

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital,
Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

Kindliche Asthmaphänotypen basierend auf latenter Klassen- analyse und Routinedaten

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Clara Mörtl

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Ege

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Claus Neurohr
Prof. Dr. Andreas Holzinger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

**Tag der mündlichen
Prüfung:** 02.06.2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	I
II.	Abbildungsverzeichnis.....	II
III.	Tabellenverzeichnis.....	IV
1.	Einleitung.....	1
1.1	Kindliches Asthma	1
1.2	Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieansätze	1
1.3	Ätiologie noch unzureichend geklärt	2
1.4	Klinische Asthmaphänotypen.....	2
1.5	Kindliche Asthmaphänotypen.....	3
1.6	Routinedaten als Basis für Asthmaphänotypen	4
1.7	Zielsetzung.....	5
2.	Material und Methoden.....	6
2.1	Studiendesign und Population	6
2.1.1	Barmer Ersatzkasse	6
2.1.2	Kassenärztliche Vereinigung Bayern	6
2.2	Aufbereitung der Diagnose- und Behandlungsdaten.....	6
2.3	Statistische Analysen	7
2.3.1	Latente Klassenanalyse.....	7
2.3.2	Asthmadiagnosedefinitionen	8
2.3.2.1	Untergruppennasthma	9
2.3.2.2	Medikamentenasthma	9
2.3.2.3	Diagnostikasthma.....	9
2.3.2.4	Routinedatenasthma	9
2.3.3	Assoziationen der Phänotypen mit Parametern aus Routinedaten	10
3.	Ergebnisse.....	11
3.1	Studienpopulationen.....	11
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien der Barmer Ersatzkasse	11
3.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern	12
3.1.3	Charakteristika der Datensätze	12
3.1.4	Diagnoseverläufe der Datensätze	17
3.2	Latente Klassenanalysen	18
3.2.1	Basierend auf ICD-Diagnosen.....	19
3.2.1.1	Bronchitis	19
3.2.1.2	Erkältungsschnupfen, Gastroenteritis und Otitis media	20
3.2.2	Basierend auf Asthmamedikation	21
3.3	Asthmaprävalenz und –definitionen	21
3.3.1	Verlauf der ICD-Diagnose „Asthma“	22

3.3.2 Definitionen der Diagnose „Asthma“	22
3.3.3 Übereinstimmung der Asthmadefinitionen im BEK Datensatz.....	23
3.4 Charakteristika der latenten Klassenanalysen.....	24
3.4.1 Assoziation LCAs und der ICD-Diagnose Asthma.....	24
3.4.2 Charakteristika der Bronchitis-Phänotypen	26
3.4.3 Charakteristika der Medikamenten-Phänotypen	30
4. Diskussion.....	34
4.1 Zusammenfassung.....	34
4.2 Instrumente, um Asthmaphänotypen zu definieren	34
4.2.1 Definition über die Bronchitisdiagnose	35
4.2.2 Definition über Medikamenten	36
4.3 Validierung der Daten	37
4.4 Definitionen der Diagnose „Asthma“	38
4.5 Charakteristika der Bronchitis- und Medikamentenphänotypen	40
4.5.1 Charakteristika aus Routinedaten	40
4.5.2 Bronchitisphänotypen	40
4.5.3 Medikamentenphänotypen	42
4.6 Klinische Relevanz.....	43
4.7 Stärken, Schwächen und Ausblick.....	43
5. Literaturverzeichnis.....	45
6. Zusammenfassung	48
Anhang.....	50
Danksagung.....	70
Eidesstattliche Versicherung	71
Curriculum vitae	72

I. Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomisch-therapeutisches-chemisches Klassifikationssystem bzw. Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification
β2	Beta-2-Sympathomimetika
BEK	Barmer Ersatzkasse
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
DMP	Disease-Management-Programm
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
GKV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD GM	ICD (German modification)
ICS	Inhalative Corticosteroide
KI	Konfidenzintervall
KVB	Kassenärztliche Vereinigung Bayern
LABA	Long-acting-Betasymphathomimetika
LCA	Latente Klassenanalyse
LRTA	Leukotrienrezeptorantagonisten
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
SABA	Short-acting-Betasymphathomimetika

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienpopulation BEK.....	11
Abbildung 2: Studienpopulation KVB.....	12
Abbildung 3: Quartalsprävalenz der LCA-Diagnosen	17
Abbildung 4: Bronchitisphänotypen im BEK-Datensatz	18
Abbildung 5: Bronchitisphänotypen im KVB-Datensatz.....	19
Abbildung 6: Erkältungsschnupfen-, Gastroenteritis-, Otitis-media-Phänotypen im BEK- und KVB-Datensatz.....	20
Abbildung 7: Medikamentenphänotypen im BEK-Datensatz	21
Abbildung 8: Kumulative Prävalenz von verschiedenen Asthmadiaagnosen	22
Abbildung 9: Venn Diagramm: Überlappung der unterschiedlichen Asthmadefinitionen.....	23
Abbildung 10: Assoziationen der latenten Klassen/Phänotypen unterschiedlicher Diagnosen und Medikamente mit Asthma	24
Abbildung 11: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit Asthmadefinitionen aus Routinedaten.	26
Abbildung 12: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit Geschlecht und Adipositas.....	27
Abbildung 13: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit Krankheitsschweregraden.....	27
Abbildung 14: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit atopischen Erkrankungen.....	28
Abbildung 15: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit Medikamenten...29	
Abbildung 16: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit nicht- medikamentöser Behandlung.....	30
Abbildung 17: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit Asthmadefinitionen.....	30
Abbildung 18: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit Krankheitsschweregraden	31
Abbildung 19: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit atopischen Erkrankungen.....	31
Abbildung 20: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit infektiösen Erkrankungen.....	32
Abbildung 21: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit anderen Medikamenten.....	32

Abbildung 22: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit DMP, Heil- und Hilfsmittel und Geschlecht	33
Anhangsabbildung 1: 2 bis 9 Klassenlösungen der Bronchitis-LCA im BEK-Datensatz	51
Anhangsabbildung 2: 2 bis 9 Klassenlösungen der Bronchitis-LCA im KVB-Datensatz	52
Anhangsabbildung 3: 2 bis 9 Klassenlösungen der Medikamenten-LCA durch Quartale 0 bis 40 im BEK-Datensatz	53

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien für Asthmadefinitionen	9
Tabelle 2: Lebenszeitprävalenz von Asthma und Komorbiditäten	14
Tabelle 3: Lebenszeitprävalenz von Medikamente, DMP, Hilfs- und Heilmitteln	16
Tabelle 4: Lebenszeitprävalenz von Asthmadiaagnosedefintionen	22
Tabelle 5: Konkordanz der Asthmadiaagnosedefintionen, angegeben ist der tetrakorische Korrelationskoeffizient.....	23
Anhangstabelle 1: AIC und BIC der unterschiedlichen latenten Klassenlösungen der BEK und KVB.....	54
Anhangstabelle 2: Assoziationen der Bronchitisphänotypen zu Bevölkerungsda- ten und Krankheiten des BEK-Datensatzes.....	55
Anhangstabelle 3: Assoziationen der Bronchitisphänotypen zu Bevölkerungsdaten und Krankheiten des KVB-Datensatzes.....	61
Anhangstabelle 4: Assoziationen der Medikamentenphänotypen zu Bevölkerungsdaten und Krankheiten des BEK-Datensatzes.....	65

1. Einleitung

1.1 Kindliches Asthma

Asthma ist die häufigste chronische Atemwegserkrankung in der Kindheit [1]. Es ist charakterisiert durch eine variable Atemwegsobstruktion und variable Atemwegssymptome wie Husten, Brustenge und *Wheezing* [2]. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen hat die Prävalenz in den letzten Dekaden in vielen Ländern zugenommen, scheint aber in den westlichen Ländern nun zu stagnieren [3]. In der „Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ (KIGGS) zeigt sich eine 12-Monats-Prävalenz von 4,0% [4]. Kindliches Asthma stellt eine große Belastung für Kinder und Eltern mit Einschränkungen in den Alltagstätigkeiten wie Sport oder Teilnahme am sozialen Leben dar [2]. Darüber hinaus richten der frühe Beginn und die Schwere der Krankheit einen großen volkswirtschaftlichen Schaden an [5]. Eine frühzeitige Identifizierung der betroffenen Kinder und eine effektive Therapie sind daher erstrebenswert.

1.2 Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieansätze

Die bisherige Therapie des kindlichen Asthmas basiert auf einer Stufentherapie abhängig von der Asthmakontrolle. Diese unterteilt sich in eine Bedarfs- und Langzeittherapie. Bevorzugte Medikamente ggf. auch als Kombipräparate umfassen Betaagonisten, Corticosteroide, Leukotrienrezeptorantagonisten, Anticholinergika, Antikörpertherapien, Cromone und Xanthine. Die Medikamente sollen inhalativ appliziert werden, es sei denn die Asthmakontrolle lässt es nicht zu [6].

Alle Stufen sollten von einer Asthmaschulung, Physiotherapien (z.B. Atemtraining), einer Allergie- und Umweltkontrolle unter Beachtung von Komorbiditäten begleitet sein. Eine Sonderrolle nimmt das Disease-Management-Programm „Asthma“ ein. DMPs sind strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch kranke Menschen, um den Behandlungserfolg zu verbessern.

Die verfügbare medikamentöse Therapie ist eine symptomatische; ein kurativer Ansatz ist bisher nicht etabliert. Dies könnte daran liegen, dass die Ätiologie nicht zufriedenstellend geklärt ist.

1.3 Ätiologie noch unzureichend geklärt

Es existieren viele bekannte Einflussfaktoren, die meistens eine Kombination aus exogenen und endogenen Faktoren verantwortlich machen. Darunter fallen genetische Prädisposition, Körpergewicht, Geschlecht, psychische Faktoren, Allergene, Infektionen, Umweltbedingungen, Tabakrauch, Ernährung und Medikamente [7-14]. Darüber hinaus wird Asthma mehr und mehr als heterogenes Krankheitsbild verstanden, das viele Phänotypen zusammenfasst. Unter dem Syndrom „Asthma“ scheinen viele Krankheitsbilder mit ähnlichen Symptomen wie Husten, *Wheezing* und Bronchitis zusammengefasst zu sein [15-17]. Bisher wurden unterschiedliche Asthmaphänotypen charakterisiert, die sich in Schweregrad, Erkrankungsalter, Ätiologie, Pathogenese und Prognose unterscheiden [18]. Indem unterschiedliche Asthmaphänotypen identifiziert werden, kann das Verständnis der Krankheitsentstehung und die individuelle Asthmabehandlung verbessert werden [19].

1.4 Klinische Asthmaphänotypen

Um Asthmaphänotypen zu klassifizieren, gibt es im Wesentlichen zwei Herangehensweisen: die klinische, die auf Patientengeschichte, diagnostischen Tests und Behandlungsstrategien basiert, und die epidemiologische, die Asthmaphänotypen mithilfe unbeaufsichtigter, hypothesenfreier statistischer Methoden in Bevölkerungsgruppen bestimmen kann [18, 20].

Zahlreiche klinische Asthmaphänotypen vor allem des Erwachsenenalters, die gegenwärtig diskutiert werden und sich teilweise auch überlappen, sind bekannt: allergisches vs. nicht-allergisches Asthma, Analgetikassoziiertes Asthma, „Type-2-High“ versus „Type-2-Low“ Asthma, Eosinophiles vs. nicht-eosinophiles Asthma, Cough-variant Asthma, Asthma bei Aspirin-Intoleranz, „anstrengungsinduzierte Bronchokonstriktion“ [21].

Da der Ursprung der Erkrankung meist in den ersten Lebensjahren liegt [22], konzentrieren sich viele Studien auf die Entdeckung kindlicher Asthmaphänotypen [18, 23, 24].

1.5 Kindliche Asthmaphänotypen

Bisherige Arbeiten nahmen oft die Eigenschaft *Wheezing* als Differenzierungsparameter für die Ermittlung kindlicher Asthmaphänotypen [18, 20, 23, 25, 26]. *Wheezing* ist ein häufiges obstruktives Symptom bei Kindern, das im Deutschen

keine adäquate Übersetzung findet, das mit einem Pfeifgeräusch, Husten oder Röcheln einhergeht und mit Asthma assoziiert ist [27]. Gerade bei Kleinkindern ist dieses Symptom wegen seiner Häufigkeit und seines diagnostischen Wertes in dieser Altersgruppe, die noch nicht adäquat bei Lungenfunktionsmessungen teilnehmen kann, sehr bedeutend.

Daraus ergaben sich solche klinische Wheezing-Phänotypen wie „Multitrigger Wheeze“, „Unremitting Wheeze“, „Recurrent unremitting Wheeze“, „Frequent Wheeze“, „Episodic Wheeze“ [18].

Der epidemiologische Ansatz entwickelte mithilfe unbeaufsichtigter statistischer Methoden wie der latenten Klassenanalyse (LCA) epidemiologische kindliche Asthmaphänotypen [16]. Die LCA ist eine hypothesenfreie Annäherung, die jedem erkranktem Kind eine Klasse (bzw. Phänotyp) anhand eines Musters von bedingten Wahrscheinlichkeiten gemäß bestimmter Eigenschaften dieses Kindes zuordnet. Beispielsweise wird eine dichotome Ausprägung über bestimmte Zeiträume beobachtet und anhand dieser wird ein Kind einem Phänotyp zugeteilt.

Unter der Berücksichtigung von Asthmasymptomen haben viele Forschungsgruppen mit der LCA unterschiedliche Phänotypen in Geburtskohorten gefunden [18, 24-26, 28-34]. Die Anzahl der Klassenlösung hing ab von Altersgruppe, Zeitraum, Anzahl der Beobachtungen und der Symptome, die in das Modell eingespeist wurden (z.B. *Wheezing*, das von Eltern berichtet wurde [25] vs. das von Eltern berichtet und durch Ärzte bestätigt wurde [24] vs. *Wheezing* [25] vs. *Wheezing* und Husten [28]). Die resultierenden Phänotypen unterschieden sich in Bezug auf klinische Eigenschaften wie eingeschränkte Lungenfunktion, atopische Sensibilisierung oder Komorbiditäten und durch Ärzte diagnostiziertes Asthma.

Da diese *Wheezing*-Phänotypen in Geburtskohorten entdeckt wurden, sind sie immer anfällig für Selektions- und Erinnerungsbias, d.h. sie könnten ein Konstrukt von hoher Selektion sein. Eltern mit Asthma könnten mit ihren Kindern bevorzugt an solchen Studien teilnehmen. Die Eltern von Kindern mit dem späteren Diagnose Asthma könnten sich an mehr Symptome wie *Wheezing* erinnern. Diese potenziellen Störfaktoren könnten abgeschwächt werden, indem man Datensätze von großen, unselektierten Bevölkerungsgruppen benutzt.

Fraglich ist, ob dieses Phänomen von kindlichen Asthmaphänotypen auch in solchen Bevölkerungsgruppen zu beobachten ist.

1.6 Routinedaten als Basis für Asthmaphänotypen

Abrechnungsdaten von gesetzlichen Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen bieten große, longitudinale und umfassende Datensätze. Diese sammeln Informationen u.a. zu Stammdaten, Diagnosen, Behandlung und Medikation ihrer Versicherten. Diese Gesundheitsdaten, die nicht primär zur Auswertung von wissenschaftlichen Zwecken generiert worden sind, werden Routine- oder Sekundärdaten genannt [35]. In Deutschland existieren 103 gesetzliche Krankenkassen [36], in denen ca. 90% der Bevölkerung Mitglied sind. Die restlichen 10% sind in der privaten Krankenversicherung. Mitglied der 17 Kassenärztlichen Vereinigungen sind alle „zugelassenen, niedergelassenen Ärzte, Psychotherapeuten, die bei Vertragsärzten und den zugelassenen Medizinischen Versorgungszentren (MVZ) tätigen angestellten Mediziner [...]“. Sie sind für den reibungslosen Ablauf der ambulanten medizinischen Versorgung verantwortlich. [37].

Deutsche Routinedaten werden bisher kaum zur Auswertung für wissenschaftliche Zwecke und auch kaum zur Generierung von Hypothesen genutzt [35]. Somit dienen sie bislang noch nicht für die Definition von Asthmaphänotypen.

Die abgerechneten Diagnosen basieren auf der ICD-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation und werden vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) angepasst und als deutsche Version ICD-10-GM (German modification) herausgegeben. Es ist verpflichtend, diese Diagnosen auf Abrechnungsunterlagen zu verschlüsseln. Der ICD-10-GM-Katalog enthält auch viele Symptome, jedoch schreibt die Deutsche Kodierrichtlinie vor, dass diese nur verschlüsselt werden sollten, falls nur das Symptom (z.B. Schmerz) behandelt wird oder die zugrundeliegende Krankheit unbekannt ist [38]. Daraus folgend sind in diesem Abrechnungswesen die Symptome deutlich weniger verschlüsselt und unterrepräsentiert. Daher erscheint es sinnvoller, abgerechnete Krankheiten des ICD-Kataloges als Proxy für die Klassifikation von Phänotypen zu nutzen.

Es stellt sich die Frage, welche der über 13.000 ICD-Codes des ICD-10-GM [39] geeignet ist, um Asthmaphänotypen zu klassifizieren. Andererseits gilt es zu eruieren, ob dazu abgrenzend andere ICD-Codes, die primär nichts mit dem Asthmakomplex zu tun haben (wie z.B. Gastroenteritis), auch starke Assoziationen zu Asthma aufzeigen. Wäre das der Fall, müsste die Trennschärfe dieser Modelle hinterfragt werden.

1.7 Zielsetzung

In dieser Arbeit soll geklärt werden, anhand welcher Merkmale Phänotypen des Asthmakomplexes in Routinedaten mit latenter Klassenanalyse definiert und anschließend in einem unabhängigen Datensatz validiert werden könnten. Des Weiteren wurde der Versuch unternommen, die Diagnose „Asthma“ in Routinedaten zu definieren und dort auch geeignete Parameter zu finden, um Phänotypen zu charakterisieren.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Population

Laut Ethikkommission der klinischen Fakultät der LMU besteht keine Beratungspflicht [40], da bereits vorliegende anonymisierte Daten von gesetzlich Krankenversicherten analysiert wurden und die BEK und die KVB die Einhaltung ethischer Grundsätze für die Erhebung und Verarbeitung der Daten garantierten.

2.1.1 Barmer Ersatzkasse

Die Barmer Ersatzkasse (BEK) ist eine von 103 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland [36] und stellte in diesem Kontext freundlicherweise per Fernzugang deutschlandweite Daten bereit. Zugänglich waren anonymisierte Informationen zu Geburtsjahr, Diagnosen, Medikation, Behandlungen, Disease-Management-Programme (DMP) und Hilfs- und Heilmitteln.

2.1.2 Kassenärztliche Vereinigung Bayern

Die Kassenärztliche Vereinigung Bayern (KVB) ist eine von 17 Kassenärztlichen Vereinigungen in Deutschland und stellte freundlicherweise anonymisierte Daten zu Geburtsjahr und -monat und Diagnoseinformationen von allen gesetzlich versicherten Kindern aus Bayern, die in den Jahren 2005 oder 2006 geboren wurden, zur Verfügung. Die Daten waren so aggregiert, dass auch in der KVB kein Rückschluss auf Individuen möglich war.

2.2 Aufbereitung der Diagnose- und Behandlungsdaten

Aus der Datenbank der BEK wurden Informationen der 2005 oder 2006 in Deutschland geborenen Versicherten ausgewählt und 40 Quartale lang nachverfolgt. Ausgewählte ambulante und stationäre Diagnosen, Heil- und Hilfsmittel sowie Medikamentendaten dieser Kinder (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 3) wurden mit ihrem Abrechnungsdatum herausgesucht und ggf. nach Quartalen aufgeschlüsselt (d.h. 01.09.2012 → Quartal 3/2012). Später wurden diese Informationen auf das Alter des jeweiligen Kindes bezogen (Leistung Quartal 3/2012 - Geburtsquartal 1/2005 = Alter des Kindes bei Leistung). Die Teilnahme am DMP-Programm Asthma wurde auch dokumentiert.

Die Daten der KVB wurden bereits quartalsbezogen geliefert und enthielten die ambulanten Diagnosen der Kinder (vgl. Tabelle 2) vom 2.-36. Lebensquartal.

Unter den ambulanten Diagnosen kann über die Buchstaben V (Verdachtsdiagnose), Z (Zustand nach der Diagnose), A (ausgeschlossene Diagnose) und G (gesicherte Diagnose) ein zusätzlicher Informationsgehalt angegeben werden [39]. In dieser Untersuchung wurden nur Diagnosen mit Schlüsselbuchstabe G (=gesichert) berücksichtigt.

Ein genaues Geburtsquartal war notwendig, da bestimmte Krankheitsbilder insbesondere Bronchitis jahreszeitliche Schwankungen aufweisen. Bei der Bestimmung von Phänotypen ist es wichtig, diese Schwankungen auszugleichen, um in etwa herauszufinden, in welchem Lebensmonat sie die Diagnose bekommen haben. Es wurden innerhalb der BEK nur Kinder ausgewählt, bei denen das Neugeborenen-Screening oder eine der U-Leistungen dokumentiert war. Das Neugeborenen-Screening und die U-Leistungen müssen in bestimmten Lebenszeiträumen (z.B. Neugeborenen-Screening bis zum 10. Lebenstag, U3 4. bis 5. Lebenswoche) [41] abgerechnet werden. Anhand des Datums der Untersuchung war es möglich, den Kindern ein Quartal zuzuordnen, in dem sie geboren wurden. Da die Ergebnisse der BEK in der KVB-Population repliziert werden sollten, wurden alle in Bayern versicherten Kinder der BEK ausgeschlossen. Somit zeigten Datensätze der BEK und KVB keine Überschneidungen.

2.3 Statistische Analysen

Für statistische Analysen und Grafikerstellung wurden die Programmen SAS Enterprise Guide und R-Studio 3.4.0 eingesetzt, für die Informationsverarbeitung Microsoft Word und PowerPoint. Folgende Pakete wurden aus R-Studio genutzt: reshape2, poLCA und rmeta.

2.3.1 Latente Klassenanalyse

Die latenten Klassenanalysen wurden mit dem R-Paket poLCA gerechnet, um jedem Kind eine Klasse zuzuordnen. Dies geschah anhand eines zeitlichen Bronchitis-/bzw. asthmabezogenen Medikamentenmusters des jeweiligem Individuums (z.B. 0-0-1-1-etc. vs. 1-1-0-0-etc) über 41 Quartale (inklusive Geburtsquartal) bei der BEK /bzw. 36 Quartale bei der KVB. Zur Abgrenzung zu anderen Diagnosen wurde diese Berechnung auch für Erkältungsschnupfen, Gastroenteritis und Otitis media durchgeführt. Die latente Klassenanalyse basierend auf asthmabezogenen Medikamenten konnte beim KVB-Datensatz nicht durchgeführt werden, da diese Daten nicht verfügbar waren.

Die Kinder wurden nach Zugehörigkeitswahrscheinlichkeiten den entsprechenden Klassen zugeordnet. Es wurden Lösungen mit 2 bis 9 Klassen mittels LCA berechnet. Zur Auswahl der geeignetsten Klassenlösung wurde Aikake's information criterion (AIC), Bayesian Information Criterion (BIC) und die vorherige Literatur herangezogen. Die daraus resultierende Klassenlösung wurde in weiteren Analysen als Liste von Asthmaphänotypen deklariert.

2.3.2 Asthmediagnosedefinitionen

Da all diese Daten primär für Abrechnungszwecke erhoben wurden, wird eine interne Validierung bei Prävalenzschätzungen empfohlen [42]. Für die Asthmediagnose wurden daher unterschiedliche Herangehensweisen zur Prävalenzschätzung in dieser Arbeit unternommen. Tabelle 1 gibt einen kurzen Überblick über die Kriterien der unterschiedlichen Asthmediagnosedefinitionen. Je nach Grundlage der jeweiligen Asthmadefinition (z.B. asthmaspezifische Medikamente) konnte diese aufgrund fehlender Informationen nur im BEK-Datensatz und nicht im KVB-Datensatz durchgeführt werden. Die Übereinstimmung der Asthmadefinitionen wurde im BEK-Datensatz angegeben.

Einschlusskriterien für Asthmadefinitionen	
Untergruppenasthma	J45.0, J45.1, J45.8
Medikamentenasthma	J45.- und ein asthmaspezifisches Medikament im gleichen Quartal
Diagnostikasthma	J45.- und Lungenfunktionsuntersuchung („03330“, "04330", "04530", "04532", "13250", "13650", "13651", "27330", "30122", "36881", "1-710", "1-714" oder "R942") und allergische Testung ("13258", "30110", "30111", "30121", "1-700") oder Bestimmung von spezifischem IgE ("32426", "32427")
Routinedatenasthma	<i>Alter 0 – 4,5 Jahre:</i> ≥ 2 ICS und/oder LRTA und/oder β2-ICS mit ≥ 2 Wochen Abstand zwischen den Ausgaben <i>Alter >4,5 – 17 Jahre:</i>

	<p>≥ 2 ICS und/oder LRTA und/oder β2-ICS, unabhängig vom Ausgabezeitpunkt und/oder <i>Alter 0 – 17 Jahren:</i> ≥ 3 ICS und/oder LRTA und/oder β2-ICS und/oder β2 innerhalb einer 12-Monatsperiode</p>
--	---

Tabelle 1: Erklärung siehe Text

2.3.2.1 Untergruppennasthma

Das Untergruppenasthma erfasst eine der folgenden ICD-Subspezifikationen von Asthma: „vorwiegend allergisches“ (J45.0), „nichtallergisches“ (J45.1), sowie Mischformen (J45.8). Es beruht auf der Annahme, dass diese Untergruppen mit größerer diagnostischer Sorgfältigkeit ausgesucht wurden als beispielsweise das „nicht näher bezeichnete Asthma“ (J45.9).

2.3.2.2 Medikamentenasthma

Medikamentenasthma ist definiert als eine Asthmediagnose (J45.-) und ein im gleichen Quartal verordnetes, asthmaspezifisches Medikament. Darunter fallen inhalative Corticosteroide (ICS), Short-acting-Betasymphathomimetika (SABA), Long-acting-Betasymphathomimetika (LABA) inhalativ oder systemisch, Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA), Anticholinergika oder Wirkstoffkombinationen derselben.

2.3.2.3 Diagnostikasthma

Im Diagnostikasthma wurden Prozeduren berücksichtigt, die zu einer leitliniengerechneten Asthmediagnostik gemäß der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin erforderlich sind [21]. Definitionsgemäß musste eine Asthmediagnose (J45.-), eine Lungenfunktion und ein Prick-Test oder eine spezifische IgE-Bestimmung vorliegen. Die Informationen zu den Untersuchungen wurden aus dem Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [41] der kassenärztlichen Bundesvereinigung (z.B. „03330“) oder den Operationen- und Prozedurenschlüssel (z.B. „1-710“) [43] des DIMDI oder aus ICD-10-GM-Katalog 2017 (z.B. „R94.2“) des DIMDI [39] ausgewählt.

2.3.2.4 Routinedatenasthma

Diese Definition basiert nur auf der jeweiligen Medikation und ist einer schwedischen Arbeit zu populationsbasierten Definitionen zu Asthma entnommen [44], in

der die Frequenz und Menge der verordneten Medikamente im Swedish Prescribed Drug Register (SPDR) and National Patient Register (NPR) berücksichtigt werden. Betasympathomimetika (β_2) werden in dieser Einordnung nicht weiter in SABA und LABA unterschieden.

2.3.3 Assoziationen der Phänotypen mit Parametern aus Routinedaten

Unter den anderen ICD-Diagnosen wurde eine Auswahl häufiger Komorbiditäten zu Asthma getroffen. Im BEK-Datensatz wurden darüber hinaus diverse Asthmatypische Medikamente, die Teilnahme am DMP Asthma und die Verordnung von Hilfs- und Heilmittel zur Asthmabehandlung herausgesucht. Assoziationen der Phänotypen mit Diagnosen- und Behandlungsdaten wurden anhand logistischer Regression berechnet. Effektschätzer wurden dabei in Odds ratios angegeben, da alle Parameter dichotomisiert wurden. Alle Berechnungen wurden hierzu für Geschlecht adjustiert.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulationen

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Barmer Ersatzkasse

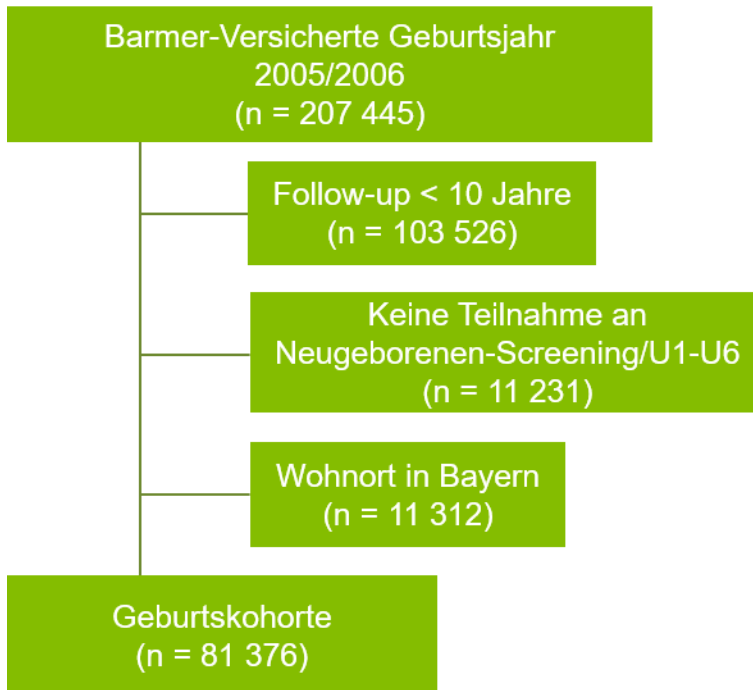


Abbildung 1: Studienpopulation BEK

In den Jahren 2005 und 2006 wurden 207 445 Kinder geboren, die bei der Barmer Ersatzkasse gesetzlich krankenversichert wurden (Abbildung 1). Um eine vollständige und lückenlose Dokumentation zu gewährleisten, wurden darunter nur diejenigen ausgewählt, die insgesamt einen Versicherungszeitraum von zehn Jahren aufwiesen.

ren aufwiesen.

Ausgeschlossene Fälle durch fehlende oder nicht dokumentierte Teilnahme am Neugeborenen-Screening oder an einer der U-Untersuchungen zeigten verminderte Prävalenzen der ICD-Diagnosen, Medikamenten und Teilnahme an Leistungen des Gesundheitssystems. Beispielsweise lag die Asthmaprävalenz bei den ausgeschlossenen Fällen bei 9,2%, im Gegensatz zu 26% in der Studienpopulation.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern

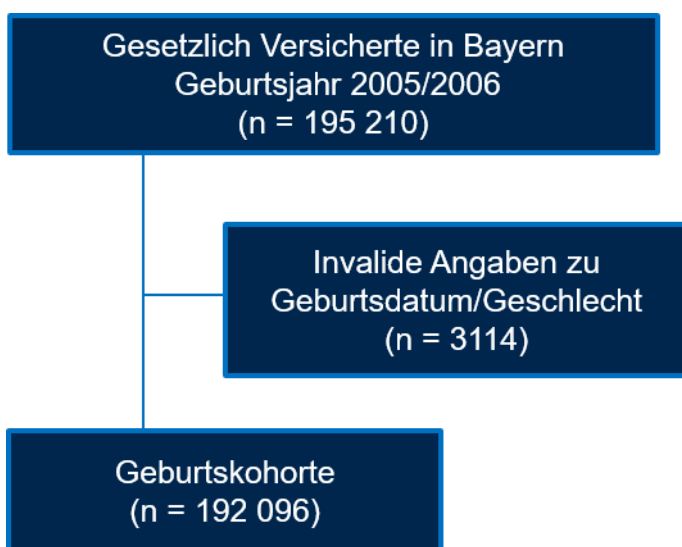


Abbildung 2: Studienpopulation KVB

Die KVB lieferte Daten zu 195 210 gesetzlich versicherten Kindern, die 2005 und 2006 in Bayern geboren wurden. Davon wurden 3114 ausgeschlossen, da sie keine validen Angaben zu Geburtsdatum oder Geschlecht hatten. Da nicht alle Kinder gesetzlich versichert sind, sind somit 92% aller Kinder eingeschlossen, die 2005 oder 2006 in

Bayern geboren wurden [45]. Aufgrund fehlender Daten im ersten Quartal und im zehnten Lebensjahr wurde der Beobachtungszeitraum von 0,25. bis zum 9. Lebensjahr begrenzt (Abbildung 2).

3.1.3 Charakteristika der Datensätze

Von den 81 376 Kindern der BEK, die anhand der oben genannten Kriterien in die weiterführenden Analysen eingeschlossen wurden, waren 51,6 % männlich. Weitere Informationen zu Diagnosen, Medikamenten, Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems und Teilnahme an DMP waren nur im BEK-Datensatz verfügbar (Tabelle 2).

Von den 192 096 Kindern der KVB waren 50,9 % männlich. Die Lebenszeitprävalenz der Diagnosen von 0,25 bis 9 Jahren ist in Tabelle 2 aufgelistet.

Die ICD-Diagnosen stammen aus dem systematischen Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10-GM Version 2017 [39].

Lebenszeitprävalenz von Asthma und Komorbiditäten			
Diagnosen mit ICD-Code		BEK	KVB
		[%]	[%]
Lebenszeit-Prävalenz			
Asthma bronchiale, davon	J45.-	26,0 (\cong 100%)	18,6 (\cong 100%)
vorwiegend allergisches	J45.0	7,5 (28,8%)	4,6 (24,7%)
nichtallergisches	J45.1	6,4 (24,6%)	3,9 (21,0%)
Mischformen	J45.8	3,6 (13,8%)	1,8 (9,7%)
Nicht näher bezeichnet	J45.9	20,5 (78,8%)	14,6 (78,5%)
Status asthmaticus	J46	0,7	0,5
Komorbiditäten			
Adipositas	E66.-	10,7	5,7
Akute allergische Konjunktivitis	H10.1	7,7	5,4
Akute Bronchitis durch Mycoplasma pneumoniae	J20.1	1,0	0,7
Akute Bronchitis durch Respiratory-Syncytial-Viren	J20.5	0,6	0,3
Akute Bronchitis durch Rhinoviren	J20.6	0,8	0,9
Akute Bronchiolitis	J21.-	2,6	3,2
Vasomotorische und allergische Rhinopathie	J30.-	22,5	16,7
Atopisches Ekzem	L20.-	42,8	35,2
Dermatitis durch aufgenommene Nahrungsmittel	L27.2	1,1	1,1
Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert	T78.1	3,6	2,8
Allergie, nicht näher bezeichnet	T78.4	22,9	17,2
Symptomebene			
Störungen der Atmung	R06.-	20,2	16,8
Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen	R94.2	8,0	6,1
Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen			
Diagnostische Haut- und Sensibilisierungstestung	Z01.5	2,4	1,1
Desensibilisierung gegenüber Allergenen	Z51.6	1,9	0,8

Krankheiten der Atemwege in der Familienanamnese	Z83.6	0,1	<0,05
Diagnosen für die latenten Klassenanalysen			
Bronchitis	J20.- J40 J41.- J42 J44.-	85,0	79,0
Otitis media	H65.- H66.-	85,0	74,6
Gastroenteritis	A08.- A09.- K52.9	87,4	69,8
Akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen]	J00	58,7	51,3

Tabelle 2

Die Zusammenfassung der herausgesuchten verordneten Medikamente ist angelehnt an die Amtliche Fassung des ATC (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem)-Index des GKV (Spitzenverband Bund der Krankenkassen)-Arzneimittelindex [46] und findet sich in Tabelle 3.

Die herausgesuchten Heilmittel (Tabelle 3) sind geordnet gemäß dem Bundes einheitlichen Positionsnummernverzeichnis für Heilmittelleistungen des GKV-Spitzenverbandes [47]. Die herausgesuchten Hilfsmittel stammen aus dem Hilfsmittelverzeichnis des GKV-Spitzenverbandes (Tabelle 3).

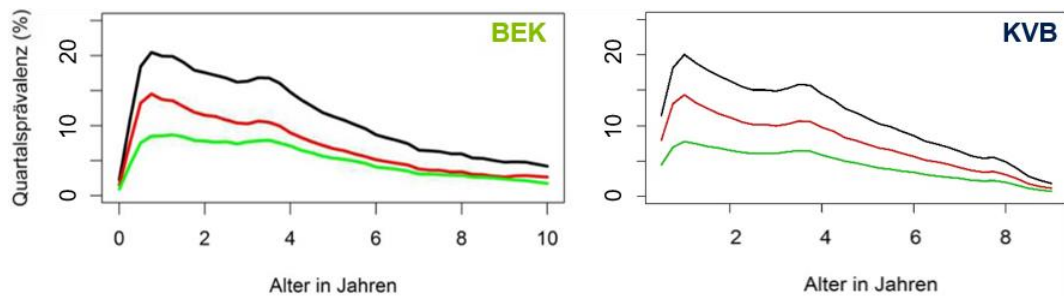
Lebenszeitprävalenz von Medikamente, DMP, Hilfs- und Heilmitteln		
Medikamente		BEK [%]
	ATC-Code	Prävalenz
Antibiotika zur systemischen Anwendung	J01.-	94,6
Inhalative Anticholinergika	R03BB	11,2
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	R06.-	51,9
Short-acting-Betasymphathomimetika (Saba) inhalativ	R03AC02 R03AC03 R03AC04	39,8
Short-acting-Betasymphathomimetika (Saba) systemisch	R03CC02 R03CC03	23,3
Long-acting-Betasymphathomimetika (Laba) inhalativ	R03AC12 R03AC13	0,2
Long-acting-Betasymphathomimetika (Laba) systemisch	R03CC11 R03CC12	34,5
Cromone	R03BC01 R03BC03	1,7
Inhalative Corticosteroide (ICS)	R03BA01 R03BA02 R03BA05 R03BA08	17,7
Corticosteroide systemisch	H02.-	38,3
Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA)	R03DC03	9,7
Xanthine	R03DA04 R03DA05	0,2
Omalizumab	R03DX05	<0,1
Kombinationen aus Wirkstoffen		
Betamimetika und Anticholinergika	R03AL01 R03AL02 R03AL04	0,2
Betamimetika und Corticosteroide	R03AK06 R03AK07 R03AK08 R03AK10 R03AK11	4,1
Betamimetika und Cromoglycine	R03AK03 R03AK05	1,2
Disease-Management-Programm „Asthma“		
Teilnahme		2,4

Hilfsmittel		
	Produkt- nummer	Prävalenz
Atemtherapie zur Schleimlösung/-elimination	142408	0,1
Inhalationsgeräte/-hilfen	142401 142402 142403	7,0
Sauerstofftherapiegeräte	142404 142405	0,1
Heilmittel		
	Positions- nummer	Prävalenz
Atemtherapie/-gymnastik	20501 20503 20702 60501 60503 60702	0,2
Inhalationstherapie	11801 11802 17003 21801 27005 61801	0,3

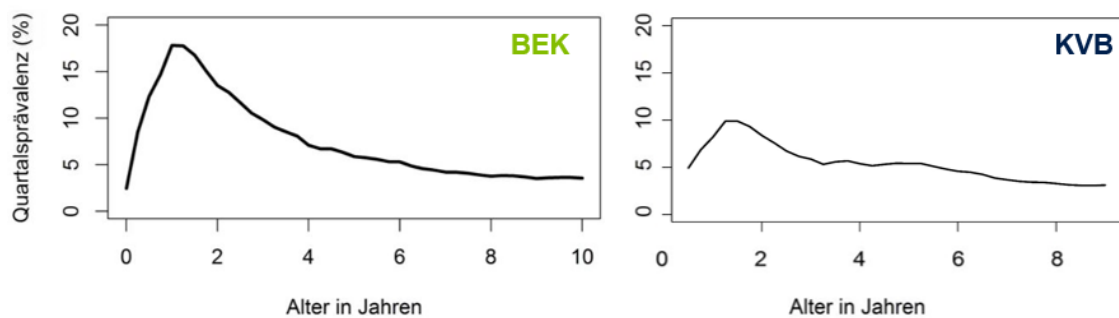
Tabelle 3

3.1.4 Diagnoseverläufe der Datensätze

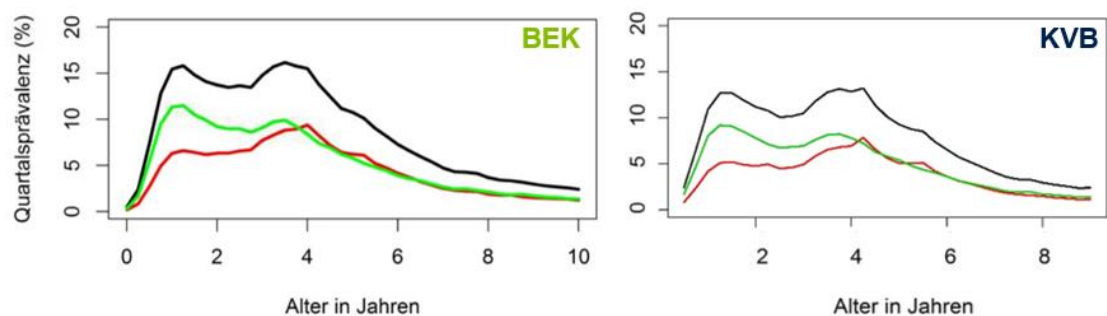
Vor Aufteilung in unterschiedliche Klassen durch die LCA wurden die LCA-Diagnosen Bronchitis, Erkältungsschnupfen, Gastroenteritis und Otitis media zur Plausibilitätskontrolle einzelnen betrachtet (Abbildung 3). Der Verlauf der wurde nach Untergruppen der ICD-Codes aufgeschlüsselt.



Bronchitis gesamt (schwarz), akute Bronchitis (rot), andere Bronchitis (grün)



Jede Gastroenteritis (schwarz)



Jede Otitis media (schwarz), Nichteitrige Otitis media (grün), Eitrige und nicht näher bezeichnete Otitis media (rot)

Abbildung 3: Quartalsprävalenz der LCA-Diagnosen

3.2 Latente Klassenanalysen

Um Asthmaphänotypen anhand ICD-Diagnosen zu ermitteln, wurde die Diagnose „Bronchitis“ in der LCA bei der BEK-Population berücksichtigt (Abbildung 4). Als Kontrast wurden LCAs basierend auf den Diagnosen Otitis media, Gastroenteritis und Erkältungsschnupfen durchgeführt, um die besondere Assoziation von Bronchitis-Phänotypen gegenüber Asthma abzugrenzen. Diese Ergebnisse wurden im KVB-Datensatz zur Validierung repliziert (Abbildung 5 und Abbildung 6). Eine weitere LCA anhand Medikamentendaten (Abbildung 7) wurde durchgeführt, diese konnte aber aufgrund mangelnder Medikamenteninformationen nicht im KVB-Datensatz repliziert werden.

Bronchitis-Phänotypen BEK

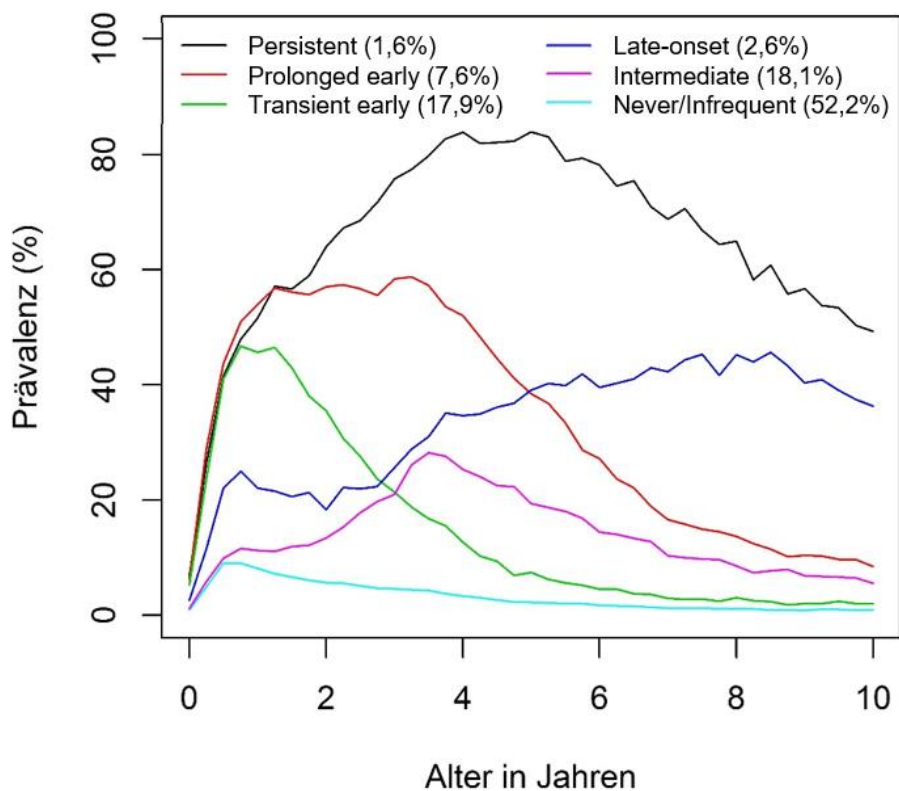


Abbildung 4: Bronchitisphänotypen im BEK-Datensatz. Angegeben ist die Quartalsprävalenz der Diagnose „Bronchitis“ im zeitlichen Verlauf innerhalb der Klassen.

3.2.1 Basierend auf ICD-Diagnosen

3.2.1.1 Bronchitis

Da die Bronchitis-LCA ab der 7-Klassenlösung Zick-zack-Artefakte aufgrund zeitlicher Fluktuationen (Anhangsabbildung 1 und Anhangsabbildung 2) aufwies, wurden diese und höhere Lösungen nicht weiter berücksichtigt. Je höher die Lösung war, nahm das AIC und BIC (Anhangstabelle 1) ab, was einer besseren Modellanpassung entspricht. Daher wurde die 6 Klassenlösung der Bronchitis-LCA für weitere Analysen ausgewählt. Die größte Gruppe aller Kinder zeigte kaum Fälle von Bronchitis und wurde „Never/Infrequent“ genannt. Die anderen Klassen wurden gemäß ihres Verlaufes beschreibend und gemäß der Literatur [25] „Transient early“, „Prolonged early“, „Intermediate“, „Late-onset“ und „Persistent“ genannt.

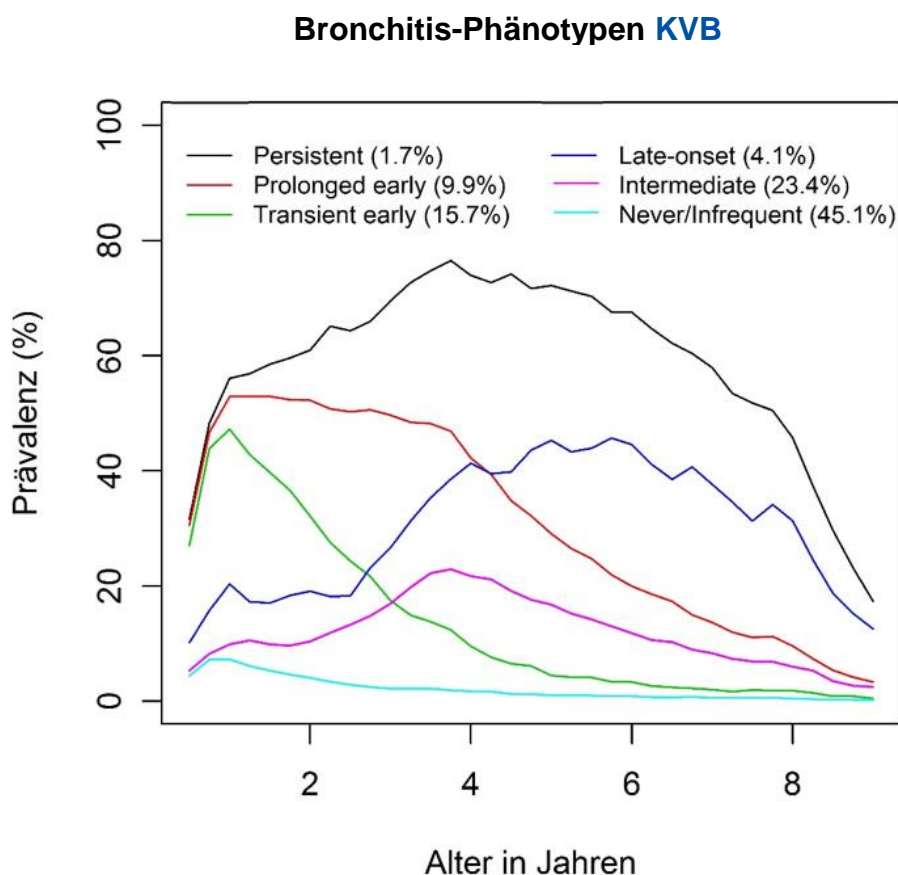
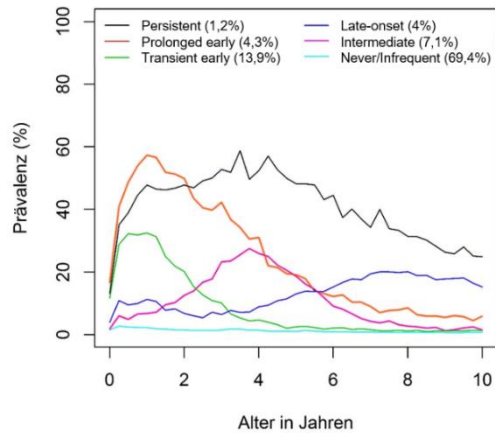


Abbildung 5: Bronchitisphänotypen im KVB-Datensatz

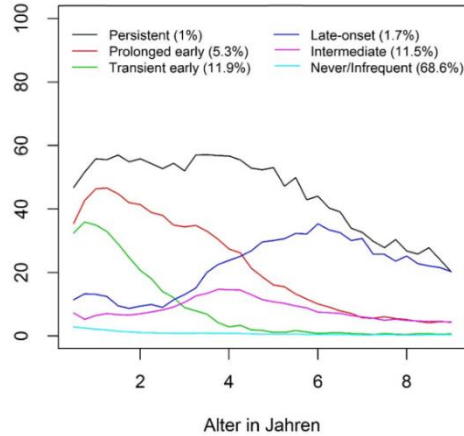
3.2.1.2 Erkältungsschnupfen, Gastroenteritis und Otitis media

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bei den LCAs der Diagnosen Otitis media, Gastroenteritis und Erkältungsschnupfen ebenfalls eine 6 Klassenlösung gewählt (Abbildung 6).

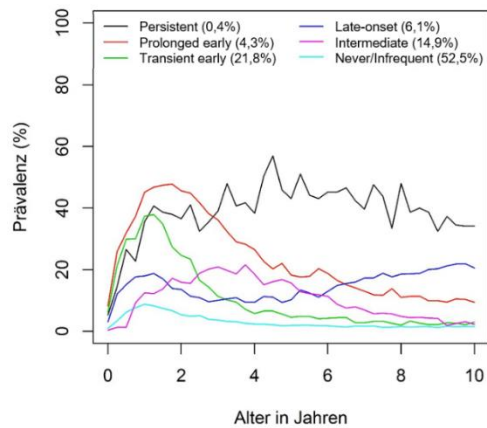
Erkältungsschnupfen **BEK**



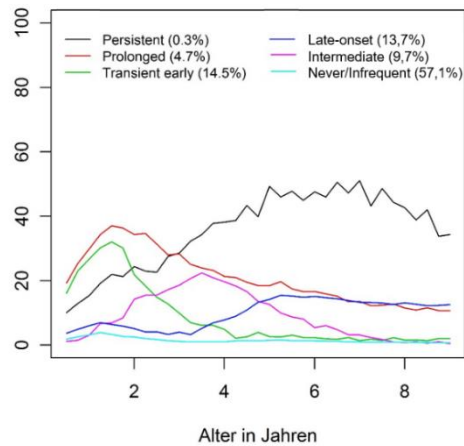
KVB



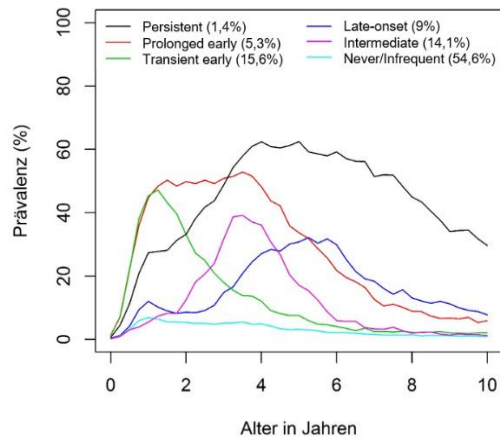
Gastroenteritis **BEK**



KVB



Otitis media **BEK**



KVB

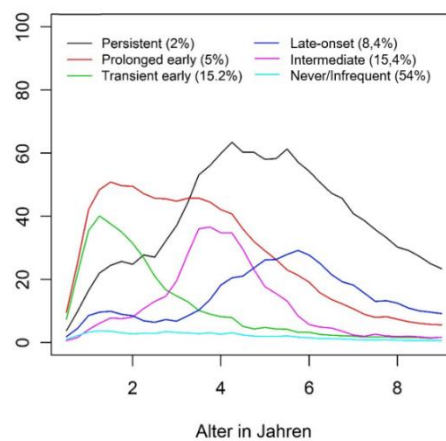


Abbildung 6: Erkältungsschnupfen-, Gastroenteritis-, Otitis-media-Phänotypen im BEK- und KVB-Datensatz

3.2.2 Basierend auf Asthmamedikation

Alternativ zu Diagnosedaten wurde eine weitere LCA basierend auf der leitlinien-gerechten Asthmamedikation durchgeführt [6]. Die Medikamenten-LCA wurde mit inhalativen Corticosteroide (ICS), Short-acting-Betasymptomimetika inhalativ (SABA) inhalativ und systemisch, Long-acting-Betasymptomimetika (LABA) inhalativ und systemisch, LABA und ICS-Kombinationen, Anticholinergika und Leukotrienrezeptorantagonisten (LTRA) durchgeführt. Andere weiter oben aufgelistete Medikamente waren zu selten vorhanden, um als Auswahlkriterium zu dienen. Auch hier bot sich die 6-Klassenlösung an, da höhere Lösungen Zick-Zack-Artefakte zeigten (Anhangsabbildung 3).

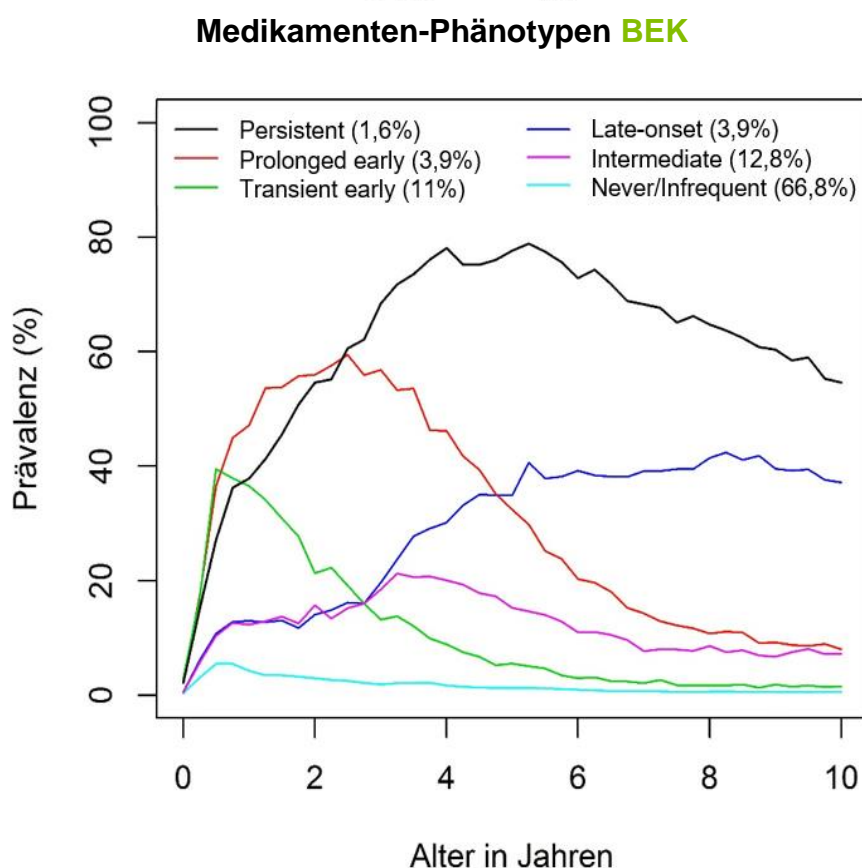


Abbildung 7: Medikamentenphänotypen im BEK-Datensatz

3.3 Asthmaprävalenz und –definitionen

Prävalenzschätzungen in Routinedaten sind umstritten und eine interne Validierung wird empfohlen [42], daher wurden unterschiedliche Ansätze zur Prävalenzschätzung verfolgt. Dementsprechend variierte die Prävalenz der Asthmadefinitionen von 9,6% basierend auf Diagnostik bis 18,3% basierend auf Medikamentenfrequenz und –häufigkeit.

3.3.1 Verlauf der ICD-Diagnose „Asthma“

Die kumulative Prävalenz der Asthmadiaagnosen (J45.-) stieg stetig bis zum 6. Lebensjahr mit einem weiteren flacheren Anstieg bis 26,0% bis zum 10. Lebensjahr im BEK-Datensatz (Abbildung 8). In der KVB-Population stieg sie bis 18,6% bis zum 9. Lebensjahr an.

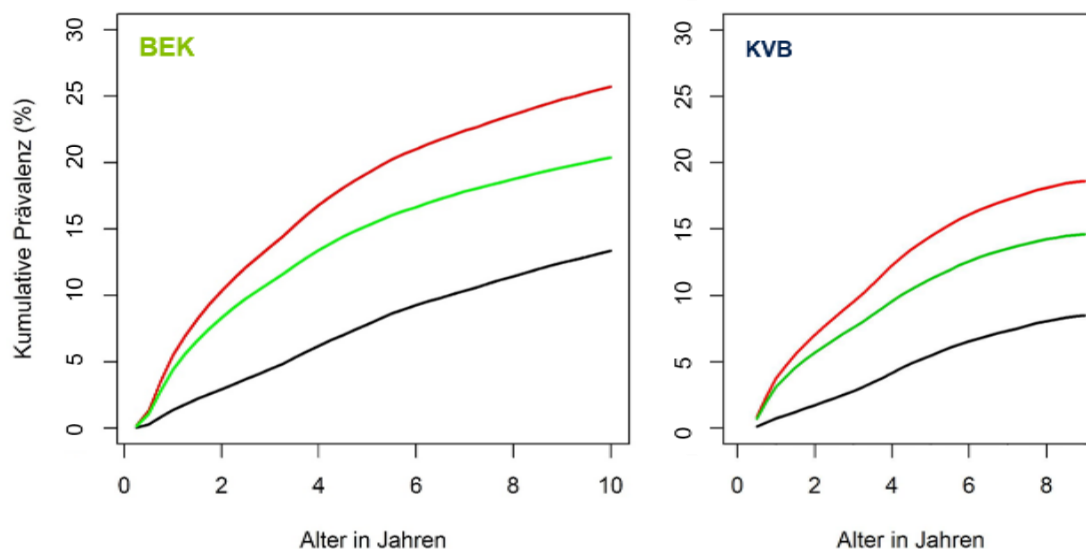


Abbildung 8: Kumulative Prävalenz von verschiedenen Asthmadiaagnosen im BEK- (links) und KVB-Datensatz (rechts) schwarz: Asthma als eine Kombination von J45.0, J45.1 oder J45.8, grün: anderes Asthma (J45.9), rot: jedes Asthma (J45.-)

3.3.2 Definitionen der Diagnose „Asthma“

Tabelle 4 zeigt die Lebenszeitprävalenz der Asthmadefinitionen im BEK und KVB-Datensatz. Asthmadefinitionen, die auf Medikamenten oder Prozeduren beruhen, konnten aufgrund der Datenverfügbarkeit nur im BEK Datensatz angewandt werden.

Lebenszeitprävalenz von Asthmadiaagnosedefinitionen			
Asthmadefinitionen		BEK	KVB
		[%]	[%]
		Prävalenz	
Untergruppenasthma	J45.0	13,6	8,5
	J45.1		
	J45.8		
Diagnostikasthma		9,6	-
Medikamentenasthma		13,7	-

Routinedatenasthma		18,3	-
Tabelle 4			

3.3.3 Übereinstimmung der Asthmadefinitionen im BEK Datensatz

Ein Eindruck der Übereinstimmung der unterschiedlichen Asthmadefinitionen des BEK Datensatzes bietet das Venn-Diagramm (Abbildung 9).

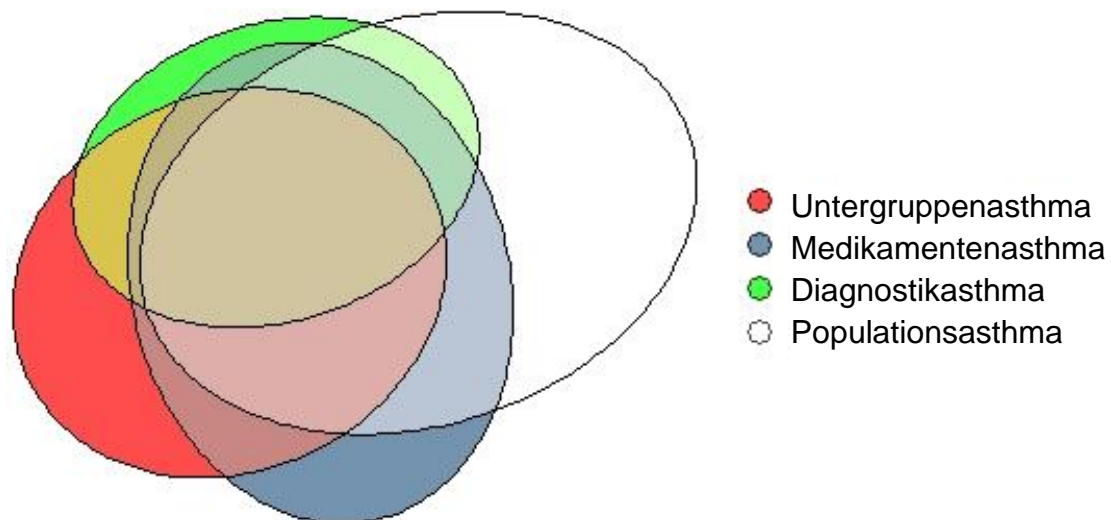


Abbildung 9: Venn Diagramm: Überlappung der unterschiedlichen Asthmadefinitionen

Die größte Korrelation fand sich einerseits zwischen Medikamenten- und Routinedatenasthma und andererseits zwischen Medikamenten- und Untergruppenasthma mit jeweils einem tetrachorischen Korrelationskoeffizienten von 0,86 (Tabelle 5).

Konkordanz der Asthmadignosedefinitionen			
	Medikamenten- asthma	Diagnostik- asthma	Populations- asthma
Untergruppen- asthma	0,86	0,83	0,74
Medikamenten- asthma		0,84	0,86

Diagnostik- asthma			0,79
Tabelle 5: angegeben ist der tetrakorische Korrelationskoeffizient			

3.4 Charakteristika der latenten Klassenanalysen

3.4.1 Assoziation LCAs und der ICD-Diagnose Asthma

In den Assoziationen der latenten Klassen zur ICD-Diagnose Asthma (J45.-) zeigt sich, dass nur die Bronchitis- und die Medikamenten-Phänotypen ausge-

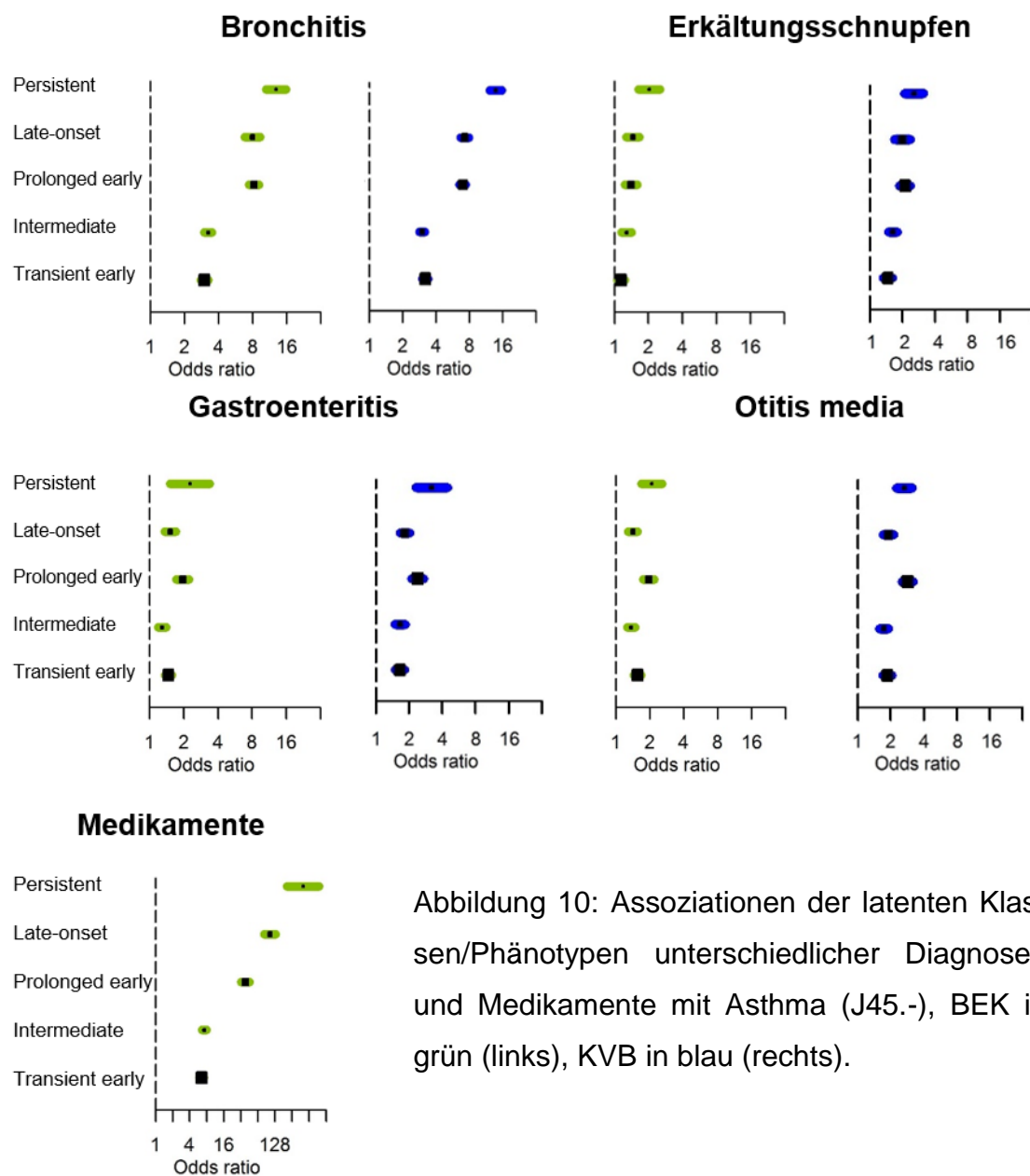


Abbildung 10: Assoziationen der latenten Klassen/Phänotypen unterschiedlicher Diagnosen und Medikamente mit Asthma (J45.-), BEK in grün (links), KVB in blau (rechts).

prägte Assoziationen mit Asthma (Abbildung 10) aufzeigen. Die stärkste Assoziation mit Asthma zeigte die Persistent-Gruppe der Medikamentenphänotypen mit einer Odds ratio von 401,7 (KI (Konfidenzintervall) 280,1-603,4; $p < 0,001$).

3.4.2 Charakteristika der Bronchitis-Phänotypen

In den Abbildungen 11 bis 16 sind die Charakteristika der Bronchitis-Phänotypen jeweils im BEK- und KVB-Datensatz dargestellt. Die Assoziationen der ICD-Diagnosen sind aufgeteilt nach Asthmadefinitionen, atopischen Erkrankungen, Geschlecht und Adipositas, sowie Krankheitsschweregraden. Nur beim BEK-Datensatz waren auch die Assoziationen zu DMP, Heil- und Hilfsmitteln und Medikamenten verfügbar.

Eine detailliertere Tabelle mit genauerer Angabe der Konfidenzintervalle (KI) findet sich im Anhang (vgl. Anhangstabelle 2 und Anhangstabelle 3). Falls das Konfidenzintervall in den Grafiken die gestrichelte Linie nicht berührt, ist von einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ auszugehen.

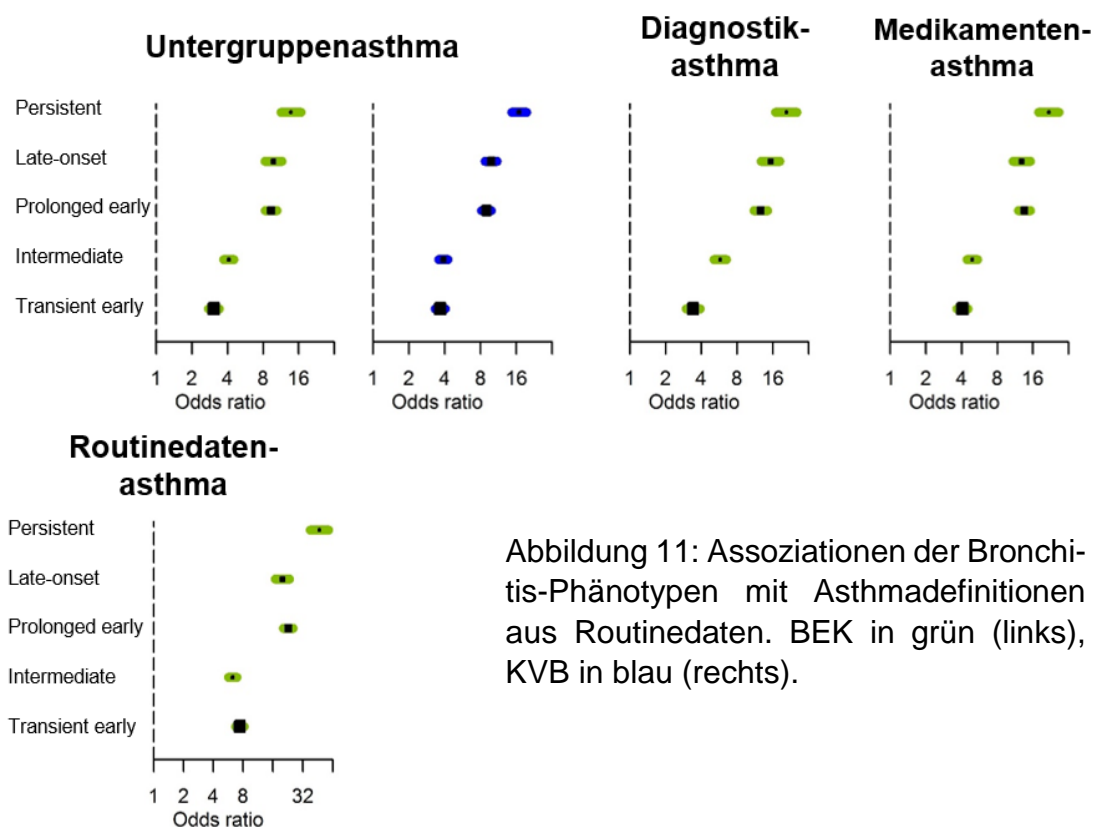


Abbildung 11: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit Asthmadefinitionen aus Routinedaten. BEK in grün (links), KVB in blau (rechts).

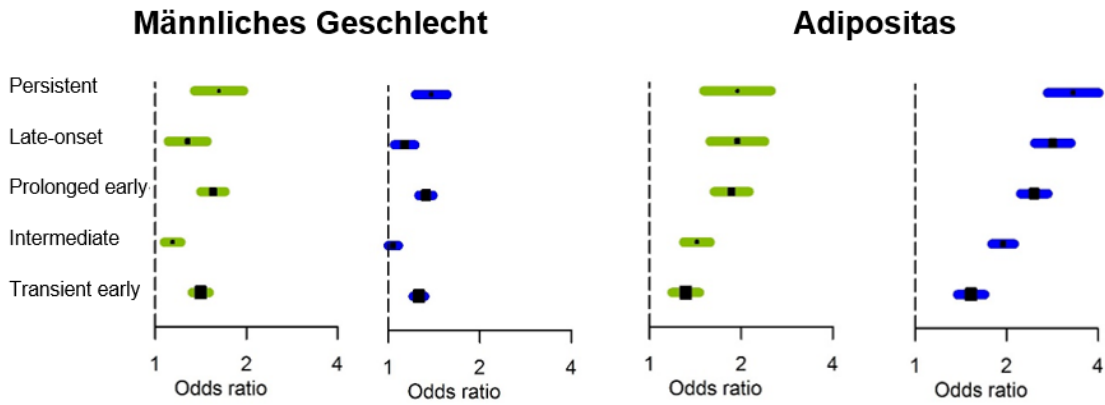


Abbildung 12: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit Geschlecht und Adipositas, BEK in grün (links), KVB in blau (rechts).

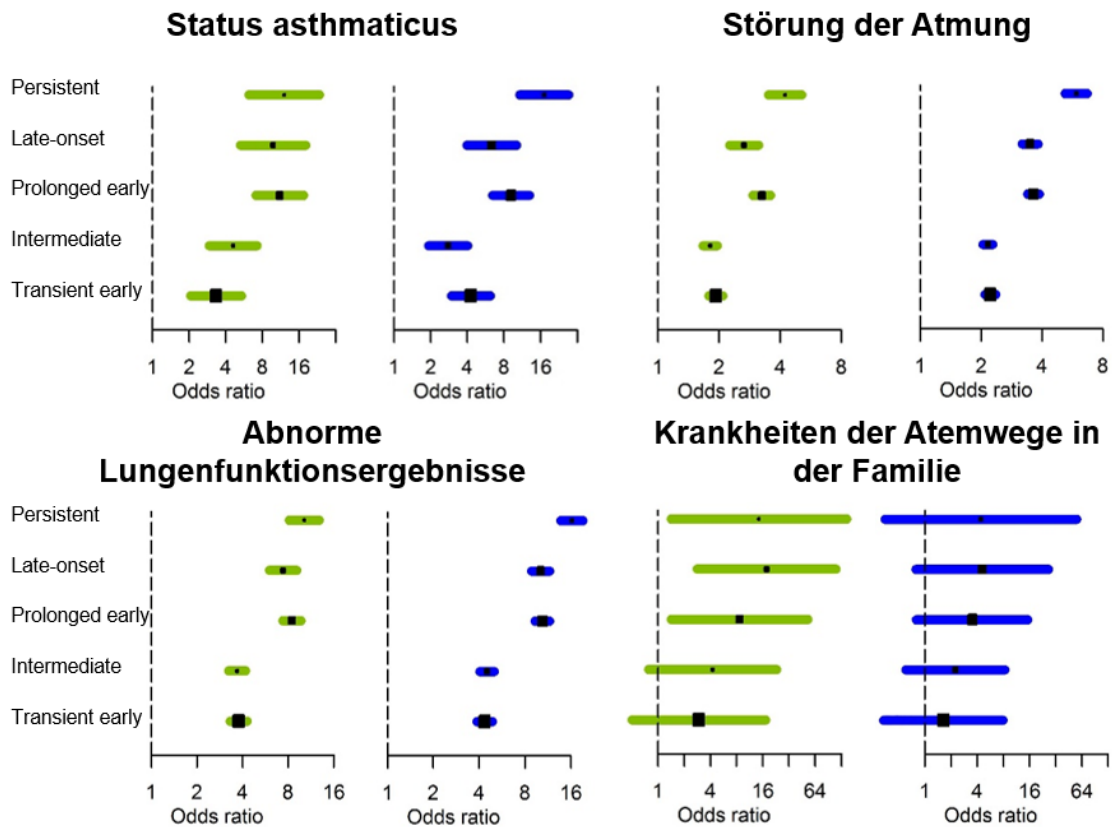


Abbildung 13: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit Krankheitsschweregraden, BEK in grün (links), KVB in blau (rechts).

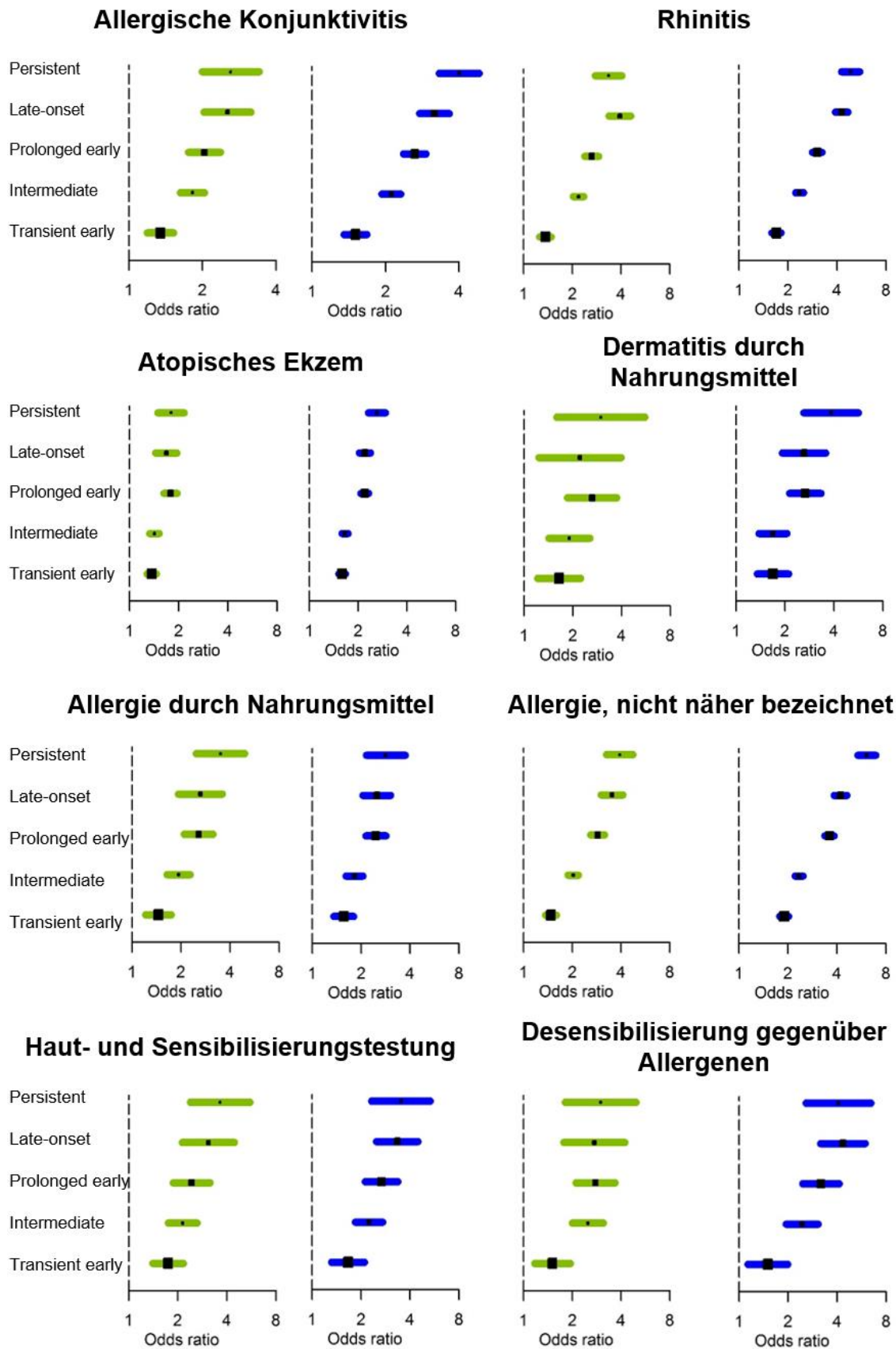


Abbildung 14: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit atopischen Erkrankungen, BEK in grün (links), KVB in blau (rechts).

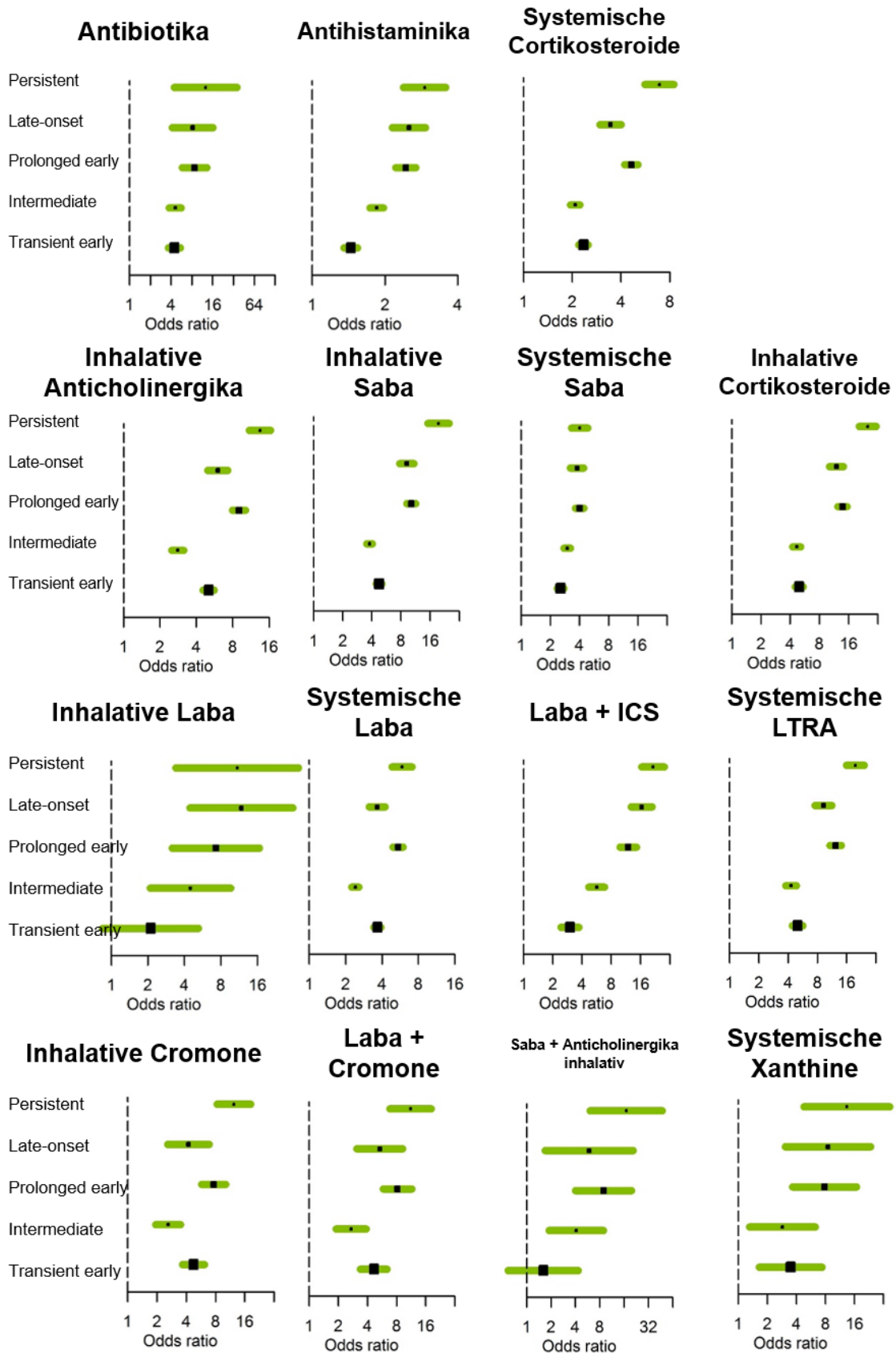


Abbildung 15: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit Medikamenten, erste Zeile nicht-Asthma-spezifisch, zweite und dritte häufigere Medikamente, vierte Zeile seltenere aus dem BEK-Datensatz

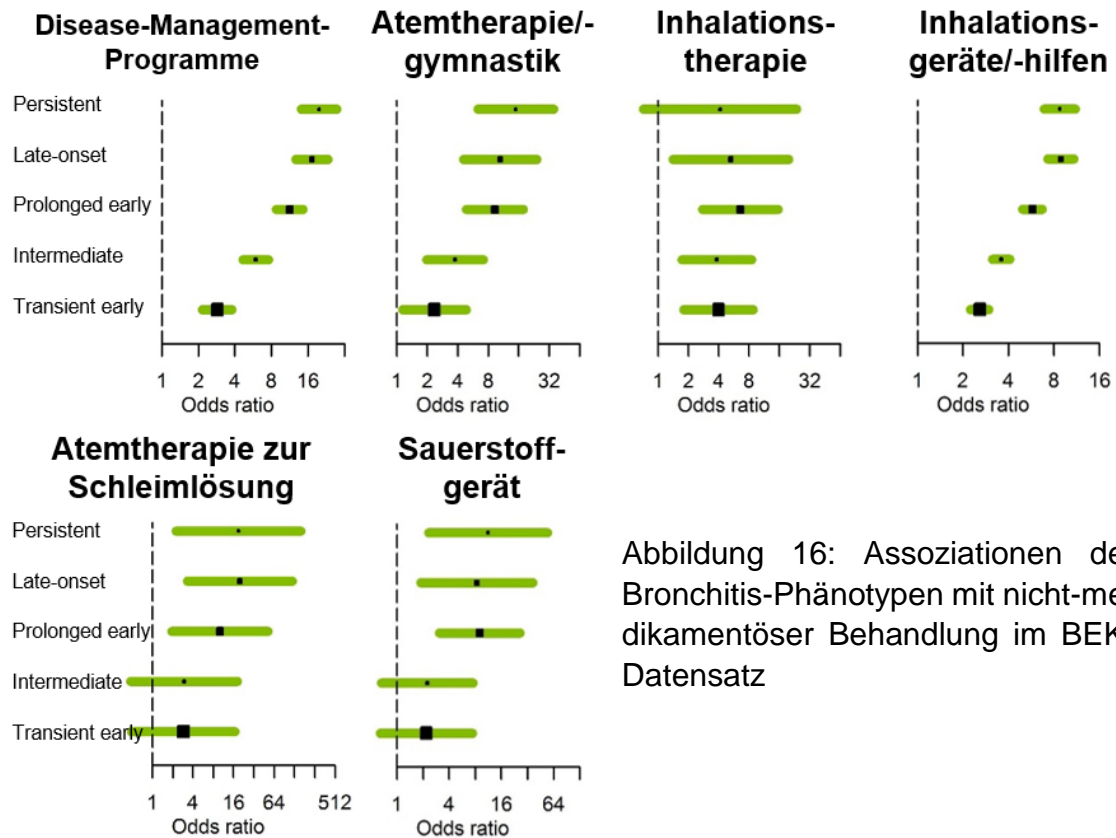


Abbildung 16: Assoziationen der Bronchitis-Phänotypen mit nicht-medikamentöser Behandlung im BEK-Datensatz

3.4.3 Charakteristika der Medikamenten-Phänotypen

Die Medikamentenphänotypen zeigten die stärksten Assoziationen mit der Diagnose Asthma (J45.-) und den Asthmadefinitionen Untergruppenasthma und Diagnostikasthma. Da die Asthmadefinitionen sowohl Medikamenten- und Routedatenasthma als auch Medikamentenphänotypen auf der Asthmamedikation

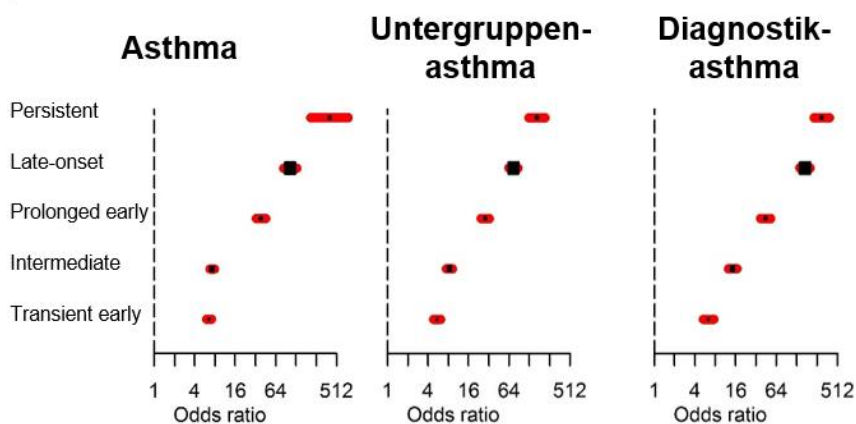


Abbildung 17: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit Asthmadefinitionen

basieren und somit dieser Bezug reflexiv wäre, wurden hier keine Assoziationen berechnet. In den folgenden Abbildungen (Abbildung 17 bis Abbildung 22) werden die Assoziationen zu Asthmadefinitionen, Krankheitsschweregraden, atopischen Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, anderen Medikamenten, DMP, Heil-, Hilfsmitteln und Geschlecht dargestellt.

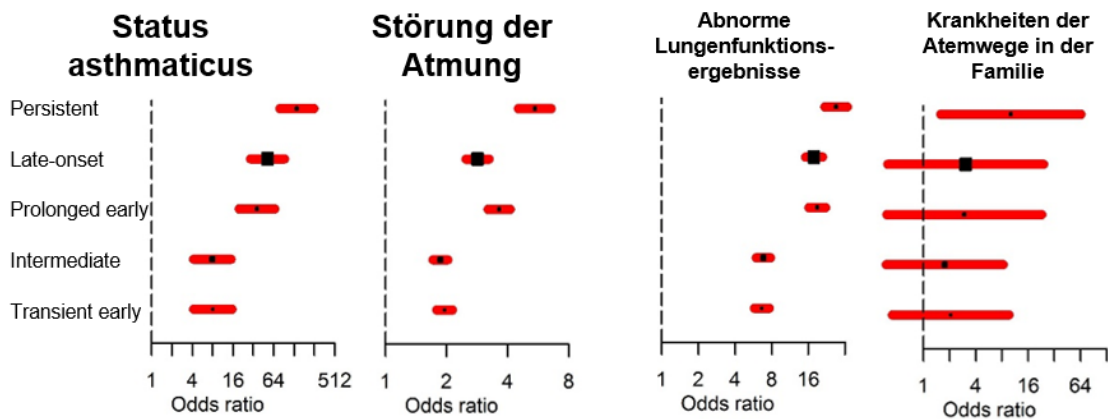


Abbildung 18: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit Krankheitschweregraden

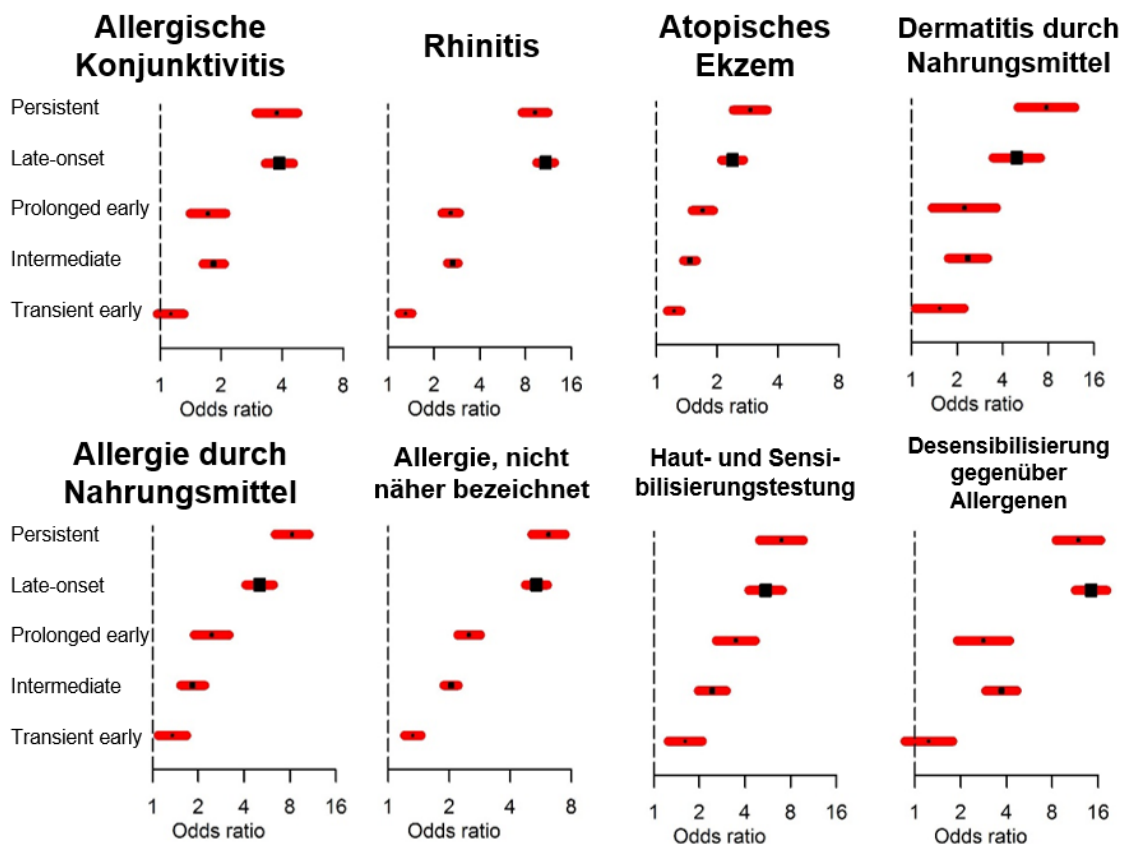


Abbildung 19: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit atopischen Erkrankungen

Eine detailliertere Tabelle (Anhangstabelle 4) mit genauerer Angabe der Konfidenzintervalle findet sich im Anhang. Falls das Konfidenzintervall in den Grafiken die gestrichelte Linie nicht berührt, ist von einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ auszugehen.

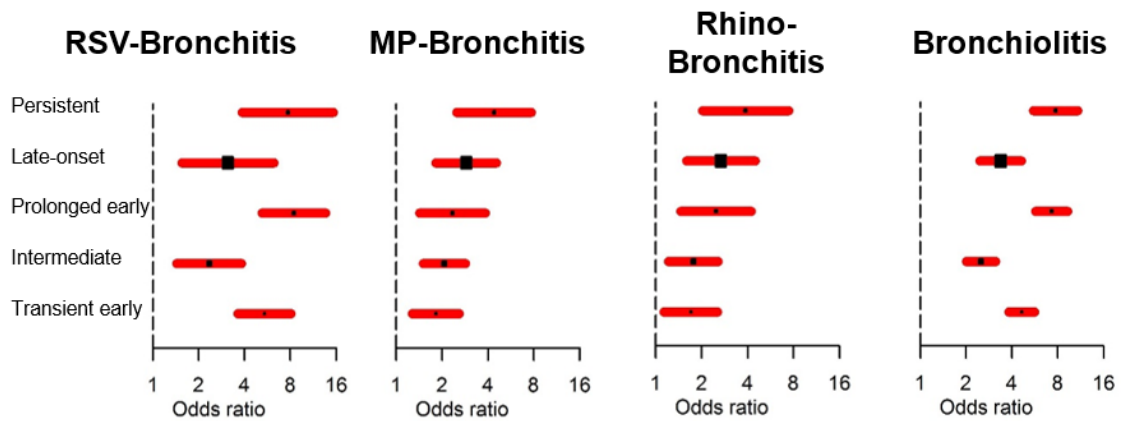


Abbildung 20: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit infektiösen Erkrankungen, Abkürzungen: Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Mycoplasma pneumoniae (MP), Rhinoviren (Rhino)

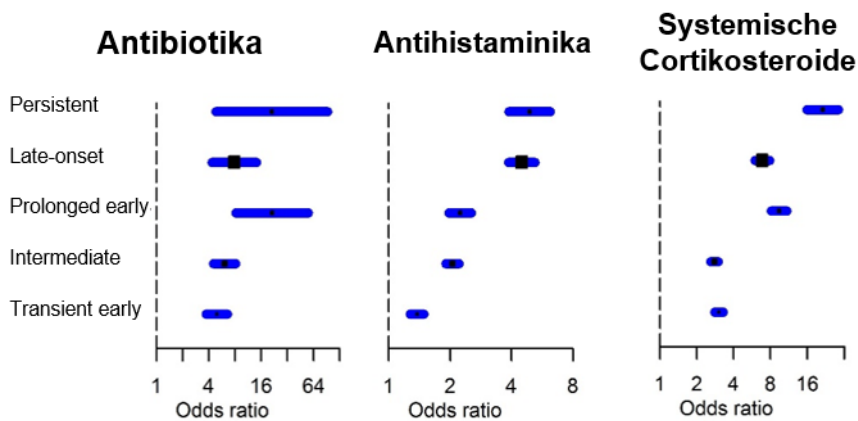


Abbildung 21: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit anderen Medikamenten

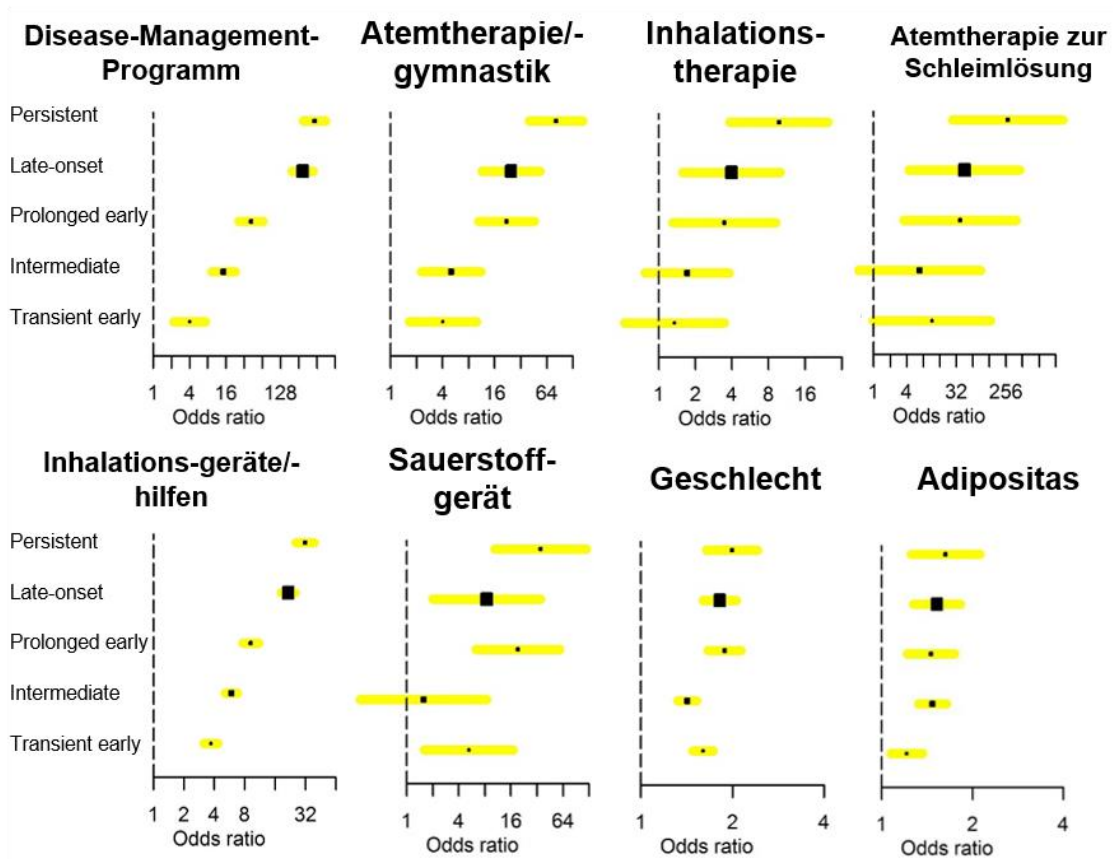


Abbildung 22: Assoziationen der Medikamenten-Phänotypen mit DMP, Heil- und Hilfsmittel und Geschlecht

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Diese Arbeit liefert anhand von Routinedaten des Gesundheitswesens und latenter Klassenanalyse zwei Definitionen für Asthmaphänotypen. Die latente Klassenanalyse ist ein Verfahren, um Individuen anhand zeitlicher Muster bestimmter Eigenschaften in Klassen einzuteilen. Die LCA ergab jeweils 6 Klassen mit bestimmten Verläufen und Assoziationen mit der Lebenszeitprävalenz von Asthma und Asthmadiagnosedefinitionen, atopischen und infektiösen Erkrankungen, Krankheitsschweregraden, sowie nicht-medikamentöser und medikamentöser Behandlung. In diesem Zusammenhang stellten sich die Phänotypen „Persistent“, „Late-onset“ und „Prolonged“ als schwerwiegender heraus, während „Transient early“ und „Intermediate“ milder waren.

Somit konnten ähnliche Asthmaphänotypen wie die aus Geburtskohorten in einer großen Bevölkerungsgruppe entdeckt werden.

Für die Phänotypdefinition von Asthma wurden unterschiedliche ICD-Diagnosen überprüft, bei denen sich „Bronchitis“ als geeignetste herausstellte. Der zweite Ansatz über die asthmaspezifische Medikamente zeigte sich den Bronchitisphänotypen in Stärke der Assoziation zu Asthma überlegen: Die persistent-Klasse der Medikamenten-Phänotypen zeigt eine Assoziation mit Asthma (J45.-) mit einer Odds ratio von 401,7 (KI 280,1–603,4; $p < 0,001$).

Die Bronchitisphänotypen der BEK konnten in der KVB-Population gut repliziert werden. Bei den Medikamentenphänotypen konnte das nicht erfolgen, weil dazu die Medikamentendaten im KVB-Datensatz nicht vorlagen.

Des Weiteren wurden unterschiedliche Ansätze verfolgt, um die Asthmadiagnose in Routinedaten zu definieren und Charakteristika für die Phänotypen wurden definiert.

4.2 Instrumente, um Asthmaphänotypen zu definieren

Es gab bisher viele Annäherungen, um kindliches Asthma zu definieren [16, 48]. Basierend auf longitudinalen Mustern von *Wheezing* hat die Tucson Children's Respiratory Studie (TCRS) in den 1990ern vier bestimmte Vorschul-*Wheezing*-Phänotypen" gemäß des Beginn und der Persistenz (never wheezers, transient early wheezers, late-onset wheezers and persistent wheezers) postuliert [23, 49]. Diese Annahme wurde später durch unbeaufsichtigte statische Techniken wie

der latenten Klassenanalyse untermauert [25]. Eine Replikation von Savenije et al [26] identifizierte 5 *Wheezing*-Phänotypen in der Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) Studie und 6 *Wheezing*-Phänotypen in der Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Über dies hinaus wurden diese Ergebnisse mit differierenden Anzahl von Klassenlösungen in vielen anderen Studien repliziert. [16, 34] Depner et al. zeigte eine Konkordanz zwischen diesen unbeaufsichtigten Klassifikationen und den klinischen Phänotypen in der Protection against Allergy—Study in Rural Environments (PASTURE) [18]. Alle oben genannten Studien mit Geburtskohorten sind anfällig für Selektionsbias und stellen somit die Generalisierbarkeit infrage. Daher wurde in dieser Arbeit ein bis dato einzigartiger Ansatz mit Routinedaten verfolgt. Die BEK deckt hierbei deutschlandweit Versicherte ab. Die KVB repräsentiert alle in Bayern gesetzlich Versicherte und deckt etwa 90% der in Bayern lebenden Kinder ab.

4.2.1 Definition über die Bronchitisdiagnose

In dieser Untersuchung zeigt die Diagnose Bronchitis einen recht typischen Verlauf (Abbildung 3): Die Häufigkeit nimmt im ersten Lebensjahr vermutlich aufgrund viraler Infektionen zu. Danach nimmt sie ab, aber es entstehen lokale Maxima, die mit dem Alter zusammenfallen, in dem Kinder in eine neue Umgebung wie etwa Kindergarten oder Schule kommen. Diese lokalen Maxima illustrieren den infektiösen Ursprung der meisten Bronchitisepisoden, wobei durch das sich mit dem steigenden Alter entwickelnde Immunsystem diese Episoden im Verlauf seltener werden.

Alle ambulanten und stationären Diagnosen von Bronchitis wurden quartalsbezogen aufgelöst und so in die Berechnungen miteinbezogen. Sie bieten somit eine sehr vollständige und hohe zeitliche Auflösung. Nicht erfasste Fälle (z.B. Kinder, die nicht zum Arzt gehen) werden zwar nicht berücksichtigt, jedoch könnten diese mildere Verläufe darstellen, die nicht die Notwendigkeit einer ärztlichen Behandlung haben. Zwar ist die Diagnose Bronchitis nicht ebenso spezifisch für Asthma wie das Symptom *Wheezing*, dennoch zeigt sich in dieser Arbeit eine klare Assoziation zwischen den erhaltenen Phänotypen und der Diagnose Asthma (J45.-) ebenso wie zu den unterschiedlichen Asthmadefinitionen. Dies mag an dem Zusammenhang von viralen Atemwegsinfektionen und der Genese von Asthma liegen [23]. Das Symptom *Wheezing* dabei jährlich in einer so großen

Population zu detektieren, ist außerdem schwer vorstellbar. Die Bronchitisdiagnose wird darüber hinaus von professionellem medizinischen Personal gestellt, während die jährliche Detektion von *Wheezing* meist über Eltern-Fragebögen erfolgt [18, 23]. Außerdem bietet die Bronchitisdiagnose eine einfache Möglichkeit, Asthmamedikation wie Betamimetika zu verschreiben, ohne die Kinder mit einer verfrühten chronischen Diagnose wie Asthma zu stigmatisieren. Es ist nicht das Ziel dieser Arbeit und auch nicht möglich, im Rahmen dieser Auswertungen *Wheezing*-Phänotypen von Geburtskohorten zu replizieren. Dennoch zeigen sich ähnliche Muster in den Bronchitisphänotypen wie in den der *Wheezing*-Phänotypen.

Eine Kuriosität bietet die Tatsache, dass der Verlauf der latenten Klassen der Diagnosen Erkältungsschnupfen, Gastroenteritis und Otitis media (Abbildung 6) dem der Bronchitis, aber letztendlich auch den *Wheezing*-Phänotypen aus anderen Studien ähnelt. Dennoch ist die differenzielle Assoziation zu Asthma nur bei den Bronchitis-Phänotypen ausgeprägt. Das legt nahe, dass nicht jede ICD-Diagnose für die Definition von Asthmaphänotypen spezifisch ist, sondern dass Bronchitis eine Besonderheit darstellt. Die Ursache des ähnlichen Kurvenverlaufes der Phänotypen der anderen Diagnosen ist in dieser Arbeit nicht zu erfassen gewesen. Möglicherweise stellt die Häufigkeit von Arztbesuchen einen Störfaktor dar.

4.2.2 Definition über Medikamenten

In diese Definition fließt eine Auswahl asthmaspezifischer Medikamente ein (genauere Auswahl weiter oben), die pro Quartal pro Kind über den Zeitraum von 10 Jahren vorlagen.

Dies scheint eine Weiterentwicklung auf der Suche nach Asthmaphänotypen zu sein: Die Assoziationen zu Asthma und dem „Persistent“-Medikamentenphänotyp mit einer Odds ratio von 401,7 (KI 280,1-603,4; $p < 0,001$) ist verglichen mit dem „Persistent“-Bronchitisphänotyp mit einer Odds ratio von 12,8 (KI 11,4-14,5; $p < 0,001$) sehr hoch. Somit sind die Medikamentenphänotypen spezifischer. Überraschend ist dieses Erkenntnis nicht, da Asthma mit asthmaspezifischen Medikamenten behandelt wird. Allerdings erlaubt eine Behandlung mit asthmaspezifischen Medikamenten eine objektive Schweregradaussage der Krankheit, wie sie bei rein symptom-basierten, elternberichteten *Wheezing* oder Bronchitis nicht möglich ist.

4.3 Validierung der Daten

Die Validierung der BEK-Diagnosedaten wurde in einem unabhängigen, großen und umfassenden Datensatz mit den KVB-Daten durchgeführt. Diese longitudinalen Daten wurden über 10 Jahre von den Kindern gesammelt, die 2005 und 2006 geboren wurden. Weil in den deutschlandweiten Krankenkassendaten der BEK die bayrischen Kinder ausgeschlossen wurden, gibt es auch keine Überlappungen der Datensätze.

Diese Daten fassen alle gesetzlichen bayerischen Krankenkassen zusammen und sind nahezu eine Vollerhebung der bayrischen Kinder (92%) in diesem Zeitraum, der vor allem durch die privat versicherten bayrischen Kinder unvollständig ist. Unter den wenigen Arbeiten zu dem Unterschied von privat und gesetzlich Versicherten zeigt Kriwy et al. [50], dass sich unter den privat Versicherten mehr gesündere Männer befinden, für Frauen findet er keinen Unterschied. Er macht dafür die „Selektionshypothese“ verantwortlich, die besagt, dass gesündere Personen eher privat versichert sind und kränkere eher gesetzlich. Wie sich das Patientengut bei Kindern unterscheidet, bleibt nach jetzigem Wissenstand ungeklärt.

Die Ergebnisse stellen die BEK-Kinder als kränkteres Patientengut dar, da die Prävalenzen der Diagnosen höher sind.

Eine Ursache davon könnte sein, dass die Daten der BEK ambulante und stationäre Diagnosen enthielten, die der KVB allerdings nur ambulante Diagnosen. Darüber hinaus ist der Beobachtungszeitraum der BEK-Kinder um 2,5 Jahre länger als der KVB-Kinder. Eine Arbeit konnte außerdem zeigen, dass die erwachsenen Versicherten der BEK in ihrer Versicherten- und Morbiditätsstruktur verglichen mit anderen gesetzlichen Krankenkassen ein eher kränkteres Kollektiv waren [51]. Da die Kinder meist in derselben Krankenkasse wie ihre Eltern sind und atopische Erkrankungen auch einen großen familiären Anteil haben, sind diese Ergebnisse möglicherweise übertragbar.

Da es notwendig war, den BEK-Kindern ein „Geburtsquartal“ zuzuweisen, weil von diesen nur das Geburtsjahr bekannt war, könnten die Daten verzerrt worden sein. Durch diese Prozedur sind 11 231 Kinder ausgeschlossen wurden, die deutlich gesünder mit einer Asthmaprävalenz von lediglich 9,2% waren, bzw. die möglicherweise auch artzferner waren. Trotz dieser Diskrepanz zeigen die latente

Klassenanalyse und die Assoziationen zu Asthma und den Komorbiditäten sehr ähnliche Ergebnisse, weshalb von einer erfolgreichen Validierung auszugehen ist. Eine Validierung der Medikamentenphänotypen ist wünschenswert.

4.4 Definitionen der Diagnose „Asthma“

Eine interne Validierung von Prävalenzschätzungen in Routinedaten ist empfohlen [42]. Eine Asthmaprävalenz von 26% im BEK- bzw. 18,6% im KVB-Datensatz (Tabelle 2) wirkt zudem verglichen mit der KIGGS-Studie [52] mit 12-Monatsprävalenz von 6,3% in einer ähnlichen Altersgruppe inflationär. Die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS) war Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts (RKI) und wurde als kombinierte Quer- und Längsschnitterhebung realisiert [52]. Eine gewisse Diskrepanz lässt sich durch die 12-Monatsprävalenz in KIGGS im Gegensatz zu der Lebenszeitprävalenz in dieser Arbeit erklären: Asthma ist nicht immer ein durchgängiges Krankheitsbild, manchmal bestehen diese Symptome nur in früher Kindheit und sind mit zunehmenden Alter nicht mehr vorhanden [53].

Nichtsdestotrotz weisen einzelne Studien aus Deutschland Unterschiede zwischen medizinischen Untersuchungen und Abrechnungsdaten auf [54, 55], aber die Generalisierbarkeit ist wegen kleiner Fallzahlen und fehlender Leitlinien beschränkt [35]. Zur besseren Einschätzung von deutschen Routinedaten wären solche Untersuchungen sinnvoll, wie es sie schon in anderen Ländern gibt (z.B. UK General Practice Research Database (GPRD) [56]).

Daher wurden in dieser Arbeit mehrere teilweise recht pragmatische Ansätze zur Asthmadiaagnosedefinition verfolgt (vgl. Tabelle 1). Das Untergruppenasthma enthält alle Unterkategorien von J45.- bis auf J45.9 (Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet). J45.9 hat eine viel größere kumulative Prävalenz als die anderen Unterkategorien. Möglicherweise könnte diese Unterkategorie als Proxy für obstruktive Zustände benutzt worden sein, ohne die vollen diagnostischen Kriterien von Asthma zu erfüllen. Daher könnten die anderen Kategorien, die nach allergischen und nicht allergischen Asthma unterscheiden mit einer größeren diagnostischen Sorgfältigkeit getroffen worden sein. Eine andere Definition, das Medikamentenasthma, enthält die Diagnose J45.- und ein asthmaspezifisches Medikament, das im selben Quartal verschrieben wurde. Es basiert auf der Annahme, dass nur im Laufe des Lebens eine behandlungsbedürftige Diagnose als Asthmadiaagnose zählt. Ein weiterer Ansatzpunkt – das Diagnostikasthma – waren die

diagnostischen Richtlinien nach Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin [21], nach denen die Diagnose getroffen worden sein könnte. Routinedatenasthma wurde nach der Definition getroffen, die Ortvist et al. [44] aus Routinedaten des schwedischen Medikamenten- und Patientenregister anhand altersabhängiger Medikamentenverschreibungsmuster erarbeitet haben. Eine Übereinstimmung der Diagnosedefinitionen zeigt Abbildung 9. Größte Korrelation gab es zwischen Medikamenten- und Untergruppenasthma. Die Prävalenz der Diagnosedefinitionen schwankte zwischen 18,3% bei Routinedatenasthma und 9,6% bei Diagnostikasthma (Tabelle 4). Die Assoziationen zwischen den einzelnen Bronchitis- bzw. Medikamentenphänotypen waren auch recht unterschiedlich.

Die „passendste“ Asthmadefinition aus diesen Datensatz lässt sich ohne externe Validierung schwer ableiten. Bei Kleinkindern ist die Asthmadignose überdies deutlich erschwert, was die Qualität der Daten beeinflussen kann. Sie sind noch nicht an der Lage, an Lungenfunktionsprüfungen teilzunehmen. Daher stützt sich die Diagnose meist auf familien- und eigenanamnestische Hinweisen [21]. Des Weiteren ist es im Kindesalter schwierig zwischen Kindern mit einer temporären obstruktiven Ventilationsstörung und solchen, bei denen die Asthmadignose schon gerechtfertigt ist, zu unterscheiden [53, 57]. In der Abwesenheit eines standardisierten Tests für Asthma [3] bietet die Arbeit nicht den nötigen Rahmen, dies zu finden.

Abgesehen davon widerspricht eine feste „Asthmadignosedefinition“ der Annahme, dass Asthma ein Komplex aus mehreren Krankheitsbildern ist, die auch in dieser Arbeit als Phänotypen differenziert werden sollen. Vielmehr sprechen die unterschiedlich starken Assoziationen der unterschiedlichen Bronchitisphänotypen dafür, dass diese Asthmadignosen jeweils einen besonderen Aspekt der Krankheit abbilden. Jeweils der „Late-onset“-Phänotyp ist beispielsweise mehr mit dem Diagnostikasthma assoziiert, in dessen Definition allergische Testungen miteinfließen. Außerdem nehmen an solchen Untersuchungen wohl eher ältere Kinder teil. Der „Prolonged early“-Bronchitisphänotyp ist dahingegen mehr mit populationsbasiertem Asthma assoziiert, das laut Ortvist et al. [44] auch entzündliche Atemwegzustände erfasst.

4.5 Charakteristika der Bronchitis- und Medikamentenphänotypen

4.5.1 Charakteristika aus Routinedaten

In dieser Arbeit liefern Routinedaten Informationen über Geburtsdaten, abgerechnete Diagnosen, bzw. ICD-Codes, verschriebene Medikamente, Teilnahme an DMP, abgerechnete Heil- und Hilfsmittel. Die ICD-Codes haben die Besonderheit, dass ein ICD-Code nicht nur eine Diagnose, sondern auch Symptome, abnorme Funktionsergebnisse oder Familienanamnese umfassen kann, beispielsweise Asthma (J45.-), Störung der Atmung (R06.-), Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen (R94.2) oder Krankheiten der Atemwege in der Familienanamnese (Z83.6). Somit bieten die ICD-Codes eine große Informationsvielfalt.

Jedoch scheinen je nach ICD-Code bzw. Diagnose die Informationen vollständiger oder valider in den wenigen Arbeiten zu diesem Thema in Deutschland zu sein, d.h. dass „ein „Underreporting“ von leichten Erkrankungen auf Symptomebene und ein „Overreporting“ ätiologisch gesicherter Erkrankungen mit höherem Schweregrad“ [55] in diesem System begünstigt wird. Gerade bei Akuter Bronchiolitis ist die Prävalenz von 2,6 % bzw. 3,2% in BEK bzw. KVB recht gering verglichen mit Werten von 20-30% im ersten Lebensjahr aus der Literatur [58].

Nichtsdestotrotz zeigen auch diese gering dokumentierten ICD-Codes/Diagnosen klare Unterschiede in der Assoziation zu den Phänotypen und sind somit in ihrer vermeintlichen Unvollständigkeit eine wertvolle Informationsquelle zur Charakterisierung. Dieses Phänomen kommt vor allem durch die große Fallzahl zum Tragen.

4.5.2 Bronchitisphänotypen

Die Bronchitisphänotypen (Abbildung 4) zeigen ähnliche Muster auf wie die *Wheezing-Phänotypen*, die in Geburtskohorten gefunden wurden. Der „Persistent“-Phänotyp zeigt kontinuierlich eine hohe Bronchitis-Prävalenz bis über 80% um das 4. Lebensjahr, „Transient early“ nimmt nach dem 2. Lebensjahr rasch ab, während „Prolonged early“ einen prolongierten Verlauf bis nach dem 4. Lebensjahr zeigt. „Intermediate“ hat einen geringen Peak kurz vor dem 4. Lebensjahr und „Late-onset“ steigt langsam mit Maximum um das 8. Lebensjahr. Die Anteile

(Abbildung 4 und Abbildung 5) von „Transient early“ und „Prolonged early“ sind ähnlich wie die der *Wheezing-Phänotypen*, die in Kohortenstudien gefunden wurden [18, 26], wohingegen „Never/Infrequent“ (52,2%), „Persistent“ und „Late-onset“ relativ selten und „Intermediate“ (18,1%) mehr vertreten war. Diese Diskrepanzen zu den Kohortenstudien könnten dadurch erklärt sein, dass Bronchitis weniger spezifisch für Asthma als *Wheezing* ist. Dies könnte zur Überschätzung vom „Intermediate“-Phänotyp und zur Unterschätzung von „Never/Infrequent“ führen.

Wie erwartet, zeigen sich Jungen anfälliger für alle Bronchitis-Phänotypen, vor allem der „Persistent“- und „Prolonged early“-Phänotyp. Diese Ergebnisse passen sehr zu dem Ergebnis aus vorherigen Studien, dass vor der Pubertät mehr Jungen als Mädchen an Asthma erkrankt, wobei auch das Verhältnis nach der Pubertät ins Gegenteil verkehrt [59, 60]. Als Risikofaktor für die Entwicklung, für einen ungünstigen Verlauf und erhöhten Schweregrad [21] ist die differenzielle Assoziation zu Adipositas gut erklärbar (vgl. Abbildung 14).

Der „Persistent“-Bronchitisphänotyp stellte sich immer als der schwerwiegendste mit den größten Assoziationen zu den Diagnosen, Hilfs- und Heilmitteln und Medikamenten heraus. Danach folgen der „Late-onset“ und der „Prolonged early“-Phänotyp.

„Persistent“ zeigt die größte Assoziation mit dem Routinedatenasthma mit der Odds ratio von 47 (KI 41,5-53,4; $p < 0,001$). Das Routinedatenasthma basiert auf altersabhängigen unterschiedlichen Medikamentenverschreibungsmustern und hat trotz seiner hohen Prävalenz von 18,3 % die größte Assoziation. Das spricht dafür, dass es eine größere Spezifität als die anderen Asthmadignosedefinitionen besitzt. Eine andere Möglichkeit ist, dass das Routinedatenasthma auch viele bronchitische Zustände erfasst, worüber die Bronchitis-Phänotypen ja definiert sind, und somit am besten auf die Bronchitis-Definition anschlägt.

Kleine Unterschiede zwischen „Late-onset“ und „Prolonged early“ stellten sich heraus: „Late-onset“ scheint teilweise eine größere allergische Komponente zu besitzen, z.B. mit allergischer Konjunktivitis, Rhinitis und Allergie, nicht näher bezeichnet, Haut- und Sensibilisierungstestung und Antihistaminika assoziiert. Das deckt sich weitestgehend mit den Ergebnissen aus Geburtskohorten [18]. „Prolonged early“ korreliert leicht mehr mit atopischem Ekzem, Dermatitis durch Nahrungsmittel, wohingegen sich dieser Phänotyp in der ALSPAC-Geburtskohorte

nicht als atopisch präsentiert [26]. Dahingegen scheint er mehr mit Asthma-schwere assoziiert zu sein - wie Status asthmaticus, Störung der Atmung und eingeschränkter Lungenfunktion. Bei den Medikamenten überwiegt mal der eine, mal der andere Phänotyp in der Größe der Korrelation. Da die Unterschiede in den Korrelationen nicht allzu groß sind, erscheint es an der Stelle verfrüht, die Charakteristika zu überschätzen.

4.5.3 Medikamentenphänotypen

Der Verlauf der Medikamentenphänotypen ähnelt sehr dem der Bronchitisphänotypen (Abbildung 4 und Abbildung 7) und *Wheezing-Phänotypen* [18, 26].

Die Proportionen der Medikamentenphänotypen unterscheiden sich von den Bronchitisphänotypen: die Gruppe der „Never/Infrequent“ mit 66,8% wies einen wesentlichen höheren Anteil auf Kosten von „Transient early“, „Prolonged early“ und „Intermediate“ auf. Das stimmt besser mit den Ergebnissen von *Wheezing-Phänotypen* überein.

Wie oben bei den Bronchitis-Phänotypen zeigt sich auch bei den Medikamente-Phänotypen eine erhöhte Anfälligkeit für das männliche Geschlecht und Adipositas (Abbildung 22).

Der „Persistent“-Phänotyp stellte sich auch hier als der schwerwiegendste Phänotyp heraus. Er war mit einer Odds ratio von 401,7 (KI 280,1-603,4; $p < 0,001$) mit Asthma bronchiale (J45.-) assoziiert, gefolgt von „Late-onset“ mit 104,5 (KI 91,5-120; $p < 0,001$) und „Prolonged early“ mit 38,4 (KI 35-42,3; $p < 0,001$).

„Persistent“ und „Late-onset“ waren deutlich mehr mit atopischen Krankheiten als die anderen Phänotypen vergesellschaftet (Abbildung 19) und auch mit dem Gebrauch von Antihistaminika (Abbildung 21). Der „Late-onset“-Phänotyp war auch in den Geburtskohorten mehr mit atopischen Krankheitsbildern verknüpft [18].

„Persistent“, „Prolonged early“ und „Transient early“ waren mehr mit Respiratory-syncytial-Virus-(RSV)-Bronchitis (in Abgrenzung zu Rhino-/MP-Bronchitis) und Bronchiolitis assoziiert (Abbildung 20). Die stärkere Assoziation zu diesen Phänotypen und Bronchiolitis konnte auch in einer anderen Arbeit gezeigt werden [61]. RSV ist der Hauptauslöser von Bronchiolitis unter Kleinkindern [62]. Der Zusammenhang zwischen einer RSV-Infektion, Asthma und Wheeze wurde schon mehrmals hergestellt [63]. Die Hintergründe, ob es an der genetischen Prädisposition und damit erhöhten Vulnerabilität für RSV liegt oder ob RSV ein Auslöser

für Asthma darstellt, sind noch nicht abschließend geklärt [63]. Der Zusammenhang zwischen RSV-Bronchitis mit Wheezing-Phänotypen wurde nach jetzigem Wissenstand noch nicht untersucht. Dies und die Kurvenverläufe (Abbildung 7) untermauern die These, dass „Transient early“ und „Prolonged early“ unterschiedliche Schweregrade eines gemeinsamen Phänotypus repräsentieren, bei dem „Prolonged“ den schwerwiegenderen mit der schlechteren Prognose darstellt [25].

In Bezug auf die Schwere der Erkrankung (Abbildung 18) führten „Persistent“, „Late-onset“ und „Prolonged early“. Auch bei diesen drei Phänotypen war der Gebrauch von Antibiotika und systemischen Cortikosteroiden ausgeprägter, wobei der „Prolonged early“-Phänotyp den Gebrauch der Antibiotika anführt. Dazu passend war die Inanspruchnahme nicht-medikamentöser Therapie wie Hilfs- und Heilmittel mehr mit diesen drei Phänotypen assoziiert.

Durch Medikamentendaten ließen sich viel weiter differenzierte und mit Asthma stärker assoziierte Phänotypen definieren.

4.6 Klinische Relevanz

Die Definition der Asthmaphänotypen über Bronchitis, Medikamente oder *Wheezing* ist epidemiologisch interessant, allerdings ist der klinische Wert noch Gegenstand aktueller Forschung [53], da es keine Prädiktoren oder Biomarker gibt, welches Kind welchem Phänotyp angehören wird und wie der individuelle Krankheitsverlauf dieses Kindes aussehen wird. Mit einem solchem Prädiktor wäre es möglich, den Verlauf vorauszusagen und die Therapie entsprechend anzupassen. Ein klinischer Score wäre eine denkbare und pragmatische Weiterentwicklung.

4.7 Stärken, Schwächen und Ausblick

Routinedaten des deutschen Gesundheitswesens bieten mit vergleichsweise wenig Aufwand große, unselektierte Fallzahlen und eine Vielzahl an Informationen über lange Zeiträume. Daraus resultieren oftmals aussagekräftige Daten, wie sie sich aus vielen anderen Studien nur erträumen ließen. Über dies hinaus eignen sie sich als epidemiologisches Element, um Thesen zu generieren. Die Verzerrung der Daten ist jedoch aktuell aufgrund fehlender Erfahrungen schwie-

rig abzuschätzen. Wie beeinflussen finanzielle, pragmatische oder versicherungsbezogene die ICD-Codes? Idealerweise würde eine Validierung von Routinedaten gegen Kohortendaten die Aussagekraft noch mehr erhöhen.

Die externe Validierung gegen andere Routinedaten in dieser Arbeit hingegen konnte gut realisiert werden. Die Datensätze der KVB und BEK überschneiden sich nicht. Die Muster der Ergebnisse sind ähnlich.

Informationen zu Umwelteinflüssen wie Rauchen, Anzahl der Geschwister oder Stillen wäre eine wünschenswerte Ergänzung der Daten, die leider in Routinedaten nicht verfügbar sind. Sie bieten vor allem Diagnosen, Informationen zu Symptomen sind nur eingeschränkt verfügbar. Daher könnte eine Verknüpfung von Studien mit Routinedaten und Geburtskohorten dabei helfen, die Nachteile beider Verfahren auszugleichen: Der Vergleich der Abrechnungsdaten der Geburtskohortenkinder mit einem altersangepassten Bestand von Nicht-Geburtskohortenkinder gibt schnell Aufschluss darüber, wie sehr die Geburtskohorte selektiert ist. Auch bei einem loss-to-follow-up der Studienteilnehmer könnten bei entsprechender juristischer Aufklärung die Abrechnungsdaten recht einfach weiterverfolgt werden, ohne dass die Studienteilnehmer erneut kontaktiert werden müssten. Quantitative Aussagen über Medikamente, Diagnosen oder Behandlungen unterliegen nicht nur mehr der Aussage von Studienteilnehmern sondern zusätzlich Abrechnungsdaten.

In dieser Arbeit werden zwei Annäherungen gezeigt, um Asthmaphänotypen mit latenter Klassenanalyse in Routinedaten zu definieren und zu charakterisieren: einmal über die Diagnose Bronchitis, diese Phänotypen zeigten ähnliche Muster wie *Wheezing*-Phänotypen in Geburtskohorten und differenzielle Assoziationen zu Asthma. Der andere Weg war über asthmaspezifische Medikamentendaten. Diese Phänotypen lieferten ebenso ähnliche Muster, darüber hinaus aber noch viel differenzierte Charakteristika und Aussagen über Schweregrade dieser Phänotypen. Überdies wurde die Diagnose „Asthma“ aus unterschiedlichsten Gesichtspunkten in Routinedaten definiert.

Auch wenn die abschließende Validierung von Routine- gegen Kohortendaten noch aussteht, so zeigte sich hier bereits das enorme Potential von deutschen Routinedaten für vielfältige Einsatzmöglichkeiten in der Epidemiologie.

5. Literaturverzeichnis

1. von Mutius, E., *The burden of childhood asthma*. Archives of disease in childhood, 2000. **82 Suppl 2**(Suppl 2): p. II2-II5.
2. Papi, A., et al., *Asthma*. The Lancet, 2018. **391**(10122): p. 783-800.
3. Sears, M.R., *Trends in the prevalence of asthma*. Chest, 2014. **145**(2): p. 219-225.
4. Robert-Koch-Institut, *Heuschnupfen und Asthma bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends*. Journal of Health Monitoring, 2018. **3**(1): p. 55-59.
5. Schramm, B., et al., *Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study*. Eur Respir J, 2003. **21**(1): p. 116-22.
6. Bundesärztekammer (BÄK), A.d.D.Ä., Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma*. 2020.
7. Meyers, D.A., *Genetics of asthma and allergy: what have we learned?* J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(3): p. 439-46; quiz 447-8.
8. Beuther, D.A., *Obesity and asthma*. Clin Chest Med, 2009. **30**(3): p. 479-88, viii.
9. Hasler, G., et al., *Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(11): p. 1224-30.
10. Bisgaard, H. and K. Bonnelykke, *Long-term studies of the natural history of asthma in childhood*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(2): p. 187-97; quiz 198-9.
11. Illi, S., et al., *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study*. The Lancet, 2006. **368**(9537): p. 763-770.
12. von Mutius, E. and D. Vercelli, *Farm living: effects on childhood asthma and allergy*. Nat Rev Immunol, 2010. **10**(12): p. 861-8.
13. Chaudhuri, R., et al., *Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(11): p. 1308-11.
14. Nurmatov, U., G. Devereux, and A. Sheikh, *Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011. **127**(3): p. 724-733.e30.
15. Eder, W., M.J. Ege, and E. von Mutius, *The asthma epidemic*. N Engl J Med, 2006. **355**(21): p. 2226-35.
16. Howard, R., et al., *Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches*. Curr Allergy Asthma Rep, 2015. **15**(7): p. 38.
17. Wenzel, S., *Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes*. Clin Exp Allergy, 2012. **42**(5): p. 650-8.
18. Depner, M., et al., *Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(2): p. 129-38.
19. Deliu, M., et al., *Asthma phenotypes in childhood*. Expert Rev Clin Immunol, 2017. **13**(7): p. 705-713.
20. Siroux, V. and J. Garcia-Aymerich, *The investigation of asthma phenotypes*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2011. **11**(5): p. 393-9.
21. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), D.A.e.V., Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V., Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma*. 2017.
22. Ronmark, E., et al., *The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden (OLIN) longitudinal paediatric study I--the first 10 years*. Clin Respir J, 2008. **2 Suppl 1**: p. 26-33.
23. Martinez, F.D., et al., *Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates*. N Engl J Med, 1995. **332**(3): p. 133-8.
24. Belgrave, D.C.M., et al., *Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(3): p. 575-583 e12.
25. Henderson, J., et al., *Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood*. Thorax, 2008. **63**(11): p. 974-80.
26. Savenije, O.E., et al., *Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(6): p. 1505-12 e14.
27. Ducharme, F.M., S.M. Tse, and B. Chauhan, *Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze*. The Lancet, 2014. **383**(9928): p. 1593-1604.

28. Spycher, B.D., et al., *Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis*. Eur Respir J, 2008. **31**(5): p. 974-81.
29. Chen, Q., et al., *Using latent class growth analysis to identify childhood wheeze phenotypes in an urban birth cohort*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2012. **108**(5): p. 311-315 e1.
30. Weinmayr, G., et al., *Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study*. Clin Exp Allergy, 2013. **43**(2): p. 223-32.
31. Spycher, B.D., et al., *Comparison of phenotypes of childhood wheeze and cough in 2 independent cohorts*. J Allergy Clin Immunol, 2013. **132**(5): p. 1058-67.
32. Lodge, C.J., et al., *Childhood wheeze phenotypes show less than expected growth in FEV1 across adolescence*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **189**(11): p. 1351-8.
33. Cano-Garcinuno, A. and I. Mora-Gandarillas, *Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study*. Prim Care Respir J, 2014. **23**(1): p. 60-6.
34. Collins, S.A., et al., *Validation of novel wheeze phenotypes using longitudinal airway function and atopic sensitization data in the first 6 years of life: evidence from the Southampton Women's survey*. Pediatr Pulmonol, 2013. **48**(7): p. 683-92.
35. Swart, E., *Routinedaten im Gesundheitswesen*. 2014, Bern: Huber. 532.
36. GKV-Spitzenverband. *Entwicklung der Krankenkassenanzahl seit 1970*. 2020 11.04.2021]; Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp.
37. Bundesvereinigung, K. *KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNGEN*. 2020 11.04.2021]; Available from: <https://www.kbv.de/html/432.php>.
38. (DKG), D.K., et al. *Deutsche Kodierrichtlinien Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren Version 2016*. 2016 08.11.2020]; Available from: <https://www.g-drg.de/content/view/full/6248>.
39. (DIMDI), D.I.f.M.D.u.I. *ICD-10-GM Version 2017 Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification - 2016* 10.12.2017]; Available from: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2017/systematik/x1gbp2017.zip>.
40. Medizinische Fakultät LMU. *Beratungspflicht*. 11.08.2020]; Available from: <https://www.med.uni-muenchen.de/ethik/beratungspflicht/index.html>.
41. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*. 2017 01.02.2018]; Available from: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2017.pdf.
42. Schubert, I., P. Ihle, and I. Köster, *Interne Validierung von Diagnosen in GKV-Routinedaten: Konzeption mit Beispielen und Falldefinition*. Gesundheitswesen, 2010. **72**(06): p. 316-322.
43. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *OPS Version 2018*. 2018 09.02.2018]; Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/version2018/systematik/>.
44. Ortqvist, A.K., et al., *Validation of asthma and eczema in population-based Swedish drug and patient registers*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2013. **22**(8): p. 850-60.
45. Statistische Bundesamt. *Lebendgeborene nach Bundesländern und Geschlecht*. 2019 06.08.2019]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/>.
46. (WIdO), G.-A.i.W.I.d.A. *Anatomisch-therapeutisch chemische Klassifikation mit Tagesdosen*. 2017 10.12.2017]; Available from: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>.
47. GKV-Spitzenverband. *Bundeseinheitliches Positionsnummernverzeichnis für Heilmittelleistungen*. 2017 23.11.2017]; Available from: https://www.gkv-datenaustausch.de/media/dokumente/leistungserbringer_1/sonstige_leistungserbringer/positionsnummernverzeichnisse_archiv/Heilmittel_20170926.pdf.
48. Skloot, G.S., *Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment*. Curr Opin Pulm Med, 2016. **22**(1): p. 3-9.
49. Taussig, L.M., et al., *Tucson children's respiratory study: 1980 to present*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003. **111**(4): p. 661-675.
50. Kriwy, P. and A. Mielck, *[Persons insured with the German statutory sickness funds or privately insured: differences in health and health behaviour]*. Gesundheitswesen, 2006. **68**(5): p. 281-8.

51. Hoffmann, F. and A. Icks, *Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors*. Gesundheitswesen, 2012. **74**(05): p. 291-297.
52. Schmitz, R., et al., *[Prevalence of common allergies in children and adolescents in Germany: results of the KiGGS study: first follow-up (KiGGS Wave 1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2014. **57**(7): p. 771-8.
53. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2020 17.12.2020]; Available from: www.ginasthma.org.
54. Schneider, A., et al., *Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study*. BMC Health Serv Res, 2005. **5**(1): p. 11.
55. Erler, A., et al., *[Garbage in - garbage out? Validity of coded diagnoses from GP claims records]*. Gesundheitswesen, 2009. **71**(12): p. 823-31.
56. Herrett, E., et al., *Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review*. Br J Clin Pharmacol, 2010. **69**(1): p. 4-14.
57. Götz, M., et al., *Rezidivierende obstruktive Bronchitis und Asthma bronchiale im Vorschulalter*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2006. **154**(7): p. 679-684.
58. Meissner, H.C., *Viral Bronchiolitis in Children*. N Engl J Med, 2016. **374**(1): p. 62-72.
59. Zein, J.G. and S.C. Erzurum, *Asthma is Different in Women*. Curr Allergy Asthma Rep, 2015. **15**(6): p. 28.
60. Yang, L., et al., *Phenotypes of childhood wheeze in Japanese children: A group-based trajectory analysis*. Pediatr Allergy Immunol, 2018. **29**(6): p. 606-611.
61. Marlow, R., A. Finn, and J. Henderson, *Assessing the association between bronchiolitis in infancy and recurrent wheeze: a whole English birth cohort case-control study*. Thorax, 2019. **74**(5): p. 503-505.
62. Jackson, D.J., et al., *Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(6): p. 1165-74.
63. Jartti, T. and J.E. Gern, *Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children*. J Allergy Clin Immunol, 2017. **140**(4): p. 895-906.

6. Zusammenfassung

Wheezing-Phänotypen mithilfe latenter Klassenanalyse sind bisher nur in Geburtskohorten untersucht worden. Ein Versuch, diese Phänotypen in größeren Populationen zur besseren Generalisierbarkeit zu finden, wurde bisher nicht unternommen. Abrechnungsdaten des deutschen Gesundheitssystems – auch Routinedaten genannt – bieten solche großen, unselektierten und longitudinalen Datensätze.

In dieser Arbeit soll geklärt werden, anhand welcher Merkmale kindliche Asthmaphänotypen in Routinedaten mit latenter Klassenanalyse definiert werden können. Anschließend ob diese in einem unabhängigen Datensatz validiert werden können. Des Weiteren soll eruiert werden, wie die Diagnose „Asthma“ in Routinedaten definiert werden kann und welche Eigenschaften sich eignen, um die neu gefundenen Phänotypen zu charakterisieren.

Dafür wurden Routinedaten über 40 bzw. 36 Quartale von Kindern der Barmer Ersatzkasse (BEK) bzw. der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern (KVB) ausgewertet. Mit longitudinalen Daten zu Bronchitis und asthmaspezifischen Medikamentendaten der Kinder berechnete die latente Klassenanalyse unterschiedliche Klassenlösungen, die später als Phänotypen bezeichnet wurden. Unterschiedliche Ansätze zur Definition der Diagnose „Asthma“ mithilfe von Diagnosen, Medikation und Funktionsuntersuchungen zur Asthmadiaagnosedefinition wurden verfolgt. Assoziation zu den neu erhaltenen Phänotypen und weitere Diagnosen, Medikamente, DMP und Hilfs- und Heilmittel wurden berechnet. Teile der Auswertungen wurden im KVB-Datensatz repliziert.

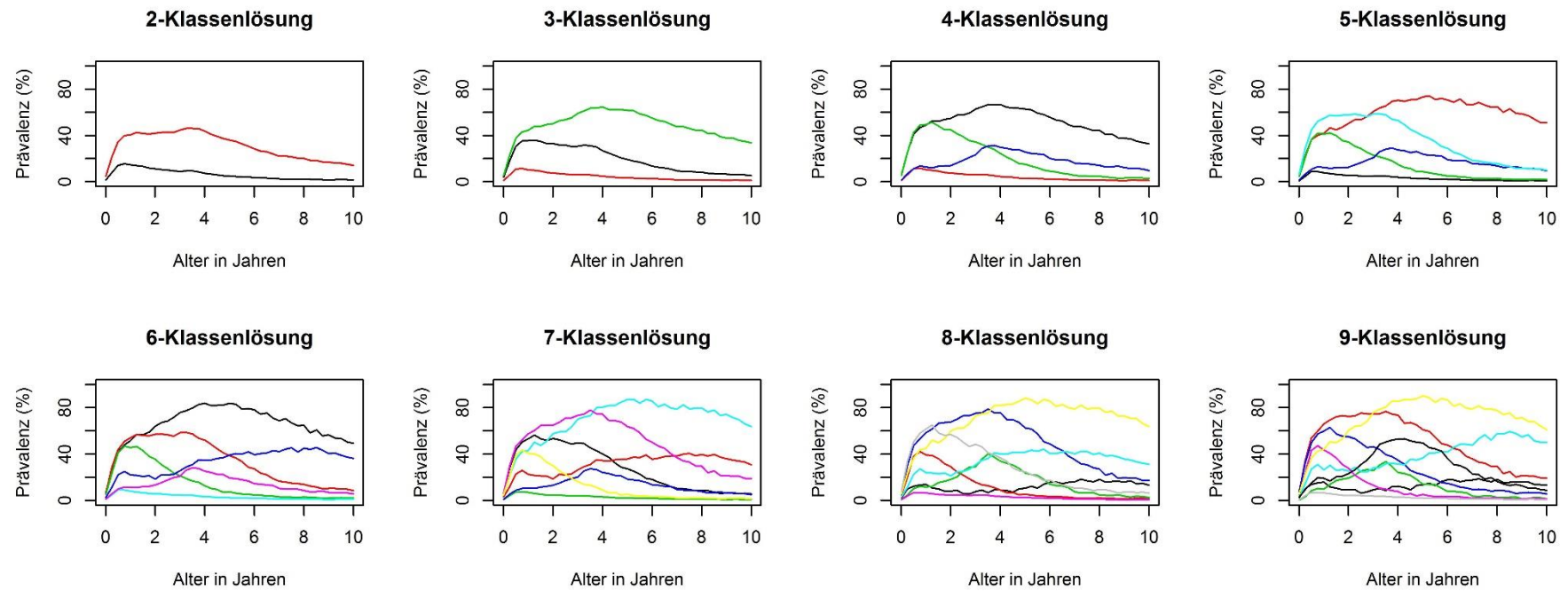
Es wurde jeweils eine Definition für Asthmaphänotypen über die Diagnose Bronchitis und über asthmaspezifische Medikamentendaten gefunden. Die LCA ergab jeweils 6 Klassen mit bestimmten Verläufen und Assoziationen mit der Lebenszeitprävalenz von Asthma und Asthmadiaagnosedefinitionen, atopischen und infektiösen Erkrankungen, Krankheitsschweregraden, nicht-medikamentöser und medikamentöser Behandlung. In diesem Zusammenhang stellten sich die Phänotypen „Persistent“, „Late-onset“ und „Prolonged“ als schwerwiegender heraus, während „Transient early“ und „Intermediate“ milder waren.

Der zweite Ansatz über die asthmaspezifische Medikamente zeigte sich den Bronchitisphänotypen in Stärke der Assoziation zu Asthma überlegen: Die persistent-Klasse der Medikamenten-Phänotypen zeigt eine Assoziation mit Asthma (J45.-) mit einer Odds ratio von 401,7 (KI 280,1–603,4; $p < 0,001$). Außerdem lieferten diese Phänotypen viel differenzierte Aussagen über Atopie oder infektiöse Erkrankungen.

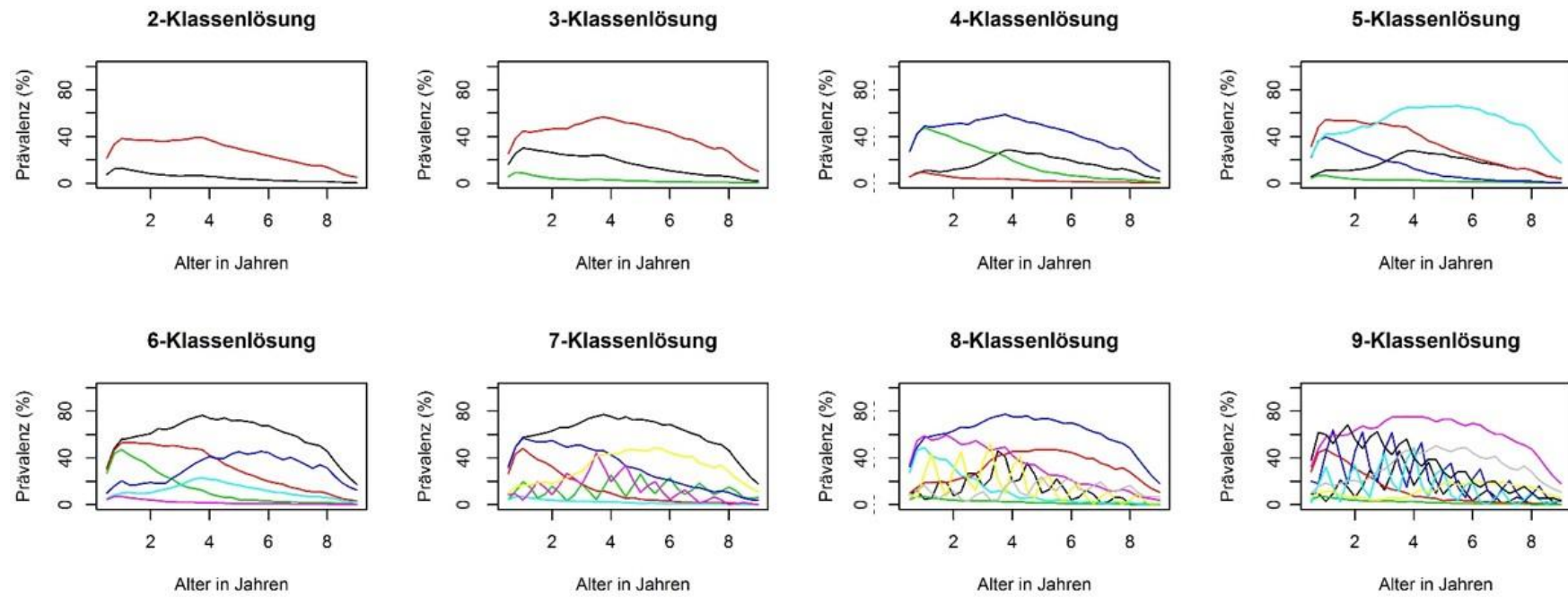
Die Bronchitisphänotypen der BEK konnten in der KVB gut repliziert werden. Bei den Medikamentenphänotypen konnte das nicht erfolgen, weil dazu die Medikamentendaten der KVB nicht vorlagen.

Des Weiteren fanden sich unterschiedliche Definitionen für die Diagnose „Asthma“, die unterschiedliche Krankheitsaspekte davon abbilden können.

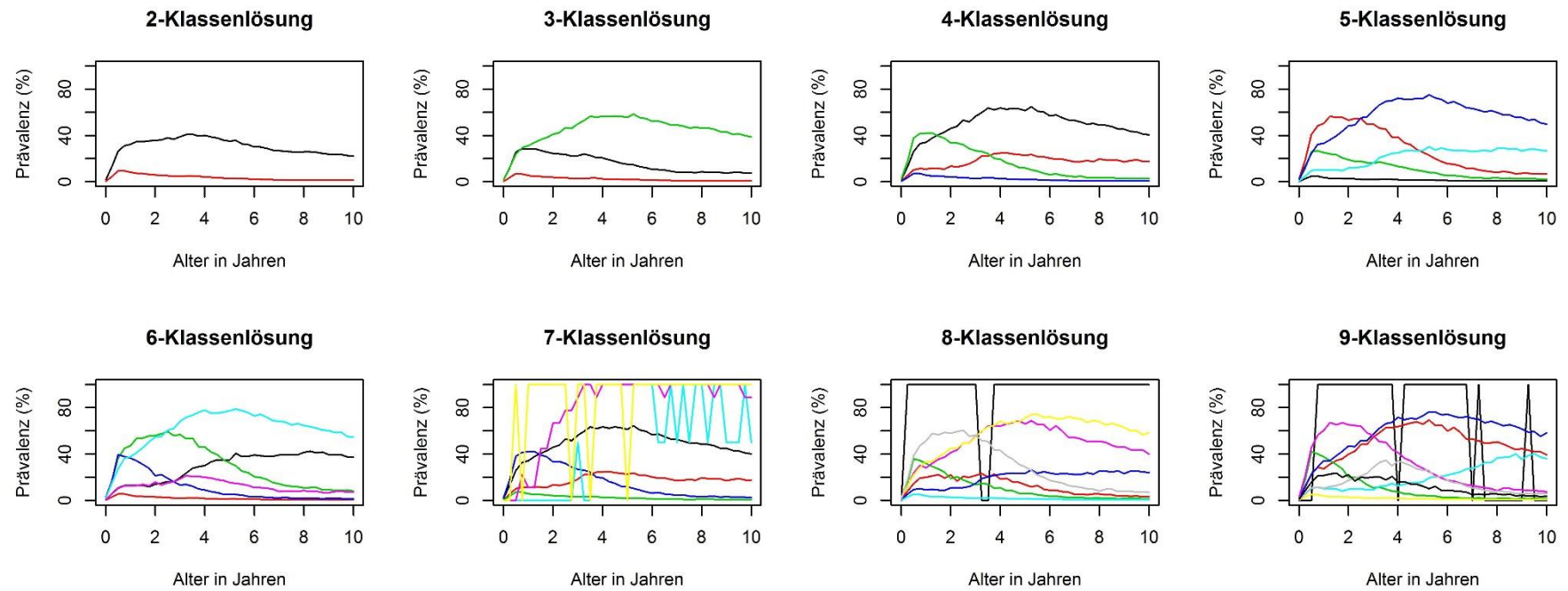
Über Routinedaten und latenter Klassenanalyse können Asthmaphänotypen mit unterschiedlichen Eigenschaften und Schweregraden charakterisiert werden. Daten aus Geburtskohorten können somit teilweise in großen Bevölkerungsgruppen gezeigt werden. Externe Validierungen von Routinedaten des deutschen Gesundheitssystems fehlen noch weitestgehend, daher könnte die Verknüpfung mit Geburtskohorten einen wertvollen Informationszugewinn bieten und die Nachteile beider Studienmodelle abschwächen.



Anhangsabbildung 1: 2 bis 9 Klassenlösungen der Bronchitis-LCA im BEK-Datensatz



Anhangsabbildung 2: 2 bis 9 Klassenlösungen der Bronchitis-LCA im KVB-Datensatz



Anhangsabbildung 3: 2 bis 9 Klassenlösungen der Medikamenten-LCA durch Quartale 0 bis 40 im BEK-Datensatz

AIC und BIC der unterschiedlichen latenten Klassenlösungen der BEK und KVB

	Bronchitis BEK		Bronchitis KVB		Medikamente BEK	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
2-Klassenlösung	2024811	2025584	3739085	3739800	2319382	2323951
3-Klassenlösung	1979356	1980519	3674487	3675566	2242203	2249062
4-Klassenlösung	1964441	1965995	3647012	3648453	2207780	2216929
5-Klassenlösung	1951299	1953245	3630785	3632589	2185210	2196648
6-Klassenlösung	1945241	1947577	3622385	3624551	2168423	2182150
7-Klassenlösung	1941379	1944106	3617375	3619904	2207365	2223382
8-Klassenlösung	1938431	1941549	3613095	3615987	2156233	2174540
9-Klassenlösung	1935568	1939077	3609590	3612844	2145593	2166189

Anhangstabelle 1

Assoziationen der Bronchitisphänotypen zu Bevölkerungsdaten und Krankheiten des BEK-Datensatzes

	Transient early		Prolonged early		Intermediate		Late-onset		Persistent	
	(%)	OR (95% KI)	(%)	OR (95% KI)	(%)	OR (95% KI)	(%)	OR (95% KI)	(%)	OR (95% KI)
Männlich	56,9	1,4 (1,4-1,5)	59,2	1,6 (1,5-1,6)	51,6	1,1 (1,1-1,2)	54,4	1,3 (1,2-1,4)	60,3	1,6 (1,5-1,8)
Asthma bronchiale	32,6	3 (2,9-3,1)	57,1	8,2 (7,8-8,7)	33,9	3,2 (3,1-3,4)	55,8	7,9 (7,3-8,7)	67,5	12,8 (11,4-14,5)
Vorwiegend allergisch	7,8	2,9 (2,7-3,2)	21	9,1 (8,4-10)	11,2	4,4 (4,1-4,8)	22,5	10,2 (9-11,4)	30,1	14,8 (12,9-16,8)
Nichtallergisch	7,8	3,3 (3-3,6)	18,2	8,7 (7,9-9,5)	8,8	3,8 (3,5-4,1)	17,2	8,2 (7,2-9,3)	21,6	10,7 (9,2-12,3)
Mischformen	3,6	3 (2,7-3,4)	10,9	9,9 (8,8-11,2)	5,2	4,6 (4,1-5,1)	12	11,3 (9,6-13,2)	15,5	14,8 (12,5-17,6)
Nicht näher bezeichnet	25,9	3 (2,9-3,1)	48,3	8 (7,5-8,5)	26,3	3,1 (3-3,3)	45,9	7,4 (6,7-8,1)	59,4	12,5 (11,2-14)
Status asthmaticus	0,7	3,3 (2,5-4,4)	2,3	11,1 (8,5-14,5)	0,9	4,6 (3,5-6)	2	9,8 (6,7-14)	2,5	12,1 (8-17,8)
Untergruppenasthma	15,5	3,1	35,9	9,4	19,4	4,1	36,7	9,8	45,3	13,8

		(2,9-3,3)		(8,7-10)		(3,9-4,3)		(8,9-10,8)		(12,3-15,5)
Diagnostikasthma	9,7	3,4	28,5	12,7	15	5,8	32	15,3	39,6	20,8
		(3,2-3,7)		(11,7-13,7)		(5,4-6,2)		(13,7-17)		(18,4-23,5)
Medikamentenasthma	16,6	4,1	40	13,6	19,1	4,9	38,2	12,9	51,7	21,8
		(3,8-4,3)		(12,7-14,5)		(4,6-5,2)		(11,6-14,2)		(19,4-24,5)
Routinedatenasthma	27,5	7,4	53,9	22,8	23,9	6,3	50	19,9	70,6	47
		(7-7,8)		(21,3-24,4)		(5,9-6,6)		(18,1-22)		(41,5-53,4)
Adipositas	11,3	1,3	15,2	1,9	12,2	1,4	15,8	1,9	15,8	1,9
		(1,2-1,4)		(1,7-2)		(1,3-1,5)		(1,7-2,2)		(1,7-2,3)
Akute allergische Konjunktivitis	7,8	1,3	11,5	2	10,1	1,8	13,7	2,5	14,3	2,6
		(1,3-1,4)		(1,9-2,2)		(1,7-1,9)		(2,2-2,9)		(2,2-3,1)
Akute Bronchitis durch M.p.	1,3	3,6	2,5	6,8	1,5	4,2	2,1	5,8	3,3	9,3
		(2,9-4,4)		(5,4-8,5)		(3,4-5,1)		(4,1-8,1)		(6,6-13)
Akute Bronchitis durch RSV	1,1	4,7	1,5	6,5	0,6	2,4	1,1	4,6	1,4	6,3
		(3,7-6,1)		(4,9-8,7)		(1,8-3,3)		(2,8-7,2)		(3,7-10,1)
Akute Bronchitis durch Rhinoviren	0,9	3,8	2,1	8,6	1,1	4,7	2,2	9	3,3	13,4
		(3-5)		(6,6-11,2)		(3,7-6)		(6,3-12,7)		(9,3-19)
Akute Bronchiolitis	4,3	3,4	6	4,8	2,6	2	4,6	3,6	7,8	6,3

		(3-3,8)		(4,2-5,5)		(1,8-2,3)		(2,9-4,5)		(5,1-7,9)
Vasomotorische und allergische Rhinopathie	21,7	1,4	35	2,6	30,4	2,2	44,1	3,9	40,6	3,3
		(1,3-1,4)		(2,5-2,8)		(2,1-2,3)		(3,6-4,3)		(3-3,7)
Atopisches Ekzem	45,8	1,4	52,4	1,8	46,8	1,4	50,9	1,7	52,5	1,8
		(1,3-1,4)		(1,7-1,9)		(1,4-1,5)		(1,5-1,8)		(1,6-2)
Dermatitis durch aufgenommene Nahrungsmittel	1,3	1,6	2	2,6	1,5	1,9	1,7	2,2	2,3	3
		(1,4-2)		(2,1-3,2)		(1,6-2,3)		(1,5-3,1)		(2-4,2)
Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert	3,7	1,5	6,3	2,6	4,8	1,9	6,5	2,6	8,4	3,5
		(1,3-1,6)		(2,3-2,9)		(1,8-2,1)		(2,2-3,2)		(2,8-4,3)
Allergie, nicht näher bezeichnet	23,3	1,5	37,1	2,9	29,2	2	41,9	3,5	44,7	3,9
		(1,4-1,5)		(2,7-3)		(1,9-2,1)		(3,2-3,8)		(3,5-4,4)
Störungen der Atmung	24,6	1,9	35,5	3,2	23,2	1,8	30,8	2,7	41,7	4,2
		(1,8-2)		(3,1-3,4)		(1,7-1,9)		(2,4-2,9)		(3,8-4,7)
Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen	10,9	3,8	21,5	8,5	10,5	3,7	19,2	7,4	25	10,2
		(3,5-4,1)		(7,8-9,2)		(3,4-4)		(6,5-8,3)		(8,9-11,7)
Diagnostische Haut- und Sensibilisierungstestung	2,7	1,7	3,7	2,4	3,3	2,1	4,6	3,1	5,5	3,6
		(1,5-2)		(2,1-2,8)		(1,9-2,4)		(2,5-3,8)		(2,8-4,6)

Desensibilisierung gegenüber Allergenen	1,8	1,5	3,4	2,8	2,9	2,5	3,3	2,7	3,7	3
		(1,3-1,7)		(2,3-3,3)		(2,2-2,8)		(2,1-3,5)		(2,2-4)
Krankheiten der Atemwege in der Familienanamnese	0	2,9*	0,1	8,7	0,1	4,2	0,3	17,7	0,2	14,4
		(1-8,6)		(2,9-26,4)		(1,6-12,2)		(5,7-53,3)		(3-53,5)
Antibiotika	97,9	4,5	98,9	8,7	98	4,6	98,9	8,2	99,3	12,6
		(4-5)		(6,9-11,2)		(4,1-5,2)		(5,6-12,6)		(7,1-25,1)
Anticholinergika	19,2	5,1	29,8	9	11,5	2,8	21,8	6	38,8	13,4
		(4,8-5,4)		(8,4-9,7)		(2,6-3)		(5,4-6,7)		(11,9-15,1)
Antihistaminika	54,1	1,4	66,5	2,4	60	1,8	67,2	2,5	70,4	2,9
		(1,4-1,5)		(2,3-2,6)		(1,8-1,9)		(2,3-2,8)		(2,6-3,3)
SABA inhalativ	57,3	4,7	74,4	10,2	51,3	3,8	72	9,2	84,8	19,5
		(4,5-4,9)		(9,6-10,9)		(3,6-3,9)		(8,3-10,2)		(16,8-22,8)
SABA systemisch	29,7	2,5	40,1	4	33	3	38,4	3,8	40	4
		(2,4-2,7)		(3,8-4,3)		(2,9-3,1)		(3,4-4,1)		(3,6-4,5)
Laba inhalativ	0,2	2,1	0,6	7,3	0,3	4,5	0,9	11,8	0,8	10,9
		(1,2-3,6)		(4,4-11,9)		(2,9-7,1)		(6,5-20,9)		(5,2-21,1)
Laba systemisch	50,7	3,7	60,5	5,4	40	2,4	50,4	3,6	62,4	5,9
		(3,5-3,8)		(5,1-5,7)		(2,3-2,5)		(3,3-4)		(5,2-6,6)
Cromone	3	4,7	4,8	7,7	1,7	2,6	2,7	4,2	7,5	12,3

		(4,1-5,5)		(6,5-9,1)		(2,2-3,1)		(3,1-5,6)		(9,7-15,6)
Corticosteroide inhalativ	24,9	4,9	48,1	13,8	23,5	4,7	44,2	12	62,7	25,1
		(4,7-5,2)		(13-14,8)		(4,4-4,9)		(10,9-13,2)		(22,3-28,3)
Leukotrienrezeptorantagonisten	14	5	28,8	12,3	12,1	4,3	23	9,2	39,2	19,7
		(4,6-5,4)		(11,4-13,3)		(4-4,6)		(8,2-10,3)		(17,4-22,2)
Corticosteroide systemisch	47,5	2,3	64,2	4,6	44,1	2,1	56,7	3,4	72,7	6,9
		(2,3-2,4)		(4,4-4,9)		(2-2,2)		(3,2-3,8)		(6,1-7,8)
Xanthine	0,3	3,5	0,7	7,8	0,2	2,9	0,7	8,5	1,1	13,3
		(2,2-5,5)		(5-12,3)		(1,8-4,6)		(4,5-15,2)		(7-23,9)
Betamimetika und Anticholinergika	0,1	1,6*	0,6	8,9	0,3	4,1	0,4	5,9	1,2	17
		(0,9-2,9)		(5,6-14,4)		(2,6-6,5)		(2,6-11,9)		(9-30,8)
Betamimetika und Corticosteroiden	3,5	3	12,6	11,9	6,3	5,6	16,5	16,5	20,9	21,5
		(2,6-3,4)		(10,6-13,4)		(5,1-6,3)		(14,2-19)		(18,3-25,2)
Betamimetika und Cromoglycinen	2	4,7	3,4	8,2	1,1	2,7	2,2	5,4	4,6	11,2
		(3,9-5,6)		(6,7-10)		(2,2-3,3)		(3,8-7,3)		(8,3-14,9)
Teilnahme DMP „Asthma“	2	2,9	7,3	11,3	3,9	5,9	10,6	17,2	12,2	19,8
		(2,4-3,4)		(9,7-13,1)		(5,1-6,8)		(14,4-20,6)		(16,2-24,1)

Inhalationstherapie	0,3	4	0,5	6,5	0,3	3,8	0,4	5,3	0,3	4,1
		(2,5-6,4)		(3,9-10,9)		(2,4-6,2)		(2,2-11)		(1,2-10,4)
Atemtherapie/-gymnastik	0,3	2,3	1	9,3	0,4	3,7	1,1	10,5	1,6	14,9
		(1,5-3,6)		(6,3-13,7)		(2,6-5,5)		(6,3-17)		(8,8-24,6)
Atemtherapie zur Schleimlösung/- elimination	0	2,9*	0,2	10	0	2,9*	0,3	19,7	0,3	18,8
		(1-8,4)		(3,8-27,7)		(1-8,9)		(6,7-58,5)		(4,7-64,6)
Inhalationsgeräte/Inhalationshilfen	7,7	2,6	15,9	5,8	10,2	3,6	22,2	8,9	22,2	8,7
		(2,4-2,8)		(5,3-6,3)		(3,3-3,9)		(7,9-10)		(7,6-10)

Anhangstabelle 2: OR = Odds ratio, KI= Konfidenzintervall, in Klammern (%) die Prävalenz innerhalb der Gruppe, $p < 0,001$, außer wo *

Assoziationen der Bronchitisphänotypen zu Bevölkerungsdaten und Krankheiten des KVB-Datensatzes

	Transient early		Prolonged early		Intermediate		Late-onset		Persistent	
	(%)	OR (95% KI)	(%)	OR (95% KI)	(%)	OR (95% KI)	(%)	OR (95% KI)	(%)	OR (95% KI)
Männlich	54,6	1,3 (1,2-1,3)	55,9	1,3 (1,3-1,4)	49,7	1* (1-1,1)	51,9	1,1 (1,1-1,2)	56,9	1,4 (1,3-1,5)
Asthma bronchiale	22,5	3,2 (3,1-3,3)	38,8	7,0 (6,7-7,2)	21,1	3 (2,9-3,1)	39,4	7,3 (6,9-7,6)	55,7	13,9 (12,9-14,9)
Vorwiegend allergisch	4,5	3,3 (3,1-3,6)	11,4	9,1 (8,5-9,8)	5,5	4,2 (3,9-4,5)	13,1	11 (10,1-12)	21,5	19,5 (17,6-21,6)
Nichtallergisch	5	4,5 (4,2-4,9)	9,7	9,3 (8,6-10,1)	4,5	4,2 (3,9-4,5)	9,3	9 (8,1-9,9)	13,3	13,2 (11,7-14,9)
Mischformen	1,8	2,9 (2,6-3,3)	4,5	7,7 (6,9-8,6)	1,9	3,2 (2,9-3,6)	5,5	9,5 (8,3-10,8)	7,6	13,3 (11,4-15,6)
Nicht näher bezeichnet	17,4	3 (2,9-3,1)	30,9	6,4 (6,2-6,7)	16,5	2,9 (2,8-3)	31,8	6,8 (6,4-7,2)	44,7	11,6 (10,8-12,5)
Status asthmaticus	0,7	4,3 (3,4-5,3)	1,5	9,2 (7,5-11,3)	0,4	2,8 (2,2-3,5)	1	6,3 (4,8-8,3)	2,6	17,2 (13-22,5)

Untergruppenasthma	9,5	3,7	20,4	9	9,8	3,9	21,6	9,8	32,5	16,8
		(3,5-3,9)		(8,5-9,4)		(3,7-4,1)		(9,2-10,5)		(15,5-18,3)
Adipositas	5,5	1,5	8,6	2,5	7,1	1,9	9,9	2,8	11,2	3,3
		(1,4-1,6)		(2,3-2,6)		(1,9-2)		(2,6-3,1)		(2,9-3,7)
Akute allergische Konjunktivitis	5	1,5	8,5	2,6	6,8	2,1	10	3,2	12,5	4
		(1,4-1,6)		(2,5-2,8)		(2-2,2)		(2,9-3,4)		(3,6-4,5)
Akute Bronchitis durch M,p,	0,9	7,3	1,8	14,7	0,8	6,2	1,6	12,5	2	16,3
		(5,8-9,1)		(11,9-18,3)		(5-7,7)		(9,7-16,2)		(11,9-22,2)
Akute Bronchitis durch RSV	0,4	4,8	0,7	9	0,3	4,2	0,4	4,9	0,7	8,9
		(3,5-6,5)		(6,7-12,2)		(3,1-5,6)		(3,2-7,5)		(5,4-14,2)
Akute Bronchitis durch Rhinoviren	1,5	5,1	1,9	6,7	1	3,4	1,5	5	2,1	7,2
		(4,4-5,9)		(5,7-7,9)		(3-4)		(4-6,3)		(5,5-9,4)
Akute Bronchiolitis	4,6	2,4	5,4	2,9	3,4	1,8	4,2	2,3	6,4	3,5
		(2,3-2,6)		(2,7-3,1)		(1,7-2)		(2-2,5)		(3-4)
Vasomotorische und allergische Rhinopathie	16,4	1,7	25,9	3	21,1	2,4	32,8	4,3	35,9	4,8
		(1,6-1,8)		(2,9-3,1)		(2,3-2,4)		(4,1-4,5)		(4,5-5,2)
Atopisches Ekzem	38,3	1,6	46,2	2,2	39,3	1,7	46,2	2,2	50,5	2,6
		(1,5-1,6)		(2,1-2,3)		(1,6-1,7)		(2,1-2,3)		(2,4-2,8)
Dermatitis durch aufgenommene Nahrungsmittel	1,2	1,7	1,9	2,7	1,2	1,7	1,8	2,6	2,7	3,8

		(1,5-1,9)		(2,3-3)		(1,5-1,9)		(2,2-3,1)		(3-4,8)
Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert	2,9	1,6	4,5	2,5	3,4	1,8	4,6	2,5	5,2	2,8
		(1,4-1,7)		(2,3-2,7)		(1,7-1,9)		(2,2-2,8)		(2,4-3,3)
Allergie, nicht näher bezeichnet	17,8	1,9	29,2	3,6	21	2,3	32,4	4,2	41,1	6,1
		(1,8-2)		(3,5-3,7)		(2,3-2,4)		(4-4,4)		(5,7-6,6)
Störungen der Atmung	19,8	2,2	28,8	3,6	19,2	2,2	27,8	3,5	39,7	5,9
		(2,1-2,3)		(3,5-3,8)		(2,1-2,2)		(3,3-3,7)		(5,5-6,3)
Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen	7	4,3	15,4	10,4	7,2	4,5	14,9	10,1	22,1	16,3
		(4,1-4,7)		(9,8-11,1)		(4,2-4,8)		(9,4-11)		(14,7-17,9)
Diagnostische Haut- und Sensibilisierungstestung	1,1	1,7	1,7	2,7	1,4	2,2	2,1	3,3	2,3	3,5
		(1,4-1,9)		(2,3-3,1)		(2-2,5)		(2,8-4)		(2,7-4,5)
Desensibilisierung gegenüber Allergenen	0,7	1,5	1,5	3,2	1,1	2,4	2	4,3	1,9	4,1
		(1,3-1,8)		(2,7-3,7)		(2,1-2,8)		(3,6-5,2)		(3,1-5,3)
Krankheiten der Atemwege in der Familienanamnese	0	1,6*	0	3,5	0	2,2*	0,1	4,6	0,1	4,4*
		(0,6-4,1)		(1,4-8,4)		(1-5)		(1,4-12,3)		(0,7-16,3)
Geburtssaison Sommer	48,5	1*	50	1*	50	1*	53,7	1,2	50,6	1,1*

	(1-1)	(1-1,1)	(1-1,1)	(1,1-1,3)	(1-1,1)					
Lebt in Stadt	56,6	1,4	66,1	2,1	57	1,5	63,4	1,9	68,8	2,4
	(1,4-1,5)	(2,1-2,2)	(1,4-1,5)	(1,8-2)	(2,3-2,6)					

Anhangstabelle 3: OR = Odds ratio, KI= Konfidenzintervall, in Klammern (%) die Prävalenz innerhalb der Gruppe, p<0,001, außer wo *

Assoziationen der Medikamentenphänotypen zu Bevölkerungsdaten und Krankheiten des BEK-Datensatzes

	Transient early		Prolonged early		Intermediate		Late-onset		Persistent	
Männlich	59,4	1,6	63,3	1,9	56,5	1,4	62,4	1,8	64,6	2
		(1,5-1,7)		(1,7-2)		(1,4-1,5)		(1,7-2)		(1,8-2,2)
Asthma bronchiale	43,4	6,5	82	38,4	46	7,3	92,5	104,5	97,9	401,7
		(6,2-6,8)		(35-42,3)		(6,9-7,6)		(91,5-120)		(280,1-603,4)
Vorwiegend allergisch	7,1	4,4	27,5	21,9	11,6	7,7	52,1	63,3	65	106,7
		(4-4,9)		(19,7-24,2)		(7-8,4)		(57,5-69,8)		(93,6-121,7)
Nichtallergisch	8,5	5,8	28,4	24,5	11	7,8	31	28,1	46,4	53,5
		(5,2-6,4)		(22,1-27,2)		(7,1-8,5)		(25,3-31,1)		(47-60,8)
Mischformen	3,6	6,6	14	28,4	4,6	8,4	26	61,7	41,3	123,2
		(5,6-7,7)		(24,4-33,1)		(7,3-9,7)		(53,7-71)		(105,2-144,5)
Nicht näher bezeichnet	34,4	6,4	71,4	30,1	33,7	6,2	81,4	52,8	93,5	172,3
		(6-6,7)		(27,7-32,7)		(5,9-6,5)		(48-58,1)		(139-216,5)
Status asthmaticus	0,7	8	3,1	36	0,7	7,9	4,3	51,8	10,6	140,3

		(5,4-11,8)		(25,3-52)		(5,4-11,6)		(37,1-73,6)		(100,3-199,8)
Untergruppenasthma	17,1	5,4	51,6	28,1	23,8	8,3	73,6	73,7	86,3	165,3
		(5-5,8)		(25,8-30,5)		(7,8-8,8)		(67,3-80,8)		(140,7-195,3)
Diagnostikasthma	8,5	6,3	39	44,3	17,2	14,4	70,9	169,5	81,3	299
		(5,7-7)		(40-49)		(13,2-15,7)		(152,6-188,4)		(256,3-350,1)
Adipositas	11,2	1,2	13,2	1,5	13,4	1,5	13,7	1,5	14,5	1,6
		(1,1-1,3)		(1,3-1,6)		(1,4-1,6)		(1,4-1,7)		(1,4-1,9)
Akute allergische Konjunktivitis	7	1,1*	10,3	1,7	10,8	1,8	20,5	3,9	20,1	3,8
		(1-1,2)		(1,5-1,9)		(1,7-2)		(3,5-4,2)		(3,3-4,3)
Akute Bronchitis durch M,p,	1,3	1,8	1,6	2,3	1,5	2,1	2	2,9	3	4,4
		(1,5-2,2)		(1,7-3,1)		(1,7-2,5)		(2,2-3,8)		(3,1-6,1)
Akute Bronchitis durch RSV	1,5	5,4	2,3	8,4	0,7	2,3	0,9	3,1	2,1	7,7
		(4,3-6,9)		(6,3-11,2)		(1,7-3,1)		(2-4,6)		(5-11,4)
Akute Bronchitis durch Rhinovi- ren	1	1,7	1,4	2,5	1	1,8	1,5	2,7	2,2	3,9
		(1,3-2,1)		(1,8-3,4)		(1,4-2,2)		(1,9-3,6)		(2,6-5,6)
Akute Bronchiolitis	5,9	4,6	9,1	7,3	3,3	2,5	4,4	3,4	9,6	7,7
		(4,1-5,2)		(6,3-8,4)		(2,2-2,9)		(2,8-4,1)		(6,3-9,4)

Vasomotorische und allergische Rhinopathie	20,5	1,3	34	2,6	34,3	2,7	68,2	10,8	64,8	9,2
		(1,2-1,4)		(2,4-2,8)		(2,5-2,8)		(10-11,7)		(8,2-10,4)
Atopisches Ekzem	44,1	1,2	52,2	1,7	48,7	1,5	60,6	2,4	65,3	2,9
		(1,2-1,3)		(1,6-1,8)		(1,4-1,5)		(2,2-2,6)		(2,6-3,3)
Dermatitis durch aufgenommene Nahrungsmittel	1,2	1,5	1,7	2,2	1,8	2,4	3,6	4,9	5,5	7,8
		(1,2-1,9)		(1,6-2,9)		(2-2,8)		(4-6,1)		(6-10)
Sonstige Nahrungsmittelunverträglichkeit, anderenorts nicht klassifiziert	3,4	1,3	6,1	2,4	4,6	1,8	11,7	5	17,9	8,3
		(1,2-1,5)		(2,1-2,9)		(1,6-2)		(4,5-5,7)		(7,1-9,6)
Allergie, nicht näher bezeichnet	22,6	1,3	35,7	2,5	31,1	2	54,4	5,4	57,8	6,2
		(1,3-1,4)		(2,3-2,7)		(1,9-2,1)		(5-5,8)		(5,5-6,9)
Störungen der Atmung	26,6	2	40,3	3,6	25,6	1,9	34,5	2,8	50,4	5,4
		(1,9-2,1)		(3,4-3,9)		(1,8-2)		(2,6-3,1)		(4,9-6,1)
Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen	13,9	6,6	31,6	18,9	14,2	6,8	30,3	17,7	39,8	27
		(6,1-7,2)		(17,2-20,7)		(6,3-7,4)		(16,1-19,5)		(23,8-30,5)
Diagnostische Haut- und Sensibilisierungstestung	2,4	1,6	5,1	3,5	3,6	2,4	7,7	5,5	9,7	7

		(1,4-1,9)		(2,9-4,1)		(2,1-2,8)		(4,7-6,3)		(5,7-8,4)
Desensibilisierung gegenüber Allergenen	1,2	1,2*	2,7	2,8	3,3	3,7	12	14,4	10,3	11,9
		(1-1,5)		(2,2-3,5)		(3,2-4,3)		(12,5-16,6)		(9,7-14,5)
Krankheiten der Atemwege in der Familienanamnese	0,1	2,1*	0,1	2,9*	0,1	1,7*	0,1	3,1*	0,3	10,1
		(0,7-4,9)		(0,7-8,7)		(0,6-4,2)		(0,7-9,1)		(2,8-27,6)
Antibiotika	98,4	4,9	99,6	21,4	98,7	6,1	99	7,8	99,6	21,2
		(4,2-5,9)		(12,7-39,9)		(5,1-7,3)		(5,6-11,4)		(9,8-59,1)
Antihistaminika	54,1	1,4	65,8	2,2	63,8	2	79,4	4,5	80,9	4,9
		(1,3-1,4)		(2,1-2,4)		(2-2,1)		(4,1-4,9)		(4,3-5,6)
Corticosteroide systemisch	54,1	3	78,6	9,4	51,8	2,8	72,8	6,8	89,4	21,4
		(2,9-3,2)		(8,6-10,3)		(2,7-2,9)		(6,3-7,4)		(18-25,6)
Teilnahme DMP „Asthma“	0,6	4	5,5	41,6	2,1	14,6	29,6	296	39,7	465,8
		(2,8-5,7)		(31,7-54,9)		(11,3-19,1)		(235,1-378,1)		(364,3-603,4)
Inhalationstherapie	0,2	1,3*	0,4	3,5	0,2	1,7*	0,5	4	1,2	9,7
		(0,7-2,3)		(1,9-6)		(1-2,7)		(2,2-6,7)		(5,4-16,5)
Atemtherapie/-gymnastik	0,3	4	1,5	21,9	0,3	5	1,5	24,7	4,9	82,2

		(2,3-6,8)		(14,1-34,3)		(3,1-8)		(15,7-39,2)		(54,2-126,9)
Atemtherapie zur Schleimlösung/-elimination	0,1	11,5	0,2	37,3	0	6,8	0,2	45,1	1,2	275,4
		(2,8-60)		(9,7-178,1)		(1,5-35,6)		(12,2-215,7)		(81,5-1439,5)
Inhalationsgeräte/Inhalationshilfen	8,4	3,7	18,8	9,2	12,8	5,9	35,1	21,6	44,3	31,7
		(3,4-4,1)		(8,3-10,2)		(5,5-6,4)		(19,7-23,7)		(28,1-35,9)
Sauerstofftherapiegeräte	0,2	5,2	0,6	19,2	0	1,6*	0,3	8,4	1,1	35,3
		(2,5-10,5)		(9,9-37,7)		(0,5-3,9)		(3,4-19,1)		(16,9-72,6)

Anhangstabelle 4: OR = Odds ratio, KI= Konfidenzintervall, in Klammern (%) die Prävalenz innerhalb der Gruppe, p<0,001, außer wo *

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich an der Vollendung dieser Promotion und des Studiums unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Markus Ege, der mich gefördert hat, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und mich bei jedem Schritt bei der Entstehung der Arbeit unterstützt hat. Ebenso danke ich der Arbeitsgruppe, in deren Kreis ich mich immer gut aufgehoben gefühlt habe.

Für die Bereitstellung der Daten bedanke ich mich bei der Barmer Ersatzkasse und der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern, insbesondere auch bei ihren kompetenten Ansprechpartnern für ihre Zeit und Mühen seitens der Barmer bei Herrn Saam und Herrn Mboulla und seitens der Kassenärztlichen Vereinigung bei Herrn Donnachie.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglichten und mich jederzeit unterstützten, sowie meinem Mann Moritz, der meiner Arbeit viel Verständnis und Geduld entgegenbrachte.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Kindliche Asthmaphänotypen basierend auf latenter Klassenanalyse und Routinedaten“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Attenkam, 05.06.2022

Ort, Datum

Clara Mörtl

Unterschrift des Doktoranden

