

Versorgungsforschung am Beispiel Neurodermitis

Gesundheitsforschung lässt sich in 3 wesentliche Forschungsbereiche einteilen: Grundlagenforschung, klinische Forschung und Versorgungsforschung. Nach der traditionellen Sichtweise induziert experimentelle (Labor-)Forschung an Versuchstieren oder gesunden Probanden Fragestellungen oder neue Therapiekonzepte, die anhand randomisierter, kontrollierter klinischer Studien der Phasen 1–3 an einer homogenen Gruppe ausgesuchter Erkrankter in Studienzentren untersucht werden und ggf. zur Zulassung eines neuen Arzneimittels führen. Nach Zulassung steht das neue Medikament dann einer großen heterogenen Gruppe von Erkrankten zur Anwendung in der Routineversorgung zur Verfügung. Versorgungsforschung untersucht als „letzte Meile“ der Gesundheitsforschung die Effektivität der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen. Sie betrachtet dabei auch das Gesundheitssystem selbst, seine Protagonisten und Rahmenbedingungen als Forschungsgegenstand [1, 2, 3]. Auch in Deutschland hat die Versorgungsforschung in den vergangenen Jahren als interdisziplinäres Forschungsgebiet zunehmende Bedeutung erlangt [4].

Anhand ausgewählter eigener Studien aus dem Bereich Versorgungsforschung beim Krankheitsbild Neurodermitis fasst dieser Beitrag aktuelle Erkenntnisse zur Relevanz der Neurodermitis in der Routineversorgung, zum Management der Neurodermitis durch ambulant tätige Dermatologen, Pädiater und Allgemeinärzte, zur versorgungsrelevanten Komorbidität der Neurodermitis, zum Nutzen der medizinischen Kontrolle der schweren Neurodermitis und zu den Auswir-

kungen der Einführung der Praxisgebühr auf die medizinische Versorgung von Neurodermitispatienten zusammen. Darüber hinaus vermittelt die Arbeit Einblicke in aktuelle internationale Bemühungen zur Standardisierung der Beurteilungsinstrumente für die Schwere der Neurodermitis als notwendige Voraussetzung für eine bessere Übertragbarkeit von Resultaten klinischer Studien in die Routineversorgung.

Diese Beispiele zeigen exemplarisch auf, dass Versorgungsforschung nicht nur die Effektivität der medizinischen Versorgung beschreibt und kritisch bewertet, sondern darüber hinaus durch Generierung von Hypothesen für klinische Studien und von klinisch relevanten Fragestellungen für experimentelle Studien als Translationsforschung eine wichtige Rolle spielt (■ Abb. 1).

Relevanz der Neurodermitis in der ambulanten Versorgung

Anhand einer Sekundärdatenanalyse von Routinedaten der Gesundheitsversorgung wurde die tatsächliche ambulante Versorgung von Patienten mit Neurodermitis in den Jahren 2003 und 2004 in Sachsen untersucht.

Basis dieser versorgungsepidemiologischen Studie waren Datensätze der KV-Sachsen/Regierungsbezirk Dresden zu 2,2 Mio. Personen (demografische Daten, abgerechnete Leistungen, Diagnose nach ICD-10, Leistungserbringer/behandelnde Fachdisziplin), die mit korrespondierenden Verordnungsdaten von 1,8 Mio. Versicherten der AOK Sachsen zusammengeführt wurden. Alle Daten liegen ausschließlich nicht personenbeziehbar vor, sodass die datenschutzrechtlichen Vorgaben gewahrt sind [5].

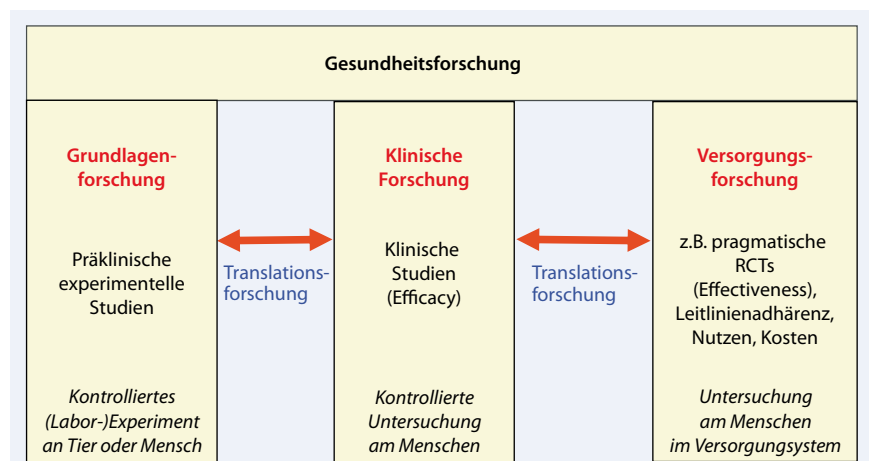


Abb. 1 ▲ Definition und Bedeutung von Versorgungsforschung

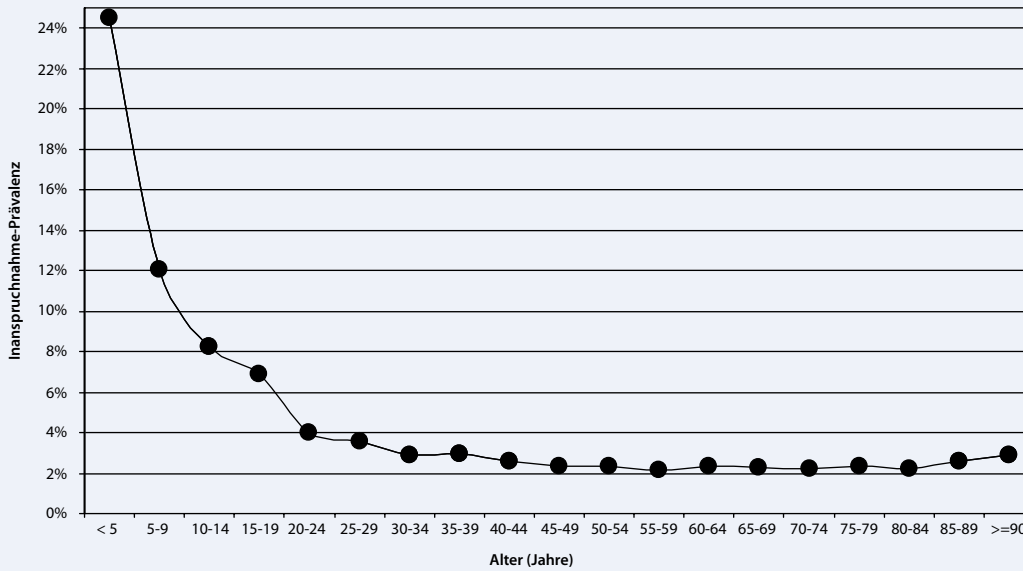


Abb. 2 ◀ Inanspruchnahmeprävalenz der Neurodermitis

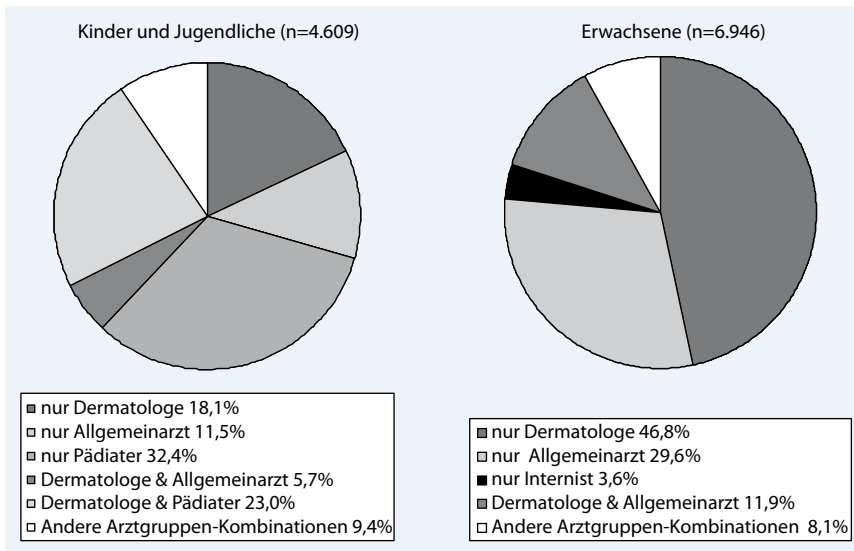


Abb. 3 ▲ Betreuende Fachdisziplinen von Patienten mit Neurodermitis

Grundsätzlich wurde im Sinne einer internen Diagnosevalidierung gemäß den aktuellen methodischen Empfehlungen a priori gefordert, dass Diagnosen mindestens 2-malig auf unterschiedlichen Abrechnungsscheinen dokumentiert wurden, um mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auf das tatsächliche Vorliegen der Erkrankung zu schließen und um Verdachtsfälle auszuschließen [6].

Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen aufgrund von Neurodermitis

Insgesamt waren 4,2% aller Versicherten während des 2-jährigen Untersuchungszeitraums aufgrund der Neurodermitis in ambulanter kassenärztlicher Behandlung. 61% aller Neurodermitispatienten waren weiblich.

Etwa 60% aller Neurodermitispatienten waren Erwachsene

Bei Kindern und Jugendlichen war die Neurodermitis die fächerübergreifend am

häufigsten diagnostizierte chronische Erkrankung und hat damit eine überragende versorgungsepidemiologische Bedeutung [7]. Geschlechtsunabhängig war die Inanspruchnahmeprävalenz der Neurodermitis in den ersten beiden Lebensjahren mit rund 23% am höchsten. Zwischen dem ersten und dem zwölften Lebensjahr war eine kontinuierliche Abnahme der Inanspruchnahmeprävalenz der Neurodermitis zu verzeichnen: Von den 3-Jährigen waren 17%, von den 6-Jährigen 12%, von den 9-Jährigen 10% und von den 12-Jährigen 8% aufgrund von Neurodermitis in ambulanter Behandlung. Im Erwachsenenalter nahmen je nach Altersgruppe zwischen 2 und 4% der Versicherten aufgrund einer Neurodermitis mehrfach medizinische Leistungen in Anspruch (Abb. 2). Trotz der niedrigeren Prävalenz der Neurodermitis bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen waren 60% aller Neurodermitispatienten Erwachsene [7].

Betreuende Fachdisziplinen

Rund 51% aller Kinder und Jugendlichen mit Neurodermitis konsultierten mindestens einmal im Beobachtungszeitraum einen Dermatologen und etwa 62% einen Kinderarzt. Rund 17% der betroffenen Kinder mit Neurodermitis wurden durch Allgemeinärzte versorgt oder mitversorgt (Abb. 3). Von den erwachsenen Patienten war etwa die Hälfte aufgrund ihrer Neurodermitis ausschließlich in dermato-

Hautarzt 2011 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00105-010-2079-4
© Springer-Verlag 2011

J. Schmitt

Versorgungsforschung am Beispiel Neurodermitis

Zusammenfassung

Durch Studien der Versorgungsforschung wurde in den vergangenen Jahren die Relevanz und das Management der Neurodermitis in der Routineversorgung analysiert, der Nutzen der Therapie der schweren Neurodermitis quantifiziert und eine Standardisierung der Beurteilungsinstrumente für die Schwere der Neurodermitis eingeleitet. Trotz der niedrigeren Prävalenz im Erwachsenenalter sind 60% aller Patienten mit Neurodermitis Erwachsene. Es besteht eine signifikante versorgungsrelevante Komorbidität der Neurodermitis mit psychiatrischen Erkrankungen. Topische Glukokortikosteroide dominieren altersunabhängig und unabhängig von der betreuenden Fachdisziplin die ambulante Therapie der Neurodermitis. Es besteht jedoch eine ausgeprägte Heterogenität im Management der Neurodermitis durch die behandelnden Ärzte. In der Routineversorgung der schweren Neurodermitis sind systemische Glukokortikosteroide trotz fehlen-

der klinischer Studien am weitesten verbreitet, während Ciclosporin trotz guter Studien-evidenz nur selten zum Einsatz kommt. Eine aufgrund dieses Widerspruchs eingeleitete randomisierte Head-to-head-Studie zeigt eine Überlegenheit von Ciclosporin gegenüber Prednisolon in der Therapie der schweren Neurodermitis. Die medizinische Kontrolle der schweren Neurodermitis ist aus Sicht der Allgemeinbevölkerung und aus Patientenperspektive von hohem Nutzen. Ärztliche Fachkompetenz, Erkrankungsschwere und Selbstbehandlungskompetenz sind Hauptdeterminanten der Patientenzufriedenheit. Mit dem Ziel einer besseren Vergleichbarkeit von Studien und der besseren Übertragbarkeit von Studienergebnissen in die Routineversorgung wurde eine Delphi-Konsensus-Studie durchgeführt, an der klinische Experten aus 11 Ländern, Herausgeber internationaler dermatologischer Fachzeitschriften, Zulassungsbehörden und Patientenvertreter teil-

nahmen. Es wurde ein Konsens erzielt, demzufolge in Therapiestudien zur Neurodermitis international einheitlich Symptome, objektive klinische Zeichen und Langzeitverlauf gemessen werden und in der Routineversorgung Symptome wie Juckreiz dokumentiert werden sollen. Das Beispiel Neurodermitis zeigt exemplarisch auf, dass Versorgungsforschung nicht nur die Effektivität der medizinischen Versorgung beschreiben und kritisch bewerten, sondern im Sinne der Translationsforschung randomisierte klinische Studien implizieren und neue, klinisch relevante Hypothesen für experimentelle Studien generieren kann.

Schlüsselwörter

Neurodermitis · Prävalenz · Sekundärdatenanalyse · Therapie · Versorgungsforschung

Health services research the example of atopic dermatitis

Abstract

Within the past years, health services research projects have analyzed critically the management of atopic eczema (AE) in routine care, quantified the utility of controlling severe AE, and introduced an international standardization of core outcome measures for AE. With a prevalence of 16%, AE is the most frequent chronic condition at all among children and adolescents seeking medical care. Despite lower prevalence in adults, about 60% of patients with AE in routine care are adults. There is a clinically relevant comorbidity of AE and psychiatric conditions. Independent of patient's age and physician's medical discipline topical corticosteroids dominate outpatient treatment of AE. However, there is considerable heterogeneity in the management of AE between treating physicians. Despite a lack of clinical trials,

systemic corticosteroids are most frequently prescribed for severe AE. In contrast, cyclosporine only plays a minor role in routine care of severe AE although its efficacy is well-documented in trials. This observation stimulated a head-to-head trial that indicated superiority of cyclosporine over prednisolone for severe adult AE. The control of severe AE has high priority from the perspective of the general population and from the patients' perspective. Competence of the treating physician, disease severity and patient's competence to adjust treatment to disease activity are the main determinants of patient satisfaction. Aiming for a better comparability of clinical trials and better translation of trial evidence into clinical practice, we conducted a Delphi exercise including clinical experts from 11 countries, editors of international

dermatological journals, regulatory agencies, and patient representatives. The preliminary core set of outcome domains for eczema trials as defined by the panel included symptoms, physician-assessed clinical signs, and a measurement for long-term control of flares. Symptoms such as itching should be regularly assessed in clinical practice. The presented studies indicate that health services research not only describes and critically analyzes the effectiveness of routine clinical care, but is also translational research in that it may stimulate clinical trials and generate new, clinically relevant hypotheses for experimental studies.

Keywords

Atopic dermatitis · Prevalence · Secondary data analysis · Therapy · Health services research

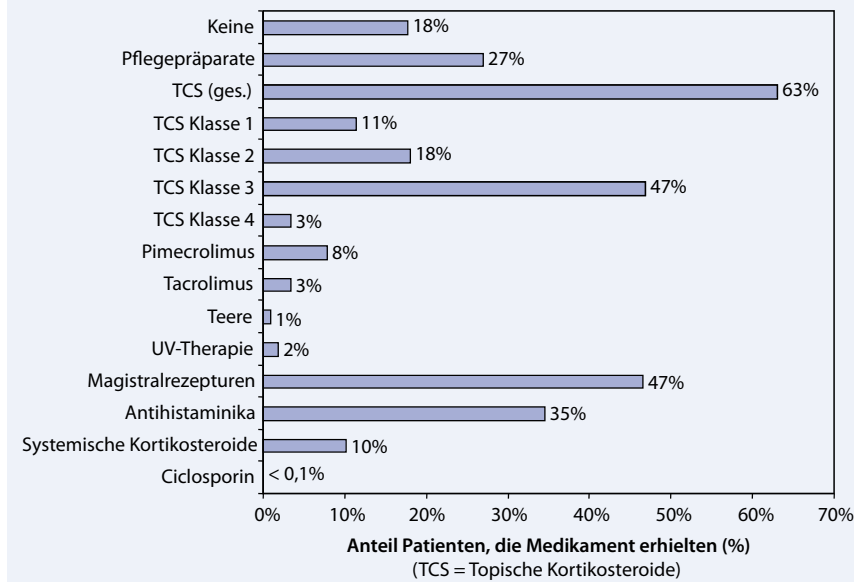


Abb. 4 ▲ Therapie der Neurodermitis in der ambulanten Routineversorgung (n=11.555; Zeitraum 2003–2004)

logischer Betreuung. Weitere 12% der Betroffenen wurden gemeinsam durch Dermatologen und Allgemeinärzte behandelt. Etwa 30% der Erwachsenen Neurodermitispatienten wurden ausschließlich durch Allgemeinärzte versorgt (■ Abb. 3).

Altersgruppenunabhängig waren weibliche Patienten mit Neurodermitis signifikant häufiger in dermatologischer Behandlung, während männliche Kinder und Jugendliche häufiger bei Pädiatern und männliche erwachsene Neurodermitispatienten häufiger bei Allgemeinärzten behandelt wurden [8].

Einfluss von veränderten gesundheitspolitischen Rahmenbedingungen auf die Versorgung von Patienten mit Neurodermitis

Die Einführung der Praxisgebühr zum 01.01.2004 resultierte im Jahr 2004 in einem im Vergleich zum Vorjahreszeitraum deutlich, hochsignifikant niedrigeren Anteil an Neurodermitispatienten in fachärztlicher Betreuung (53% im Jahr 2003 vs. 42% im Jahr 2004; $p < 0,001$). Die Scheinzahl von Patienten mit Neurodermitis im dermatologischen Fachgebiet ging nach Einführung der Praxisgebühr nicht abrupt, sondern in den 4 Quartalen des Jahres 2004 relativ kontinuierlich zurück. Dies spricht gegen einen kurzfris-

tigen, vorübergehenden Effekt. Die allgemeinmedizinische Konsultationshäufigkeit durch Erwachsene und das Inanspruchnahmeverhalten von Kindern/Jugendlichen änderten sich dagegen nicht [9]. Es fand nach Einführung der Praxisgebühr eine unerwartet deutliche Zunahme der Therapie der Neurodermitis mit systemischen Glukokortikosteroiden statt. Davon waren Patienten mit seltenerer Arztkonsultation nach Einführung der Praxisgebühr besonders betroffen [9].

Insgesamt lässt sich damit schlussfolgern, dass die Einführung der Praxisgebühr zumindest kurzfristig (aktuelle Analysen stehen noch aus) negative Auswirkungen auf die Versorgung von Erwachsenen mit Neurodermitis hatte. Diese Untersuchung unterstreicht damit die Bedeutung der Versorgungsforschung als Instrument zum Monitoring der Auswirkungen veränderter gesundheitspolitischer Rahmenbedingungen.

Management der Neurodermitis

Laut aktueller S2-Leitlinie [10] besteht das Management der Neurodermitis aus der Identifizierung und Meidung individueller Schubfaktoren, einer kontinuierlichen Basispflege und dem intermittierenden Einsatz topischer Glukokortikosteroide (TCS) in steigender antiinflammatorischer Potenz und/oder topischer Cal-

cineurin-Inhibitoren (TCI). Für Erwachsene mit schwerer, gegenüber topischen Therapien refraktärer Neurodermitis werden UV-Therapien und antientzündliche Systemtherapien empfohlen [10].

Zur Analyse der tatsächlichen medikamentösen Behandlung von Patienten mit Neurodermitis wurden ebenfalls die beschriebenen Sekundärdaten aus der ambulanten GKV-Versorgung herangezogen und eine Stichprobe von 11.555 Versicherten mit mindestens 2-maliger Diagnose „Neurodermitis“ während des 2-jährigen Untersuchungszeitraums untersucht. Antiektzematöse Therapien wurden gruppiert nach ATC-Code ausgewertet und klassifiziert nach Wirkstoffgruppen dargestellt. Topische Glukokortikosteroide (TCS) wurden hinsichtlich ihrer antiinflammatorischen Potenz nach Niedner in 4 Klassen eingeteilt (Klasse I: schwach wirksam; Klasse II: mittelstark wirksam; Klasse III: stark wirksam; Klasse IV: sehr stark wirksam; [11]). Magistralrezepturen gingen nicht in die Analyse ein.

Topische Therapie der Neurodermitis in der ambulanten Routineversorgung

Rund 18% der Patienten mit Neurodermitis erhielten während des Beobachtungszeitraums keine rezeptpflichtige Therapie. TCS dominieren altersunabhängig und unabhängig von der betreuenden Fachdisziplin die ambulante Therapie der Neurodermitis (■ Abb. 4). Entgegen der S2-Leitlinie [10] wurden von den TCS mit Abstand am häufigsten Klasse-III-Präparate eingesetzt (47% der Patienten), gefolgt von Klasse-II-TCS (18% der Neurodermitispatienten). Das Patientenalter hatte nur geringen Einfluss auf die verordnete antientzündliche Lokalthherapie: In allen Altersgruppen wurde der größte Anteil an Patienten mit potenten (Klasse-III-)TCS behandelt. Das Geschlecht des Patienten hatte in keiner Altersgruppe relevanten Einfluss auf die verordnete Therapie [8].

► TCS dominieren die ambulante Therapie der Neurodermitis

Rund 8% der Patienten erhielten Pimecrolimus-Creme, 3% Tacrolimus-Salbe. Knapp 50% der Patienten wurde mindes-

tens 1-mal während des Untersuchungszeitraums eine Magistralrezeptur verordnet. Die durchschnittlich verordnete jährliche Gesamtmenge an topischen antientzündlichen Präparaten (TCS, TCI, Teerpräparate) pro Patient mit der Diagnose Neurodermitis betrug 43 g, wobei Magistralrezepturen nicht in diese Berechnung eingingen [8].

Einfluss des behandelnden Arztes auf die topische Therapie der Neurodermitis

Anhand der Kohorte aller Dermatologen (n=63) und Pädiater (n=130) mit Kassensarztsitz und mit >3 betreuten Neurodermitispatienten im Untersuchungszeitraum wurde analysiert,

- welcher Anteil der Patienten mit Neurodermitis durch die einzelnen behandelnden Ärzte mit topischen Kortikosteroiden, topischem Tacrolimus und topischem Pimecrolimus behandelt wurde *und*
- welchen Einfluss die Anzahl der betreuten Patienten mit Neurodermitis als Surrogat für die Spezialisierung auf das Krankheitsbild auf das Verordnungsverhalten hatte.

Durchschnittlich wurden von den 63 im Untersuchungszeitraum (2 Jahre) tätigen Dermatologen je 160 (5.–95. Perzentile 9–379 Patienten) und von den 130 Pädiatern je 31 Neurodermitispatienten (5.–95. Perzentile 5–91 Patienten) betreut. Der mediane Anteil an Patienten, die mit TCS, topischem Pimecrolimus und Tacrolimus behandelt wurden, betrug 43, 5 und 1% bei Dermatologen und 35, 21 und 0% bei Pädiatern.

— Es bestand eine ausgeprägte Heterogenität in der antiektzematösen Behandlung innerhalb der Fachdisziplinen.

So variierte der Anteil an Neurodermitispatienten, die potente (Klasse-III-)Kortikosteroide erhielten, bei Dermatologen zwischen 0 und 58% und bei Pädiatern zwischen 0 und 80% (■ **Tab. 1**). Die Unterschiede in der Behandlung der einzelnen Ärzte waren unabhängig vom Alter und Geschlecht der betreuten Patienten.

Tab. 1 Anteil an Patienten mit Neurodermitis eines Arztes, die während des 2-jährigen Untersuchungszeitraums Hautpflegepräparate und antientzündliche Externa erhielten

Therapie	Anteil an Patienten, die Medikament erhielten (%) [Median; 5.–95. Perzentile (%)]	
	Dermatologen (n=63)	Pädiater (n=130)
Pflegepräparate	11 (0–36)	27 (0–100)
Topische Kortikosteroide (gesamt)	43 (0–67)	35 (0–86)
Topische Kortikosteroide Klasse I	2 (0–22)	6 (0–57)
Topische Kortikosteroide Klasse II	9 (0–39)	0 (0–64)
Topische Kortikosteroide Klasse III	29 (0–58)	21 (0–80)
Pimecrolimus, topisch	5 (0–19)	21 (0–67)
Tacrolimus, topisch	1 (0–7)	0 (0–17)

Es bestand kein Zusammenhang von absoluter Patientenzahl und medianem Anteil an Patienten, die eine bestimmte antientzündliche Behandlung erhielten. Diese arztbezogene Analyse zeigt prägnante Unterschiede in der antiektzematösen Behandlung *innerhalb* der einzelnen Fachdisziplinen, die weder durch demografische Patientencharakteristika noch den Grad der Spezialisierung auf das Krankheitsbild Neurodermitis erklärbar sind. Indirekt deutet die Heterogenität der Behandlung auf ein Potenzial zur Optimierung der medizinischen Versorgung von Patienten mit Neurodermitis hin.

Systemtherapie der schweren Neurodermitis im Erwachsenenalter: Versorgungsrealität vs. Studienevidenz

Neben systemischen Glukokortikosteroiden ist für die Indikation Neurodermitis in Deutschland Ciclosporin zugelassen. Von den sächsischen GKV-Patienten mit Neurodermitis erhielten aufgrund der Neurodermitis 10,2% (n=1176) systemische Glukokortikosteroide, während weniger als 0,1% aller Patienten (n=8) mit Ciclosporin behandelt wurden (■ **Abb. 4**).

Anhand eines systematischen Reviews [12] und einer Metaanalyse [13] wurde die Studienevidenz zur Systemtherapie der schweren Neurodermitis analysiert. Für Ciclosporin identifizierten wir 15 klinische Studien mit insgesamt ca. 800 Patienten. Ciclosporin führte konsistent in allen Untersuchungen zu einer Verbesserung des Hautbefundes. Der gepoolte Effekt aller Studien deutet auf eine durchschnittliche Reduktion der Erkrankungs-

aktivität der Neurodermitis nach 6- bis 8-wöchiger Ciclosporin-Behandlung um etwa 53% hin [13]. Für systemisches Prednisolon – das am häufigsten in der Routineversorgung zur Behandlung der Neurodermitis eingesetzte systemische Glukokortikosteroid – identifizierten wir hingegen keine publizierten Studiendaten [12].

Es besteht also ein offensichtlicher Widerspruch zwischen Studienevidenz und tatsächlicher Behandlung der Neurodermitis, wobei die tatsächliche Behandlung möglicherweise als Erfahrungsevidenz der Behandler interpretiert werden kann. Nach ihrem Begründer, David Sackett, ist der Grundgedanke der evidenzbasierten Medizin die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren Evidenz aus systematischer Forschung bei der Behandlung individueller Patienten [14].

Der Widerspruch zwischen Studienevidenz und Erfahrungsevidenz war Anlass für eine unabhängige, Prüfarzt-initiierte multizentrische randomisierte doppelblinde Studie zum direkten Vergleich der Wirksamkeit von Ciclosporin (über 6 Wochen) vs. Prednisolon (über 2 Wochen + 4 Wochen Placebo) bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis [15]. Primärer Studienendpunkt war eine stabile Remission bis 12 Wochen nach aktiver Therapie, definiert als ≥50% SCORAD-Verbesserung unter aktiver Therapie *und* keine erneute Verschlechterung (≥75% von Baseline-SCORAD) innerhalb der 12-wöchigen Nachbeobachtungsphase. Aufgrund des häufigen Gebrauchs von Prednisolon in der Praxis hypothetisierten wir Überlegenheit von Prednisolon gegenüber Ciclosporin. Aufgrund einer

Tab. 2 Effektivität („efficacy“) von Prednisolon vs. Ciclosporin bei Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis

	Therapiegruppe		p-Wert
	Prednisolon (n=21)	Ciclosporin (n=17)	
Primärer Endpunkt			
Stabile Remission	1/21 (4,8%)	6/17 (35,3%)	0,031
Sekundäre Endpunkte			
Response Rate (SCORAD50)	9/21 (42,9%)	11/17 (64,7%)	0,402
Relapse Rate (innerhalb 12-wöchigem Follow-up)	8/9 (88,9%)	5/11 (45,5%)	0,043

unerwartet hohen Anzahl an Exazerbationen während des Absetzens der aktiven Therapie insbesondere in der Prednisolon-Gruppe wurde die Studie nach Einschluss von 38 Patienten vorzeitig beendet. Prednisolon war gegenüber Ciclosporin signifikant unterlegen und führte nur bei 1 von 21 Patienten zu einer stabilen Remission (■ **Tab. 2**). Unter Ciclosporin konnte das Ziel einer stabilen Remission jedoch auch nur bei etwa 1 von 3 Patienten erreicht werden, sodass weitere Therapiealternativen wünschenswert sind.

Aufbau eines Registers und nationalen Forschungsnetzwerks zur Versorgung der schweren Neurodermitis

Als Konsequenz aus den aufgezeigten Studien zur Versorgung von Patienten mit schwerer Neurodermitis und der Tatsache, dass qualitativ hochwertige Vergleichsstudien weitgehend fehlen [12], wird nun mit Unterstützung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft ein wissenschaftsgeleitetes Versorgungsregister und Forschungsnetzwerk aufgebaut. Damit werden folgende Ziele verfolgt:

- Charakterisierung der medizinischen Versorgung und medikamentösen Therapie von Erwachsenen mit schwerer Neurodermitis,
- Erforschung der komparativen Effektivität, Tolerabilität und Sicherheit der verfügbaren Therapien bei schwerer Neurodermitis,
- Bildung einer Grundlage/Plattform für weitere klinische, (versorgungs) epidemiologische, immunologische und (pharmako)genetische Untersuchungen.

Die Beteiligung an dem Register steht allen Interessierten offen. Weitere Informationen können direkt vom Autor angefordert werden.

Nutzen der Therapie der Neurodermitis aus Patientensicht und aus Sicht der Allgemeinbevölkerung

Nutzwerte („health utilities“) stellen ein international verbreitetes, generisches Bewertungsinstrument für die Beurteilung der Schwere von Gesundheitszuständen dar. Der maximale Nutzwert beträgt 1 (vollkommene Gesundheit), der minimale Nutzwert 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand). Valide Nutzwerte sind eine *Conditio sine qua non* für die Berechnung von qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) in gesundheitsökonomischen Evaluationen [16, 17].

Obwohl der Neurodermitis aufgrund der hohen Prävalenz, den assoziierten direkten und indirekten Kosten und der substanziellen Lebensqualitätseinschränkung der Betroffenen [18] eine große gesundheitsökonomische Bedeutung zukommt, wurden Nutzwerte bisher nicht adäquat erhoben. Anhand einer Untersuchung und standardisierten Befragung von 62 Patienten mit Neurodermitis sowie 139 Personen aus der Allgemeinbevölkerung ermittelten wir anhand des „Time-tradeoff-Verfahrens“ Nutzwerte für die kontrollierte (wenig Symptome, geringe Krankheitsaktivität, intermittierender Verlauf, moderate Einschränkung der Lebensqualität) und unkontrollierte (starker Juckreiz, hohe Krankheitsaktivität, chronisch-persistierender Verlauf, signifikante Einschränkung der Lebensqualität) Neurodermitis. Die erhobenen

Nutzwerte spiegeln Präferenzen der Allgemeinbevölkerung sowie betroffener Patienten wider.

Der Nutzwert für die kontrollierte bzw. unkontrollierte Neurodermitis betrug 0,97 bzw. 0,64 [19]. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Perspektiven der Allgemeinbevölkerung und der Patienten. Die unkontrollierte Neurodermitis wird somit als ein ähnlich schweres Krankheitsbild eingeschätzt wie instabile Angina pectoris, Alkoholabhängigkeit und schwere Augenkrankungen. Die Kontrolle der schweren Neurodermitis ist nach dieser Untersuchung mit einem großen Nutzen verbunden (0,33 QALY/Jahr). Nach internationalen Maßstäben zum Kosten-Nutzen-Verhältnis wären damit selbst Interventionen mit hohen direkten Therapiekosten (bis zu ca. 1000 EUR/Monat) gerechtfertigt [17, 20, 21].

Eine Untersuchung von Zschocke und Augustin [22] aus dem Jahr 2005 deutet darauf hin, dass Ärzte die Behandlungsziele von Patienten mit atopischem Ekzem (AE) möglicherweise falsch einschätzen. Amerikanische Untersuchungen zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Neurodermitis mit der medizinischen Versorgung zufrieden ist [23, 24]. Ohya et al. [25] konnten zeigen, dass Vertrauen in die ärztliche Kompetenz und eine gute Arzt-Patient Beziehung wesentliche Determinanten der Compliance von Patienten mit Neurodermitis sind. Es ist gut belegt, dass bessere Compliance den Erkrankungsverlauf positiv beeinflusst und Krankheitsfolgekosten mindert. Damit ist die Patientenzufriedenheit ein zentrales, besonders wichtiges Outcome der Versorgungsforschung [26, 27, 28].

➤ Patientenzufriedenheit ist ein wichtiges Outcome der Versorgungsforschung

Mit dem Ziel der Ermittlung von Determinanten der Behandlungszufriedenheit untersuchten und befragten wir 226 erwachsene Patienten aus der Neurodermitissprechstunde der Klinik und Poliklinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Dresden bezüglich ihrer individuellen Erkrankungscharakteristika, der Erkrankungsschwere, dem Ein-

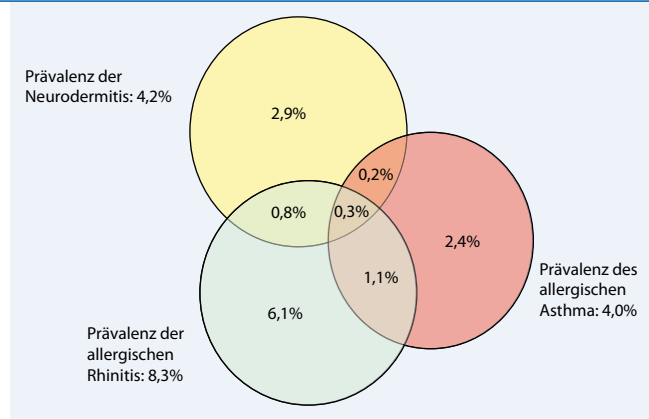
fluss der Neurodermitis auf die Lebensqualität sowie zu Aspekten der medizinischen Versorgung aus der Patientenperspektive (Selbstbehandlungskompetenz, Behandlungszufriedenheit, Therapieziele; [29]). Die Zufriedenheit mit der medizinischen Versorgung zeigte eine große Variabilität und war unabhängig von Alter und Geschlecht in erster Linie (zu über 40%) durch das Gefühl einer fachkompetenten ärztlichen Behandlung erklärbar. Weitere unabhängige Determinanten der Patientenzufriedenheit waren ärztliches Einfühlungsvermögen in die krankheitspezifischen Probleme des Patienten, Erkrankungsschwere und Grad der Selbstbehandlungskompetenz [29]. Diese Resultate sind im Einklang mit der „Bedürfnispyramide“ von Patienten, nach der die fachliche Kompetenz höchste Priorität hat [30]. Darüber hinaus deutet diese Untersuchung darauf hin, dass die Aufklärung über das Krankheitsbild und die Selbstbehandlungskompetenz z. B. durch die laufenden Patientenschulungsprogramme weiter gestärkt und im klinischen Alltag stärker berücksichtigt werden sollten.

Outcomes-Forschung am Beispiel Neurodermitis

Da bislang für die Schweregradmessung der Neurodermitis keine geeigneten Biomarker bzw. Laborparameter existieren, wurden zahlreiche klinische und patientenorientierte Instrumente entwickelt, um die Schwere der Neurodermitis in Studien und in der klinischen Routine zu quantifizieren. Ein systematisches Review des Autors in Kooperation mit Hywel Williams (Nottingham) im Jahr 2007 zeigte, dass von 20 explizit für die Neurodermitis entwickelten Messinstrumenten nur 3 adäquat validiert waren, d. h. verlässliche Angaben zur Schwere der Neurodermitis zulassen [31].

Durch die verbreitete Verwendung nicht aussagekräftiger Messinstrumente sind derzeit Studien und damit Therapien zur Neurodermitis nicht vergleichbar, sodass eine evidenzbasierte Patientenversorgung nicht umgesetzt werden kann [32, 33]. Die Standardisierung der Outcomes in Studien und die Ermittlung relevanter Schweregradparameter für die klinische Routineversorgung haben daher

Abb. 5 ▶ Relevanz der atopischen Komorbidität in der ambulanten Versorgung (n=684.825)



innerhalb der Versorgungsforschung der Neurodermitis hohe Priorität.

Mit dem Ziel der besseren Vergleichbarkeit von Studien und der besseren Übertragbarkeit von Studienergebnissen in die Routineversorgung organisierten und moderierten wir daher in den Jahren 2008 bis 2010 eine internationale Konsensusstudie, an der neben klinischen Experten aus 11 Ländern, den Herausgebern internationaler dermatologischer Fachzeitschriften auch Zulassungsbehörden und Patientenvertreter aus 3 Kontinenten teilnahmen [34]. Mittels eines Delphi-Verfahrens wurden vorläufige Hauptkriterien – sog. „core outcomes“ – definiert, die in Zukunft international in allen klinischen Studien berücksichtigt werden sollen. Dies sind:

- objektive Erkrankungsschwere, gemessen durch den Arzt anhand eines Schweregradscores,
- subjektive Symptome des Patienten,
- Langzeitverlauf.

Diese „core outcomes“ müssen nicht zwangsläufig als primärer Studienendpunkt herangezogen werden. Es können selbstverständlich neben diesen Outcomes beliebig viele andere Krankheitsaspekte gemessen werden. Wichtig ist jedoch, dass die genannten 3 Outcomes zukünftig in allen Interventionsstudien zur Neurodermitis berücksichtigt werden [34].

Dem Delphi-Konsensus-Projekt zufolge sind subjektive Symptome des Patienten (z. B. Juckreiz) ein wesentliches Charakteristikum zur Beurteilung der Erkrankungsschwere in der klinischen Routineversorgung [34].

Zur weiteren Standardisierung und Validierung der Outcomes bei Neuroder-

mitis wurde eine internationale Arbeitsgruppe gegründet (Harmonizing Outcome Measures for Eczema, HOME), der Kliniker, Methodiker und Patientenvertreter aus 5 Kontinenten angehören. Nach einem ersten Arbeitsgruppentreffen in München 2010 [35] wird im Juni 2011 in Amsterdam ein 2-tägiger Kongress der HOME-Gruppe stattfinden. Auch hier steht allen Interessierten die Mitarbeit an dieser Initiative offen, und weitere Informationen können direkt vom Autor angefordert werden.

Versorgungsrelevante Komorbidität der Neurodermitis

Datenbasis der Studien zur versorgungsrelevanten Komorbidität der Neurodermitis bilden die bereits beschriebenen Sekundärdaten der ambulanten GKV-Versorgung in Sachsen.

Atopische Komorbidität der Neurodermitis

Von allen Patienten, die aufgrund der Neurodermitis im Untersuchungszeitraum in kassenärztlicher Behandlung waren, wurden bei 25% zusätzlich eine allergische Rhinitis und/oder allergische Konjunktivitis und bei 12% zusätzlich ein allergisches Asthma bronchiale diagnostiziert; 70% der Patienten mit versorgungsrelevanter Neurodermitis litten *nicht* an einer versorgungsrelevanten atopischen Komorbidität. Umgekehrt war nur ein geringer Anteil an Patienten mit versorgungsrelevanter allergischer Rhinokonjunktivitis bzw. allergischem Asthma bronchiale im Untersuchungszeitraum aufgrund einer Neurodermitis in ärztlicher Behand-

lung (■ **Abb. 5**). Bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis spielt die atopische Komorbidität eine vergleichsweise größere Rolle als bei Erwachsenen. Jedoch leiden auch deutlich unter 50% der Kinder mit Neurodermitis unter einer prävalenten versorgungsrelevanten Schleimhautatopie.

Die atopische Komorbidität spielt also für die tägliche medizinische Versorgung von GKV-Versicherten insgesamt eine deutlich geringere Rolle, als epidemiologische Studien erwarten lassen [36, 37]. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu klären, ob die atopische Komorbidität in epidemiologischen Studien, z. B. aufgrund von Selektion schwererer Fälle und damit mangelnder Generalisierbarkeit, überschätzt wurde. Möglicherweise liegt jedoch in der vorliegenden Sekundärdatenanalyse eine Unterschätzung der atopischen Komorbidität vor, z. B. wenn diese zwar besteht, aber nicht versorgungsrelevant ist (z. B. aufgrund milder Symptome) oder nicht versorgungsrelevant wird, z. B. weil sie unterdiagnostiziert wird oder die interdisziplinäre Kooperation unzureichend ist.

Psychiatrische Komorbidität der Neurodermitis

Erwachsene Patienten mit Neurodermitis waren signifikant häufiger aufgrund psychiatrischer Erkrankungen in medizinischer Behandlung als Versicherte ohne Neurodermitis [38]. Auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Inanspruchnahmeverhalten hatten Neurodermitispatienten ein um etwa 50% erhöhtes Risiko für eine komorbide, versorgungsrelevante Depression, Somatisierungsstörung und Persönlichkeitsstörung [38]. Weitere Studien sind nun notwendig, um Prädiktoren für klinisch relevante psychische Erkrankungen bei Neurodermitispatienten zu ermitteln und gezielte interdisziplinäre Versorgungskonzepte zu entwickeln und zu evaluieren.

► Neurodermitispatienten haben ein etwa 50% erhöhtes Risiko für eine psychiatrische Komorbidität

Kinder und Jugendliche mit Neurodermitis hatten ein um ca. 50% erhöhtes Ri-

siko für ein komorbides Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) als alters- und geschlechts-gematchte Kontrollen [39]. Als Indiz für einen „Dosis-Wirkungs-Effekt“ fanden wir eine Zunahme des Risikos für komorbides ADHS für jede Arztvorstellung aufgrund von Neurodermitis [39].

Die anhand der Sekundärdatenanalyse erstmals gezeigte Komorbidität von Neurodermitis und ADHS konnten wir anhand einer Analyse von Daten des Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) replizieren und zeigen, dass die gefundene Assoziation unabhängig von sozioökonomischen, Umwelt- und Lifestylefaktoren ist [40]. Weiterhin zeigt diese Arbeit, dass die Assoziation zwischen allergischer Rhinitis bzw. allergischem Asthma und ADHS durch Neurodermitis konfundiert ist [40, 41]. In der explorativen Analyse der Kinder mit elterlichen Angaben zu Schlafstörungen fanden wir zudem eine statistisch signifikante Interaktion von Neurodermitis und Schlafstörungen. Die stratifizierte Analyse zeigte, dass Kinder mit Neurodermitis und Schlafstörungen ein 2,6-fach erhöhtes ADHS-Risiko haben, während Neurodermitis ohne Schlafstörungen nicht mit der Diagnose ADHS assoziiert war [40].

Zur Klärung des zeitlichen Zusammenhangs im Erkrankungsaufreten von Neurodermitis und ADHS analysierten wir in der Folge in Kooperation mit dem Helmholtz Zentrum Daten zweier prospektiver Geburtskohortenstudien hinsichtlich des Zusammenhangs von Neurodermitis und ADHS im Längsschnitt [42, 43]. In beiden Studien zeigte sich eine signifikante Assoziation von Neurodermitis in den ersten beiden Lebensjahren (LJ) und ADHS-Symptomen im Alter von 10 Jahren [42, 43]. Die GINI-Studie deutet darauf hin, dass auch Kinder mit Neurodermitis ausschließlich in den ersten beiden LJ und nicht mehr ab dem 3. LJ im Alter von 10 Jahren signifikant wahrscheinlicher psychisch auffällig waren und tendenziell häufiger ADHS-Symptome zeigten als Kinder, die niemals Neurodermitis hatten [42]. Dies spricht dafür, dass Neurodermitis eine mögliche Ursache des ADHS darstellt, und legt einen möglicherweise ursächlichen Faktor der Komorbidität in den ersten LJ nahe.

Anhand der LISA-Studie konnte im Einklang mit den Ergebnissen der KiGGS-Studie gezeigt werden, dass juckreizbedingte Schlafstörungen in den ersten beiden LJ für spätere psychische Auffälligkeiten allgemein und ADHS-Symptome im Speziellen prädisponierten [43].

Komorbidität von Neurodermitis und ADHS: Fragestellungen für experimentelle Studien

Durch die aufgezeigten (versorgungs)epidemiologischen Studien konnten wir substantielle Evidenz für eine Komorbidität von Neurodermitis und ADHS aufzeigen, wobei wir davon ausgehen, dass die frühkindliche Neurodermitis eine Ursache der Entwicklung psychischer Morbidität darstellt und frühkindliche Schlafstörungen aufgrund Neurodermitis eine Schlüsselrolle spielen [41]. Großes Ziel ist nun die Ermittlung modifizierbarer zugrunde liegender Faktoren und daraus resultierende gezielte Möglichkeiten der Prävention psychischer Störungen bei Kindern und Jugendlichen mit Neurodermitis.

► Es besteht eine substanzielle Evidenz für eine Komorbidität von Neurodermitis und ADHS

Daraus erwachsen hochrelevante Fragestellungen für experimentelle Studien zur Aufklärung der biologischen Mechanismen, die der erstmals durch Versorgungsforschung gefundenen Komorbidität von Neurodermitis und ADHS zugrunde liegen. Als gemeinsame Ursache sowohl von Neurodermitis als auch von ADHS kommen grundsätzlich genetische Faktoren, Umweltfaktoren und Gen-Umwelt-Interaktionen in Betracht. Von besonderem Interesse ist die Prä- und Perinatalperiode, da in dieser Zeit durch Stresshormone eine Programmierung der HPA-Achse mit konsekutiven psychoneuroimmunologischen Alterationen induziert werden kann, die möglicherweise für Neurodermitis und für ADHS prädisponiert [44, 45, 46, 47].

Alternativ oder zusätzlich lässt sich hypothesieren, dass immunologische Veränderungen, Schlafprobleme und Juckreiz, krankheitsbezogener Stress und/oder eine ungünstige Eltern-Kind-Beziehung aufgrund Neurodermitis Risikofak-

toren für die Entstehung oder Unterhaltung eines ADHS darstellen. Letztendlich ist denkbar, dass Juckreiz und Schlafstörungen aufgrund von Neurodermitis eine bestehende ADHS-Symptomatik verstärken oder auch zu ADHS-ähnlichen Verhaltensmustern führen, ohne dass die Diagnose ADHS im eigentlichen Sinne vorliegt („phenocopy“; [41]).

Fazit für die Praxis

- Die Versorgungsforschung zum Krankheitsbild Neurodermitis hat in den vergangenen Jahren substanzielle Einblicke in die tatsächliche Versorgung von Kindern und Erwachsenen mit Neurodermitis gegeben.
- Neurodermitis spielt nicht nur bei Kindern und Jugendlichen, sondern auch in der Erwachsenenbevölkerung eine wesentliche Rolle, wobei etwa die Hälfte aller Patienten dermatologisch betreut wird.
- Die medikamentöse Behandlung der Neurodermitis variiert stark und ist häufig nicht leitliniengerecht.
- Gesundheitspolitische Interventionen können sich nachweislich negativ auf die dermatologische Versorgung auswirken und zu einer Unterversorgung führen.
- Die effektive Behandlung der schweren Neurodermitis hat sowohl aus der Perspektive der Allgemeinbevölkerung als auch aus Patientenperspektive eine hohe Priorität und ist mit einem deutlichen Nutzen verbunden, der nach internationalen Maßstäben gesundheitsökonomischer Evaluation auch preisintensive Therapien rechtfertigen würde.
- Es besteht eine ausgeprägte, versorgungsrelevante psychische Komorbidität der Neurodermitis. Die frühkindliche Neurodermitis scheint ein Risikofaktor für die Entwicklung eines ADHS zu sein.
- Mit dem Ziel einer besseren Vergleichbarkeit von Studien, besseren Übertragbarkeit von Studienergebnissen in die klinische Routine und damit einer evidenzbasierten Versorgung von Patienten mit Neurodermitis wurden internationale, interdisziplinäre Forschungsprojekte initiiert.

Korrespondenzadresse

PD Dr. J. Schmitt
 Universitäts AllergieCentrum (UAC),
 Universitätsklinikum Carl Gustav Carus,
 Technische Universität Dresden
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
 Jochen.Schmitt@uniklinikum-dresden.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Honorartätigkeit für Novartis und Basilea (wissenschaftliche Vorträge).

Literatur (Auswahl)

2. Pfaff H (2006) Health care research: the last mile in sight. *Dtsch Med Wochenschr* 131:1488–1490
5. Swart E, Ihle P (2005) Routinedaten im Gesundheitswesen – Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Hans Huber, Bern
7. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M (2009) Significance of atopic dermatitis in outpatient medical care. Analysis of health care data from Saxony. *Hautarzt* 60:320–327
8. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M (2009) Outpatient care and medical treatment of children and adults with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 7:345–351
9. Schmitt J, Kirch W, Meurer M (2009) Auswirkungen der Einführung der Praxisgebühr auf die ambulante Versorgung und Therapie des atopischen Ekzems. *J Dtsch Dermatol Ges* 7(10):879–886
10. Werfel T, Aberer W, Augustin M et al (2009) Atopic dermatitis: S2 guidelines. *J Dtsch Dermatol Ges* 7(Suppl 1):S1–S46
12. Schmitt J, Schakel K, Schmitt N, Meurer M (2007) Systemic treatment of severe atopic eczema: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 87:100–111
13. Schmitt J, Schmitt NM, Meurer M (2007) Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21:606–619
14. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA et al (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 312:71–72
15. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R et al (2009) Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 162(3):661–668
17. Torrance G, Feeny D (1989) Utilities and quality-adjusted life years. *Int J Technol Assess Health Care* 5:559–575
18. Williams HC (2005) Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 352:2314–2324
19. Schmitt J, Meurer M, Klon M, Frick KD (2007) Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema – a population-based study. *Br J Dermatol* 158:351–359
22. Zschocke I, Hammelmann U, Augustin M (2005) Therapeutischer Nutzen in der dermatologischen Behandlung. *Hautarzt* 56:839–846
23. McAlister RO, Tofte SJ, Doyle JJ et al (2002) Patient and physician perspectives vary on atopic dermatitis. *Cutis* 69:461–466
24. Paller AS, McAlister RO, Doyle JJ, Jackson A (2002) Perceptions of physicians and pediatric patients about atopic dermatitis, its impact, and its treatment. *Clin Pediatr (Phila)* 41:323–332

26. Lee WC, Balu S, Cobden D et al (2006) Medication adherence and the associated health-economic impact among patients with type 2 diabetes mellitus converting to insulin pen therapy: an analysis of third-party managed care claims data. *Clin Ther* 28:1712–1725
27. Renzi C, Picardi A, Abeni D et al (2002) Association of dissatisfaction with care and psychiatric morbidity with poor treatment compliance. *Arch Dermatol* 138:337–342
28. Schmitt JM, Ford DE (2007) Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology* 215:17–27
29. Schmitt J, Csotonyi F, Bauer A, Meurer M (2008) Determinants of treatment goals and satisfaction of patients with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 6:458–466
31. Schmitt J, Langan SM, Williams HC (2007) What are the best outcome measurements for atopic eczema? – A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 120:1389–1398
33. Tugwell P, Boers M, Brooks P et al (2007) OMERACT: an international initiative to improve outcome measurement in rheumatology. *Trials* 8:38
34. Schmitt J, Langan S, Stamm T, Williams HC (2010) Core outcome domains for controlled trials and clinical recordkeeping in eczema: international multi-perspective Delphi consensus process. *J Invest Dermatol* (published online Oct 14, 2010)
38. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A et al (2009) Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol* 161:878–883
39. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM et al (2009) Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA* 301:724–726
40. Romanos M, Gerlach M, Warnke A, Schmitt J (2010) Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and atopic eczema modified by sleep disturbance in a large population-based sample. *J Epidemiol Community Health* 64:269–273
41. Schmitt J, Buske-Kirschbaum A, Roessner V (2010) Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy* 65(12):1506–1524
42. Schmitt J, Apfelbacher C, Chen CM et al (2010) Infant-onset eczema in relation to mental health problems at age 10 years: results from a prospective birth cohort study (German Infant Nutrition Intervention plus). *J Allergy Clin Immunol* 125:404–410
43. Schmitt J, Chen CM, Apfelbacher C et al (2010) Infant eczema, infant sleeping problems and mental health at age 10 years: The prospective birth-cohort study LISAPlus. *Allergy* (published online Sept 29, 2010)
46. Buske-Kirschbaum A, Jobst S, Hellhammer DH (1998) Altered reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis: pathologic factor or symptom? *Ann N Y Acad Sci* 840:747–754

Das vollständige Literaturverzeichnis ...

... finden Sie in der html-Version dieses Beitrags im Online-Archiv auf der Zeitschriftenhomepage www.DerHautarzt.de