

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

Persistenz und Frequenz von Verordnungen im Bereich der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie (SCIT) bei GKV-Patienten in Deutschland

Christa Claes, Thomas Mittendorf, J.-Matthias Graf von der Schulenburg¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund und Ziel:** Leitliniengemäß soll die Dauer der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie (SCIT) mindestens 3 aufeinanderfolgende Jahre betragen. Der Therapietreue kommt daher eine besondere Bedeutung zu, wenngleich deren Messung eine methodische Herausforderung darstellt. Ziel dieser Studie ist es, die Persistenz (Wiederaufnahme der SCIT in den Folgejahren) und die Frequenz (Anzahl der Verordnungen) innerhalb eines Therapiejahres mit Hilfe von Sekundärdaten zu analysieren.

□ **Methodik:** Aus einer regionalen Verordnungsdatenbank wurden alle Versicherten eingeschlossen, die zwischen dem 1. 1. 2003 und 30. 6. 2006 mindestens eine Verordnung ausgewählter Allergenpräparate als SCIT erhielten. Anhand der durchschnittlichen Anzahl von Verordnungen je Therapiejahr wurde geprüft, ob eine Kurzzeit-SCIT in der Persistenz besser abschneidet als eine Langzeit-SCIT.

□ **Ergebnisse:** Der Durchschnitt der Verordnungen im 1. (2.; 3.) Therapiejahr stellt sich ambivalent dar: bei der Langzeit-SCIT 1,50 (1,31; 1,28), Kurzzeit-SCIT 1,30 (1,42; 1,42) und beim verkürzten Therapieschema mit einem adjuvansunterstützten Allergoid 1,10 (1,12; 1,14). Die Persistenzrate ist im Laufe der beiden nachfolgenden Therapiejahre rückläufig. Insgesamt nehmen 45% der SCIT-Patienten die Therapie im 2. Jahr wieder auf; im 3. Jahr sind dies noch 24%. Die Persistenzraten scheinen zu einem gewissen Grad von der Verabreichungsform abhängig zu sein.

□ **Schlussfolgerung:** Die Analyse der Routinedaten deckt auf, dass Therapieuntreue eine leitliniengemäße Behandlung im Versorgungsalltag gefährdet, und dies weitaus stärker als bisher in der Literatur angenommen. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass die Abgrenzung zwischen der Langzeit-SCIT und der Kurzzeit-SCIT mit einer Ausnahme unscharf scheint. Fortsetzungsbehandlungen werden nicht nur bei der Langzeit-SCIT eingesetzt, sondern auch häufig bei jenen Präparaten der Kurzzeit-SCIT, für die auch eine Fortsetzungsbehandlung erhältlich ist. Die Analyse gibt erste Hinweise darauf, dass kürzere Therapieschemata in Bezug auf die Wiederaufnahme der SCIT in den Therapiejahren 2 und 3 von Vorteil sind.

Schlüsselwörter: Therapietreue · Allergenspezifische Immuntherapie · Sekundärdatenanalyse

Med Klin 2009;104:536–42.
DOI 10.1007/s00063-009-1113-8

Hintergrund und Fragestellung

Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT, Synonym Hyposensibilisierung) ist die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen, z.B. der saisonalen allergischen Rhinitis. Eine wichtige Erfolgsgröße der SIT ist die Nachhaltigkeit, insbesondere der präventive Effekt in Form der Verhinderung eines Etagenwechsels. Unter Etagenwechsel wird eine Ausweitung der Symptomatik bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis von den oberen (Nasenschleimhaut) auf die unteren Atemwege (Bronchien, Bronchiolen) verstanden. Die PAT-Studie (Preventive Allergy Treatment) zeigt, dass die Patienten einer Kontrollgruppe mehr Asthmasymptome (43,3% innerhalb von 5 Jahren) entwickelten als die SIT-Patienten (20% innerhalb von 5 Jahren) [6].

Die in der Praxis gängigen Applikationsformen der SIT mit nativen Allergenen oder Allergoiden lassen sich in die subkutane (SCIT) versus sublinguale (SLIT) sowie Langzeit- versus Kurzzeittherapie unterscheiden. Als Alternative bietet sich das im Vergleich zu den übrigen Applikationsformen nochmals verkürzte Therapieschema mit einem adjuvansunterstützten (Monophosphoryllipid A) Allergoid (Allergoid + MPL) an, welches präseasonal mit vier Spritzen im wöchentlichen Abstand verabreicht werden kann.

Leitliniengemäß [7] soll die Dauer der SIT mindestens 3 aufeinanderfolgende Jahre betragen, so dass der Therapieerfolg nicht nur von der Wirksamkeit der Präparate, sondern auch von der Therapietreue abhängt. Für Therapietreue werden in der Literatur verschiedene Begriffe benutzt. Der Begriff der Compliance wird in der Medizin am häufigsten für die Bereitschaft des Patienten, den Anordnungen des Arztes Folge zu leisten, bzw. für kon-

¹ Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover.

ABSTRACT

Persistence and Frequency of Prescriptions of Subcutaneous Allergen-Specific Immunotherapy (SCIT) Prescribed within the German Statutory Health Insurance

□ **Background and Purpose:** In accordance with guidelines subcutaneous allergen-specific immunotherapy (SCIT) should be continued for at least 3 consecutive years, which makes compliance to an issue of special importance. Measuring this compliance poses a methodological challenge. The aim of this study is to analyze persistence (reuptake of SCIT in the following years) and frequency (mean number of prescriptions) with the help of secondary data.

□ **Methods:** The sample, which was taken from a regional prescription database, includes all members of the German statutory health insurance, who received at least one prescription of selected allergen extracts between January 1, 2003 and June 30, 2006. In addition to persistence, average prescriptions for each year of therapy were used to compare long-term SCIT and short-term SCIT. Based on mean number of prescriptions per year, it was examined whether persistence is higher in short-term than in long-term SCIT.

□ **Results:** Mean number of prescriptions is significantly different in the 1st (2nd; 3rd) year of therapy: 1.50 (1.31; 1.28) prescriptions for long-term SCIT, 1.30 (1.42; 1.42) prescriptions for short-term SCIT, and 1.10 (1.12; 1.14) prescriptions for a shortened therapy regimen with an adjuvant-supported allergoid. As presented, persistence is decreasing. Altogether 45% of SCIT patients continue therapy in the 2nd year. In the 3rd year of therapy, there are only 24% of patients remaining. Persistence rates to a certain degree seem to be dependent on the application form.

□ **Conclusion:** The analysis of this secondary dataset has found that nonpersistence may jeopardize the therapy according to guidelines to a greater extent than expected from the literature. Except for one allergen extract the differentiation between long-term and short-term SCIT seems diffuse. Packages for consecutive treatment are used not only in long-term SCIT, but also in short-term SCIT regimens, if they are available. The analysis provides first hints that a shorter therapy regimen supports persistence of SCIT during the 2nd and 3rd year of therapy.

Key Words: Compliance · Allergen-specific immunotherapy · Analysis of secondary data

Med Klin 2009;104:536–42.
DOI 10.1007/s00063-009-1113-8

Die Krankheitsbilder der polleninduzierten Varianten der Rhinokonjunktivitis und des Asthmas sind durch asymptomatische Phasen geprägt. In den Aufbauphasen der SIT verlängern sich in einigen Fällen die symptomatischen Phasen, wenn direkt nach der Saison die Therapie aufgenommen wird. Die Patienten sind daher mit Therapie zunächst schlechter gestellt als ohne Therapie, was aus individueller Sicht das Vertrauen in den zukünftigen Therapieerfolg gefährdet. Andererseits gefährdet eine Symptombesserung in der Aufbauphase die Therapietreue, wenn Patienten eine kurzfristige Gewöhnung an das verabreichte Allergen fälschlicherweise als nachhaltige Besserung auslegen.

Viele patientenseitige Einflussfaktoren auf die Therapietreue sind eher krankheitsunabhängig, wie beispielsweise das Bildungsniveau. Als Ausnahmen lassen sich hier die Einstellung der Patienten insbesondere gegenüber ihrer allergischen Krankheit und das Alter identifizieren. So ist bei der Rhinitis die Therapietreue verhältnismäßig stark gefährdet, da Rhinitis in der Wahrnehmung vieler Patienten keine Krankheit darstellt, sondern eher eine lästige Beschwerde. Das Alter ist ein relevanter Einflussfaktor, da die Gruppe der Teenager einen überproportionalen Anteil der Betroffenen ausmacht. Der Umgang mit dieser Altersgruppe stellt für die behandelnden Ärzte eine spezielle Herausforderung dar.

Die ärztlichen Bemühungen zur Förderung der Therapietreue bei SIT (Patientenaufklärung und Motivation) unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen anderer chronischer Erkrankungen. Allerdings mangelt es an einem generellen Konsens über die Vorgehensweise. So ist für die Therapietreue ausschlaggebend, auf den einzelnen Patienten einzugehen und die Besonderheiten der jeweiligen Applikationsform der SIT zu berücksichtigen.

Der Therapieplan der SIT ist in Bezug auf die Therapietreue eine Herausforderung und somit ein wesentlicher Risikofaktor, dessen Spektrum vom Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen über ein komplexes und zudem langwieriges Applikationsschema bis zu einem möglicherweise verzögerten Wirkungseintritt reicht. Der inhärente Heilungsprozess unter einer

sequentes Einhalten therapeutischer Anweisungen verwendet. Im angelsächsischen Sprachraum ist der Begriff „compliance“ durch „adherence“ ersetzt worden. Der Begriff der Persistenz hingegen steht für die Regelmäßigkeit der Verabreichung, d.h. die Beibehaltung der Therapie über einen längeren Zeitraum von mehreren Monaten oder Jahren.

Ursachen der Therapietreue

Therapietreue ist nicht notwendigerweise eine bewusste Entscheidung,

vielmehr beeinflussen individuelle Patienteneinstellungen, kulturelle Werte, mentale Fähigkeiten, das Krankheits- und Risikobewusstsein, soziale oder ärztliche Unterstützung sowie die kommunikativen und erzieherischen Kompetenzen der behandelnden Ärzte, die Art der Therapie, der Therapieplan und finanzielle Anforderungen entscheidend die Therapietreue. Die fünf von Blackwell [2] identifizierten medizinischen Basisfaktoren (Krankheit, Patient, Arzt, Therapieplan und Gesundheitssystem) lassen sich auch auf den speziellen Fall der SIT übertragen.

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

Tabelle 1. Eingeschlossene Präparate sowie Reichweite. FB: Fortsetzungsbehandlung; GB: Grundbehandlung; MPL: Monophosphoryllipid A; SCIT: subkutane spezifische Immuntherapie.

Applikations- form	Präparat	Inhalt (ml)	Anzahl Injektionen	Zeitbedarf GB (Wochen)	Behandlungs- frequenz der FB (Wochen)	Anmerkungen ^a
Langzeit-SCIT	DEPIGROID®	GB	1,5 + 2,5	5	3	GB + FB/Jahr,
		FB	2 × 2,5	5	4–6	keine Reduktion bei Pollenflug
	ALK-depot SQ	GB	4 × 5	11	10	GB + FB/Jahr, Reduktion bei
		FB	1 × 5	5	(nur Pollen) 4–8	Pollenflug (je 3 Monate auf 20%)
	Novo-Helisen® Depot	GB	3 × 4,5	16	6	GB + FB/Jahr, Reduktion bei
		FB	1 × 9	10	(nur Pollen) 4	Pollenflug (je 3 Monate auf 20%)
Kurzzeit-SCIT	Allergovit®	GB	2 × 3,0	7	7	1 GB/Jahr + FB bei Bedarf
		FB	1 × 3,0	5	2–4	
	PURETHAL®	GB	1 × 3,0	6	5	1 GB/Jahr + FB bei Bedarf
		FB	1 × 3,0	6	4	
Allergoid + MPL	POLLINEX® Quattro	4 × 1,5	4	3	–	1 Packung/Jahr
^a gesamte Therapiedauer: immer 3 Jahre						

^agesamte Therapiedauer: immer 3 Jahre

SIT ist zwar sukzessiv, kann aber zunächst mit temporären Verschlimmerungen verbunden sein.

In Anbetracht dieser Umstände erzielt eine sorgfältig vorbereitete und verabreichte SIT keine unmittelbare Wirkung [18], weshalb der Therapieplan als prädestinierter Zielfaktor bezeichnet wird, um die Therapietreue zu fördern.

Kostenintensive und langfristige Therapien sind im Gesundheitssystem bevorzugte Ziele von Kostenregulierungsmaßnahmen jeglicher Art. Je höher andererseits die finanziellen [5] und sonstigen Anforderungen an den Patienten sind und je schlechter der Zugang zu speziellen Gesundheitsleistungen ist, desto stärker ist die Therapietreue gefährdet. Dies gilt neben vielen Therapien auch für die SIT, zumal die konservative Therapiealternative mit symptomatisch wirkenden Antiallergika und/oder Cortisonen ein niedriges Preisniveau hat.

Die Therapietreue kann im Hinblick auf den Therapieplan eine ganze Reihe von Unzulänglichkeiten bei der Verabreichung von Arzneimitteln umfassen. Dies schließt falsche Dosierungen, zeitliche Variationen und Versäumnisse ein. Der Therapieabbruch

als eine extreme Form der Therapieuntreue steht in vielen Fällen im ursächlichen Zusammenhang mit dem Nichtansprechen auf die Therapie oder dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Dieser Umstand erklärt teilweise, dass Patienten in frühen Phasen häufiger therapieuntreu werden als in der Folgezeit [3, 12]. Die verschiedenen Formen der Therapieuntreue lassen sich chronologisch in drei Phasen der Entstehung gliedern:

1. Phase der Akzeptanz zum Zeitpunkt der initialen Konsultation bzw. Therapie,
2. korrekte Dosierung (Einhaltung des Therapieschemas/-plans) und
3. Persistenz der Therapie.

Messung der Therapietreue

Die Messung der Therapietreue ist eine besondere Schwierigkeit bei der Bewertung. Zu den direkten Verfahren zählen die unmittelbare Beobachtung des Patienten, die Messung von Medikamentenspiegeln oder chemischen (oder anderen) Markern und die Befragung der Patienten. Zu den indirekten Verfahren gehören z.B. ein manuelles Zählen der eingenommenen Medikation, elektronische Zählverfahren

sowie die Analyse von Sekundärdaten, wie beispielsweise Verordnungsdaten.

Die unmittelbare Patientenbeobachtung setzt voraus, dass sich der Patient unter ständiger Aufsicht befindet. Aufgrund dessen ist diese Methode eher ein Instrument im Rahmen klinischer Studien, da sie unter Alltagsbedingungen kaum umsetzbar ist.

Als Messmethode der Therapietreue können direkte Befragungen der Patienten, der behandelnden Ärzte bzw. Vertreter anderer involvierter Gesundheitsberufe zum Einsatz kommen. Wenngleich diese Verfahren in den Handlungsablauf eingreifen, sind sie unerlässlich, wenn die Gründe für die Therapieuntreue im Mittelpunkt des Interesses stehen. Hinsichtlich der Genauigkeit der Ergebnisse bestehen dennoch gewisse Unsicherheiten.

Indirekte Verfahren sammeln Informationen über die Therapietreue, ohne direkt in den Behandlungsablauf einzugreifen. Manuelles Zählen von Medikamenten und verschiedene elektronische Aufzeichnungsverfahren gestatten eine Überwachung der Entnahme aus Arzneimittelbehältnissen. Diese Vorgehensweise ist verhältnismäßig aufwendig, und eine Unsicherheit über

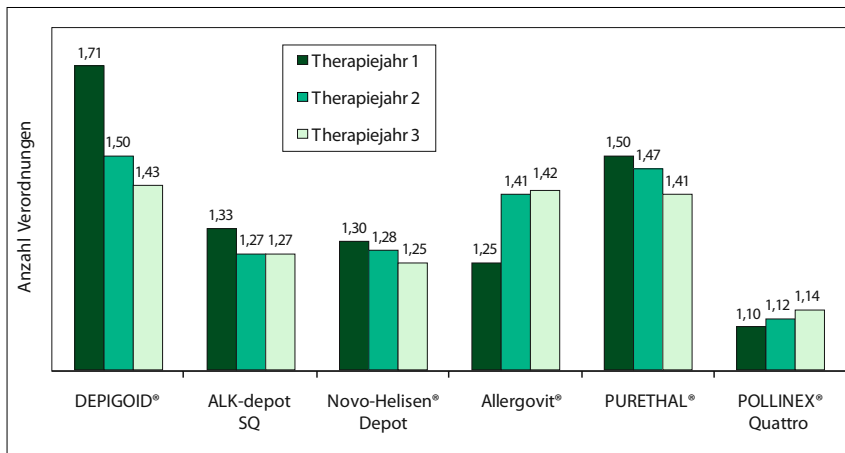


Abbildung 1. Durchschnittliche Anzahl an Verordnungen der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie bei ausgewählten Allergenpräparaten über einen Zeitraum von 3 Therapiejahren (nur persistente Versicherte).

die tatsächliche Anzahl der Applikationen bleibt bestehen.

Mit der Analyse bereits vorhandener Sekundärdaten, die zu einem anderen Zweck routinemäßig erhoben wurden, lassen sich schnell große Stichproben generieren. Dieses Verfahren ist kostengünstig und bildet die Versorgungsrealität des Einzugsbereichs der Daten gut ab. Von Nachteil ist bei Sekundärdatenanalysen, dass der Mangel relevanter patienten- wie auch krankheitsspezifischer Parameter die statistische Analyse limitiert.

Fragestellung

Sowohl die Frequenz der Applikationen als auch die Persistenz sind entscheidende Voraussetzungen für den Therapieerfolg einer SIT. Die obige Darstellung deckt eine ganze Reihe methodenspezifischer Vor- und Nachteile der verschiedenen Messverfahren auf. Daneben können mit einer Methode allein nicht alle Formen der Therapieuntreue gleichzeitig und vollständig erfasst werden. Gegen direkte Messverfahren spricht vor allem, dass diese in das Verhalten der Beteiligten (Patienten wie auch behandelnde Ärzte) eingreifen und es dadurch verändern und verzerren.

Die nachfolgende Analyse stellt in einem Versorgungsforschungsansatz unter Verwendung von Sekundärdaten vor allem auf die Persistenz der SCIT ab. Es wird die Hypothese getestet, ob die Persistenz von der Applikationsfre-

quenz der SCIT (Langzeit-SCIT vs. Kurzzeit-SCIT) abhängt.

Methodik

Im Rahmen einer Vollerhebung wurden aus einer regionalen Verordnungsabrechnungsdatenbank alle gesetzlich Krankenversicherten eingeschlossen, die zwischen dem 1. 1. 2003 und dem 30. 6. 2006 mindestens eine Verordnung mit der ATC-(Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-)Klassifikation V01AA (Allergenextrakte) erhielten. Die einzelnen Präparate lassen sich anhand der Pharmazentralnummer eindeutig zuordnen. Die nachfolgende Auswertung schließt die gängigsten Präparate ein, d.h. jene mit einem Marktanteil von > 5%. Entsprechend der Fragestellung wurden SLIT- und Testpräparate wie auch das Präparat ALK 7® aufgrund einer zwischenzeitlich neu eingeführten Fortsetzungsoption ausgeschlossen.

Alle eingeschlossenen Präparate wurden von den Autoren den Applikationsformen (Langzeit- und Kurzzeit-SCIT sowie Allergoid + MPL) zugeordnet (s. Tabelle 1). Die Ergiebigkeit bzw. Reichweite einzelner Packungen lässt sich in der Anzahl der Injektionen gemäß Fachinformation berechnen.

Das Therapiejahr der SCIT mit Pollenpräparaten weicht vom Kalenderjahr ab, da vorwiegend präseasonal behandelt wird. Für die statistische Analyse wird angenommen, dass das

Therapiejahr am 1. 7. eines jeden Jahres beginnt und am 30. 6. des Folgejahres endet. Bei allen Versicherten, die keine Verordnung im Zeitraum 1. 1. bis 30. 6. 2003 und mindestens eine Verordnung im Zeitraum 1. 7. 2003 bis 30. 6. 2004 aufwiesen, wurden die Verordnungen entsprechend auf die Therapiejahre 1 = 1. 7. 2003 bis 30. 6. 2004, 2 = 1. 7. 2004 bis 30. 6. 2005 und 3 = 1. 7. 2005 bis 30. 6. 2006 kumuliert zugewiesen. Bei allen Versicherten, die keine Verordnung im Zeitraum 1. 1. 2003 bis 30. 6. 2004 bzw. 1. 1. 2003 bis 30. 6. 2005 aufwiesen, wurde analog verfahren. Entsprechend dem Zeithorizont der Stichprobe beträgt die Nachbeobachtungszeit 2 Therapiejahre, 1 Therapiejahr bzw. 0 Therapiejahre.

Anschließend konnte die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen je Therapiejahr auf die Hypothese getestet werden, ob bestimmte Applikationsformen (Langzeit-SCIT vs. Kurzzeit-SCIT) eine höhere Persistenzrate bewirken.

Ergebnisse

In die Analyse wurden knapp 110 000 Versicherte mit mindestens einer Verordnung ausgewählter SCIT-Präparate (ALK-depot SQ, Allergovit®, DEPIGROID®, Novo-Helisen® Depot, POLLINEX® Quattro bzw. PURETHAL®) eingeschlossen. Von insgesamt ca. 43 000 (34 000 bzw. 33 000) Versicherungsnehmern lagen 3 (2 bzw. 1) Beobachtungsjahr(e) vor. Etwa 107 000 Versicherungsnehmer wurden von der Analyse ausgeschlossen, da entweder der Therapiestart vor dem 1. 7. 2003 lag bzw. nicht eindeutig nachvollzogen werden konnte, wann die SCIT begonnen wurde (n = 46 000), oder deren verordnete Präparate nicht in die Analyse eingeschlossen waren (n = 61 000).

In Abbildung 1 ist die Compliance, gemessen anhand der durchschnittlichen Anzahl der Verordnungen je persistenten Versicherten im 1., 2. und 3. Therapiejahr, dargestellt. Tabelle 2 kann sowohl die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen als auch die Persistenz je Applikationsform entnommen werden.

Die ausgewählten Präparate unterscheiden sich deutlich bezüglich der

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

durchschnittlichen Anzahl der Verordnungen (s. Abbildung 1). Die Ergebnisse der beiden Präparate Allergovit® und POLLINEX® Quattro mit steigenden durchschnittlichen Werten in den Therapiejahren 2 und 3 muten zunächst ungewöhnlich an. Die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen bei POLLINEX® Quattro mit Werten von > 1 weist darauf hin, dass zwischen den Therapiejahren weniger als 12 volle Monate liegen könnten. Beim Präparat Allergovit® hingegen könnten darüber hinaus in den Therapiejahren statt der Grundbehandlung mit 1 × 6 ml Inhalt u.U. zwei Verordnungen mit Fortsetzungsbehandlungen je 3 ml ausgestellt worden sein.

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieschemata fällt die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen bei der Langzeit-SCIT im Vergleich zur Kurzzeit-SCIT im Therapiejahr 1 signifikant höher aus, wenngleich die absolute Differenz relativ klein ist. In den Therapiejahren 2 und 3 kehrt sich dieses Verhältnis überraschenderweise zugunsten der Kurzzeit-SCIT um.

Die Persistenzrate ist im Laufe der beiden nachfolgenden Therapiejahre rückläufig. So nehmen beispielsweise bei der Langzeit-SCIT von 100 Versicherten im 2. Therapiejahr nur noch 44 die SCIT wieder auf. Im 3. Therapiejahr sind dann nur noch 26 von den ursprünglich 100 Versicherten in Therapie. Die Persistenzraten scheinen zu einem gewissen Grad von der Verabreichungsform abhängig zu sein, wenngleich sich die Werte der Langzeit-SCIT und Kurzzeit-SCIT im 3. Therapiejahr ambivalent darstellen. Aufgrund des verkürzten Therapieschemas ohne Fortsetzungsbehandlung nimmt das Allergoid + MPL eine Sonderstellung ein. Mindestens 10% der Patienten starten das Therapiejahr 2 oder 3 vor Ablauf von jeweils 12 Monaten. Im Umkehrschluss dürfte die Persistenz daher um 10 Prozentpunkte höher als ausfallen als dargestellt.

DISKUSSION

Aus einer rein formal-statistischen Perspektive fällt die Anzahl der durchschnittlichen Verordnungen der Langzeit-SCIT höher aus als die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen bei der Kurzzeit-SCIT. Dennoch bleibt

Tabelle 2. Persistenzraten und Compliance der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie über einen Zeitraum von 3 Therapiejahren (ermittelt aus Daten einer Verordnungsabrechnungsdatenbank). MPL: Monophosphoryllipid A; SCIT: subkutane spezifische Immuntherapie.

	Therapiejahr 1	Therapiejahr 2	Therapiejahr 3
Persistenzrate (Wiederaufnahme im Folgejahr)			
Langzeit-SCIT	100%	44%	26%
Kurzzeit-SCIT	100%	46%	23%
Allergoid + MPL	100%	47%	26%
Compliance , gemessen in durchschnittlichen Verordnungen je Therapiejahr (nur persistente Patienten)			
Langzeit-SCIT	1,50	1,31	1,28
Kurzzeit-SCIT	1,30	1,42	1,42
Allergoid + MPL	1,10	1,12	1,14

die Differenz hinter der theoretisch auf Basis der Fachinformationen zu erwartenden Höhe zurück. Auch zeigen die Ergebnisse, dass die Abgrenzung zwischen der Langzeit-SCIT und der Kurzzeit-SCIT in der Versorgungsrealität unscharf und fließend scheint. Fortsetzungsbehandlungen werden nicht nur bei Patienten der Langzeit-SCIT eingesetzt, sondern häufig auch bei jenen Patienten, bei denen Präparate der Kurzzeit-SCIT zum Einsatz kommen, für die auch eine Fortsetzungsbehandlung erhältlich ist.

Aufgrund der erörterten Umstände bleibt der Nachweis der Abhängigkeit der Persistenzrate von der Applikationsform problematisch. Beim Allergoid + MPL ist ein günstiger Einfluss eines verkürzten Therapieschemas auf die Persistenzrate noch am ehesten anzunehmen, da weder eine Fortsetzungsbehandlung in Form einer separaten Packung verfügbar ist, deren Einsatz in der Fachinformation vorgesehen ist, noch optional die Anwendung einer zweiten Packung erörtert wird.

Die gefundenen Persistenzraten liegen zudem noch unterhalb des Niveaus, welches Donahue et. al. [5] in einer Sekundärdatenanalyse ähnlichen Designs mit Versicherten einer Health Maintenance Organization (HMO) in den USA fanden. Von allen Versicherten dieser HMO mit der Diagnose Asthma oder Rhinitis nahmen ca. 2% eine SIT in Anspruch, wovon aber nur 33% die 3-jährige Therapie vollständig beendeten. Das Ergebnis ist zudem vor

dem Hintergrund zu sehen, dass in den USA Versicherte finanziell stärker durch Zuzahlungen und Selbstbeteiligungen herangezogen werden; so gaben insgesamt 54% der Befragten die finanzielle Belastung als Hauptgrund für einen Therapieabbruch an.

Die Interpretation der Ergebnisse unterliegt einigen Einschränkungen. Zum einen geht ein Teil der erfassten Non-Compliance auf den Umstand zurück, dass Versicherte aus dem geographischen Einzugsbereich der Datenbank weggezogen sein könnten. Aufgrund der hohen Anzahl der Beobachtungen sollte dies jedoch nur die absolute Anzahl der Verordnungen, nicht aber das Verhältnis der Präparate untereinander betreffen. Zum anderen kann vielen Fragestellungen und Einflussfaktoren aufgrund der Datenherkunft (Verordnungsdaten aus der Apothekenabrechnung) nicht nachgegangen werden, da die vorliegenden Sekundärdaten nicht mit Patientenmerkmalen, wie beispielsweise Diagnosen, Versichertenstatus, Alter usw., verknüpft sind. Für eine solche Analyse wären Krankenkassendaten erforderlich.

Dennoch lässt eine Analyse von Verordnungsdaten, unabhängig von der Vollständigkeit der Patientenmerkmale, keine Aussagen darüber zu, ob die Applikationen der SCIT im vorgeschriebenen Zeitrahmen, in der korrekten Dosierung und zudem komplett erfolgen. Hierzu ist eine Befragung der behandelnden Ärzte und/oder Patienten notwendig. Die Schätzung der Com-

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

pliance stellt sich dadurch in der vorliegenden Analyse konservativ dar, d.h. eher besser als in der Wirklichkeit.

In der Literatur finden sich einige internationale und nationale Untersuchungen, die sich der Compliance bei SIT widmen, entweder in randomisierten, kontrollierten, klinischen Stu-

dien oder in naturalistischen Settings. Tabelle 3 gibt eine Literaturübersicht zur Compliance bei SIT.

Erste Belege aus der Literatur für die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Compliance bei der SIT finden sich Anfang der 90er Jahre. Bis auf wenige Ausnahmen (Sennekamp &

Walter 1998 [16], Bergmann et al. 2000 [1] und Pajno et al. 2005 [13]) werteten die Autoren die Compliance einzelner Studienzentren aus. Die ersten Publikationen weisen eine Compliance von ca. 50% aus. Entweder wurde den behandelnden Ärzten im Zeitverlauf die Schlüsselrolle der Compliance bei der

Tabelle 3. Literaturübersicht zur Therapietreue im Rahmen der allergenspezifischen Immuntherapie. NA: nicht angegeben, NLIT: nasale Immuntherapie; PPT: „per protocol treatment“; RIT: Rush-Immuntherapie; SCIT: subkutane Immuntherapie; SIT: spezifische Immuntherapie; SLIT: sublinguale Immuntherapie.

Autoren	Therapie	Setting	Land, Jahr, n	Ergebnisse
Cohn & Pizzi 1993 [4]	SCIT	Ein Facharzt in einer Klinikambulanz	USA, 01/1989–06/1991, n = 217	Compliance: 50%
Lower et al. 1993 [9]	SCIT	Ein medizinisches Zentrum	USA, Jahr: NA, n = 325 Kinder	Compliance: 54,5%
Rhodes 1999 [14]	SCIT	Eine Klinik	USA, 1982–1996, n = 1 033	3-Jahres-Compliance: 88%
Tinkelman et al. 1995 [17]	SCIT (ohne Insektenallergene)	Eine Privatpraxis (10 Ärzte)	USA, 10/1991–03/1993, n = 13 157	Compliance: interne Patienten: 89,2%, externe Patienten: 65,2%
Ruiz et al. 1997 [15] (in spanischer Sprache)	SIT	Eine Privatpraxis	Mexiko, Jahr: NA., n = 247	Compliance: 62%
Sennekamp & Walter 1998 [16]	SCIT	Eine Facharztpraxis und Bestelldaten eines Herstellers	Deutschland, 1982–1998, n = 192 (Praxis), Deutschland, Jahr: NA, n = 196 (Hersteller)	Compliance: Facharzt: 78%, Hausarzt: 48%
Bergmann et al. 2000 [1]	SCIT Gräser + Roggen	106 Facharztpraxen	Deutschland, 1997, n = 1 257	12-Monats-Compliance: Fachärzte: 93,2%
More & Hagan 2002 [11]	RIT	Ein medizinisches Zentrum	USA, 2000, n = 381	Compliance: SCIT: 80,0%, RIT: 48,4%
Marogna et al. 2004 [10]	SLIT vs. konservative Therapie	Allergieabteilung eines Krankenhauses	Italien, Jahr: NA, n = 319 SLIT, n = 170 Kontrolle	Ausfallrate: SLIT: 15,04%, Kontrollgruppe: 12,94%, Compliance: SLIT: 90% (PPT)
Lombardi et al. 2004 [8]	SLIT	Ein medizinisches Zentrum	Norditalien, 11/2003, n = 86	Compliance: 97,3%
Pajno et al. 2005 [13]	SCIT, SLIT und NLIT	Eine Klinikambulanz und eine Privatpraxis	Süditalien, 1998–2003, n = 2 774 Kinder	3-Jahres-Compliance: SCIT: 89,1%, SLIT: 78,5%, NLIT: 26,8%

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

SIT bewusst, wodurch sie ihre Anstrengungen, diese zu verbessern, verstärkten, oder das Studiendesign, welches den nachfolgenden Publikationen zugrunde liegt, ließ keine objektive und unbeeinflusste Erfassung der Compliance zu. Jüngere Publikationen zeigen erheblich höhere Complianzeraten, die bei der SCIT bis an die 90% heranreichen. Zu diesem Ergebnis kommt auch die Publikation von Pajno et al. [13] aus dem Jahre 2005. Die eigentliche Compliance (Einhaltung des Therapieplans) wurde dabei um ein „allgemeines Panelsterben“ korrigiert. Unter einem allgemeinen Panelsterben lassen sich all jene Studienteilnehmer subsumieren, die sich geographisch verändern (Umzüge), die an einer anderen Diagnose erkranken, die sich nicht mit einer SIT vereinbaren lässt, sowie Versterbende.

Deutliche Unterschiede zeigen die Vergleiche von Facharztpraxen/-zentren mit Allgemeinarztpraxen. Selbst wenn die SIT zunächst von einem Facharzt eingeleitet wird, ist die Weiterbehandlung nach den beobachteten Daten beim Hausarzt in ca. 45% der Fälle nicht gewährleistet [17]. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Durchführung der SIT durch einen Arzt ohne Allergologie als Fachgebiet keine gute Basis für die Compliance ist. Eine Auswertung von Versorgungsdaten ergab, dass in diesen Fällen die Compliance gerade 50% erreicht [16].

Der Vergleich unterschiedlicher Verabreichungsformen der SIT resultiert in ambivalenten Ergebnissen. Während zwei Studien [10, 13] eine Compliance bei SLIT von ca. 80% finden, verzeichnen Lombardi et al. 2004 [8] eine Compliance von 97,3%. Letzteres Ergebnis ist jedoch allein schon aufgrund eines immer vorhandenen allgemeinen Panelsterbens anzuzweifeln, so dass sich daraus – entgegen der Meinung der Autoren – keine Superiorität der SLIT gegenüber der SCIT ableiten lassen kann. Leider finden sich bis dato in der Literatur keine Analysen zur Compliance bei Kurzzeit-SCIT, so dass die hier vorgenommene Analyse einen wichtigen Erkenntnisbeitrag liefert.

Aufgrund der Ergebnisse aus der vorliegenden Sekundärdatenanalyse mit Apothekenabrechnungsdaten wäre es wünschenswert, weitere Forschung

unter Einbindung von Diagnosedaten sowie sozioökonomischen Patientenmerkmalen und von den behandelnden Ärzten im Versorgungsalltag dokumentierten Leistungsdaten durchzuführen, um die verschiedenen Optionen der SCIT im deutschen Versorgungssetting miteinander im Hinblick auf ihre ökonomische Effektivität vergleichend analysieren zu können.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Analyse der Versorgungsdaten deutet darauf hin, dass sich ein großer Teil der Versicherten innerhalb eines Therapiejahres non-compliant verhält und/oder dass die behandelnden Ärzte in der Therapie von den Fachinformationen abweichen und das Verabreichungsschema variieren. Therapieentreue gefährdet im Versorgungsalltag eine leitliniengemäße Behandlung, und dies in einem anscheinend stärkeren Ausmaß als bisher in der Literatur angenommen. Die Analyse gibt erste Hinweise darauf, dass kürzere Therapieregime in Bezug auf die Wiederaufnahme der SCIT in den Therapiejahren 2 und 3 von Vorteil sind.

Fazit für die Praxis

Die allergenspezifische Immuntherapie ist die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen, die überdies präventiv einem Etagenwechsel der Symptomatik entgegenwirkt. Die Sekundärdatenanalyse der Verordnungen weist darauf hin, dass Therapieentreue sich zur Achillesferse der SCIT entwickeln könnte, insbesondere wenn Non-Compliance eine leitliniengemäße Behandlung im Versorgungsalltag und damit die Wirksamkeit der SCIT gefährdet. Von Seiten der behandelnden Ärzte sollte verstärkt darauf geachtet werden, dass Patienten ihre einmal begonnene SCIT im 2. und 3. Therapiejahr wieder aufnehmen. Verkürzte Therapieregime könnten hierbei wichtige argumentative Hilfestellung leisten. Eine geringere Anzahl von Applikationen lässt sich leichter in der persönlichen Terminplanung unterbringen.

Interessenkonflikt

Diese Studie wurde durch nicht zweckgebundene Forschungsmittel der Firma Bencard Allergie GmbH unterstützt.

Literatur

1. Bergmann KC, Wolf H, Schnitker J, et al. LQC-Studiengruppe. Lebensqualität und Compliance von Patienten bei der spezifischen Immuntherapie mit Gräser- und Roggenallergenen (LQC-Studie). *Allergo J* 2000;9:480–8.
2. Blackwell B. Drug therapy: patient compliance. *N Engl J Med* 1973;289:249–52.
3. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, et al. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999;160:41–6.
4. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:734–7.
5. Donahue JG, Greineder DK, Connor-Lacke L, et al. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:339–47.
6. Jacobsen L, Dreborg S, Moller C, et al. Preventive allergy treatment (PAT) by use of specific immunotherapy (SIT). *Allergy* 1995;50:50.
7. Klein-Tebbe J, Bergmann K-C, Friedrichs F, et al. Die spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der DGAKI, ÄDA und GPA. *Allergo J* 2006;15:56–74.
8. Lombardi C, Gani F, Landi M, et al. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1219–20.
9. Lower T, Henry J, Mandik L, et al. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;70:480–2.
10. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205–10.
11. More DR, Hagan LL. Factors affecting compliance with allergen immunotherapy at a military medical center. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:391–4.
12. Oster G, Borok GM, Menzin J, et al. Cholesterol-Reduction Intervention Study (CRIS): a randomized trial to assess effectiveness and costs in clinical practice. *Arch Intern Med* 1996;156:731–9.
13. Pajno GB, Vita D, Caminiti L, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1380–1.
14. Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:281–6.
15. Ruiz FJ, Jimenez A, Cocolletzi J, et al. [Compliance with and abandonment of immunotherapy.] *Rev Alerg Mex* 1997;44:42–4.
16. Sennekamp J, Walter S. Patienten-Compliance bei der Hyposensibilisierung. *Allergo J* 1998;7:20–2.
17. Tinkelman D, Smith F, Cole WQ III, et al. Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:241–6.
18. Wynn SR. Immunotherapy compliance – a shot in the dark? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:195–7.

Korrespondenzanschrift

Dipl.-Ök. Christa Claes
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität
Hannover
Königswohrter Platz 1
30167 Hannover
Telefon (+49/511) 762-5167
Fax -5081
E-Mail: cc@ivbl.uni-hannover.de