

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und  
Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Versorgungsepidemiologie des Asthma bronchiale bei  
Erwachsenen in Deutschland“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henriette Steppuhn

aus Berlin

Datum der Promotion: 09.12.2016



## Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt (Deutsch) .....	1
2	Abstract (English) .....	2
3	Einführung.....	3
3.1	Komorbidität des Asthma bronchiale bei Erwachsenen ( <i>Publikation I-II</i> ).....	4
3.2	Indikatorgestützte Darlegung der Versorgungsqualität ( <i>Publikation III</i> ) .....	5
4	Zielstellung.....	6
5	Methodik .....	7
5.1	Studien- und Stichprobendesign, Studienpopulation, Response.....	7
5.2	Datenerhebung und Studienvariablen .....	7
5.2.1	<i>Studienvariablen für die Analysen zu Asthma-Komorbidität und ungeplanter asthmabedingter Inanspruchnahme bei Erwachsenen (Publikation I-II)</i> .....	8
5.2.2	<i>Studienvariablen für die Analysen zur Qualität der Versorgung von Erwachsenen mit Asthma (Publikation III)</i> .....	9
5.3	Statistische Analysen .....	10
6	Ergebnisse .....	11
6.1	Asthma-Komorbidität und ungeplante Inanspruchnahme ( <i>Publikation I-II</i> ).....	11
6.2	Qualität der Versorgung von Erwachsenen mit Asthma ( <i>Publikation III</i> ) .....	13
7	Diskussion .....	14
7.1	Hauptergebnisse .....	14
7.2	Interpretation der Hauptergebnisse im Kontext der Studienlage .....	14
7.3	Stärken und Limitationen.....	17
7.4	Schlussfolgerungen .....	18
8	Literaturverzeichnis.....	18
	Eidesstattliche Versicherung .....	21
	<u>Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen</u> .....	22
	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....	24
	Publikation I: .....	25
	Publikation II:.....	36
	Publikation III: .....	48
	Lebenslauf .....	64
	komplette Publikationsliste .....	65
	Danksagung.....	67

# Zusammenfassung

## 1 Abstrakt (Deutsch)

**Einleitung:** Die Qualität der Versorgung von Asthmapatienten ist für die Vermeidung unerwünschter asthma-spezifischer Outcomes von hoher Bedeutung. Im Rahmen eines kontinuierlichen Asthmanagements sollen Begleiterkrankungen angemessen berücksichtigt sowie Akutverschlechterungen und daraus resultierende ungeplante Inanspruchnahme medizinischer Versorgung vermieden werden. Ziel der Dissertation war, die Prävalenz häufiger Komorbiditäten bei Erwachsenen mit Asthma in Deutschland und deren Assoziation mit ungeplanter asthmabedingter Inanspruchnahme zu untersuchen. Weiterhin wurden Prozessindikatoren der Asthma-Versorgung erstmals bundesweit abgebildet und deren Variation im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen, u.a. Teilnahme an einem strukturierten Behandlungsprogramm (DMP), untersucht.

**Methodik:** Grundlage der Analysen waren die bundesweit repräsentativen Gesundheitssurveys GEDA (2009 und 2010) und DEGS1 (2008-2011) mit Informationen zu ärztlichen Diagnosen chronischer Erkrankungen, soziodemographischen Merkmalen und weiteren gesundheitsrelevanten Einflussfaktoren. Nach Zusammenführung der Datensätze von GEDA 2009 (N=21.262) und 2010 (N=22.050) konnte für Teilnehmer ( $\geq 18$  Jahre) mit und ohne Asthma (letzte 12 Monate) die Prävalenz weiterer chronischer Krankheiten mit hoher Relevanz für die Inanspruchnahme medizinischer Versorgung untersucht werden. In GEDA 2010 lagen für Personen mit Asthma (n=1.136) zusätzlich Informationen zur allergischen Rhinitis (AR) und Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD) sowie zu gastroösophagealen Refluxbeschwerden (GERS) und ärztlicher Inanspruchnahme aufgrund von Asthma vor. Prozessindikatoren der Asthma-Versorgung wurden für Personen (18-79 Jahre) auf Datenbasis von GEDA 2010 (n=1.096) und DEGS1 (n=333) ausgewertet. Multivariable logistische Regressions-Analysen erfolgten unter Berücksichtigung surveyspezifischer Gewichtungsfaktoren mittels SPSS Complex Samples 20.

**Ergebnisse:** 49,6% der Personen mit Asthma hatten GERS, 42,3% eine AR und 14,0% Charakteristika einer AERD. Asthma bedingte Krankenhauskontakte bestanden häufiger bei Asthmapatienten mit im Vergleich zu Asthmapatienten ohne Charakteristika einer AERD: adjustiertes Odds Ratio (aOR)=4,5; 95%-Konfidenzintervall=2,5-8,2. Insgesamt hatten 61,1% der Erwachsenen neben Asthma mindestens eine weitere chronische Erkrankung mit hoher Versorgungsrelevanz. Steigende Komorbiditäts-Level führten häufiger zu ungeplanter Inanspruchnahme und dabei vor allem zu asthma bedingten Krankenhauskontakten: aOR=3,4 (1,4-8,3) bei Personen mit  $\geq 3$  vs. 0 Komorbiditäten. Einem hohen Anteil von Asthmapatienten mit ungeplanter asthma be-

dingter Inanspruchnahme (46,4%) stand ein Anteil von 38,4% mit aktueller Anwendung von inhalativen Glukokortikosteroiden bzw. von 27,3% mit aktuellem Selbstmanagementplan gegenüber. Für Asthmapatienten mit Asthma-DMP-Teilnahme (16,2%) ergaben sich im Vergleich zu Asthmapatienten ohne DMP-Teilnahme höhere Erreichungsquoten (bspw. aOR=3,4; 2,2-5,5 für Selbstmanagementplan). Vergleichbare Ergebnisse bestanden nach Ausschluss von Asthmapatienten, die keine geplante Asthma-Kontrolluntersuchung erhalten hatten (aOR=3,1; 1,9-5,0).

**Schlussfolgerung:** Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die Public Health-Relevanz von chronischer Komorbidität bei Asthma und weisen auf den hohen Anteil der Patienten mit komplexem Versorgungsbedarf hin. Insbesondere für die Mehrheit der Asthmapatienten ohne DMP-Teilnahme in Deutschland bestehen mögliche Versorgungs-Defizite, auch wenn sie eine geplante Asthma-Kontrolluntersuchung erhalten.

## 2 Abstract (English)

**Background:** The quality of care provided to patients with asthma is crucial for avoiding adverse asthma outcomes. Continuous asthma management should appropriately account for concomitant diseases and minimize episodes of acute worsening and related unscheduled health care utilization (HCU). This thesis aimed to examine the prevalence of common comorbidities among adults with asthma and investigate their association with unscheduled asthma-related HCU in Germany. Unprecedentedly, process indicators of asthma care were assessed at the national level with respect to relevant determinants such as disease management program (DMP) enrollment.

**Methods:** Data analyses were based on the nationally representative health surveys GEDA (2009 and 2010) and DEGS1 (2008/2011) including data on physician-diagnoses of chronic diseases, sociodemographics, and other health-relevant determinants. Among participants ( $\geq 18$  years) with and without asthma in the past 12 months, the pooled dataset of GEDA 2009 (N=21,262) and 2010 (N=22,050) allowed for examining the prevalence of other chronic conditions with high relevance to HCU. For GEDA 2010 participants with asthma (n=1,136), additional information on allergic rhinitis (AR), aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD), gastroesophageal reflux symptoms (GERS), and HCU were available. Process indicators of asthma care were examined in 18-79-year old participants of GEDA 2010 (n=1,096) and DEGS1 (n=333). Multivariable logistic regression analyses were performed using survey-specific weights in SPSS Complex Samples 20.

**Results:** 49.6% of individuals with asthma had GERS, 42.3% had AR, 14.0% had characteristics of AERD. Asthma-related hospital contacts were more common among asthma patients with

than without AERD characteristics: adjusted Odds Ratio (aOR)=4.5; 95%-confidence interval=2.5-8.2. Besides asthma, 61.1% of patients had at least one other chronic condition with high relevance to HCU. Increasing comorbidity levels more often resulted in unscheduled care and particularly in asthma-related hospital contacts: aOR=3.4 (1.4-8.3) for subjects with  $\geq 3$  vs. 0 comorbidities. A high proportion of unscheduled asthma-related HCU (46.4%) among asthma patients contrasts 38.4% with current inhaled corticosteroids utilization or 27.3% with self-management plans. For asthma patients with DMP enrollment (16.2%) compared to those without, higher achievement rates were observed (e.g., aOR=3.4; 2.2-5.5 for self-management plan). Similar results were obtained after excluding participants without a prior asthma-related scheduled check-up visit (aOR=3.1; 1.9-5.0).

**Conclusions:** Present findings underline the Public Health relevance of chronic comorbidity in asthma and point to the magnitude of asthma patients facing complex health care needs. In Germany, deficiencies in asthma care may particularly affect the majority of asthma patients without DMP enrollment even if receiving a scheduled asthma review.

### 3 Einführung

Asthma bronchiale wird als heterogene Erkrankung charakterisiert, die in jedem Lebensalter auftreten kann und durch eine chronische Entzündung der Atemwege, bronchiale Hyperreagibilität und variable Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist [1, 2]. Mit einer geschätzten 12-Monatsprävalenz von bundesweit 5-6% Betroffenen zählt Asthma zu den häufigen chronischen Erkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland [3]. Nach einem deutlichen Rückgang der Asthma-Mortalität während der letzten Jahre wird die hohe sozioökonomische Bedeutung der Erkrankung vor allem durch eine Verminderung der Lebensqualität, Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit und Aktivität im Alltag sowie durch den resultierenden medizinischen Versorgungsbedarf bestimmt [1-4]. In Abhängigkeit von der Krankheitskontrolle wird dabei in der Global Burden of Disease Study 2010 ein unkontrolliertes Asthma bspw. als stärker einschränkend eingeschätzt als mittelgradige Angina pectoris [5]. Die Kontrolle aktueller Beschwerden sowie zukünftiger Exazerbationen und Folgeschäden ist zentrales Ziel des Asthmanagements [1, 2]. Die Therapie dient der Steigerung der Lebenserwartung, Optimierung der gesundheits- und asthmabezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Minimierung dauerhafter Lungenfunktionseinschränkungen und unerwünschter Therapiewirkungen [1, 2].

In Deutschland stehen mit der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma seit dem Jahr 2005 u.a. evidenzbasierte und konsenterte Therapieempfehlungen zur Verfügung [1]. Ziel ist es, eine

optimale Versorgungskoordination und ein kontinuierliches Langzeitmanagement dieser chronisch kranken Patienten zu fördern, im Rahmen dessen Begleiterkrankungen angemessen berücksichtigt sowie Akut-Verschlechterungen und daraus resultierende Komplikationen vermieden werden [1, 6, 7]. Notfallmäßige Krankenhauskontakte aufgrund von Asthma gelten dabei als ambulant-sensitive, d.h. durch angemessene ambulante Versorgung potentiell „verringerbare Krankenhauseinweisungen“ [6]. Die Qualität der Versorgung chronisch kranker Asthmapatienten unter Berücksichtigung bestehender Begleiterkrankungen ist somit von hoher individueller und sozioökonomischer Bedeutung [6].

### **3.1 Komorbidität des Asthma bronchiale bei Erwachsenen (Publikation I-II)**

Komorbiditäten können den Krankheitsverlauf und das Management einer chronischen Erkrankung wie Asthma bronchiale maßgeblich beeinflussen [8]. Von besonderer Versorgungsrelevanz ist die Betrachtung spezifischer Begleiterkrankungen als konkordant oder diskordant in Abhängigkeit von bestehenden Überlappungen bezüglich der Therapie oder des zugrunde liegenden Pathomechanismus [8]. Rank et al. zeigte hierbei auch die Bedeutung einer Unterscheidung von Begleiterkrankungen bei Asthmapatienten im Hinblick auf Konkordanz (bspw. allergische Rhinitis) oder Diskordanz (bspw. Arthrose) auf, die im Ko-Management mit Asthma bestehen [8].

In der NVL Asthma wird vor allem die Relevanz von Erkrankungen der oberen Atemwege im Hinblick auf Krankheitsentstehung und -verlauf des Asthma bronchiale aufgezeigt [1]. Darunter stellt die allergische Rhinitis (AR) einen Risikofaktor des inzidenten Asthmas dar [9]. Möglicherweise interagieren beide Erkrankungen vor allem auf Basis systemisch inflammatorischer Prozesse sowie neuronaler Reflexe [9, 10]. Außerdem kann durch funktionelle Beeinträchtigung der nasalen Klimatisierungs- und Filterfunktion sowie durch postnasale Sekretion mit okkulten Aspiration eine bestehende Asthmaerkrankung beeinflusst werden [9, 10].

Intoleranz gegenüber ASS und anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR, NSAID) bei Asthma kennzeichnet eine klinische Entität, die als „Aspirin-exacerbated Respiratory Disease (AERD)“ bezeichnet und durch eine chronische Rhinosinusitis sowie Polyposis der Nase charakterisiert ist [2, 11]. Aufgrund einer möglichen Störung im Arachidonsäuremetabolismus mit vermehrter Bildung bronchokonstriktorisch wirkender Leukotriene kann es dabei nach Einnahme von NSAR zum Auftreten akuter Atembeschwerden kommen [11]. Darüber hinaus wird beschrieben, dass bei betroffenen Patienten ein höheres Risiko schwerer Exazerbationen und Langzeitkomplikationen des Asthmas besteht [2, 11].

Weiterhin wird in der NVL Asthma die Relevanz der Berücksichtigung eines bestehenden gastroösophagealen Reflux als möglicher aggravierender bzw. Risikofaktor von Asthma-

Exazerbationen aufgezeigt [1]. Eine gastroösophageale Refluxerkrankung (GERD) tritt dabei überzufällig häufig gemeinsam mit Asthma auf [2, 9]. Als mögliche Ursache der beobachteten Assoziation wird u.a. diskutiert, dass Mikroaspiration von Mageninhalten zu einer Steigerung der Atemwegsinfektion und -hyperreaktivität beitragen und es durch Mediation neuronaler Reflexe zu einer verstärkten Bronchokonstriktion kommen kann [9, 10].

Trotz der hohen Versorgungsrelevanz gibt es kaum bevölkerungsbezogene Studien, die die Verbreitung von AR, GERD und AERD bei Erwachsenen mit Asthma gemeinsam betrachtet und deren Einfluss auf Akut-Verschlechterung und daraus resultierende notfallmäßige Krankenhauskontakte aufgrund von Asthma untersucht haben. Die verfügbaren Studien erbrachten stark variierende Prävalenzschätzungen und teils inkonsistente Ergebnisse bezüglich der beobachteten Auswirkungen auf asthmbedingte Krankenhauskontakte [2, 9-12].

Inwieweit neben asthma-spezifischen Begleiterkrankungen bzw. -erscheinungen auch andere chronische Erkrankungen, für die eine mögliche Diskordanz im Ko-Management bestehen, in Kombination mit Asthma auftreten und zu akuten Verschlechterungen bzw. notfallmäßiger Inanspruchnahme beitragen können, ist bisher unzureichend erforscht. Auch im höheren Lebensalter ist Asthma ein wichtiges Gesundheitsproblem [1]. In der NVL Asthma wird darauf hingewiesen, dass die Erkrankung bei älteren Menschen oft unterdiagnostiziert und eine häufige Ursache respiratorischer Beschwerden darstellt, die nicht behandelt wird [1]. Im höheren Alter können multiple chronische Erkrankungen häufiger in Kombination mit Asthma auftreten und dabei möglicherweise auch asthmaspezifische Outcomes der betroffenen Patienten beeinflussen [2, 9].

Die wenigen verfügbaren Studien weisen darauf hin, dass von einem überzufällig häufigeren Auftreten von Asthma in Kombination mit chronischen Erkrankungen auszugehen ist, die aufgrund ihrer hohen Prävalenz und Versorgungsrelevanz als „high prevalence/high impact chronic conditions“ (HP/HICC) betrachtet werden [9]. Diese Ergebnisse basieren hauptsächlich auf Routinedatenanalysen, die keine Berücksichtigung wichtiger Störfaktoren wie Sozialstatus und gesundheitsbezogene Lebensstilfaktoren erlauben [9, 10]. Darüber hinaus gibt es keine Studie, in der die Auswirkung multipler chronischer Komorbidität auf asthmbedingte ungeplante ambulante und stationäre Inanspruchnahme untersucht wurde.

### **3.2 Indikatorgestützte Darlegung der Versorgungsqualität (Publikation III)**

In einem aktuellen Sondergutachten des Sachverständigenrats (SVR) zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen wird die Bedeutung zuverlässiger und transparenter Informationen als Grundlage für die Qualitätsmessung und kontinuierliche Verbesserung der Versor-

gungsqualität dargelegt [6]. Dabei sind auf nationaler wie internationaler Ebene Qualitätsindikatoren zur systematischen Abbildung des Versorgungsgeschehens etabliert [1, 2, 6, 13]. Hierbei kommt Prozessindikatoren, deren Schwerpunkt häufig die Leitlinienimplementierung darstellt, u.a. aufgrund ihrer Zuverlässigkeit und Relevanz ein hoher Stellenwert zu [1, 2, 6]. In Deutschland wurde mit der NVL Asthma Ende des Jahres 2009 ein vorläufiges Set evidenzbasierter Prozessindikatoren vorgeschlagen [1]. Eine indikatorgestützte Qualitätsmessung der Versorgung von Asthmapatienten erfolgt bundesweit jedoch nur im Rahmen der Disease Management Programme (DMPs), die sich durch eine strukturierte und an evidenzbasierten Leitlinien orientierte Behandlung auszeichnen [6, 13]. Auf Basis einer standardisierten Dokumentation werden dabei u.a. Qualitätszieleindikatoren erfasst, die die Datengrundlage für die Evaluation des Programms liefern [6, 13].

Nach dem Start der ersten Asthma-DMP-Programme im Jahre 2006 wurden im Rahmen der bundesweiten Evaluation höhere Raten leitlinienkonformer Versorgung von Asthmapatienten in DMP-Patientenkohorten berichtet [13]. Nur eine kontrollierte Studie hat seither DMP-Effekte im Rahmen einer retrospektiven propensity-score-gemachten Kohortenstudie auf der Basis von Routinedaten einer großen Krankenkasse bei 317 Paaren aus DMP-Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern untersucht [7]. Dabei ergaben sich Hinweise auf eine leitlinienkonformere Arzneimitteltherapie. Nicht-medikamentöse Aspekte des Asthma-Managements wurden dabei jedoch nicht untersucht. Darüber hinaus erfolgt außerhalb strukturierter Behandlungsprogramme in der ambulanten Versorgung bundesweit vor allem keine systematische Erfassung von Informationen zu Maßnahmen der Prävention, der Patientenschulung und des Langzeitmonitorings [1, 6, 7].

#### **4 Zielstellung**

Vor diesem Hintergrund bestand das zentrale Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit darin, auf Basis epidemiologischer Primärdaten die Prävalenz häufiger Begleiterkrankungen bzw. -erscheinungen bei Erwachsenen mit Asthma bronchiale in Deutschland und deren Assoziation mit ungeplanten asthmabedingten Krankenhaus- bzw. ambulanten Arztkontakten unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren zu untersuchen. Weiterhin wurden evidenzbasierte Prozessindikatoren der Asthmaversorgung erstmals bundesweit abgebildet und deren Variation im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen, u.a. Teilnahme an einem Asthma-DMP-Programm, untersucht.

## **5 Methodik**

### **5.1 Studien- und Stichprobendesign, Studienpopulation, Response**

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten der periodisch wiederkehrenden und bundesweit repräsentativen Gesundheitssurveys „Gesundheit in Deutschland Aktuell“ (GEDA 2009 und GEDA 2010) sowie „Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011“ (DEGS1) berücksichtigt. Die Erhebungswellen 2009 und 2010 der GEDA-Studie wurden als telefonische Querschnittsstudien, die erste Welle der DEGS1-Studie (2008-2011) als Befragungs- und Untersuchungssurvey vom Robert Koch-Institut durchgeführt [14, 15].

Zielpopulation der GEDA-Studie umfasste die in Deutschland lebende, deutschsprachige Wohnbevölkerung ab 18 Jahren, die über Festnetzanschlüsse erreichbar war [14]. Das Stichprobendesign basierte auf einem zweistufigen Auswahlverfahren [14]. Grundlage hierfür war ein nach Gabler-Häder-Verfahren ermitteltes Telefonnummernsample, auf Basis dessen die bundesweit repräsentative Zufallsauswahl von Privathaushalten mit Festnetzanschluss erfolgte [14]. Für die Auswahl von Studienteilnehmenden auf Personenebene wurde in einer zweiten Auswahlstufe unter allen Mitgliedern der kontaktierten Haushalte die Person ab dem Alter von 18 Jahren ermittelt, die zuletzt Geburtstag hatte („Last-Birthday-Methode“) [14]. In GEDA 2009 erfolgten zwischen Juli 2008 und Juni 2009 21.262 Interviews bzw. wurden in GEDA 2010 zwischen September 2009 und Juli 2010 22.050 Interviews durchgeführt [14]. Nach Standards der American Association for Public Opinion Research wurden dabei Kooperationsraten auf Responder-Ebene von 51,2% (GEDA 2009) bzw. 55,8% (GEDA 2010) erreicht [14].

Die Zielpopulation der ersten DEGS Welle (2008-2011) umfasste die in Deutschland lebende Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren, die mit Hauptwohnsitz in Einwohnermelderegistern gemeldet war [15]. Das Mischdesign der Studie basierte auf einer Einwohnermeldeamtsstichprobe, die auf der Grundlage eines zweistufigen Klumpen-Stichprobendesign ausgewählt wurde, sowie einer Panel-Komponente wiederkontakterter Teilnehmender des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (BGS98) [15]. In der DEGS-Studienpopulation 18-79 Jahre wurden 7.897 Personen eingeschlossen, darunter 4.192 Erst- und 3.795 Wiederteilnehmende (Response 42% und 64%), von denen 7.091 Personen zwischen 2008-2011 eines der 180 Untersuchungszentren besuchte und das Arzneimittelinterview absolvierte [15, 16].

### **5.2 Datenerhebung und Studienvariablen**

Im Rahmen der GEDA- und der DEGS-Studie wurden u.a. Daten zu ärztlichen Diagnosen chronischer Erkrankungen, soziodemographischen und anthropometrischen Merkmalen, gesundheits-

relevanten Lebensstilfaktoren sowie zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen erfasst [14, 15]. Dabei erfolgte die Erhebung der GEDA-Daten auf der Basis von computer-assistierte Telephoninterviews (CATI) [14]. In DEGS1 wurden neben computer-assistierte ärztlichen Interviews (CAPI) zusätzlich Fragebögen eingesetzt, standardisierte Untersuchungen und Tests durchgeführt und es wurde eine automatisierte Erfassung des aktuellen Arzneimittelgebrauchs vorgenommen [15, 16].

### *5.2.1 Studienvariablen für die Analysen zu Asthma-Komorbidität und ungeplanter asthmabedingter Inanspruchnahme bei Erwachsenen (Publikation I-II)*

In GEDA 2009 und 2010 erfolgte die Erhebung von ärztlichen Diagnosen chronischer Erkrankungen, die aufgrund ihrer Prävalenz und Versorgungsrelevanz als high prevalence/high impact chronic conditions (HP/HICC) definiert wurden [9]. Für Erkrankungen, deren Folgeschäden als irreversibel anzusehen sind - Schlaganfall, Koronare Herzkrankheit (Myokardinfarkt oder andere KHK), und Krebserkrankungen – wurde folgende Falldefinition genutzt: Bejahung der Frage, ob ein Arzt jemals die jeweilige Erkrankung festgestellt hat. Für die anderen Erkrankungen - Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, chronische Herzinsuffizienz, Arthrose und Depression wurden folgende Krankheitsdefinition genutzt: neben der Lebenszeitdiagnose (s.o.) zusätzlich die Bejahung der Frage, ob die Erkrankung auch in den letzten 12 Monaten bestand. Bezüglich der Definition des Bluthochdrucks wurde die Bejahung der zusätzlichen Frage, ob Medikamente wegen Bluthochdruck in den letzten 12 Monaten eingenommen wurden, mit herangezogen. Auf Basis dieser Krankheitsdefinitionen erfolgte die Berechnung eines adaptierten additiven Komorbiditätsindex von (0, 1, 2,  $\geq 3$ ) versorgungsrelevanten Erkrankungen (HP/HICC) [9].

Für Personen mit Asthma bronchiale in den letzten 12 Monaten waren in GEDA 2010 zusätzlich Informationen zum Alter bei Erstmanifestation des Asthmas und zu weiteren asthma-assoziierten Begleiterkrankungen bzw. -erscheinungen verfügbar: GERD Symptome (Sodbrennen und/oder saures Aufstoßen) und allergische Rhinitis (allergische Rhinitis z. Bsp. Heuschnupfen) in den letzten 12 Monaten sowie AERD-Charakteristika (Atembeschwerden bis zu 3 Stunden nach Einnahme von Analgetika [11]) bzw. Nasenpolypen in der Vorgeschichte. Informationen zur asthmaspezifischen Inanspruchnahme in den letzten 12 Monaten wurden für die Operationalisierung der abhängigen Variablen wie folgt zusammengeführt:  $\geq 1$  asthmabedingter Krankenhauskontakt (Hospitalisationen und/oder Rettungsstellenbesuche) sowie  $\geq 1$  ungeplanter ambulanter asthmabedingter Arztkontakt (zur notfallmäßigen Behandlung bei akuter Verschlechterung des Asthma oder Auftreten eines Asthmaanfalls).

Weitere unabhängige Variablen wurden wie folgt operationalisiert: aktuelles Alter bei Erhebung wurde kategorisiert (18-29, 30-44, 45-64,  $\geq 65$  Jahre). Der Body Mass Index (BMI) wurde auf Basis von Selbstangaben zu Körpergröße und -gewicht berechnet und wie folgt gruppiert:  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 25- $<30$  kg/m<sup>2</sup> und  $<25$  kg/m<sup>2</sup> [14]. Studienteilnehmende wurden hinsichtlich ihres Raucherstatus eingeteilt in aktuelle Raucher (tägliches oder gelegentliches Rauchen), Ex- und Nieraucher. Die Kategorisierung des Bildungsniveaus als niedrig, mittel oder hoch basierte auf der internationalen Klassifikation von Bildung/Ausbildung (International Standard Classification of Education, ISCED), die auf Grundlage einer kombinierten Betrachtung des höchsten Schul- und berufsbildenden Abschlusses ermittelt wurde [14]. Darüber hinaus wurden die Jahre der Asthmadauer basierend auf Daten zum aktuellen Alter und dem Alter bei Erstmanifestation des Asthmas berechnet.

### *5.2.2 Studienvariablen für die Analysen zur Qualität der Versorgung von Erwachsenen mit Asthma (Publikation III)*

Information zur medikamentösen Dauertherapie des Asthma bronchiale in den letzten 12 Monaten wurden in GEDA 2010 und in DEGS1 analog erhoben. In DEGS1 erfolgte darüber hinaus die Erfassung der aktuellen Medikation im computergestützten persönlichen Interview, die alle verschreibungs- und nicht verschreibungspflichtigen Präparate umfasste, die in den letzten 7 Tagen angewendet wurden [15, 16]. Studienteilnehmende wurden zuvor im Einladungsschreiben gebeten, alle Originalpackungen der Arzneimittel mitzubringen, damit die Pharmazentralnummern der jeweiligen Einzelpräparate eingescannt und die anschließende automatisierte Klassifikation auf Basis der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Kode Klassifikation der WHO erfolgen konnte [15, 16]. Für die Operationalisierung der Variable zum Indikator inhalative Glukokortikosteroid (ICS)-Therapie wurden sämtliche Subgruppen-Codes von ICS als Monopräparate oder als fixe Kombination mit inhalativen langwirkenden Beta-2-Sympathomimetika (LABA) zusammengefasst.

Daten zu nicht-medikamentösen Versorgungsaspekten sowie zur geplanten Inanspruchnahme ( $\geq 1$  geplante Asthma-Kontrolluntersuchung durch Facharzt und/oder Hausarzt) und zur Teilnahme an Asthma-DMP-Programmen in den letzten 12 Monaten standen nur in GEDA 2010 zur Verfügung. Dabei wurden Informationen zu evidenzbasierten und konsentierten Prozessindikatoren der Asthmaversorgung [1, 13, 17, 18] wie folgt in GEDA 2010 erhoben: Studienteilnehmende mit Asthma wurden gefragt, ob sie einen ärztlichen Therapie- oder Notfallplan für ihr Asthma besitzen sowie ob sie für den Zeitraum der letzten 12 Monate eine Messung der Lungenfunktion, eine Überprüfung der Inhalationstechnik (bei Personen mit inhalativer Asthmatherapie in den

letzten 12 Monaten), eine Erfassung des Raucherstatus sowie eine ärztliche Empfehlung zum Tabakverzicht (bei Rauchern) erhalten haben.

In DEGS1 sowie in GEDA 2010 standen Informationen zu unabhängigen Variablen wie folgt zur Verfügung [14, 15]. Der BMI-Status wurde anhand anthropometrischer Daten berechnet, die in GEDA 2010 auf Selbstangaben und in DEGS1 auf objektiven Messungen beruhten, und wie folgt dichotomisiert wurden:  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  vs.  $< 30 \text{ kg/m}^2$  [14, 15]. Das Bildungsniveau wurde auf Basis der drei-stufigen ISCED-Skala definiert (siehe oben) und der Raucherstatus nach aktuellen Rauchern (selbstberichtetes tägliches oder gelegentliches Rauchen) und Nicht-Rauchern (Ex- und Nieraucher) eingeteilt. Die Größe des Wohnortes wurde dichotomisiert ( $\geq 100.000$  vs.  $< 100.000$  Einwohner). In DEGS1 und GEDA 2010 konnten Informationen zu Arztdiagnosen der versorgungsrelevanten Erkrankungen Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-erkrankungen (Herzinsuffizienz, KHK, Schlaganfall) und Depression sowie zur bestehenden Anbindung an einen Hausarzt (Ja vs. Nein) herangezogen werden.

### **5.3 Statistische Analysen**

Alle Analysen wurden unter Verwendung surveyspezifischer Gewichte durchgeführt, um das Zufalls-Stichprobendesign zu berücksichtigen und für Abweichungen der Stichprobe von der Gesamtbevölkerung zu korrigieren [14-16]. Designgewichte adjustierten dabei für unterschiedliche Auswahlwahrscheinlichkeiten in der Stichprobenziehung. Anpassungsgewichte berücksichtigten weiterhin selektive Teilnahme innerhalb der Straten für Alter, Geschlecht, Region und Bildungsstatus im Vergleich zur Bevölkerungsstatistik des Jahres 2007 für GEDA 2009 und des Jahres 2008 für GEDA 2010 sowie im Vergleich zur Bevölkerungsstatistik des Jahres 2010 für DEGS1 mit zusätzlicher Adjustierung für Gemeindegröße und Wiederteilnahmewahrscheinlichkeit [14-16]. Um gewichtete Analysen mit korrekter Varianzschätzung durchzuführen, wurden die Daten unter Verwendung von SPSS Complex Samples 20 analysiert [16].

In der deskriptiven Analyse wurden für kategoriale Variablen neben gewichteten Prozentwerten und 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) auch ungewichtete Fallzahlen ausgewiesen. Da Personen mit fehlenden Werten von den Analysen ausgeschlossen wurden, kann die jeweilige absolute Fallzahl der einzelnen Variablen variieren. Mittels des korrigierten Chi-Quadrat-Tests nach Rao-Scott erfolgte der globale Test auf Unabhängigkeit in der Verteilung kategorialer Variablen. Für die Zusammenhangsanalyse wurden Odds Ratios (OR) und 95%-KI mittels uni- und multivariabler logistischer Regressionsmodelle berechnet. Dabei wurden zunächst unadjustierte OR bestimmt und potentielle Störfaktoren in mehreren Stufen sukzessive in die Analyse-Modelle hinzugenommen. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt.

## 6 Ergebnisse

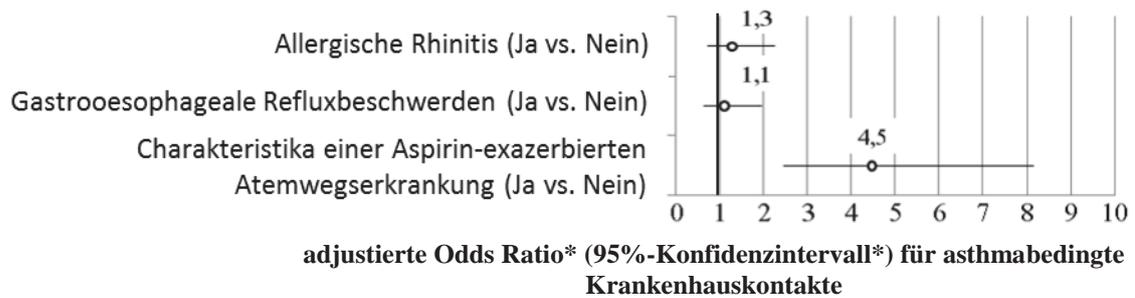
Die Vergleichsanalysen zur Häufigkeit chronischer Erkrankungen mit hoher Versorgungsrelevanz (HP/HICC) bei Personen mit und ohne Asthma umfassten eine Grundgesamtheit von 43.312 Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und mehr (*Publikation II*:  $N_{GEDA2009}=21.262$  und  $N_{GEDA2010}=22.050$ ). Für alle anderen Analysen wurden Personen mit selbstberichtetem ärztlich diagnostiziertem Asthma bronchiale in den letzten 12 Monaten berücksichtigt. Für *Publikation I* und *Publikation II* wurden dabei  $n_{GEDA2010}=1.136$  Teilnehmende von GEDA 2010 im Alter von 18 Jahren und mehr (737 Frauen, 399 Männer) eingeschlossen; in *Publikation III* wurden  $n_{GEDA2010}=1.096$  Teilnehmende von GEDA 2010 im Alter von 18-79 Jahren (708 Frauen, 388 Männer) sowie  $n_{DEGS1}=333$  Teilnehmende von DEGS1 im Alter von 18-79 Jahren (213 Frauen, 120 Männer) mit vollständigen Angaben im Arzneimittelinterview berücksichtigt. Studienteilnehmende mit fehlenden Informationen wurden in den Analysen ausgeschlossen. Somit waren die zugrunde liegenden Fallzahlen in den Analysen teilweise reduziert.

### 6.1 Asthma-Komorbidität und ungeplante Inanspruchnahme (*Publikation I-II*)

Publikationsübergreifend lag der Anteil von Asthmapatienten mit ungeplanter asthmaspezifischer Inanspruchnahme in den letzten 12 Monaten in GEDA 2010 bei 46,4%. Bei insgesamt 9,0% ergab sich mindestens ein asthmabedingter Krankenhauskontakt und bei 45,3% mindestens ein ungeplanter, ambulanter Arztkontakt wegen Asthma. Bezüglich der Verbreitung chronischer Erkrankungen mit besonderer Versorgungsrelevanz ergaben sich auf Basis der Datenanalyse der gepoolten GEDA 2009 und 2010 Surveys folgende Ergebnisse: Die Prävalenz aller untersuchten Erkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Arthrose, Krebserkrankung, Depression) war jeweils bei Personen mit im Vergleich zu Personen ohne Asthma höher ( $p<0.001$ ). In multivariablen Analysen bestanden nach Adjustierung für Alter und andere relevante Einflussfaktoren statistisch signifikante paarweise Assoziationen mit Asthma vor allem für kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression mit mehr als zweifach erhöhten adjustierten Odds Ratio (aOR). In zusätzlicher altersstratifizierter Analyse zeigten sich bei älteren und jüngeren Personen (<55 vs.  $\geq 55$  Jahre) Assoziationen mit vergleichbarer Effektstärke, wohingegen die Prävalenz der jeweiligen Erkrankungen bei älteren Erwachsenen deutlich höher lag.

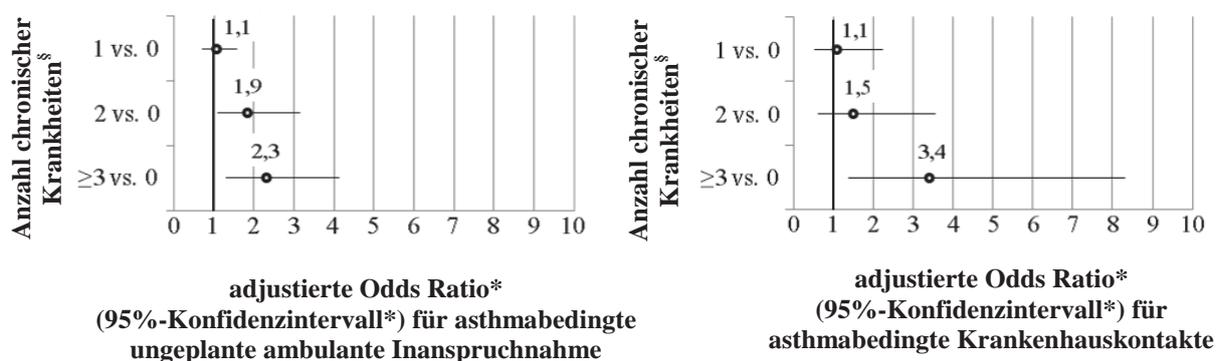
Bezüglich der Verbreitung von asthma-assoziiertes bzw. konkordanter Komorbidität zeigten sich in GEDA 2010 folgende Ergebnisse: 75,7% der Erwachsenen mit Asthma hatte mindestens eine Begleiterscheinungen: 49,6% mit Refluxbeschwerden (GERS) und 42,3% mit allergischer Rhini-

tis (AR) in den letzten 12 Monaten. Bei 14,0% bestand ein Asthma mit Charakteristika einer AERD, bei 5,2% lag zusätzlich eine Kombination mit Nasenpolypen vor. Bei Asthmapatienten mit im Vergleich zu denen ohne Begleiterscheinungen zeigten sich höhere Prävalenzen asthma-bedingter Krankenhauskontakte. Statistisch signifikante Assoziationen mit einem über 4-fach erhöhten aOR ergaben sich jedoch nach Adjustierung für Alter und andere Einflussfaktoren nur bei Asthmapatienten mit AERD- im Vergleich zu denen ohne AERD-Charakteristika (**Abb. 1**).



**Abbildung 1.** Assoziation von asthma-assoziiertem Komorbidität (unabhängige Variable) und asthma-bedingten Krankenhauskontakten in den letzten 12 Monaten (Outcome:  $\geq 1$  vs. 0) bei Erwachsenen mit Asthma. \*Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall adjustiert für Geschlecht, Alter, Bildung, Raucher- und BMI-Status sowie Asthma-Dauer.

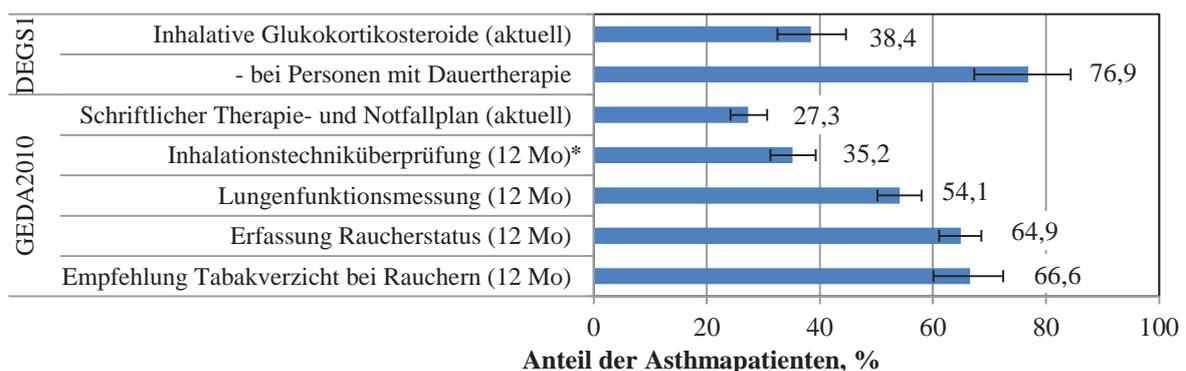
Insgesamt hatten 61,1% der Personen mit Asthma mindestens eine chronische Begleiterkrankung von besonderer Versorgungsrelevanz, 17,8% hatten mindestens drei dieser Erkrankungen. In multivariablen Analysen waren höhere Komorbiditäts-Level positiv mit ungeplanter Inanspruchnahme aufgrund von Asthma assoziiert (**Abb. 2**). Es ergab sich hierbei ein dreifach erhöhtes aOR für asthma-bedingte Krankenhauskontakte sowie ein zweifach erhöhtes aOR für notfallmäßige ambulante Arztkontakte bei Asthmapatienten mit mindestens drei im Vergleich zu denen ohne Komorbiditäten.



**Abbildung 2.** Assoziation von multipler chronischer Komorbidität mit besonderer Versorgungsrelevanz (unabhängige Variable mit der Referenzkategorie: 0 Komorbiditäten) und ungeplanter asthma-bedingter Inanspruchnahme (Outcome:  $\geq 1$  vs. 0) bei Erwachsenen mit Asthma. \*Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall adjustiert für Geschlecht, Alter, Bildung, Raucher- und BMI-Status sowie Asthma-Dauer. §Diabetes mellitus, Bluthochdruck, chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Arthrose, Depression, Krebserkrankung.

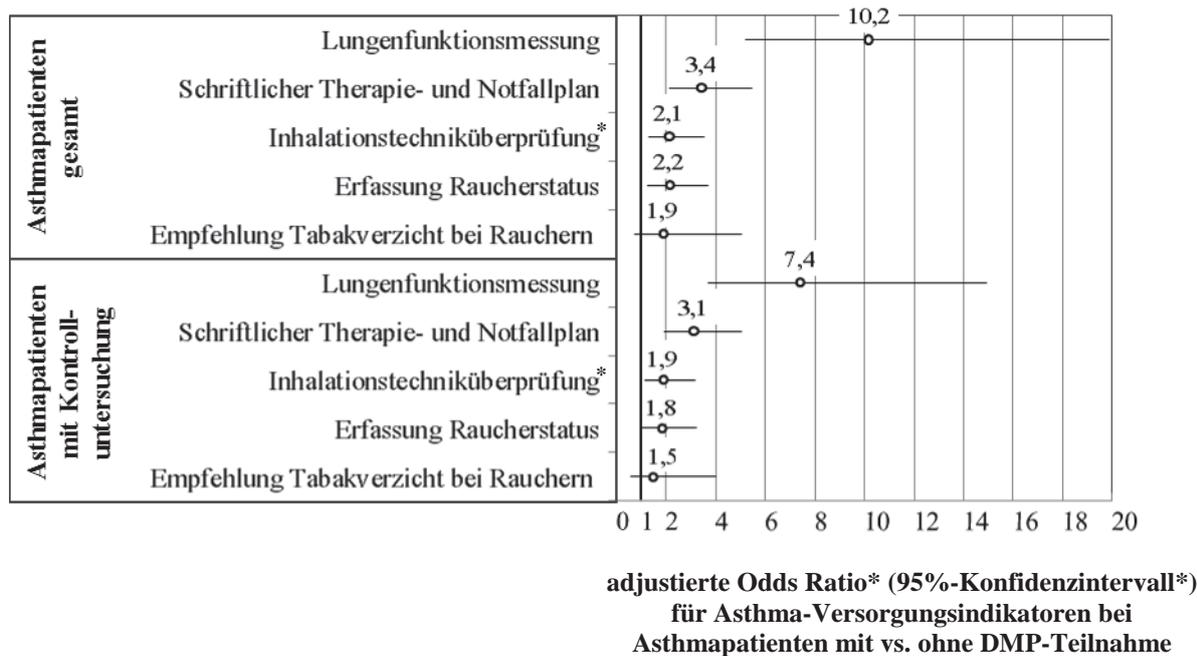
## 6.2 Qualität der Versorgung von Erwachsenen mit Asthma (Publikation III)

Von etwa jedem dritten DEGS1-Teilnehmenden mit Asthma wurden aktuell (letzte 7 Tage) inhalative Glukokortikosteroide (ICS) angewendet (**Abb. 3**). In der Untergruppe der Asthmapatienten, die eine medikamentöse Langzeittherapie der Erkrankung erhielt (50,7%), war der Anteil aktueller ICS-Anwendungen mehr als doppelt so hoch. Insgesamt war die ICS-Anwendung bei jüngeren im Vergleich zu älteren Teilnehmenden geringer (31,6% vs. 50,3%). Im Hinblick auf nicht-medikamentöse Versorgungsleistungen wurden bei GEDA 2010 Teilnehmenden mit Asthma vor allem niedrige Raten für die jährliche Überprüfung der Inhalationstechnik und für die Bereitstellung eines Therapie- und Notfallplans beobachtet (**Abb. 4**), letzteres insbesondere bei denjenigen Asthmapatienten (18,5%), die höchstens einen mittleren Schul- aber keinen beruflichen Abschluss hatten und somit nach ISCED-Klassifikation der unteren Bildungsgruppe zugeordnet wurden.



**Abbildung 3. Indikatoren der Asthmaversorgung bei Erwachsenen mit Asthma in Deutschland.** 95%-KI=95%-Konfidenzintervall. \*Bei Personen mit inhalativer Asthmatherapie in den letzten 12 Monaten.

Weiterhin bestanden Versorgungsunterschiede in Abhängigkeit vom Versorgungskontext. Bezüglich der untersuchten nicht-medikamentösen Managementaspekte ergaben sich für die Untergruppe der Asthma-DMP-Teilnehmenden (16,2% aller Asthmapatienten) deutlich höhere Raten im Vergleich zu Nicht-DMP-Teilnehmenden, wobei die Stärke der Assoziationen jedoch variierte. In multivariablen Analysen zeigten sich dabei zwei- bis dreifach erhöhte aORs für Inhalationstechniküberprüfung sowie Selbstmanagementplan und zehnfach erhöhte aOR für die Lungenfunktionsuntersuchung (Abb. 4) bei Personen mit im Vergleich zu Personen ohne Asthma-DMP-Teilnahme. Vergleichbare Ergebnisse bestanden ebenfalls nach Ausschluss von GEDA-Teilnehmenden, die keine geplante Asthma-Kontrolluntersuchung in den letzten 12 Monaten erhalten hatten (22,4% aller Asthmapatienten).



**Abbildung 4. Assoziationen zwischen Asthma-DMP-Teilnahme (unabhängige Variable: Ja vs. Nein) und Indikatoren der Asthmaversorgung (Outcome: Ja vs. Nein) bei Erwachsenen mit Asthma und bei Personen mit Asthma und mindestens einer geplanten Asthma-Kontrolluntersuchung in den letzten 12 Monaten.** \*Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall adjustiert für Geschlecht, Alter, Bildung, Raucher- und BMI-Status, Komorbiditäten, Gemeindegröße, Hausarzt. \*Bei Personen mit inhalativer Asthmatherapie in den letzten 12 Monaten.

## 7 Diskussion

### 7.1 Hauptergebnisse

In den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass neben asthma-spezifischen Komorbiditäten auch chronische Erkrankungen in hohem Maße bei Erwachsenen mit Asthma auftreten, die u.a. diskordante Begleiterkrankungen im Ko-Management darstellen können. Das Ausmaß multipler chronischer Komorbidität und deren Assoziation mit ungeplanter Inanspruchnahme weist dabei auf den großen Anteil von Asthmapatienten mit komplexem Versorgungsbedarf hin. Insbesondere für die Mehrheit der Erwachsenen mit Asthma ohne DMP-Einschreibung konnten Versorgungs-Defizite beobachtet werden, die vor allem auch Aspekte der Patientenschulung (Managementplan, Inhalationstechnik) betrafen. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich, wenn eine geplante Asthma-Kontrolluntersuchung erfolgt war.

### 7.2 Interpretation der Hauptergebnisse im Kontext der Studienlage

Insgesamt lagen die Prävalenzschätzungen chronischer Komorbiditäten bei Asthma im Bereich der Ergebnisse aus bisherigen Studien, die jedoch für AR, GERS und AERD stark variierende Schätzungen erbrachten [9-11, 19]. Dabei bestanden in der vorliegenden Untersuchung keine

signifikanten Assoziationen zwischen komorbider AR oder GERS und asthmabedingten Krankenhauskontakten. Es wird diskutiert, dass gastroösophagealer Reflux als Asthma-aggravierender Faktor fungieren kann [9, 10]. Jedoch ließ sich in kontrollierten Studien kein relevanter Effekt einer GERD-Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren auf Asthmakontrolle oder -exazerbationen nachweisen [2, 9]. Im Gegensatz dazu wird auf Basis populationsbezogener Studien die Berücksichtigung einer bestehenden AR im Asthmanagement empfohlen, um unerwünschte asthmaspezifische Outcomes bzw. Krankenhauskontakte zu minimieren [1, 2, 9]. Somit könnten die vorliegenden Ergebnisse auf ein adäquates konkordantes Management von Asthmapatienten mit AR hinweisen [8]. Die vorliegenden Ergebnisse stimmten mit bisherigen Untersuchungen selektierter Asthmapatienten bzw. -patienten aus tertiären Versorgungseinrichtungen überein, in denen AERD häufiger mit asthmabedingten Krankenhauskontakten einherging [11, 19].

In der vorliegenden Arbeit waren steigende Level multipler chronischer Komorbidität mit ungeplanter asthmabedingter Inanspruchnahme korreliert. Asthma ist als chronisch entzündliche Erkrankung charakterisiert, bei der es möglicherweise u.a. auf Basis von „Overspill“-Effekten zur systemischen Ausweitung lokaler inflammatorischer Prozesse kommt [10]. Inwieweit Begleiterkrankungen auf Basis systemisch inflammatorischer Prozesse mit Asthma interagieren und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen, ist bisher unzureichend erforscht [10]. Darüber hinaus wird diskutiert, dass auch spezifische Komorbidität durch funktionelle Einschränkungen (u.a. Arthrose), Diskordanz im Management (u.a.  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten bei Herz-Kreislaufkrankungen) oder aufgrund von konkurrierenden Anforderungen durch dominante Begleiterkrankungen (u.a. Depression) krankheits- bzw. asthmaspezifische Outcomes beeinflussen kann [2, 20]. Durch das Bestehen multipler chronischer Begleiterkrankungen kann dabei nicht nur das medikamentöse Regime komplexer und das Risiko für Arzneimittelinteraktionen erhöht werden, sondern auch der Workload nicht-medikamentöser Maßnahmen eine Barriere für Therapieadhärenz und Selbstmanagementfähigkeit darstellen [2, 8, 9].

Im Vergleich zu vorhergehenden bevölkerungsbezogenen Untersuchungen zeigte sich, dass der Anteil von Asthmapatienten insgesamt auf niedrigem Niveau geblieben ist (38,4%), der eine als first-line Behandlung des persistierenden Asthmas empfohlene anti-inflammatorische Therapie anwendete, die aktuell bereits ab Therapiestufe 1 des nicht ausreichend kontrollierten Asthmas empfohlen wird [1, 2, 18, 21]. Auf Basis der vorliegenden DEGS1-Daten können keine Aussagen im Hinblick auf Leitliniengerechtigkeit der Asthmedikation oder Therapieadhärenz getroffen werden. Jedoch stand der niedrige Anteil von ICS-Anwendungen einem hohen Anteil von

Patienten mit schlechter Asthmakontrolle (62,5%) gegenüber, der im Vergleichszeitraum in Deutschland beobachtet wurde [22]. Somit könnte von einem weiterhin relevanten Teil unterversorgter Patienten ohne ICS-Langzeittherapie ausgegangen werden [18, 21]. Diese Annahmen werden auch durch Ergebnisse einer Analyse von Routinedaten der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns gestützt, die ergab, dass der Mehrheit identifizierter Asthmapatienten im Einjahres-Beobachtungszeitraum zwischen 2005 und 2006 nur max. 90 definierte ICS-Tagesdosen (DDD) auf Basis eingelöster Rezepte zur Verfügung standen [23].

Neben der ICS-Anwendung blieben auch die Raten zur Nutzung von Managementplänen sowie zu Lungenfunktionsuntersuchungen auf dem Niveau der Ergebnisse der „Asthma Insight and Reality in Europe (AIRE) study“ (1999) [18]. Die besonders geringe Verbreitung von Managementplänen (27,3%) ist im Einklang mit einer Leitlinienadhärenz-Studie, in der sich 42% der Hausärzte gegen die Aushändigung eines derartigen Plans aussprachen [24]. Als mögliche Ursachen der mangelnden Implementierung wurden dabei u.a. arztseitige Bedenken bezüglich einer eigenverantwortlichen Therapieanpassung durch den Patienten aufgezeigt [24]. Wichtige Grundlage für ein effektives Selbstmanagement stellen Therapie- und Notfallpläne dar, die an die jeweilige Gesundheitskompetenz des Patienten angepasst sind [1, 2]. Im Einklang mit der Literatur ergaben die vorliegenden Ergebnisse jedoch Hinweise auf eine geringere Verbreitung bei Patienten mit niedriger Bildung [25]. Neben arzt- und patientenseitigen Barrieren sind auch strukturelle Ursachen einer mangelnden Implementierung zentraler Leitlinienempfehlungen zu diskutieren [2]. Für die hier beobachteten niedrigen Raten zur Überprüfungen der Inhalationstechnik (35,2%) betrifft das bspw. mögliche Auswirkungen der Aut-idem-Substitution auf die Nachhaltigkeit Device-spezifischer Schulungen [1]. In Abhängigkeit von Rabattverträgen ist dabei ein Austausch ärztlich verordneter Inhalativa gegen Inhalationssysteme mit abweichender Inhalationstechnik durch den Apotheker möglich [1].

Im Gegensatz zur Nutzung von Selbstmanagementplänen ergaben sich in der vorliegenden Arbeit doppelt so hohen Rate für Maßnahmen der Rauchprävention. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit ihrer vergleichsweise guten Akzeptanz bei Allgemeinmedizinern [24]. Ebenso zeigte sich bei Patienten mit Asthma-DMP-Teilnahme in GEDA eine Übereinstimmung mit den hohen Qualitätszielerreichungsquoten, die aus der DMP-Evaluation berichtet werden [13]. Im Vergleich dazu ließen sich bei 83,8% der Erwachsenen mit Asthma, die in keinem DMP eingeschrieben waren, deutlich erniedrigte Raten für die betrachteten Versorgungsmaßnahmen beobachten. Diese Ergebnisse zeigten sich in vergleichbarer Weise, wenn die Analysen auf Patienten beschränkt wurden, die eine Routineuntersuchung ihres Asthmas erhalten hatten.

### 7.3 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Arbeit liefert eine umfassende Bestandsaufnahme zum Komorbiditäts- und Versorgungsgeschehen des Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland auf der Datenbasis bundesweit repräsentativer Gesundheitssurveys. Stichprobengröße und Zufallsstichproben-design sowie die standardisierte Erhebung von Untersuchungs- und Befragungsdaten stellen dabei wichtige Stärken dar. Einschränkend in der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse ist der mögliche Einfluss von Non-Response und -Coverage und damit einhergehendem Selektionsbias zu sehen. Um die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse zu erhöhen, erfolgen alle Analysen unter Berücksichtigung der Design- und Anpassungsgewichtung mittels Complex Samples Prozeduren. Das Querschnittsdesign der Studien erlaubt dabei jedoch keine Aussagen zur Richtung beobachteter Assoziationen oder zu Kausalzusammenhängen.

In der vorliegenden Untersuchung zu Komorbidität und Versorgungsgeschehen des Asthma bronchiale bei Erwachsenen auf Basis epidemiologischer Primärdaten ergeben sich Vorteile im Vergleich zu vorhergehenden Routinedatenanalysen [7, 9, 10, 13, 23]. Die sekundäre Nutzung von Abrechnungsdaten der vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland ist aufgrund der unzureichenden Kodierqualität von dokumentierten Diagnosen für Morbiditätsanalysen kritisch zu sehen [26]. Bei den hier verwendeten Befragungsdaten kann jedoch auch der Einfluss von Diagnose- bzw. Reportingbias und dabei die Möglichkeit differentieller Missklassifikation nicht ausgeschlossen werden. Zur Identifikation von Asthmafällen wurde in der vorliegenden Untersuchung das Instrument der selbstberichteten Arzt diagnose genutzt, das eine hohe Spezifität und einen hohen positiven prädiktiven Wert in einer Untersuchung junger Erwachsener aufwies [27]. Dabei ist jedoch u.a. zu berücksichtigen, dass Asthma im höheren Alter häufig unterdiagnostiziert ist - insbesondere bei kardiorespiratorischer Komorbidität [1, 2].

Weiterhin bietet die valide Datenerhebung zum Arzneimittelgebrauch in DEGS1, die unabhängig von der Inanspruchnahme medizinischer Versorgung erfolgte, eine hohe Aussagefähigkeit im Hinblick auf die tatsächliche, aktuelle ICS-Anwendung [16]. Darüber hinaus besteht außerhalb strukturierter Behandlungsprogramme in der ambulanten Versorgung bundesweit vor allem keine systematische Erfassung von Informationen zu Maßnahmen der Prävention, Patientenschulung und zum Langzeitmonitoring [1, 6, 7]. Patientenbefragungen liefern eine international etablierte Datenbasis für die Abbildung von Versorgungsindikatoren, die dabei unabhängig vom Dokumentationsverhalten des Arztes ist [6, 18]. Die Nutzung epidemiologischer Primärdaten erlaubt zudem die Berücksichtigung wichtiger Einflussfaktoren, was nicht erfasstes Confounding jedoch nicht ausschließt.

## 7.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen die hohe Public Health Relevanz von AERD sowie von chronischer und diskordanter Komorbidität bei Asthma. Vor allem das Ausmaß multipler Begleiterkrankungen und deren Assoziation mit ungeplanter Inanspruchnahme weist dabei auf den hohen Anteil von Asthmapatienten mit komplexem Versorgungsbedarf hin. In Deutschland bestehen vor allem für die Mehrheit der Asthma-Patienten ohne DMP-Einschreibung mögliche Versorgungs-Defizite, auch wenn bereits eine geplante Asthma-Kontrolluntersuchung erfolgte. Es besteht Forschungsbedarf zum Einfluss spezifischer Komorbiditätsmuster auf Asthmakontrolle und -verlauf sowie zur Schaffung einer Evidenzbasis für die Therapie von Patienten mit spezifischen Konstellationen von Mehrfacherkrankungen. Darüber hinaus fehlen Studien bezüglich der strukturellen und prozessbezogenen sowie patienten- und arztseitigen Barrieren einer Implementierung zentraler Leitlinienempfehlungen zur Behandlung von Asthma in Deutschland. Kontinuierlich gewonnene Primärdaten nationaler Gesundheitssurveys können dabei eine wichtige Datenbasis zur Einschätzung des Komorbiditäts- und Versorgungsgeschehen bei Erwachsenen mit Asthma liefern.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma, Langfassung 2. Auflage, Version 5. 2009, zuletzt geändert: August 2013. (Accessed March 5, 2015, at [http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl\\_asthma\\_2.aufl\\_konsultation.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_asthma_2.aufl_konsultation.pdf).)
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update). Global Initiative for Asthma (GINA), 2015. (Accessed February 6, 2016, at <http://ginasthma.org>.)
3. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Lungenstiftung. Asthma bronchiale. In: Welte T, Gilissen A, eds. Weißbuch Lunge 2014. Herne: FRISCHTEXTE Verlag, 2014:23-35.
4. Gerth van Wijk R. Socio-economic costs of asthma. In: Akdis CA, Agache I, eds. Global Atlas of Asthma, 2013:18-20. (Accessed February 6, 2016, at [http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global\\_Atlas\\_of\\_Asthma.pdf](http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf).)
5. Burney P. Death and disability due to asthma, In: In: Akdis CA, Agache I, eds. Global Atlas of Asthma, 2013:14-17. (Accessed February 6, 2016, at [http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global\\_Atlas\\_of\\_Asthma.pdf](http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf).)

6. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung. Sondergutachten. 2012. (Accessed February 6, 2016, at [http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user\\_upload/Gutachten/2012/GA2012\\_Langfassung.pdf](http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2012/GA2012_Langfassung.pdf).)
7. Windt R, Glaeske G. Effects of a german asthma disease management program using sickness fund claims data. *J Asthma* 2010;47(6):674-9.
8. Rank MA, Shah ND. Multiple chronic conditions and asthma: implications for practice and research. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(5):518-24.
9. Boulet LP, Boulay ME. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011;5(3):377-93.
10. Cazzola M, Segreti A, Calzetta L, Rogliani P. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(1):36-41.
11. Ledford DK, Wenzel SE, Lockey RF. Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):653-7.
12. Kanani AS, Broder I, Greene JM, Tarlo SM. Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(3):341-7.
13. infas, Prognos, WIAD. DMP-Sonderauswertung. Indikation Asthma bronchiale. Verlaufsbeurteilung der Kohorten 2006-1 bis 2007-2. 2012. (Accessed March 5, 2015, at [http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dmp\\_eval\\_infas-sonderauswertung\\_asthma.pdf](http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/dmp/evaluation/dmp_eval_infas-sonderauswertung_asthma.pdf).)
14. Lange C, Jentsch F, Allen J, Hoebel J, Kratz AL, von der Lippe E, Muters S, Schmich P, Thelen J, Wetzstein M, Fuchs J, Ziese T. Data Resource Profile: German Health Update (GEDA)-the health interview survey for adults in Germany. *Int J Epidemiol* 2015;44(2):442-50.
15. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A, Holling H, Lange M, Busch MA, Dahm S, Dolle R, Ellert U, Fuchs J, Hapke U, Heidemann C, Knopf H, Laussmann D, Mensink GB, Neuhauser H, Richter A, Sass AC, Rosario AS, Stolzenberg H, Thamm M, Kurth BM. German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Public Health* 2012;12:730.
16. Knopf H, Grams D. [Medication use of adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:868-77.
17. To T, Guttman A, Loughheed MD, Gershon AS, Dell SD, Stanbrook MB, Wang C, McLimont S, Vasilevska-Ristovska J, Crighton EJ, Fisman DN. Evidence-based performance

indicators of primary care for asthma: a modified RAND Appropriateness Method. *Int J Qual Health Care* 2010;22(6):476-85.

18. Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002;96(3):142-9.

19. Bavbek S, Yilmaz I, Celik G, Aydin O, Erkeköl FO, Orman A, Kurt E, Ediger D, Dursun B, Abadoglu O, Ozseker F, Akkaya E, Karakis GP, Canbakan S, Yuksel S, Misirligil Z, Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40(4):225-30.

20. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care* 2006;29(3):725-31.

21. Langen U, Knopf H, Melchert HU. [Drug therapy of asthma. Results of the 1998 German National Health Interview and Examination Survey]. *Bundesgesundheitsbl* 2006;49(9):903-10.

22. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012;21(123):66-74.

23. Hasford J, Uricher J, Tauscher M, Bramlage P, Virchow JC. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication - a population based study of 483,051 patients. *Allergy* 2010;65(3):347-54.

24. Lingner H, Piepenschneider D, Schleef T, Criece CP, Kardos P, Worth H, Hummers-Pradier E. [Asthma guidelines: knowledge of family doctors and trainees in Germany]. *Pneumologie* 2013;67(6):335-9.

25. Ring N, Jepson R, Hoskins G, Wilson C, Pinnock H, Sheikh A, Wyke S. Understanding what helps or hinders asthma action plan use: a systematic review and synthesis of the qualitative literature. *Patient Educ Couns* 2011;85(2):e131-43.

26. IGES. Bewertung der Kodierqualität von vertragsärztlichen Diagnosen. Eine Studie im Auftrag des GKV-Spitzenverbands in Kooperation mit der BARMER GEK. Berlin: IGES, 2012.

27. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Validation of a new questionnaire on asthma, allergic rhinitis, and conjunctivitis in young adults. *Allergy* 2001;56(5):377-84.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Henriette Steppuhn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Versorgungsepidemiologie des Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## **Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen**

Henriette Steppuhn hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Publikation I:**

Steppuhn H, Langen U, Scheidt-Nave C, Keil T. Major Comorbid Conditions in Asthma and Association with Asthma-related Hospitalizations and Emergency Department Admissions in Adults: Results from the German National Health Telephone Interview Survey (GEDA) 2010. BMC Pul Med. 2013; 13(46). (online verfügbar).

Beitrag im Einzelnen: Substantielle Beteiligung an Idee, Konzeption und Design des Forschungsprojekts, weitgehend selbständige Mitarbeit bei GEDA 2010-Datenaufbereitung und Erstellung des Analyseplans, eigenständige Durchführung der statistischen Analysen (unter Supervision), eigenständige Erstellung des ersten Manuskriptentwurfs und kontinuierliche Einarbeitung der Koautorenkommmentare und nach Peer-Review aller Gutachterkommmentare.

### **Publikation II:**

Steppuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Chronic disease comorbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults – results of the national telephone health interview survey ‘German Health Update (GEDA)’ 2009 and 2010. Prim Care Respir J. 2014; 23(1): 22-29.

Beitrag im Einzelnen: Substantielle Beteiligung an Idee, Konzeption und Design des Forschungsprojekts weitgehend selbständige Mitarbeit bei GEDA 2010-Datenaufbereitung und Erstellung des Analyseplans, eigenständige Durchführung der statistischen Analysen (unter Supervision), eigenständige Erstellung des ersten Manuskriptentwurfs und kontinuierliche Einarbeitung der Koautorenkommmentare und nach Peer-Review aller Gutachterkommmentare.

### **Publikation III:**

Steppuhn H, Langen U, Mueters S, Dahm S, Knopf H, Keil T, Scheidt-Nave C. Asthma Management Practices in Adults–Findings From the German Health Update (GEDA) 2010 and the German National Health Interview and Examination Survey (DEGS1) 2008-2011. J Asthma 2015; Oct 29:1-12. (online verfügbar).

Beitrag im Einzelnen: Substantielle Beteiligung an Idee, Konzeption und Design des Forschungsprojekts weitgehend selbständige Mitarbeit bei GEDA 2010-Datenaufbereitung und Erstellung des Analyseplans, relevante Mitarbeit bei der Durchführung der statistischen Analysen, eigenständige Erstellung des ersten Manuskriptentwurfs und kontinuierliche Einarbeitung der Koautorenkommmentare und nach Peer-Review aller Gutachterkommmentare.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---



## **Druckexemplare der ausgewählten Publikationen**

**Publikation I:**

Steppuhn H, Langen U, Scheidt-Nave C, Keil T. Major Comorbid Conditions in Asthma and Association with Asthma-related Hospitalizations and Emergency Department Admissions in Adults: Results from the German National Health Telephone Interview Survey (GEDA) 2010. *BMC Pul Med.* 2013; 13(46). (online verfügbar).

<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-13-46>

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Major comorbid conditions in asthma and association with asthma-related hospitalizations and emergency department admissions in adults: results from the German national health telephone interview survey (GEDA) 2010

Henriette Steppuhn<sup>1,2\*</sup>, Ute Langen<sup>1</sup>, Christa Scheidt-Nave<sup>1</sup> and Thomas Keil<sup>2,3</sup>

## Abstract

**Background:** It remains unclear to what extent asthma in adults is linked to allergic rhinitis (AR), gastroesophageal reflux disease (GERD), and acetylsalicylic acid exacerbated respiratory disease (AERD), and how these comorbidities may affect asthma outcomes in the general population. We therefore aimed to assess the prevalence of these major comorbidities among adults with asthma and examine their impact on asthma exacerbations requiring hospital care.

**Methods:** A total of 22,050 adults 18 years and older were surveyed in the German National Health Telephone Interview Survey (GEDA) 2010 using a highly standardized computer-assisted interview technique. The study population comprised participants with self-reported physician-diagnosed asthma, among which the current (last 12 months) prevalence of AR and GERD-like symptoms (GERS), and life-time prevalence of AERD was estimated. Weighted bivariate analyses and logistic regression models were applied to assess the association of each comorbid condition with the asthma outcome (any self-reported asthma-related hospitalization and/or emergency department (ED) admission in the past year).

**Results:** Out of 1,136 adults with asthma, 49.6% had GERS and 42.3% had AR within the past 12 months; 14.0% met the criteria of AERD, and 75.7% had at least one out of the three conditions. Overall, the prevalence of at least one exacerbation requiring emergency room or hospital admission within the past year was 9.0%. Exacerbation prevalence was higher among participants with comorbidities than among those without (9.8% vs. 8.2% for GERS; 11.2% vs. 7.6% for AR and 22.2% vs. 7.0% for AERD), but only differences in association with AERD were statistically significant. A strong association between asthma exacerbation and AERD persisted in multivariable logistic regression analyses adjusting for sex, age group, level of body mass index, smoking status, educational attainment, and duration of asthma: odds ratio (OR) = 4.5, 95% confidence interval (CI) = 2.5–8.2.

**Conclusions:** Data from this large nation-wide study provide evidence that GERS, AR and AERD are all common comorbidities among adults with asthma. Our data underline the public health and clinical impact of asthma with complicating AERD, contributing considerably to disease-specific hospitalization and/or ED admission in a defined asthma population, and emphasize the importance of its recognition in asthma care.

**Keywords:** Acetylsalicylic acid exacerbated respiratory disease, Adult, Allergic rhinitis, Aspirin-induced asthma, Asthma, Gastroesophageal reflux disease, Gastroesophageal reflux, Hospitalization, National health survey

\* Correspondence: [steppuhn@kihi.de](mailto:steppuhn@kihi.de)

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Health Monitoring, Robert Koch Institute Berlin, Generall-Pape-Strasse 62/66, D-12101 Berlin, Germany

<sup>2</sup>Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Lufelandstrasse 57, D-10117 Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



## Background

Asthma is a common disease among adults [1,2]. It can have a substantial impact on the health-related quality of life and constitutes a high socioeconomic burden on the health care system [2,3]. Allergic rhinitis (AR), gastroesophageal reflux disease (GERD), and acetylsalicylic acid (ASA) intolerance can be assigned to comorbid conditions that are commonly related to asthma [4]. These comorbidities are considered highly relevant for asthma control and exacerbation outcomes [5]. The consideration and specific management of these comorbid conditions is therefore of high importance in asthma care [6].

Allergic rhinitis and asthma commonly coexist [7,8]. Allergic rhinitis is a risk factor for asthma and may even be on the same disease continuum as asthma [7,9,10]. The presence of concomitant AR in adult asthma was associated with worse asthma outcomes resulting in a higher risk of asthma-related emergency hospital care in some studies [7,11,12]. The evaluation and consequent management of AR may improve asthma outcomes according to national and supranational guidelines [6,13,14].

Although an association between gastroesophageal reflux disease (GERD) and asthma has also been reported, the extent and underlying mechanism of this relationship remain unclear [15-17]. There is controversy regarding the effect of GERD on asthma outcomes [5,6,17]. For individuals with asthma and concomitant GERD-like symptoms prior studies only inconsistently suggested that treatment of GERD might reduce exacerbations [17,18].

Intolerance to ASA or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) marks a distinct clinical entity – ASA exacerbated respiratory disease (AERD), or ASA-induced asthma (AIA) [19-21]. On the basis of intractable inflammation of the upper and lower airways, asthma might precede the development of an upper airway disease comprised of chronic hypertrophic eosinophilic sinusitis and nasal polyps or follow it [19,21]. AERD is characterized by a potentially more severe disease course of asthma [20,22] with a higher likelihood of an asthma-related emergency department or hospital admission [22-24]. Its recognition and appropriate management is crucial to effectively reduce morbidity and acute severe outcomes [6,21].

AR, GERD and AERD are common conditions among adults with asthma. To date, however, prevalence estimates of these conditions among adults with asthma vary widely [16,25,26]. Furthermore, population-based information on the impact of each condition on asthma outcome is scarce, especially with regard to exacerbations that considerably increase morbidity and health care needs [27]. Against this background, we aimed to assess population-based data on the prevalence of AR,

GERD and AERD among adults with asthma and examine the association of these comorbidities with asthma exacerbations requiring hospital care in the past 12 months in the framework of a national health interview survey.

## Methods

### Study design and study population

GEDA ("German Health Update") is a periodically repeated national health interview survey of adults (18 years and older) as part of the continuous health monitoring system in Germany [28]. The target population for the 2010 GEDA survey comprised all adults residing in private households with landline telephones who could fluently speak and understand German language. A two-stage sampling procedure was applied. A random digit dialing method was used for sampling at the household level [29]. At the individual level, the 'last-birthday-method' was applied in order to select those adult members of the contacted households who most recently had their birthday prior to the date of the first contact to the respective household [30].

As the participation in the National Health Telephone Interview Surveys is voluntary, at no costs to the survey participants, and because the study has no medical relevance for individual survey participants (no medical research involving human subjects is being conducted) an ethics approval was not compulsory. In terms of data protection and informed consent the study was approved by The Federal Commissioner for Data Protection and Freedom of Information. Verbal informed consent was provided by all participants prior to the interview.

Between September 2009 and July 2010, 22,050 individuals aged 18 years and older were surveyed at one particular point in time. The corresponding cooperation rate at the individual level was 55.8% which represents the cooperation rate at the respondent level [31]. The present analysis is restricted to participants with current physician-diagnosed asthma, defined as an affirmative response to two consecutive questions about whether they had ever been told by a physician that they had asthma and whether it had been present within the past 12 months.

### Data collection

Information on health status, medical history, health-related behaviour, socio-demographic and anthropometric variables was collected based on computer-assisted telephone interviews (CATI). Interviews were performed by interviewers, who were trained and supervised according to guidelines of the Behavioral Risk Factor Surveillance System of the Centers for Disease Control and Prevention, applying a highly standardized protocol [32].

Among participants with current asthma, information on the age of asthma onset, asthma-related health-care utilization (hospitalizations and emergency department admissions) and the history of concomitant conditions (nasal allergy including hay fever, GERD-like symptoms (heartburn or acid regurgitation), intolerance to analgesics, and nasal polyps) was assessed and the asthma outcome was defined as any vs. no exacerbation requiring asthma-related hospitalizations or emergency department (ED) admission in the past year. Although it would be ideal to include information on the application of systemic corticosteroids in the definition of an asthma exacerbation [27], our data permit an approach to define a moderate asthma exacerbation according to the American Thoracic Society and European Respiratory Society [27].

Body mass index (BMI) was calculated by dividing self-reported weight (kg) by height (m) squared. According to the criteria of the World Health Organization, BMI status was categorised as obese ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), overweight ( $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) and non-overweight/non-obese ( $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) [33]. Educational attainment was classified as primary, middle or high according to the 3-level ISCED (International Standard Classification of Education) [34]. Smoking status was classified into three categories (current, former, and never) [35]. Based on the respective response to the question 'Do you smoke – even occasionally?' [36], study participants who responded 'yes, daily' or 'yes, occasionally' were defined as 'current' smokers, those who answered 'no, I quit smoking' were defined as former and those who answered 'no, I never smoked' were defined as 'never' smokers.

#### Statistical analyses

Data analysis was performed using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software (version 20, SPSS Inc. Chicago, IL) with the complex sample module. A significance level of  $p < 0.05$  was considered statistically significant based on two-tailed tests. In order to assure representativeness at the population level, all results were weighted throughout the analyses and reported along with unweighted numbers of participants. Sample weights adjust for sampling probabilities and selective participation (adjusting for deviations between the study population and German population statistics of December 31, 2008 within strata of age, sex, residential region, and level of education) [31,37]. For each variable, weighted proportions are reported along with the unweighted  $n$  referring to the number of participants who provided the information. Weighted prevalence of AR, GERS and AERD as independent study variables and of the outcome variable (asthma outcome as defined by a hospitalization and/or ED admission in the past 12 months) was estimated with a 95% confidence interval (CI). Weighted bivariate analyses were performed to assess the

association between asthma comorbidities and covariables (sex, age groups, BMI status, educational attainment, smoking status and asthma duration) and the Rao-Scott chi-square test of independence with second order adjustment was used to test for differences in the distribution of proportions [38]. Independent associations of asthma comorbidities with asthma outcome were examined in multivariable logistic regression models. Sex, chronological age group (18–29, 30–44, 45–64,  $\geq 65$  years), BMI status (non-overweight/non-obese, overweight, obese), educational attainment (primary, middle, high), and smoking status (current, former, never) were included as categorical covariables, and asthma duration in years as a continuous covariable.

## Results

### Characteristics of the study population

Basic characteristics of the total study population and of participants with current asthma are summarized in Table 1. Altogether, 1,136 (5.3%) study participants (737 women, 399 men) of a total sample of 22,050 persons aged 18 years and older were included in the present analysis. Their median age at the time of the survey was 52.0 (interquartile range (IQR) 38.0–68.0) years which was higher than the median age of the total study population (48.0; IQR 35.0–64.0). Comparing participants with current asthma to the total study population, higher proportions were found among those who were women, overweight or obese, former smokers and among those with middle or primary educational attainment. Among survey participants with current asthma, those who were women, non-overweight/non-obese, never smokers, or those with middle educational attainment were the most numerous. In addition, almost a quarter of individuals with current asthma were obese. The median asthma duration at the time of the survey was 15.0 (IQR 6.0–28.0) years.

### Prevalence of asthma-related comorbidities and asthma outcome among adults with current asthma

Altogether, 75.7% of adults with current asthma reported at least one out of three comorbidities: current allergic rhinitis (AR), current GERD-like symptoms (GERS) or a history of AERD. Reported by almost half of the study participants, GERS was more prevalent than AR among persons with asthma (Table 2). A history of nasal polyps and AERD were also common conditions. In combination with asthma, these conditions are known as Samter's triad [21]. The study outcome measure – at least one asthma-related hospitalization and/or emergency department admission in the past year – was reported by 9.0% of the survey participants with current asthma.

**Table 1 Descriptive characteristics of study participants of the German National Health Telephone Interview Survey (GEDA) 2010**

Characteristics	Current asthma population (N = 1136)	Total population (N = 22050)
<b>Sex, % (n)</b>		
Women	61.1 (737)	51.5 (12483)
<b>Age, in years</b>		
Mean (±SD)	52.1 (±18.2)	49.0 (±17.9)
Range	(18-95)	(18-99)
<b>Age groups, % (n)</b>		
18-29 years	13.4 (171)	16.9 (3831)
30-44 years	21.5 (276)	25.9 (6096)
45-64 years	35.3 (440)	32.7 (7980)
≥65 years	29.8 (249)	24.4 (4143)
<b>BMI status, % (n)</b>		
<25 kg/m <sup>2</sup>	39.3 (488)	47.8 (11322)
25 - <30 kg/m <sup>2</sup>	36.7 (387)	36.3 (7338)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	24.0 (237)	15.8 (2931)
<b>Educational attainment, % (n)</b>		
Primary	27.1 (126)	22.1 (2082)
Middle	55.7 (625)	55.5 (11076)
High	17.3 (384)	22.3 (8865)
<b>Smoking status, % (n)</b>		
Current	29.7 (322)	30.0 (6291)
Former	31.0 (338)	26.6 (5881)
Never	39.3 (476)	43.4 (9673)

Weighted percentage (%), unweighted n may not add up to total N due to unknown or missing responses excluded from the analysis.

**Relationship between comorbidities and socio-demographic and other correlates among adults with current asthma**

Statistically significant differences in the distribution of current AR were found according to strata of all covariates but sex (Table 3). Current AR was less prevalent in relation to increasing age group and BMI level whereas it was more prevalent in relation to increasing educational attainment level. The distribution of current AR differed significantly according to smoking status with the highest prevalence among never smokers and the lowest prevalence among former smokers. GERS was significantly more prevalent in relation to increasing BMI level. The prevalence of AERD did not show any significant differences according to covariables.

**Association between asthma comorbidities and asthma outcomes**

The prevalence of at least one asthma-related hospitalization and/or emergency department admission in the past year was higher among asthmatic participants with comorbidities compared to those without (9.8% vs. 8.2% for GERS; 11.2% vs. 7.6% for AR, and 22.2% vs. 7.0% for AERD), but only differences in association with AERD were statistically significant (Figure 1). These results persisted in multivariable models adjusting for covariables (Table 4). An interaction term for sex with AERD additionally included in the multivariable model was non-significant (Additional file 1). There was also no interaction with age group (<55 years vs. ≥55 years) (Additional file 2). The above results also persisted when treating age as a continuous variable in the models (data not shown).

**Table 2 Comorbid conditions and study outcome among study participants with current asthma (N = 1136)**

Characteristics	Unweighted n	Weighted % (95%-CI)
<b>Comorbid conditions</b>		
History of allergic rhinitis	678	545 (50.6-58.3)
Current allergic rhinitis (in the past year)	535	423 (38.6-46.0)
Current GERD-like symptoms (in the past year)	522	496 (45.8-53.4)
History of AERD	138	140 (11.3-17.2)
History of nasal polyps	350	298 (26.5-33.4)
- among AERD cases	57	36.9 (26.9-48.2)
- among non-AERD cases	287	28.3 (24.8-32.1)
History of AERD and nasal polyps (Samter's triad)	57	5.2 (3.7-7.3)
<b>Study outcome</b>		
Any vs. no asthma-related hospitalization/emergency department admission in the past year	96	9.0 (7.1-11.5)

Weighted prevalence (%) with 95% confidence interval (95%-CI), unweighted count (n). Unknown or missing responses excluded from the analyses. % (n) of missing values for outcome study variable are as follows: any asthma-related hospitalization/emergency department admission in the past year 0.1% (n = 2) missing values. % (n) of missing values for primary independent study variables are as follows: current AR 1.1% (n = 15), current GERS 0.3% (n = 6), and AERD 1.2% (n = 12). Gastroesophageal reflux disease (GERD); a cough/asthma/acid esophageal respiratory disease (AERD).

**Table 3 Comorbid conditions with respect to covariables among study participants with current asthma (N = 1136)**

Characteristics	Current allergic rhinitis (yes vs. no)	Current GERS (yes vs. no)	AERD (yes vs. no)
<b>Total, % (n)</b>	42.3 (535)	49.6 (522)	14.0 (138)
<b>Age, y</b>			
Mean ( $\pm$ SD)	43.8 $\pm$ 16.4	52.2 $\pm$ 17.3	53.2 $\pm$ 16.6
<b>Age, % (n)</b>			
18–29 years	68.2 (113)***	42.1 (72)	6.6 (15)
30–44 years	64.5 (185)***	52.6 (132)	18.4 (38)
45–64 years	39.7 (188)***	51.8 (203)	14.4 (51)
$\geq$ 65 years	17.8 (49)***	48.3 (115)	13.8 (34)
<b>Sex, % (n)</b>			
Men	39.0 (180)	47.2 (181)	13.6 (41)
Women	44.4 (355)	51.2 (341)	14.3 (97)
<b>BMI status, % (n)</b>			
<25 kg/m <sup>2</sup>	51.9 (275)***	40.0 (184)**	9.9 (48)
25 – <30 kg/m <sup>2</sup>	40.9 (161)***	53.6 (195)**	16.1 (54)
$\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	29.2 (86)***	57.8 (129)**	17.2 (31)
<b>Educational attainment, % (n)</b>			
Primary	33.7 (52)**	55.6 (62)	19.6 (20)
Middle	42.4 (282)**	48.2 (296)	12.5 (78)
High	55.8 (201)**	45.3 (164)	10.4 (40)
<b>Smoking status, % (n)</b>			
Current	42.3 (140)***	54.6 (170)	12.4 (37)
Former	30.8 (127)***	45.9 (145)	13.0 (42)
Never	51.3 (268)***	48.8 (207)	16.0 (59)
<b>Asthma duration, y</b>			
Mean ( $\pm$ SD)	18.4 $\pm$ 14.1	20.2 $\pm$ 17.3	18.5 $\pm$ 16.7

\*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*  $p < 0.05$  obtained from Rao-Scott chi-square test of independence for categorical variables. Unknown or missing responses were excluded from analysis. Unweighted n may not add up to total N due to unknown or missing responses excluded from the analysis. Gastroesophageal reflux disease-like symptoms (GERS); a catalytic acid esophageal respiratory disease (AERD).

## Discussion

### Main findings

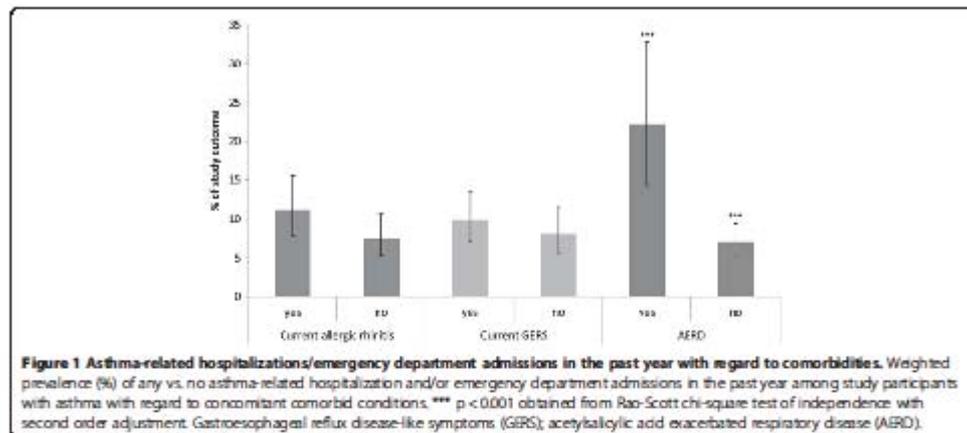
We found that more than three quarters of adults with asthma reported at least one of the assessed comorbid conditions that are considered highly relevant for asthma outcomes [5]. In the present analysis, every seventh adult with asthma met the criteria of AERD, a condition that by more than four times increased the chance of at least one asthma-related hospitalization or ED admission in the past year. In contrast, we observed an only weak and non-significant association of GERS and AR with the study outcome at the population level.

### Comparison with other studies

In our study, we estimated a life time prevalence of self-reported allergic rhinitis of 54.5% among study participants with asthma. This prevalence estimate is similar to findings of the German national health interview and

examination survey (GNHIES) 1998 (52% among individuals with asthma) [39]. Our result is also in line with estimates ranging from 28% (1 year prevalence) up to 100% (life time prevalence) as reviewed for European adults with asthma [26]. Cardinal symptoms of GERD (heartburn or acid regurgitation) were currently present among 49.6% of all study participants with asthma. A systematic review showed similar prevalence estimates of GERD symptoms ranging between 45.0% and 71.0% [16]. Finally, we estimated an AERD prevalence of 14.0% among individuals with asthma which is in the range of reported AIA prevalence varying from 1.9% to 44% among individuals with asthma [24,25,40,41]. In line with our results, AIA prevalence estimates of up to 13.6% were obtained from other population-based surveys among unselected adult asthma populations in Europe and Australia [24,40–42].

Our results regarding the impact of AERD on asthma-specific hospitalizations and/or ED admission are in line



with the concept of a specific asthma phenotype. This phenotype has been characterized by frequent exacerbation of symptoms and an increased risk of progressive airflow obstruction compared to ASA-tolerant persons with asthma in a selected patient study [20,22]. In this study, significant differences between the two cohorts were also found with respect to emergency department admissions among individuals with AERD (18%;  $n = 81$ ) compared to those without (13%;  $n = 372$ ,  $p = 0.017$ ) [22]. Individuals with AERD also showed a higher proportion of hospitalizations: 6% ( $n = 29$ ) vs. 5% ( $n = 131$ ),  $p = 0.068$  [22]. Likewise in a case comparison with community control, the odds ratio of an hospitalization for acute asthma was more than three times increased for ASA/NSAID-intolerant asthma patients compared to

ASA/NSAID-tolerant asthma patients (OR = 3.63; 95%-CI = 1.70-7.74) [23]. Additionally in a population-based study, significant differences were found with respect to the prevalence of an asthma-specific emergency department admission: 28.8% ( $n = 52$ ) among individuals with AIA vs. 12.2% ( $n = 135$ ) among subjects with ASA-tolerant asthma and with respect to an asthma-specific hospitalization: 15.0% ( $n = 27$ ) vs. 6.2% ( $n = 69$ ) [24].

We cannot exclude the possibility that aspects of self-management such as good medication adherence or proper inhalation technique [43] influenced the asthma outcome. Moreover, discordant comorbidity such as mental disorders [44] may have contributed but this was beyond the scope of the present analysis. However, worse outcomes among persons with AERD may, in part, also

**Table 4 Association of each comorbidity with any vs. no asthma-related hospitalization/ED admission in the past year**

Any vs. no asthma-related hospitalization/ED admission in the past year	Current allergic rhinitis	Current GERS	AERD
	(yes vs. no) OR (95%-CI)	(yes vs. no) OR (95%-CI)	(yes vs. no) OR (95%-CI)
<b>Model 1</b>	$n = 1120$	$n = 1128$	$n = 1122$
no	1.00	1.00	1.00
yes	1.53 (0.90-2.62)	1.23 (0.72-2.10)	<b>3.78 (2.03-7.04)</b>
<b>Model 2</b>	$n = 1120$	$n = 1128$	$n = 1122$
no	1.00	1.00	1.00
yes	1.41 (0.83-2.40)	1.26 (0.73-2.17)	<b>4.06 (2.20-7.47)</b>
<b>Model 3</b>	$n = 1044$	$n = 1051$	$n = 1045$
no	1.00	1.00	1.00
yes	1.30 (0.75-2.26)	1.12 (0.64-1.98)	<b>4.49 (2.47-8.16)</b>

Odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95%-CI) obtained from logistic regression models.

\*Model 1, unadjusted; model 2, adjusted for age group (18-29, 30-44, 45-64, ≥65) and sex; model 3, adjusted for age group (18-29, 30-44, 45-64, ≥65), sex, educational attainment, smoking status, BMI status, and asthma duration. Gastroesophageal reflux disease-like symptoms (GERS); acetylsalicylic acid exacerbated respiratory disease (AERD).

have been modifiable by effective therapeutic interventions such as ASA desensitization followed by daily ASA ingestion [19] or treatment with leukotriene modifiers [6,20], contributing to the integral management of this complex disease. Given that AERD constitutes a considerable part of the general adult asthma population, future clinical and epidemiological research is thus needed to understand whether AERD populations are adequately managed and to what extent disease outcomes might be modifiable by optimal care.

We found that at the population-based level the presence of cardinal symptoms of GERD did not result in a significantly higher chance of at least one asthma-related hospitalization or ED admission in the past year. It has previously been hypothesized that GERD may act as a potential asthma trigger through various mechanisms by increasing airway inflammation and airway responsiveness [17]. Treatment studies, however, only inconsistently suggested an association between GERD and asthma outcomes [17]. Moreover, asthma exacerbation outcome was not significantly affected by long-term proton-pump inhibitor (PPI) treatment among asthmatics with symptoms suggestive of GERD in a large recent randomized controlled trial (RCT) [18]. In contrast, other authors of a large RCT observed a significant reduction in moderate-to-severe asthma exacerbations due to PPI treatment (4% vs. 13.9%, respectively;  $p=0.016$ ) [45].

Moreover, we found that the size of the independent effect of current AR on the study outcome measure was low and non-significant. Both conditions are considered to be linked and to interact on the basis of a common inflammatory process. AR might also affect asthma by other means such as an impairment of the air-conditioning and filtering function of the nose or an increase in mouth breathing due to nasal obstruction, resulting in a higher exposure of the lower airways to airborne asthma triggers [7,46]. In the published literature, concomitant AR appears to have an impact on asthma outcomes; to what extent, however, is still under debate [5,7,8,10,46]. A retrospective observational study based on a general practice database and a post hoc analysis of a clinical trial assessed the association of concurrent AR with asthma outcomes in adults. In both studies moderate ORs for an asthma-related hospitalization (pooled with asthma-related emergency department admissions) (adjusted OR = 1.52; 95%-CI = 1.03–2.24) [12] and on asthma-related emergency department admissions (adjusted OR = 2.32; 95%-CI = 1.12–4.80) [7,11] were reported. In contrast, fewer asthma-related hospitalizations (adjusted  $p=0.01$ ) were observed among atopic asthma patients with nasal symptoms (mean number = 0.2) compared to those without (mean number = 0.6) in a retrospective observational study based on medical records of a university-based asthma clinic

[7,47]. Moreover, prior literature suggests that treatment of concomitant AR in persons with asthma can influence asthma outcomes and reduce asthma exacerbations [7,8,10]. The recognition and consequent management of AR in asthma has thus been promoted by national and supranational guidelines during recent years [6,14,48,49]. Therefore, the insignificant effect of AR on the study outcome might reflect improved clinical management of AR within the general asthma population.

#### Limitations and strengths

The present study was of cross-sectional design and information on the presence of current asthma and related comorbidities was based on telephone interviews. Hence, some limitations need to be discussed. First, our case definition of current asthma was based on an interview questionnaire and did not include objective measurements. However, Kupelainen et al. showed that a questionnaire-based definition of physician-diagnosed asthma had acceptable levels of positive predictive value and specificity and can be considered a suitable method of assessment in epidemiological studies [50]. Second, we cannot rule out misclassification with respect to AR and AERD. Regarding the history of AERD, we must consider that the gold standard for the diagnosis of AERD in clinical studies is a graded ASA provocation test [20] whereas a questionnaire-based assessment of the patient's history would reveal lower prevalence estimates than the objective assessment based on oral provocation testing [25]. In large population-based studies, self-reported information is often the only feasible option. Notwithstanding these limitations, our prevalence estimates of concomitant current AR and of AERD as well as of cardinal symptoms of GERD lie in the range of results obtained on the basis of questionnaires discussed in recent reviews [16,25,26].

Third, we could not perform non-response analyses based on information collected for non-responders and responders. However, all data were carefully weighted to adjust for sampling design and non-response in order to represent the adult residential population of Germany and to extend the generalizability of our results to the general population. Finally, the cross-sectional study design does not allow conclusions to be reached regarding the cause-effect relationship(s) of comorbidity in asthma patients; therefore, our results need to be interpreted with caution.

The major strength of the study is that our analyses were based on a large population-based sample of the German adult population, allowing us to quantify the impact of major comorbid conditions in a general asthma population. Our study adds to the limited knowledge on specific comorbidity asthma outcome relations throughout adult life. We have been able to show that

AERD is a common condition and contributes considerably to increased disease-specific hospital contacts in the general asthma population. Our findings are thus of interest for both clinicians in primary and specialist care. In addition, our data underline the socio-economic impact of asthma with complicating AERD and are relevant for the organization of health care.

### Conclusions

Three quarters of German adults with asthma had at least one of the 3 following comorbidities GERS, AR, AERD. Our results underline the public health relevance and importance of recognizing major comorbidities in asthma care. Particularly AERD contributes considerably to hospital contacts in the asthma population. Further clinical and epidemiological research is needed to determine whether the clinical management of specific asthma populations is consistent with current recommendations and to what extent disease outcomes might be improved by optimal care.

### Additional files

**Additional file 1: Table S4a.** Sex-specific association of comorbidities with any vs. no asthma-related hospitalization/ED admission in the past year. Sex-specific odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95%-CI) obtained from logistic regression models. \*Model 4, adjusted for age group (18-29, 30-44, 45-64, ≥65), educational attainment, smoking status, BMI status, and asthma duration; model 5, adjusted for age group (18-29, 30-44, 45-64, ≥65), sex, educational attainment, smoking status, and BMI status, asthma duration plus sex\*current allergic rhinitis/current GERS/AERD. Gastroesophageal reflux disease-like symptoms (GERS), acetylsalicylic acid exacerbated respiratory disease (AERD).

**Additional file 2: Table S4b.** Age-specific association of comorbidities with any vs. no asthma-related hospitalization/ED admission in the past year. Age-specific odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95%-CI) obtained from logistic regression models. \*Model 6, adjusted for age group (18-29, 30-44, 45-64, ≥65), sex, educational attainment, smoking status, and BMI status, asthma duration; model 7, adjusted for age group (≥55 vs. <55), age, sex, educational attainment, smoking status, and BMI status, asthma duration plus age group (≥55 vs. <55)\*current allergic rhinitis/current GERS/AERD. Gastroesophageal reflux disease-like symptoms (GERS), and acetylsalicylic acid exacerbated respiratory disease (AERD).

### Abbreviations

AERD: Acetylsalicylic acid exacerbated respiratory disease; AA: Acetylsalicylic acid-induced asthma; AR: Allergic rhinitis; ASA: Acetylsalicylic acid; BMI: Body mass index; CAT: Computer-assisted telephone interviews; CI: Confidence interval; ED: Emergency department; GEDA: German National Health Telephone Interview Survey; GERD: Gastroesophageal reflux disease; GERS: Gastroesophageal reflux disease-like symptoms; IQR: Interquartile range; ICD10: International Standard Classification of Diseases; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds ratio; PPI: Proton-pump inhibitor; RCT: Randomized controlled trial; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

### Authors' contributions

HS, UL, CS participated in the concept and design of the study. All authors participated in the design of the analysis plan and the interpretation of the

data. HS, UL, CS analysed the data and drafted the manuscript. UL, CS, and TK critically revised the manuscript and supervised HS. All authors read and approved the final manuscript.

### Acknowledgements

The study was funded by the German Federal Ministry of Health and the Robert Koch Institute.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Epidemiology and Health Monitoring, Robert Koch Institute Berlin, General-Pape-Strasse 62/66, D-12101 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Luisenstrasse 57, D-10117 Berlin, Germany. <sup>3</sup>Institute for Clinical Epidemiology and Biometry, University of Würzburg, Joseph-Schneider-Str. 2, D-97070 Würzburg, Germany.

Received: 8 January 2013 Accepted: 5 July 2013

Published: 12 July 2013

### References

1. Hommers L, Hiert U, Scheid-Nave C, Langen U: Factors contributing to conductance and outcome of specific immunotherapy: data from the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Eur J Public Health* 2007, **17**:278-284.
2. Braman SS: The global burden of asthma. *Chest* 2006, **130**(Suppl 1):4S-12S.
3. Bahadur K, Doyle-Waters MM, Maza C, Lynd L, Alasaly K, Swetson J, Fitzgerald JM: Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009, **9**:24.
4. Bouquet LP, Bouby ME: Asthma-related comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2011, **5**:377-393.
5. Bouquet LP: Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009, **33**:897-906.
6. Global Initiative for Asthma (GINA): *Global strategy for asthma management and prevention*. 2011. <http://ginasthma.org/>.
7. Bouquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Bana-Cagnani CE, Canonica GW, Van Weel C, Agache I, Akhalek N, Bachert C, Baines M, Borini S, Bouquet LP, Bouquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demidy P, Dougouli H, Durham SR, Van Wijck RG, Kabayci O, Kallner MA, Kim YY, Kowalczik ML, et al: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update* (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008, **63**(Suppl 8):8-160.
8. Price D: Asthma and allergic rhinitis: Linked in treatment and outcomes. *Ann Thorac Med* 2010, **5**:63-64.
9. Shaaban R, Zurek M, Soutan D, Neukirch C, Heimrich J, Sunyer J, Wjst M, Cerveri I, Rin J, Bouquet J, Jarvis D, Burney PG, Neukirch F, Leynaert B: Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008, **372**:1049-1057.
10. Thomas M: Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med* 2006, **6**(Suppl 1):4.
11. Bouquet J, Gaugris S, Kocovar VS, Zhang Q, Yin DQ, Polos PG, Bjerner L: Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy (connect). *Clin Exp Allergy* 2005, **35**:723-727.
12. Price D, Zhang Q, Kocovar VS, Yin DQ, Thomas M: Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005, **35**:282-287.
13. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenzulieferer Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): *Nationale Versorgungsleitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage, Version 1.3*. 2011. <http://www.verorgungslinien.de/themen/asthma>.
14. Brozek JL, Bouquet J, Bana-Cagnani CE, Borini S, Canonica GW, Casale TB, Van Wijck RG, Ohta K, Zuberbier T, Schunemann HJ: *Global Allergy Asthma European Network: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. *J Allergy Clin Immunol* 2010, **126**:466-476.
15. Cazzola M, Cabetta L, Battorelli G, Novelli L, Crisoli C, Rogliani P: Asthma and comorbid medical illness. *Eur Respir J* 2011, **38**:42-49.

16. Haverman BD, Henderson CA, ElSerag HB: The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007, **56**:1654-1664.

17. McCallister AN, Parsons JP, Mazzone JG: The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Thorax* 2011, **66**:130-133.

18. Kiljander IO, Junghard O, Beckman O, Lind T: Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, **181**:1042-1048.

19. Lee RL, Stevenson DD: Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2011, **3**:3-10.

20. Falkhe NS, Kim JH, Park HS: Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Yonsei Med J* 2009, **50**:744-750.

21. Stevenson DD, Szczeklik A: Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006, **118**:773-786.

22. Masda K, Hazekam T, Deniz YM, Miller DP, Bleeker ER, Borish L: Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005, **116**:970-975.

23. Babek S, Celik G, Demirel YS, Misirligil Z: Risk factors associated with hospitalizations for asthma attacks in Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2003, **24**:437-442.

24. Babek S, Yilmaz I, Celik G, Aydin O, Erkekli F, Orman A, Kurt E, Ediger D, Durmus B, Abadoğlu O, Ozaker F, Akaya E, Koruk G, Cambakan S, Yuksek S, Misirligil Z: Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey. *Int J Allergy Asthma* 2012, **40**:225-230.

25. Jenkins C, Costello J, Hodge L: Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004, **328**:494.

26. Gaugris S, Szozonov-Kocovic V, Thomas M: Burden of concomitant allergic rhinitis in adults with asthma. *J Asthma* 2006, **43**:1-7.

27. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Buse WW, Casale TB, Chaney P, Enright PL, Gibson PG, De Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Favored ID, Sears MR, Stark P, Szoloff SW, Sullivan SD, Szefler SJ, Thomas MD, Wenzel SE, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations: An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, **180**:59-99.

28. Kurth BM, Lange C, Kamrantsis P, Holling H: Health monitoring at the Robert Koch Institute. Status and perspectives. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2009, **52**:557-570.

29. Gabler S, Haeder S: Idiosyncrasies in Telephone Sampling - The Case of Germany. *International Journal of Public Opinion Research* 2002, **14**:339-345.

30. Salmon CT, Nichols JS: The Next-Birthday Method of Respondent Selection. *Public Opin Q* 1983, **47**:270-276.

31. Robert Koch-Institut: Daten und Fakten Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: RKI; 2012.

32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Behavioral Risk Factor Surveillance System. <http://www.cdc.gov/brfss/>.

33. World Health Organization: Obesity and Overweight. *Fact Sheet N.311*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

34. Schroeder JH, Lechert Y, Löttinger P: Die Umsetzung der Bildungskarte (SCED-1997 für die Volkszählung 1970), die Mikrozensus-Zusatzhebung 1971 und die Mikrozensus 1976-2004. ZUMA-Methodenbericht. 2006/08. Mannheim: ZUMA; 2006.

35. Ekner MD, Infante C: The influence of cigarette smoking on adult asthma outcomes. *Nicotine Tob Res* 2007, **9**:53-56.

36. Scheidt-Nave C, Kamrantsis P, Gosswald A, Holling H, Lange M, Busch MA, Dahm S, Doll R, Blett U, Fuchs J, Hapke U, Heidemann C, Knopf H, Lausmann D, Mensink GB, Neuhauser H, Richter A, Sass AC, Rosario AS, Stolzenberg H, Thamm M, Kurth BM: German health interview and examination survey for adults (DEG) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC Publ Health* 2012, **12**:730.

37. Du Y, Heidemann C, Gosswald A, Schmiech P, Scheidt-Nave C: Prevalence and comorbidity of diabetes mellitus among non-institutionalized older adults in Germany - results of the national telephone health interview survey 'German Health Update (GEDA)' 2009. *BMC Publ Health* 2013, **13**:166.

38. Lehtonen R, Pakinen E: *Practical Method for Design and Analysis of Complex Surveys*. 2nd edition. Chichester: John Wiley and Sons; 2004.

39. Hermann-Kunz E: Allergic diseases in Germany. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2000, **43**:400-406.

40. Kasper L, Szdek K, Bochenek G, Duplaga M, Szczeklik A: The frequency of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the population of adult asthmatics in Poland based on an epidemiological questionnaire. *Pneumonol Allergol Pol* 2009, **77**:431-439.

41. Hadman J, Kaprio J, Pousa T, Nieminen MM: Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999, **28**:717-722.

42. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ: The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002, **57**:569-574.

43. Sims EJ, Price D, Haughney J, Ryan D, Thomas M: Current control and future risk in asthma management. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2011, **3**:217-225.

44. Hutter N, Knecht A, Baumelster H: Health care costs in persons with asthma and comorbid mental disorders: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2011, **33**:443-453.

45. Litterer MR, Leung FW, Ballard ED II, Huang B, Samra NK, Lansoprazole Asthma Study Group: Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005, **128**:1128-1135.

46. Peters S: The impact of comorbid atopic disease on asthma: clinical expression and treatment. *J Asthma* 2007, **44**:149-161.

47. Kanani AS, Broder J, Greene JM, Tarlo SM: Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005, **94**:341-347.

48. Ring J: *Wahlbuch Allergie in Deutschland 2000*. 2nd edition. München: Urban & Schwarzenberg; 2004.

49. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organisation: Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001, **108**(5):147-334.

50. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M: Validation of a new questionnaire on asthma, allergic rhinitis, and conjunctivitis in young adults. *Allergy* 2001, **56**:377-384.

doi:10.1186/1471-2466-13-46

Cite this article as: Steppuhn et al.: Major comorbid conditions in asthma and association with asthma-related hospitalizations and emergency department admissions in adults: results from the German national health telephone interview survey (GEDA) 2010. *BMC Pulmonary Medicine* 2013 **13**:46.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)





**Publikation II:**

Steppuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Chronic disease comorbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults – results of the national telephone health interview survey ‘German Health Update (GEDA)’ 2009 and 2010. *Prim Care Respir J.* 2014; 23(1): 22-29.

<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00107>





















**Publikation III:**

Steppuhn H, Langen U, Mueters S, Dahm S, Knopf H, Keil T, Scheidt-Nave C. Asthma Management Practices in Adults—Findings From the German Health Update (GEDA) 2010 and the German National Health Interview and Examination Survey (DEGS1) 2008-2011. *J Asthma* 2015; Oct 29:1-12. (online verfügbar).

<http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2015.1059853>





























## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **komplette Publikationsliste**

Steppuhn H, Langen U, Mueters S, Dahm S, Knopf H, Keil T, Scheidt-Nave C. Asthma Management Practices in Adults—Findings from the German Health Update (GEDA) 2010 and the German National Health Interview and Examination Survey (DEGS1) 2008-2011. *Journal of Asthma* 2016; 53(1):50-61.

Laußmann D, Steppuhn H, Haftenberger M, Schmitz R, Kalcklösch M, Thamm M. Zeitliche Entwicklung der Prävalenz von Sensibilisierungen gegen häufige Inhalationsallergene bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse zweier nationaler Gesundheitssurveys. *UMID*. 2015;1:25-29.

Laussmann D, Niemann H, Steppuhn H, Scheidt-Nave. GIS-gestützte Verknüpfung von bundesweiten Umwelt- und Gesundheitsdaten in Deutschland - eine Methodenstudie am Beispiel verkehrsbezogener Feinstaubexposition. Abschlussbericht des BMG-Projekts. 2014

Steppuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Chronic disease comorbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults – Results of the National Telephone Health Interview Survey ‘German Health Update (GEDA)’ 2009 and 2010. *Primary Care Respiratory Journal*. 2014;23(1):22–29.

Steppuhn H, Langen U, Scheidt-Nave C, Keil T. Major Comorbid Conditions in Asthma and Association with Asthma-related Hospitalizations and Emergency Department Admissions in Adults: Results from the German National Health Telephone Interview Survey (GEDA) 2010. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13:46.

Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Prevalence of allergic diseases in Germany - Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56:698–706.

### **T a g u n g s b e i t r ä g e**

Steppuhn H, Langen U, Mueters S, Dahm S, Knopf H, Keil T, Scheidt-Nave C. Beitrag bundesweiter Gesundheitssurveys zum Monitoring von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin 2015, Bozen, Italien.

Steppuhn H, Kallweit D, Kroll L, Laussmann D, Scheidt-Nave C, Keil T. Prevalence and Determinants of Chronic Bronchitis Among Adults in Germany - Results from the German National Health Telephone Interview Survey 2010. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie 2015, Potsdam.

Laußmann D, Steppuhn H, Haftenberger M, Schmitz R, Schaffrath-Rosario A, Scheidt-Nave C, Thamm M. Monitoring von allergen-spezifischen Sensibilisierungen bei Erwachsenen in Deutschland. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin 2015, München.

Steppuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Monitoring of Asthma in Germany. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie 2014, Ulm.

Drösler SE, Knorr S, Steppuhn H, Nowossadeck E, Scheidt-Nave C, Weyermann M. Association of Avoidable Hospital Admission Rates and Prevalence - A Methodological Approach of Prevalence Adjustment. Academy Health Annual Research Meeting 2013, Baltimore, USA.

Drösler SE, Knorr S, Steppuhn H, Nowossadeck E, Scheidt-Nave C, Weyermann M. Bundesweite Unterschiede bei potentiell vermeidbaren Krankenhaus-Aufnahmen in Deutschland: Berücksichtigung regionaler Prävalenzen. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2013, Berlin.

Steppuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Komorbidität bei Erwachsenen mit Asthma bronchiale in Deutschland – Ergebnisse der Studie ‚Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2008-2010‘. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie 2012, Regensburg.

## **Danksagung**

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinen Betreuern, Kollegen, Freunden und meiner Familie, durch deren Anregungen, Ermutigungen und Unterstützung die vorliegende Arbeit und die damit in Verbindung stehenden Publikationen erst ermöglicht wurden.

An dieser Stelle möchte ich mich im Besonderen bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Keil für die große Unterstützung und kontinuierliche fachliche Begleitung meiner Arbeit bedanken. Ein spezieller Dank gilt Frau Dr. Doreen McBride, die mich zur Durchführung dieser Publikationspromotion ermutigt und dabei unterstützt hat.

Großer Dank gebührt Frau Dr. Christa Scheidt-Nave, die das Promotionsthema maßgeblich entwickelt und die Dissertation mit großem Engagement durch ihre fachlichen Anregungen und kritischen Hinweise wesentlich befördert hat. Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau Dr. Ute Langen für Ihren fachlichen Rat, die herzliche Begleitung und Unterstützung meiner Arbeit. Herrn Stephan Müters möchte ich besonders für die große methodische Unterstützung der Datenerhebung bedanken. Bei Herrn Dr. Stefan Dahm bedanke ich mich für seine Supervision der statistischen Analysen und Datenaufbereitung. Frau Dr. Hildtraud Knopf und Herrn Daniel Grams danke ich vor allem für ihre Hilfe bei der Planung und Durchführung der Arzneimitteldatenanalysen.