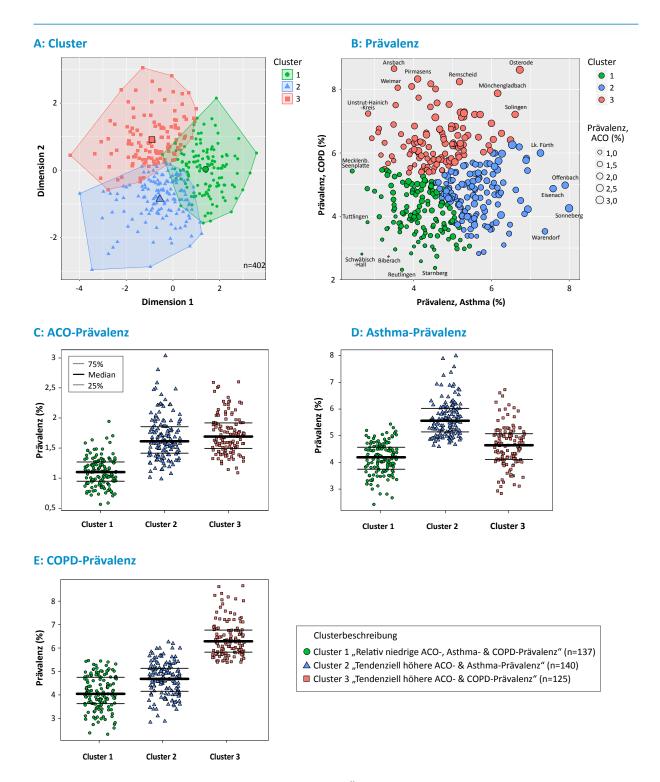


Abbildung 4: Ergebnisse der Clusteranalyse zu regionalen Übereinstimmungen bezüglich der Diagnoseprävalenzen von ACO, Asthma und COPD sowie Beschreibung der Cluster anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten im Jahr 2017

A: Zweidimensionale Darstellung der Werte aus der Clusteranalyse. Grundlage für diese Auswertung sind rohe Diagnoseprävalenzen von ACO, Asthma und COPD in 402 Kreisen. Die drei größeren Symbole in der Mitte des jeweiligen Clusters stehen für Clusterzentren.

B: Streudiagramm zur Diagnoseprävalenz von Asthma und COPD in Kreisen nach Diagnoseprävalenz von ACO und den identifizierten Clustern. C, D und E: Diagnoseprävalenz von ACO, Asthma und COPD nach den identifizierten Clustern.

Kreise gemäß administrativer Struktur zum 31.12.2011

ACO, Asthma-COPD-Overlap; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Diskussion

Die aktuelle Studie liefert erstmals Kennzahlen zur Morbidität von ACO basierend auf Routinedaten aus der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland. Knapp 608.000 Patienten wiesen im Jahr 2017 entsprechend der angewandten Falldefinition überlappende Asthmaund COPD-Diagnosen auf. Unter allen Patienten mit Asthma oder COPD lag der Anteil derjenigen mit überlappenden Diagnosen bei jeweils 23 %. In der gesamten GKV-Population über 40 Jahre lag die ACO-Diagnoseprävalenz bei 1,5 % mit etwas höheren Werten bei Frauen (1,6 %) als bei Männern (1,4 %). Es zeigte sich ein positiver Alterszusammenhang für die Erkrankung. Die höchste Diagnoseprävalenz war bei den 80- bis 84-jährigen Patienten (2,4 %) zu beobachten. Auf Kreisebene variierte die Diagnoseprävalenz erheblich zwischen 0,57 % und 2,6 %.

Bisher wurde keine Studie zur ACO-Morbidität in Deutschland durchgeführt. Hosseini et al. berichteten eine globale ACO-Prävalenz basierend auf 27 bevölkerungsbasierten Studien von 2,0 % (95 %-KI: 1,4-2,6 %) [12]. Der standardisierte Prävalenzwert in der aktuellen Studie von 1,47 % (99 %-KI: 1,46-1,47 %) liegt somit im Bereich der Konfidenzintervalle. Vergleichbare Prävalenzwerte wurden auch in anderen Ländern berichtet, wie z. B. in Kanada (1,6 %) [17], Dänemark (1,2 %) [18], Südkorea (1,4 %) [19] und den Niederlanden (1,2 %) [20]. Höhere Prävalenzschätzer wurden z. B. in Studien aus den USA (3,4 %), Australien (5,0 %) und Schweden (3,4 %) gefunden. In einigen Ländern wie z. B. in Finnland und Spanien wurden hingegen deutlich niedrigere Werte (≤1 %) beobachtet [21, 22]. Die Prävalenz von ACO unter Asthma- oder COPD-Patienten lag in der aktuellen Studie bei jeweils 23 %. International variieren die berichteten ACO-Prävalenzschätzer zwischen 11 % und 51 % bei Asthma-Patienten sowie zwischen 13 % und 55 % bei COPD-Patienten [12]. Die gepoolte ACO-Prävalenz in der Studie von Hosseini et al. lag bei jeweils 26,5 % (95 %-KI: 19,5-33,6 %) und 29,6 % (95 %-KI: 19,3-39,9 %) bei Asthmaund COPD-Patienten [12]. Mit jeweils 23 % lagen unsere Werte ebenfalls im Bereich der berichteteten Konfidenzintervalle.

Die erhebliche Variationen in Prävalenzschätzern sind vor allem durch die unterschiedlichen Falldefinitionen zu erklären [23]. Aktuell existiert keine einheitliche Definition für ACO [6]. Die internationalen Initiativen GINA und GOLD beschreiben ACO als eine Mischform "mit einer persistenten Atemwegsobstruktion, die mehrere

Eigenschaften sowohl von Asthma als auch von COPD aufweist" [6]. Zudem wird ACO nicht als eigenständige Erkrankung beschrieben, sondern als eine heterogene Krankheitsentität mit unterschiedlichen klinischen Phänotypen. In einem kurzen Abschnitt wird ACO in den beiden deutschen S2K-Leitlinien zu Asthma und COPD erwähnt [24, 25]. Beide Leitlinien veröffentlichen Hilfestellung zur Differenzialdiagnose zwischen Asthma und COPD. Einige Expertengruppen schlugen diagnostische Kriterien vor, die zusätzlich zu anamnestischen Angaben objektiv gemessene Laborparameter wie z. B. spirometrische Angaben und Biomarker enthalten. Eine Gruppe aus Spanien um Soler-Cataluna et al. definierte ACO beispielsweise als das Vorhandensein von zwei Hauptkriterien (z. B. ein stark positiver Bronchodilatationstest, Eosinophile im Sputum oder frühere Asthmadiagnose) und zwei Nebenkriterien (z. B. frühere Allergiediagnose oder erhöhte Gesamt-IgE-Werte) [26]. In einer Studie aus Portugal wurden folgende diagnostische Kriterien empfohlen: mindestens zwei Hauptkriterien wie Anamnese von Asthma, Rauchen, Exposition gegenüber Schadstoffen oder positiver Bronchodilatationstest und ein Nebenkriterium wie Anamnese von Allergien, Alter über 40 Jahre, Eosinophilie oder positiver Allergietest [13]. Eine internationale Expertengruppe aus Nordamerika, Europa und Asien hat vor kurzem eine operationale Definition vorgeschlagen, die drei Hauptkriterien (persistente Atemwegsobstruktion bei Patienten über 40 Jahre, Rauchen ≥10 Packungsjahre oder Exposition gegenüber Schadstoffen und Asthmadiagnose vor dem 40. Lebensjahr oder positiver Bronchodilatationstest) enthält [27].

Die aktuelle Studie definiert ACO auf Basis von vertragsärztlichen Abrechnungsdaten. Datenkörper enthält neben den nach ICD-10 codierten Diagnosen keine Laborparameter. Da kein eigenständiger ICD-10-Code für ACO existiert, haben wir die Überlappung ausschließlich anhand der ICD-10-Codes für Asthma und COPD definiert. Ein ähnlicher Ansatz zur Falldefinition basierend auf Routinedaten fand auch in anderen Studien Anwendung [18, 19, 21]. Festzuhalten ist, dass die Prävalenzwerte in der aktuellen Studie vergleichbar mit den Werten aus anderen Studien sind, in denen die Falldefinition auf objektiv gemessenen Laborparametern basierte. Da die der Diagnosefindung zugrunde liegenden klinischen Informationen in den Abrechnungsdaten nicht verfügbar sind, können die Diagnosen nicht validiert werden. Eine Fehlklassifikation der Patienten mit ACO kann daher nicht ausgeschlossen werden. Zudem haben wir uns bei beiden

Erkrankungen mit dem M2Q-Kriterium für eine konservative Falldefinition entschieden, was zu einer Unterschätzung der Diagnoseprävalenz geführt haben kann. Dafür spricht zumindest unser Prävalenzwert von 1,5 %, der im unteren Bereich des Konfidenzintervalls (95 %-KI: 1,4–2,6 %) der Metanalyse von Hosseini et al. liegt.

Regionale Variationen der ACO-Morbidität haben bisher wenig Aufmerksamkeit erhalten. Koblizek et al. verglichen die ACO-Prävalenz unter Patienten mit COPD in einer internationalen Studie mit Daten aus insgesamt 10 mittelund osteuropäischen Ländern [28]. Dabei variierte die Prävalenz zwischen den Ländern im Bereich von 5 % und 10 %. Lediglich eine Studie beschäftigte sich mit regionalen Unterschieden in der ACO-Morbidität innerhalb eines Landes [29]. Dabei variierte der Anteil der Patienten mit ACO an allen COPD-Patienten auf der Ebene der 16 autonomen Regionen in Spanien stark, nämlich zwischen 2 % und 29 %. Deutlich niedrigere regionale Variationen wurden bei anderen untersuchten COPD-Phänotypen wie z. B. COPD ohne Exazerbationen sowie COPD mit Emphysem oder chronischer Bronchitis beobachtet [29]. Die Autoren der Studie weisen darauf hin, dass die erheblichen Unterschiede in den ACO-Werten zwischen den Regionen durch die uneinheitliche ACO-Falldefinition erklärt werden können. Unsere vorliegende Studie untersuchte die regionalen Unterschiede in der ACO-Prävalenz kleinräumig auf Ebene der Landkreise und kreisfreien Städte. Es zeigten sich Unterschiede in der rohen Diagnoseprävalenz um den Faktor 5,4 zwischen 0,56 % und 3,0 %. Die kreisspezifischen Unterschiede in der demografischen Bevölkerungsstruktur erklärten nur einen Teil der regionalen Variation. Risikofaktoren wie z. B. Rauchen oder Schadstoffexposition bieten Erklärungsansätze für regionale Unterschiede, können jedoch in der aktuellen Studie nicht untersucht werden. To et al. zeigten beispielsweise einen positiven Zusammenhang zwischen dem Risiko für ACO und Umweltfaktoren wie Feinstaub (PM2,5) und Ozon (O₃) [30]. Auf ökologischer Ebene zeigten sich Hinweise auf eine Assoziation zwischen sozioökonomischer Deprivation und ACO-Morbidität [31]. Weitere bisher noch unbekannte Risikofaktoren können zusätzlich für die regionalen Unterschiede verantwortlich sein. Eine mögliche Auswirkung auf die regionalen Variationen durch Unterschiede im ärztlichen Codierverhalten ist nicht auszuschließen.

In den früheren Analysen untersuchten wir im Versorgungsatlas bereits regionale Variationen

von Asthma- und COPD-Morbidität [1, 2]. Dabei wurden sowohl bei Asthma als auch bei COPD regionale Cluster identifiziert, die sich zum Teil überschnitten. Bei diesen Auswertungen waren Patienten mit überlappenden Diagnosen eingeschlossen. In der aktuellen Studie gehen wir einen Schritt weiter und untersuchen – zusätzlich zu ACO – regionale Variationen der Morbidität von Asthma und COPD ohne überlappende Diagnosen. Dabei interessierte uns vor allem die Frage, ob es regionale Übereinstimmungen bezüglich der Morbiditäten von ACO, Asthma und COPD gibt. Insgesamt beobachten wir einen positiven Zusammenhang zwischen ACO sowie Asthma und COPD auf Kreisebene. In Kreisen mit relativ niedriger ACO-Diagnoseprävalenz war auch die Prävalenz von Asthma und COPD niedriger und in Kreisen mit relativ hoher ACO-Diagnoseprävalenz zeigte sich eine höhere Prävalenz von Asthma und COPD. Der Zusammenhang war ausgeprägter bei ACO und COPD als bei ACO und Asthma (Pearson-Korrelation: 0,64 vs. 0,57). Die Clusteranalyse ergab insgesamt drei regionale Muster: 1) Kreise mit tendenziell niedriger Diagnoseprävalenz von allen drei Erkrankungen; 2) Kreise mit tendenziell höheren Prävalenzen von ACO und Asthma und 3) Kreise mit tendenziell höheren Prävalenzen von ACO und COPD. Aus epidemiologischer Sicht sind die Kreise der letzten zwei Gruppen von besonderem Interesse, da sie Hinweise auf unterschiedliche zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen geben können. Die erhöhte COPD-Morbidität in einigen Kreisen des Clusters 3 könnte unter anderem durch höhere Raucherquoten in diesen Kreisen erklärt werden. Dies konnte leider nicht überprüft werden, da gegenwärtig keine Daten zur Prävalenz des Rauchens auf Kreisebene zur Verfügung stehen.

Schlussfolgerungen

Die aktuelle Studie liefert erstmalig Kennzahlen zu Patienten mit möglicher Überlappung von Asthma- und COPD-Diagnosen in Deutschland anhand der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten. Bei der Studie handelt es sich nicht um einen klinischen Phänotyp "ACO", sondern um eine reine Überlappung von Asthma- und COPD-Diagnosen. Die Morbiditätskennzahlen sind jedoch vergleichbar mit denen aus anderen Studien. Weitere Studien, vorzugsweise mit Primärdatenerhebung, die z. B. objektiv gemessene Laborparameter und erhobene klinische Befunde beinhaltet, sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Sekundärdatenerhebung zu validieren.

Abkürzungsverzeichnis

ACO	Asthma-COPD-Überlappung,
	Englisch asthma-COPD overlap
ACOS	Asthma-COPD Overlap Syndrome
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkran-
	kung, Englisch chronic obstructive
	pulmonary disease
GINA	Global Initiative on Asthma
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOLD	Global Initiative on Chronic
	Obstructive Lung Disease
ICD-10	Internationale statistische Klassifika
	tion der Krankheiten und verwandter
	Gesundheitsprobleme, 10. Revision
KI	Konfidenzintervall
M2Q	Diagnoseeinschlusskriterium durch
	Codierung in mindestens zwei Quar-
	talen eines Kalenderjahres
SHI	Statutory Health Insurees

Literaturverzeichnis

- Akmatov MK, Holstiege J, Steffen A, Bätzing J. Diagnoseprävalenz und -inzidenz von Asthma bronchiale – Ergebnisse einer Studie mit Versorgungsdaten aller gesetzlich Versicherten in Deutschland (2009–2016). Berlin 2018. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 19/02. DOI: 10.20364/VA-19.02. URL: https://www. versorgungsatlas.de/themen/alle-analysennach-datum-sortiert/?tab=6&uid=92 [letzter Zugriff: 05.06.2020].
- Akmatov MK, Steffen A, Holstiege J, Bätzing J. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in der ambulanten Versorgung in Deutschland – Zeitliche Trends und kleinräumige Unterschiede. Berlin 2019. Versorgungsatlas-Bericht Nr. 19/06. DOI: 10.20364/VA-19.06. URL: https://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysennach-datum-sortiert/?tab=6&uid=99 [letzter Zugriff: 05.06.2020].
- 3. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax 2009; 64(8): 728–35.
- GINA, GOLD. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS). A joint project of GINA and GOLD. 2015. URL: https://goldcopd.org/wp-content/ uploads/2016/04/GOLD_ACOS_2015.pdf [letzter Zugriff: 01.09.2019].

- 5. Hering T. Zwischen Asthma und COPD differenzieren mehr Mut zur probatorischen Therapie! MMW Fortschr Med 2020; 162(13): 68–9.
- Diagnosis and Initial Treatment of Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap. A joint project of GINA and GOLD updated April 2017. GINA, GOLD2017. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf [letzter Zugriff: 01.09.2019].
- 7. Leung JM, Sin DD. Asthma-COPD overlap syndrome: pathogenesis, clinical features, and therapeutic targets. BMJ 2017; 358: j3772.
- Akmatov M, Ermakova T, Holstiege J, Steffen A, Stillfried D, Bätzing J. Comorbidity profile of patients with concurrent diagnoses of asthma and COPD in Germany. Sci Rep 2020; 10: 17945.
- 9. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respir Res 2011; 12(1): 127.
- 10. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. J Asthma 2011; 48(3): 279–85.
- 11. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). Allergol Int 2018; 67(2): 165–71.
- Hosseini M, Almasi-Hashiani A, Sepidarkish M, Maroufizadeh S. Global prevalence of asthma-COPD overlap (ACO) in the general population: a systematic review and meta-analysis. Respir Res 2019; 20(1): 229.
- 13. Padrao E, Araujo D, Todo BA, et al. Asthma-COPD overlap: A Portuguese survey. Pulmonology 2018; 24(3): 174–81.
- Destatis. Bevölkerungstand: Deutschland. 2018. URL: https://www-genesis.destatis.de [letzter Zugriff: 02.08.2018].
- 15. Cliff A, Ord J. Spatial processes—models and applications. Pion. London 1981.

- Charrad M, Ghazzali N, Boiteau V, Niknafs A. NbClust: An R Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set. J Stat Softw 2014; 61(6): 1–36.
- 17. Senthilselvan A, Beach J. Characteristics of asthma and COPD overlap syndrome (ACOS) in the Canadian population. J Asthma 2019; 56(11): 1129–37.
- 18. Baarnes CB, Andersen ZJ, Tjonneland A, Ulrik CS. Incidence and long-term outcome of severe asthma-COPD overlap compared to asthma and COPD alone: a 35-year prospective study of 57,053 middle-aged adults. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12: 571–9.
- 19. Kang HR, Hong SH, Ha SY, Kim TB, Lee EK. Differences in the risk of mood disorders in patients with asthma-COPD overlap and in patients with COPD alone: a nationwide population-based retrospective cohort study in Korea. Respir Res 2019; 20(1): 80.
- Bonten TN, Kasteleyn MJ, de Mutsert R, et al. Defining asthma-COPD overlap syndrome: a population-based study. Eur Respir J 2017; 49: 1602008.
- 21. van Boven JF, Roman-Rodriguez M, Palmer JF, Toledo-Pons N, Cosio BG, Soriano JB. Comorbidome, Pattern, and Impact of Asthma-COPD Overlap Syndrome in Real Life. Chest 2016; 149(4): 1011–20.
- 22. Lindström I, Luukkonen R, Vasankari T, et al. Asthma, COPD and the risk of disability pension—11 year register-based follow-up study. Eur Resp J 2015; 46: PA356.
- 23. Wurst KE, Kelly-Reif K, Bushnell GA, Pascoe S, Barnes N. Understanding asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. Respir Med 2016; 110: 1–11.
- 24. Buhl R, Bals R, Baur X, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. 2017. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-009I_S2k_Asthma_Diagnostik_Therapie_2017-11_1.pdf [letzter Zugriff: 15.06.2018].

- Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). 2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronischobstruktive-Lungenerkrankung_2018-01. pdf [letzter Zugriff: 05.04.2019].
- 26. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. Arch Bronconeumol 2012; 48(9): 331–7.
- 27. Generoso A, Oppenheimer J. Asthma/ obstructive pulmonary disease overlap: update on definition, biomarkers, and therapeutics. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2020; 20(1): 43–7.
- Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A, et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. Eur Respir J 2017; 49(5): 1601446.
- 29. Alcazar-Navarrete B, Trigueros JA, Riesco JA, Campuzano A, Perez J. Geographic variations of the prevalence and distribution of COPD phenotypes in Spain: "the ESPIRALES study". Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 1115–24.
- 30. To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. Is air pollution a risk factor? Am J Respir Crit Care Med 2016; 194(4): 429–38.
- 31. To T, Zhu J, Carlsten C, et al. Do community demographics, environmental characteristics and access to care affect risks of developing ACOS and mortality in people with asthma? Eur Respir J 2017; 50(3): 1700644.

Anhang

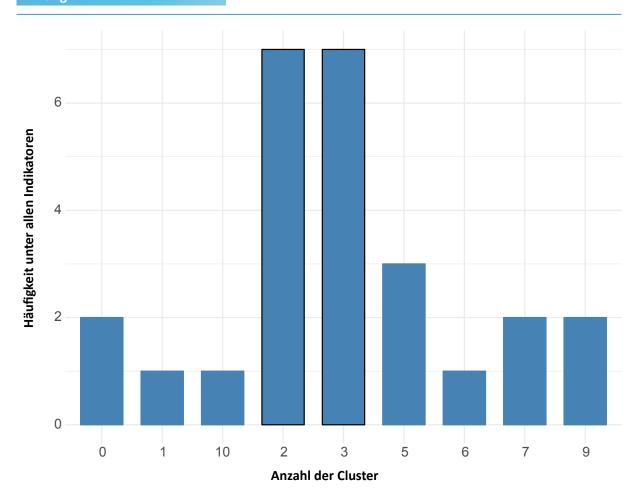


Abbildung A-1: Ergebnis der Funktion "NbClust" zur Festlegung der optimalen Anzahl der Cluster für die k-means-Clusteranalyse

Die optimale Anzahl der Cluster wurde mit der Funktion "NbClust" im gleichnamigen R Paket "NbClust" ermittelt [16]. Es werden insgesamt etwa 30 Indikatoren untersucht, auf deren Basis die optimale Anzahl der Cluster in einem Datensatz bestimmt wird. Die Clusterlösung mit der häufigsten Zahl der Indikatoren ist die optimale Clusterzahl. In unserem Fall zeigte sich die Evidenz für die Clusterzahl 2 und 3. Wir haben uns für die Clusterzahl 3 entschieden, um mögliche Unterschiede zwischen den Kreisen sehen zu können. Anschließend wurde die k-means-Clusteranalyse mit dem R Paket "factoextra" (Funktion "eclust") durchgeführt. Der zugrunde liegende R-Code kann auf Anfrage bereitgestellt werden.

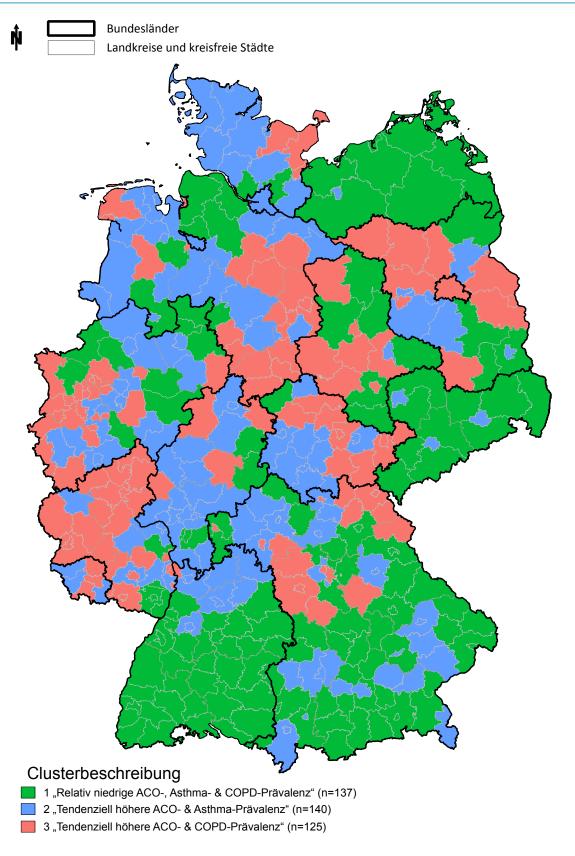


Abbildung A-2: Clusterzugehörigkeit der Kreise bezüglich Diagnoseprävalenz von ACO, Asthma und COPD anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten im Jahr 2017

Kreise gemäß administrativer Struktur zum 31.12.2011

ACO, Asthma-COPD-Overlap; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung