Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Hämatologie und Onkologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Kosteneffektivitätsanalyse des Einsatzes von Erythropoetin zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin aus Sicht der Leistungserbringer

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Würde
eines doctor rerum medicinalium
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Joachim Robert Abrolat
aus Eschweiler

promoviert am 15. Oktober 2014

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Hämatologie und Onkologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Kosteneffektivitätsanalyse des Einsatzes von Erythropoetin zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin aus Sicht der Leistungserbringer

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Würde
eines doctor rerum medicinalium
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Joachim Robert Abrolat
aus Eschweiler

promoviert am 15. Oktober 2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2014

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. A. Engert
2. Berichterstatterin: Frau Universitätsprofessor Dr. med. S. A. K. Stock

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremdem Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten:

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, 26. Februar 2014

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln im Rahmen der HD15-Studie für fortgeschrittene Stadien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe ermittelt.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Andreas Engert für die Vergabe dieses interessanten Themas im Rahmen der HD15-Studie sowie für die stete Geduld und Bereitschaft, sich mit mir und den gesundheitsökonomischen Zusammenhängen auseinanderzusetzen.

Mein Dank gilt darüber hinaus allen an der Planung, Durchführung sowie Datenerfassung der HD15-Studie Beteiligten, insbesondere Herrn Heinz Haverkamp für die Bereitstellung der entsprechenden Studiendaten. Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. rer. nat. Detlef H. Mache für die mathematischen Diskussionen rund um die Flächenberechnungen sowie besonders Frau Marina Müller für das Redigieren dieser auch durch zahlreiche Berechnungen gekennzeichneten Arbeit.

Meinen Eltern danke ich von Herzen, dass sie mich durch ihren steten Rückhalt, ihren Zuspruch und ihre Liebe auf meinem bisherigen Lebensweg vorbehaltlos unterstützt, gefördert und gefordert haben, wodurch sie mir die Basis für meine persönliche und berufliche Entwicklung ermöglichten.

Meinen Söhnen

Robert Clemens

Christoph Joachim

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **1**

Abkürzungsverzeichnis **6**

1 Einleitung **5**

2 Grundlagen **6**

2.1 Epidemiologie des Morbus Hodgkin 6

2.2 Medizinischer Problemkontext 7

2.3 Ökonomischer Problemkontext und wissenschaftlicher Beitrag 8

3 Methode und Patienten **11**

3.1 Fragestellung, Studiendesign und Perspektive 11

3.1.1 Fragestellung 11

3.1.2 Studiendesign 11

3.1.3 Untersuchungsperspektive 13

3.1.4 Effektparameter 14

3.2 Datenmaterial 15

3.2.1 Datenbasis 15

3.2.2 Statistik 18

3.2.3 Patientenstruktur 18

3.2.4 Berücksichtigte Kostenparameter 22

3.2.5 Verteilung der Hämoglobinwerte 23

4 Ergebnisse **26**

4.1 Berechnung der Kosten 26

4.1.1 Kosten in gesundheitsökonomischen Evaluationen 26

4.1.2 Kosten aus Klinikperspektive 27

4.1.2.1 Kosten für Diagnostik 28

4.1.2.2 Kosten für Medikamente 29

4.1.2.3 Kosten Normalstation 32

4.1.2.4 Kosten Intensivstation 38

4.2 Berechnung des Effektparameters 43

4.2.1 Berechnung AUC_G 45

4.2.2 Berechnung AUC_I 49

4.2.3 Berechnung AUC_D 54

4.3 Berechnung der Kosteneffektivität 59
4.3.1 Darstellung des verwendeten Koeffizienten 59
4.3.2 Berechnung der Kosteneffektivität mit AUC_G 60
4.3.3 Berechnung der Kosteneffektivität mit AUC_I 62
4.3.4 Berechnung der Kosteneffektivität mit AUC_D 63

4.4 Sensitivitätsanalysen 64
4.4.1 Ermittlung ausgewählter Kostenparameter 65
4.4.2 Sensitivitätsanalyse der ausgewählten Kostenparameter 68
4.4.3 Sensitivitätsanalyse der Effektparameter 71
4.4.3.1 Sensitivitätsanalyse AUC_G 71
4.4.3.2 Sensitivitätsanalyse AUC_D 72

5 Diskussion 75

5.1 Bewertung und Vergleich der errechneten Kosten 75
5.1.1 Kosten für diagnostische Maßnahmen 76
5.1.2 Kosten des stationären Aufenthaltes 77
5.1.2.1 Aufenthalt Normalstation 77
5.1.2.2 Aufenthalt Intensivstation 78
5.1.3 Kosten für Arzneimittel 79
5.1.4 Kosten für Erythrozytenkonzentrate 80
5.1.5 Nicht berücksichtigte Kosten 82

5.2 Bewertung des Effektparameters 82
5.2.1 Bewertung AUC_G 83
5.2.2 Bewertung AUC_I 84
5.2.3 Bewertung AUC_D 85

5.3 Bewertung der Kosteneffektivitätsergebnisse 87

6 Zusammenfassung 89

7 Literaturverzeichnis 93

8 Anhang 102

8.1 Abbildungsverzeichnis 102

8.2 Tabellenverzeichnis 103

9 Lebenslauf 105

Abkürzungsverzeichnis

AMG	Arzneimittelgesetz (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln)
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AUC	Area under the curve
AUC_B	AUC with respect to baseline
AUC_D	AUC with respect to decrease
AUC_G	AUC with respect to ground
AUC_I	AUC with respect to increase
AUC_{B-E}	AUC Erythropoetin-Gruppe with respect to baseline
AUC_{B-P}	AUC Plazebo-Gruppe with respect to baseline
AUC_{D-E}	AUC Erythropoetin-Gruppe with respect to decrease
AUC_{D-P}	AUC Plazebo-Gruppe with respect to decrease
AUC_{G-E}	AUC Erythropoetin-Gruppe with respect to ground
AUC_{G-P}	AUC Plazebo-Gruppe with respect to ground
AUC_{I-E}	AUC Erythropoetin-Gruppe with respect to increase
AUC_{I-P}	AUC Plazebo-Gruppe with respect to increase
CS	Clinical Stage (Klinisches Stadium)
CT	Chemotherapie
DHSG	Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe
DVT	Tiefe Venenthrombose (deep vein thrombosis)
DKG-NT	Deutschen Krankenhausgesellschaft - Normaltarif
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoetin
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GVHD	Graft-versus-Host Disease
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis B surface Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HD	Hodgkin´s Disease (Morbus Hodgkin)

InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
i.v.	intravenös
KS-Test	Kolmogorow-Smirnow-Test
Max.	Maximum
Min.	Minimum
p.o.	peroral
PS	Pathologisches Stadium
p_s	Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman
rHuEPO	Rekombinantes humanes Erythropoetin
s.c.	subcutan
VWD	Verweildauer
WHO	World Health Organisation

Hinweis

Ein Markenzeichen kann warenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

1 Einleitung

Vor der Entwicklung moderner Chemotherapien betrug die prognostizierte 5 Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Morbus Hodgkin im fortgeschrittenen Stadium weniger als 5% [30]. Rekombinantes Humanes Erythropoetin zählt in Deutschland zu den Hochpreisprodukten. Obwohl Erythropoetin neue Perspektiven für die Therapie von Anämien eröffnete, machen es die zunehmend begrenzten finanziellen Ressourcen im Gesundheitssystem für Kostenträger und Leistungserbringer notwendig, teure Therapieregime nicht nur auf ihre Wirksamkeit, sondern auch auf ihre Wirtschaftlichkeit im Vergleich zur etablierten Standardtherapie zu überprüfen. Im Bereich der Onkologie wächst deshalb die Bedeutung gesundheitsökonomischer Untersuchungen als Entscheidungshilfe bei Fragen der Erstattungsfähigkeit, bei der Aufnahme in Behandlungsrichtlinien, aber auch bei der optimalen Verteilung vorhandener Ressourcen im Rahmen neuer Entgeltsysteme (G-DRG, Sonderentgelte).

Während der objektive klinische Nutzen von Erythropoetin weitestgehend nachgewiesen werden konnte ([32]:264) [5] [12], besteht in Deutschland hinsichtlich der gesundheitsökonomischen Wertigkeit der Erythropoetin-Therapie bei chemotherapieinduzierter Anämie noch Untersuchungsbedarf. Insbesondere vor dem Hintergrund der aktuellen Ressourcenzuteilung auf konkurrierende Versorgungsangebote scheint eine Einordnung der Erythropoetin-Therapie unter gesundheitsökonomischen Aspekten nahe liegend als Rationale zum Vergleich mit der alternativen Transfusionstherapie. Eine Kosteneffektivitätsanalyse liefert hierfür die nötige Bilanzierung und stellt das Instrument der Wahl dar [78].

Die vorliegende Arbeit nutzt die Daten aus Arm A (Standardarm) der HD15-Studie [21], um in einer Kosten-Effektivitäts-Analyse die Wirksamkeit der Gabe von Erythropoetin als Zusatzmedikation zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin den Kosten gegenüberzustellen. Hierzu wurden die Patienten in Arm A in zwei

Gruppen randomisiert. Hauptunterscheidungskriterium beider Gruppen war die Zusatzmedikation Erythropoetin in der Erythropoetin-Gruppe. Die Zuteilung erfolgte sowohl für die Patienten, als auch für die an der Behandlung beteiligten Ärzte, verblindet (doppelblind). Im Rahmen der HD15-Studie wurden durch die Studienzentren ein Teil der Ressourcenverbräuche sowie medizinische Parameter erfasst, die als Basis für die Kosten- und Effektivitätsberechnung herangezogen werden.

Zur Berechnung des Effektparameters kommt das in zahlreichen Studien verwendete mathematische Verfahren der „Area under the curve“ zum Einsatz [8] [10] [16] [34] [3]. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem je nach Fragestellung verschiedene Flächen unterhalb einer Hb-Kurve gemessen und verglichen werden können. Im weiteren Verlauf werden verschiedene Flächenberechnungen und deren Einfluss auf den Kosteneffektivitätskoeffizienten vorgestellt. Hierbei wird auch eine Antwort auf die Verwendung der geeigneten Flächen zu geben sein.

2 Grundlagen

2.1 Epidemiologie des Morbus Hodgkin

Die früher Lymphogranulomatose genannte bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems bezeichnet heute den Morbus Hodgkin bzw. das Hodgkin-Lymphom. Die Epidemiologie in Deutschland liegt bei Männern bei 2,9 und bei Frauen bei 2,1 Erkrankungen je 100.000 Personen, womit diese Erkrankung im Vergleich mit anderen Krebserkrankungen als selten eingestuft werden kann [56]. Die epidemiologischen Daten entsprechen damit den Vergleichszahlen aus den USA und Großbritannien [84] [82]. In Deutschland finden sich jeweils zwei Krankheitsgipfel in der Altersverteilung: Bei Männern im Alter zwischen 20-24 Jahren (3,8/100.000 Personen) und 70-74 Jahren (4,7/100.000 Personen), bei Frauen im Alter zwischen 15-19 Jahren (3,9/100.000 Personen) und 80-84 Jahren (3,9/100.000 Personen).[56] [75]

2.2 Medizinischer Problemkontext

Der medizinische Problemkontext ergibt sich im Wesentlichen aus der Studienkonzeption der HD15-Studie [21]. Demnach stellen Anämien eine häufig anzutreffende Komplikation bei Tumorpatienten, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, dar [33]. Die Therapie mit Zytostatika kann aufgrund ihrer myelosuppressiven Nebenwirkung neben der Tumorerkrankung zur Entwicklung von Anämien beitragen. Eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten kann die Auswirkungen der Anämie wie z. B. Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspnoe, Antriebsarmut, Konzentrationsschwäche und chronische Erschöpfung mindern. Für fortgeschrittene Stadien des Morbus Hodgkin konnte anhand von Daten aus internationalen Studien gezeigt werden, dass die Hämoglobinkonzentration einen Einfluss auf das Therapieergebnis hat [43]. Eine retrospektive Analyse der DHSG konnte zeigen, dass bei Patienten mit Rezidiv eines Morbus Hodgkin eine Anämie von < 10,5 g/dl bei Frauen und < 12 g/dl bei Männern mit einem schlechteren Gesamtüberleben verbunden ist (41% vs. 78% nach 4 Jahren, p = 0,019 in multivariater Analyse). [52]

Die Erythropoetin-Behandlung[1] in der HD15-Studie erfolgte nach den in der Literatur verfügbaren Empfehlungen [11] sowie den Empfehlungen zum Einsatz bei platinhaltigen Chemotherapien. Anhand der bisher vorliegenden Daten aus der HD9-Studie konnte kein Risikokollektiv für Transfusionsbedürftigkeit identifiziert werden. Aus diesem Grund und aufgrund des hohen Anteils transfusionsbedürftiger Patienten wird das gesamte HD15-Kollektiv untersucht. Um den Anforderungen einer vergleichenden Studie gerecht zu werden, wurden die Patienten innerhalb der Chemotherapiearme in zwei Gruppen randomisiert: Eine Gruppe erhält Erythropoetin, die andere ein Plazebo; die Zuteilung erfolgt verblindet - sowohl für die Patienten als auch für die behandelnden Ärzte (doppelblind). [21] Die folgende Tabelle zeigt das zur Anwendung gekommene Therapieschema.

[1] Behandlung mit Epoetin alfa (Erypo ®) von Ortho Biotech, einem Geschäftsbereich der Janssen-Cilag GmbH

Tabelle 1: Therapieschema BEACOPP eskaliert [21]

Cyclophosphamid	1250 mg/m²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	35 mg/m²	i.v.	Tag 1
Etoposid oder	200 mg/m²	i.v.	Tag 1 - 3
Etoposidphosphat			
Procarbazin	100 mg/m²	p.o.	Tag 1 - 7
Prednison	40 mg/m²	p.o.	Tag 1 - 14
Vincristin	1,4 mg/m² (max. 2 mg)	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m²	i.v.	Tag 8
G-CSF		s.c.	ab Tag 8
Wiederholung an Tag 22			

Die Gabe von Erythropoetin bzw. Plazebo wurde 1x pro Woche in einer Dosierung von 40.000 Einheiten subkutan appliziert. Sie begann für alle Patienten, unabhängig vom Anfangs-Hb-Wert, in der ersten Woche des 1. Chemotherapiezyklus, da die Wirkung des Epoetin alfa erst nach ca. 3 Wochen zur Geltung kommt. Die Applikation erfolgte nicht nur innerhalb der Zyklen, sondern auch bei Chemotherapie-Behandlungsspannen, Verzögerungen, Restaging. Bei einem Anstieg des Hämoglobin-Wertes nach Gabe der Zusatzmedikation auf über 13 g/dl, wurde aus Sicherheitsgründen nach einer Behandlungspause die Erythropoetin bzw. Plazebo erst wieder bei einem Hämoglobin-Wert <12 g/dl gegeben. [21]

2.3 Ökonomischer Problemkontext und wissenschaftlicher Beitrag

Aus verschiedenen Ländern stammende Kostenanalysen [81], [70], [4], [66], [15], [53] zeigen, dass beim Einsatz von Erythropoetin im Vergleich zu Bluttransfusionen bei durch Chemotherapie induzierter Anämie die Behandlung mit Erythropoetin durch höhere Therapiekosten unterlegen ist. Bei der Wahl zwischen den beiden Verfahren werden daher ökonomische Überlegungen und die

zur Verfügung stehenden finanziellen Ressourcen des jeweiligen Gesundheitssystems eine wesentliche Rolle spielen [27]. Darüber hinaus gibt es bei der Wahl einer medizinischen Behandlungsmethode teilweise Alternativen mit größerem Nutzen bei gleichzeitig höheren Kosten. Es muss die Entscheidung getroffen werden, wie aufwendig ein einzelner Patient bzw. ein Patientenkollektiv zu behandeln ist. Durch gesundheitsökonomische Studien lässt sich die Qualität und Transparenz solcher Entscheidungen erhöhen. [57]

Es liegen bislang zahlreiche Ergebnisse aus Studien [1], [17], [20], [35], [36], [60], [72] zum Einsatz von Erythropoetin zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämien vor. Viele dieser Studien haben ein heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen und nicht einheitlichen Chemotherapieregimen eingeschlossen. Dabei wurde Erythropoetin zumeist im interventionellen Einsatz geprüft, also bei bereits eingetretener chemotherapieinduzierter Anämie. Im Wesentlichen zeigen diese Studien, dass der mittlere Hämoglobinwert angehoben und somit die Transfusionshäufigkeiten vermindert werden konnte. In einigen Studien wurde die Lebensqualität signifikant verbessert. Nur zwei Studien untersuchten den prophylaktischen Einsatz (chemotherapiebegleitend) von Erythropoetin [19] [18].
Die Begründung für einen sofortigen Einsatz von Erythropoetin ist die hohe beobachtete Hämatotoxizität sowie die früh einsetzende Transfusionsbedürftigkeit unter BEACOPP eskaliert. Es wird angenommen, dass Erythropoetin in Bezug auf die Vermeidung von Transfusionen durch eine primäre Substitution eine bessere Wirkung entfaltet, als im interventionellen Einsatz. [21]

Beim derzeitigen Kenntnisstand existieren für das deutsche Gesundheitssystem keine gesundheitsökonomischen Kosten-Effektivitäts-Studien für die Behandlung des Morbus Hodgkin, welche die Veränderung des Hämoglobinlevels als Effektparameter bei der präventiven Behandlung mit Erythropoetin heranziehen. Vereinzelt wurden gesundheitsökonomische Ergebnisse zu Teilaspekten der Behandlung, teilweise aus unterschiedlichen medizinischen Fachgebieten, ver-

öffentlicht [13] [62] [63] [69] [85]. Einen Überblick über die wichtigsten bisherigen Evaluationen gibt die folgende Tabelle:

Tabelle 2: Vergleich der Kosten von Erythropoetin und Bluttransfusionen aus unterschiedlichen Gesundheitssystemen

Autoren	Land	Datenquelle	Behandlungskosten pro Patient und Monat	
			Erythropoetin	Bluttransfusion
Chemotherapie-assoziierte Anämie				
Sheffield et al. [81]	USA	8 publizierte Studien	2 162 $	747 $
Ortega et al. [70]	Kanada	2 publizierte Studien	1 197 $	194 $
Barosi et al. [4]	Italien	2 publizierte Studien	1 142 $	52 $
Meadowcroft et al. [66]	USA	174 publizierte Artikel 50 Brustkrebspatientinnen	2 161 $	56 $
Cremieux et al. [15]	USA	4 publizierte Studien	1 888 $	354 $
Radiochemotherapie-assoziierte Anämie				
Kavanagh et al. [53]	USA	1 publizierte Studie 12 Zervixkarzinompatientinnen	2 579 $	660 $

Quelle: ([27]:A3475)

Der Übertragung von Ergebnissen aus Studien anderer Länder auf das deutsche Gesundheitswesen sind Grenzen gesetzt. Diese Studien können sich unter anderem in der Methodologie, der Ausgestaltung des Gesundheitssystems oder der Populationscharakteristika unterscheiden [89]. Daher hilft diese Untersuchung eine bestehende Lücke mit validen Kostendaten zu schließen.

3 Methode und Patienten

3.1 Fragestellung, Studiendesign und Perspektive

3.1.1 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit soll die Frage klären, ob die Gabe von Erythropoetin als Zusatzmedikation zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin kosteneffektiv ist. In der Behandlung des Hodgkin Lymphoms kann die Anämie als negativer prognostischer Faktor angesehen werden [30]. Daher dient die Veränderung der Hämoglobinwerte im Studienverlauf als Effektparameter.

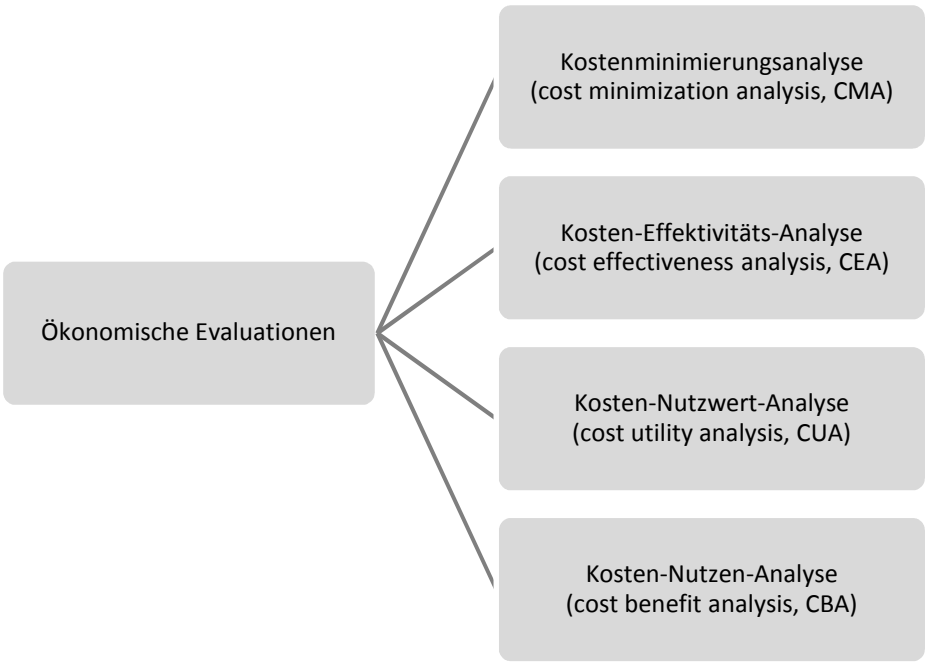
3.1.2 Studiendesign

Zur Untersuchung gesundheitsökonomischer Fragestellungen in der Onkologie eignen sich grundsätzlich vergleichende und nicht vergleichende Studien. Die Krankheitskostenanalyse („cost of illness analysis“) als nicht vergleichende Studie hat zum Ziel, die Gesamtkosten einer onkologischen Erkrankung möglichst aus einer umfassenden Perspektive, wie beispielsweise der Gesellschaft, zu untersuchen. Da sie den aktuellen Stand der medizinischen Versorgung widerspiegelt und die „Kostentreiber“ identifiziert, liefert sie Basisinformationen zur Planung vergleichender pharmakoökonomischer Evaluationen.

Der Nutzen einer onkologischen Therapie (u.a. Verlängerung der Lebenserwartung, Verbesserung der Lebensqualität) kann in der Regel nicht monetär bewertet werden. Die klassische Kosten-Nutzen-Analyse („cost benefit analysis“) spielt deshalb in der Onkologie eine untergeordnete Rolle. Die Kosten-Minimierungs-Analyse („cost minimization analysis“) vergleicht Therapieoptionen mit identischer Wirksamkeit. In der Onkologie findet sie nur im Bereich der Begleitmedikation (u.a. Antiemese mit 5-HT 3-Antagonisten) Anwendung [48]. Derzeit am häufigsten verwendet wird die Kosten-Effektivitäts- oder auch Kosten-Wirksamkeits-Analyse („cost effectiveness analysis“), da sie unterschiedlich wirksame Therapiemaßnahmen mit den damit verbundenen Kosten vergleicht. Sie bietet die Möglichkeit, auch die nicht problemlos in monetären Einheiten zu

bewerteten Effekte einer medizinischen Behandlung als naheliegende natürliche Einheiten in gesundheitsökonomischen Evaluationen zu berücksichtigen. [78] [38] Einen Überblick über die Qualität gesundheitsökonomischer Evaluationen in der Onkologie liefern Hartmann/Kath [42] und Walshe/Diehl [87]. Die folgende Abbildung gibt eine grafische Übersicht über die unterschiedlichen Evaluationstypen.

Abbildung 1: Übersicht ökonomischer Evaluationen im Rahmen klinischer Studien, modifiziert nach Walshe, Diehl [87]



In der HD15-Studie wurden die Patienten innerhalb der Chemotherapiearme in zwei Gruppen randomisiert, eine Gruppe erhält Erythropoetin, die andere ein Plazebo. Untersuchungsgegenstand dieser Arbeit ist der Arm A (Standardarm). Es ist nicht davon auszugehen, dass die medizinischen Ergebnisse der Erythropoetin- und der Plazebo-Gruppe identisch sind. Dies gilt analog für die Kosten. Um die medizinischen Ergebnisse der HD15-Studie aus Arm A vergleichen zu können, wird der nicht in monetären Einheiten bewertbare Effektparameter in

spezifischen natürlichen Einheiten gemessen [78]. Als Studiendesign wurde aufgrund des vergleichenden Charakters die Kosten-Effektivitäts-Analyse gewählt. Hier werden die Kosten zum Effektmaß in Beziehung gesetzt, so dass sich ein Kosteneffektivitätsquotient ergibt [25] [9] [41]. Als Zeithorizont wird der Zeitraum vom Staging, die darauf folgenden acht Chemotherapiezyklen bis zum Restaging gewählt. Dabei ist zu beachten, dass die Kosten und Nutzen für den identischen Zeitraum ermittelt werden [2].

3.1.3 Untersuchungsperspektive

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise zur Ausrichtung der Studienperspektive [47] [3] [24]. Alle bislang publizierten Guidelines empfehlen, dass für gesundheitsökonomische Analysen die als umfassendste angesehene gesellschaftliche (soziale) Perspektive eingenommen werden sollte, da sie alle Kosten- und Nutzenseiten der verschiedenen Beteiligten berücksichtigt ([78]:206) [25]. In Ergänzung zu den Empfehlungen des IQWiG [50] geben internationale Richtlinien weitere Anhaltspunkte zur Wahl der Perspektive [68]. Vor dem Hintergrund der Heterogenität existieren teilweise Probleme bei der korrekten, perspektivenbezogenen Erfassung der verschiedenen Kostenarten. Um unverhältnismäßigen Erhebungsaufwand zu vermeiden, erfolgt bspw. die Zurechenbarkeit technischer Einzelkosten oft in Form von (unechten) Gemeinkosten. Ein darüber hinaus noch nicht vollständig gelöstes Problem stellt auch heute noch die Erfassung der indirekten Kosten dar. Hier wird zwar über den Humankapitalansatz erreicht, dass die indirekten Kosten auch als Durchschnittswerte bspw. auf der Basis der amtlichen Einkommensstatistik ersatzweise für die Berechnungen herangezogen werden können, dennoch bestehen hinsichtlich der Validität dieses Ansatzes erhebliche Zweifel. [78]

Die Forschung konnte für das deutsche Gesundheitswesen bisher keine validen gesundheitsökonomischen Daten für die Fragestellung dieser Arbeit liefern. Zudem war und ist das Vergütungssystem für Krankenhäuser seit 2003/2004 einem tief greifenden Wandel unterzogen worden. Bis in das Jahr 2002 wurden

die Krankenhausaufenthalte anhand der Verweildauern und eines durchschnittlichen Tagessatzes mit den Kostenträgern abgerechnet. Spezielle Leistungen konnten über Sonderentgelte oder Fallpauschalen vergütet werden. Ab 2003 wurde teilweise fakultativ, ab 2004 deutschlandweit, das G-DRG-System (German Diagnosis Related Groups) eingeführt, was eine durchgängige Abrechnung der Krankenhausleistungen nach fallbezogenen Pauschalen vorsieht. Daher liegen aus Sicht der Kliniken keine gesundheitsökonomisch bewerteten, DRG-bezogenen Kosteneffektivitätsanalysen zur Fragestellung vor.

Die Aufnahme der Patienten in die HD15-Studie erfolgte in dieser Zeit des Umbruchs des Finanzierungssystems, dass insbesondere in der Onkologie durch hohe Zytostatikakosten noch erhebliche Unsicherheiten beinhaltete [37]. Diese Arbeit soll daher eine erste Übersicht über die zu erwarteten Kosten in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin aus Sicht des Krankenhauses geben. Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Arbeit kann anhand der Datenbasis nicht nachvollzogen werden, wie sich die Gaben der Medikation auf den stationären Krankenhaus- und den ambulanten Sektor verteilen. Daher wird in dieser Studie in Form einer Annahme davon ausgegangen, dass die außerhalb des stationären Aufenthaltes verabreichten Medikamente etc. einer Ambulanzsituation des Krankenhauses äquivalent und damit dem Krankenhaus zuzurechnen sind. Bereits jetzt kann nach § 116a SGB V der Zulassungsausschuss zugelassene Krankenhäuser für bestimmte Fachgebiete in Planungsbereichen, in denen der Landesausschuss der Ärzte und Krankenkassen eine Unterversorgung festgestellt hat auf Antrag zur vertragsärztlichen Versorgung ermächtigen.

3.1.4 Effektparameter

Verschiedenen Studien haben in der Vergangenheit gezeigt, dass Erythropoese stimulierende Substanzen, hierzu zählt das in der HD15-Studie verabreichte Epoetin alfa, unter anderem die Hämoglobinkonzentration ansteigen lässt und den Bedarf an Bluttransfusionen reduziert oder teilweise ganz vermeidet [30] [6]

[79] [91] [15]. Eine Nebenwirkung bei der Durchführung der Chemotherapie ist die Anämie. Sie führt nicht nur zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit, sondern hat auch Mattheit und Abgeschlagenheit des Patienten zur Folge. Zudem kann die Anämie die therapeutischen Möglichkeiten limitieren und so die Prognose negativ beeinflussen [32].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll die kumulierte Veränderung der Hämoglobinkonzentration im Verlauf der Chemotherapie als Effektparameter dienen. Dabei ist hier als Besonderheit zu berücksichtigen, dass ein weniger stark abfallender Hb-Wert positiver zu bewerten sein wird, als ein stärker abfallender Wert.

3.2 Datenmaterial

3.2.1 Datenbasis

Die Datenbasis für diese Untersuchung bilden die Teilergebnisse der klinischen HD15-Studie[2] für fortgeschrittene Stadien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe, Köln [21]. In der HD15-Studie wurde neben dem primären Ziel weiterer Toxizitätsminderungen der Einfluss von Erythropoetin auf den Transfusionsbedarf untersucht ([52]:97).

Die vorliegende Arbeit untersucht den Arm A der HD15-Studie (HD15EPO) [30], dessen Therapie 8 Zyklen mit BEACOPP eskaliert (Adriamycin, Bleomycin, Vincristin (=Oncovin), Cyclophosphamid, Etoposid, Procarbazin und Prednison) umfasst. Die Patienten sind eingeschränkt auf alle in der Endauswertung der HD15-Studie auswertbaren Patienten für die klinischen Endpunkte im Arm A mit dokumentierter Chemotherapie. Die erste Chemotherapie erfolgte am

[2] Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: HD15 für fortgeschrittene Stadien (Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin. Hodgkin Studienzentrale, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, Studienleiter Prof. Dr. V. Diehl, Nov. 2002)

28.01.2003, die letzte Chemotherapie wurde am 26.04.2007 beendet. Die folgenden beiden Tabellen geben eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Chemotherapie und für die PET-Fragestellung.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien für die PET-Fragestellung

Einschlusskriterien für die PET-Fragestellung	Ausschlusskriterien für die PET-Fragestellung
1. Chemotherapie gemäß HD15-Protokoll der DHSG; 2. Ansprechen des Tumors auf die Chemotherapie; 3. Bei Vorliegen einer Partiellen Remission (PR) nach Abschluss der Chemotherapie computertomographisch nachgewiesenes **Restgewebe von mindestens 2,5 cm im größten Querdurchmesser** nach Reduktion um mindestens 50% in allen messbaren Durchmessern.	1. Diabetes mellitus; 2. Erhöhter Nüchternblutzucker > 130 mg/dl (Ausnahme: Senkung eines unerwartet erhöhten Nüchternblutzuckers auf Werte ≤ 130 mg/dl durch Altinsulin); 3. Stabilitätsgefährdender Knochenbefall.

Quelle: Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: HD15 für fortgeschrittene Stadien (Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin. Hodgkin Studienzentrale, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, Studienleiter Prof. Dr. V. Diehl, Nov. 2002), S. 30ff

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Chemotherapie

Einschlusskriterien für die Chemotherapie (inkl. Zusatzmedikation Erythropoetin)	Ausschlusskriterien für die Chemotherapie (inkl. Zusatzmedikation Erythropoetin)
1. Histologisch gesicherte Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms; 2. Alter bei Einschluss: 18-60 Jahre 3. Stadium: 2.1. CS (PS) IIB **mit** einem oder beiden der folgenden Risikofaktoren: a) Großer Mediastinaltumor(≥ 1/3 des max. Thoraxquerdurchmessers), b) Extranodalbefall 2.2.CS (PS) III, IV; 4. Patient ist in Bezug auf Morbus Hodgkin therapienaiv; 5. Alter bei Einschluss: 18 -60 Jahre; 6. Vorliegen der selbst und schriftlich erteilten Einwilligung zur Teilnahme an der Studie; 7. Normale Organfunktion; 8. Lebenserwartung > 3 Monate.	1. Unvollständige Diagnostik des Krankheitsstadiums; 2. Vor- oder Begleiterkrankungen, die eine protokollgerechte Therapie nicht erlauben; insbesondere folgende Kontraindikationen: o Chronische obstruktive Lungenerkrankung mit Globalinsuffizienz o Symptomatische koronare Herzerkrankung, o Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz (NYHA Angabe von EF < 50% oder FS < 25%) o Schwere nicht eingestellte Hypertonie o Nichtbeherrschbare Infektionen o Leukozytenzahlen <3.000/mm³ oder Thrombozytenzahlen <100.000/mm³ - insofern dies nicht mit der Hodgkin Erkrankung in Zusammenhang steht (z.B.: KM-Infiltration, Splenomegalie) o Kreatinin-Clearance <60 ml/min o Bilirubin >2 mg/dl oder GOT > 100 U/l oder GPT > 100 U/l (Ausnahme: erhöhte Werte aufgrund einer Leberinfiltration im Rahmen der Hodgkin Erkrankung) o HIV-Infektion 3. M. Hodgkin als Mischtumor (sog. composite Lymphoma); 4. Vorausgegangene Chemo- oder Strahlentherapie; 5. Maligne Tumorerkrankung in den letzten 5 Jahren (Ausnahme: Basaliom, carcinoma in situ d. cervix uteri, vollständig reseziertes Melagnom TNMpT1); 6. Schwangerschaft, Stillen; 7. WHO Aktivitätsindex (nach WHO) > 2; 8. Langfristige Einnahme von Corticosteroiden (z.B. bei chronischer Polyarthritis) oder antineoplastischen Substanzen (z.B. Methotrexate); 9. Fehlende Geschäftsfähigkeit des Patienten oder fehlende Fähigkeit, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie einzusehen und den eigenen Willen hiernach zu bestimmen; 10. Non compliance: Ablehnung von Blutprodukten unter Therapie, Anfallsleiden, Suchtleiden, Umzug ins Ausland, zerebrale Vorschädigung oder ähnliche Umstände, die eine protokollgerechte Therapiedurchführung oder eine langfristige Nachbeobachtung unmöglich erscheinen lassen; 11. Antiepileptische Therapie; 12. Allgemeine Unverträglichkeit eines eingesetzten Medikaments.

Quelle: Siehe Quelle Tabelle 3

3.2.2 Statistik

Für die in dieser Arbeit notwendigen Berechnungen wurde die Software IBM® SPSS® STATISTICS, Version 22.0.0.0 verwendet. Die Rohdaten der HD15-Studie wurden im SPSS-Format bereit gestellt. Zur Berechnung der Kosten wurden die Daten von IBM SPSS STATISTICS 22 in Micorsoft® Office Excel® 2007 SP3 übernommen. Eine dort erstellte Kostenmatrix diente zur Durchführung der Sensitivitätsanalysen. Für jeden Patientendatensatz wurden die Berechnungen der Kostenparameter einzeln durchgeführt und zu den jeweiligen Gesamtkosten aggregiert. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten erfolgte nach Übernahme der Kostenmatrix aus Micorsoft® Office Excel® 2007 in IBM® SPSS® STATISTICS 22.

3.2.3 Patientenstruktur

Im Arm A der HD15-Studie wurden insgesamt 429 Patienten eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 34,9 Jahren. Der jüngste Patient war 18, der älteste 59 Jahre alt.

Tabelle 5: Demografische Patientenstruktur

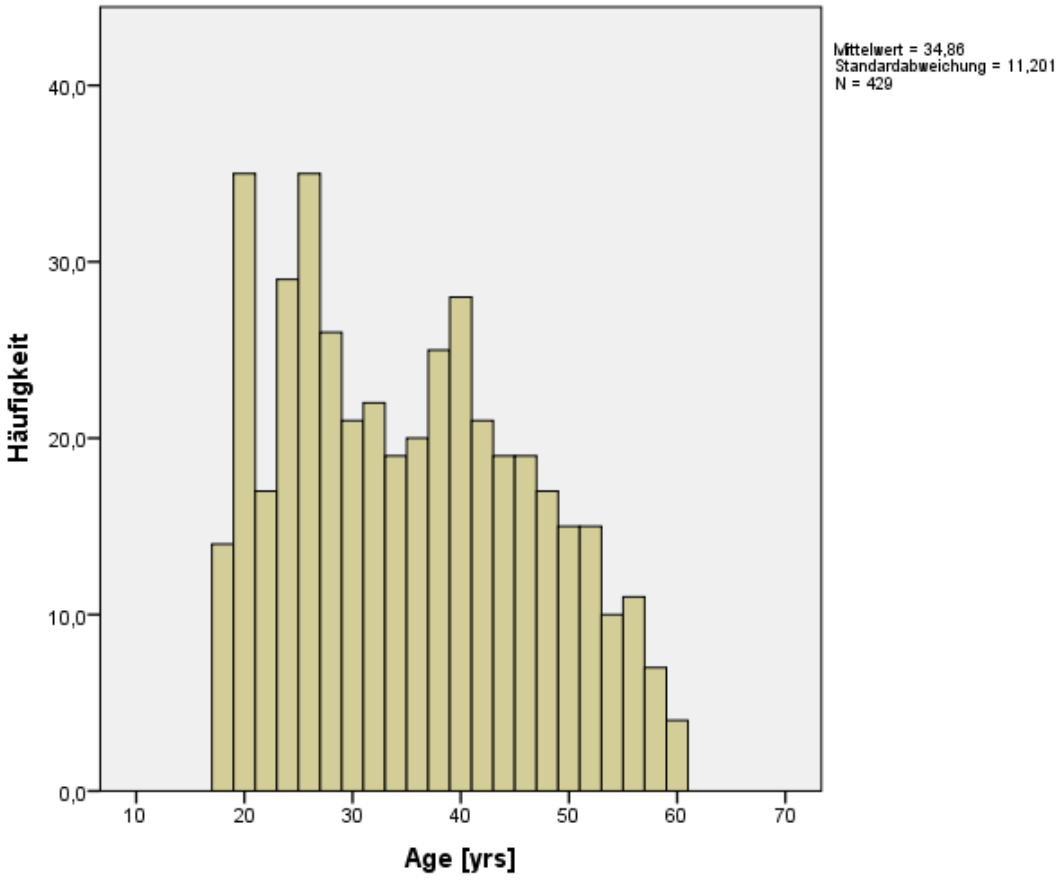
	Plazebo (n = 216)		Epoetin Alfa (n = 213)	
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
Alter, Jahre				
Median	34		34	
Mittelwert	35		35	
Spannbreite	18-59		18-59	
Geschlecht				
Weiblich	82	38,0%	84	39,4%
Männlich	134	62,0%	129	60,6%

Das Patientenkollektiv stellt sich hinsichtlich der Altersverteilung im KS-Test als nicht normalverteilt dar. 166 Patienten waren weiblich (38,7%) und 263 männ-

lich (61,3%). Innerhalb der Geschlechter sind die Plazebo- und Kontrollgruppe gleich verteilt. Die demografische Verteilung des Patientenkollektivs auf die Plazebo- und Epoetin Alfa-Gruppe zeigt Tabelle 5. 216 Patienten zählen zur Plazebo- (38,0% weiblich, 62,0% männlich) und 213 Patienten (39,4% weiblich, 60,6% männlich) zur Epoetin Alfa-Gruppe.

Die folgende Abbildung gibt die Altersverteilung der Gesamtpopulation wieder. Die unter Punkt 2.1 benannten Altersgipfel in der Krankheitsverteilung sind in der Gesamtpopulation nur im Alter von 20 und 25 Jahren zu erkennen. Der zweite Altersgipfel kann aufgrund des Einschlusskriteriums Alter ≤ 60 Jahre nicht bestätigt werden.

Abbildung 2: Altersverteilung in der Gesamtpopulation



Abszisse: Alter der Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

Ordinate: Anzahl der Patienten

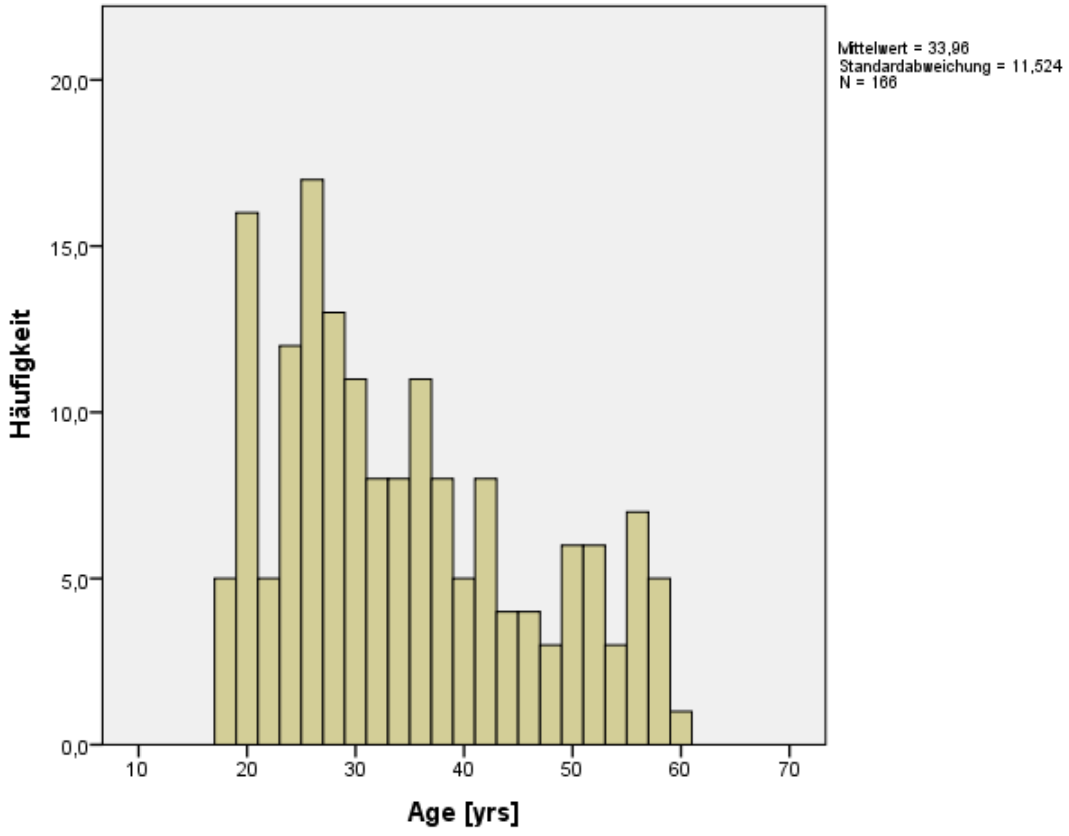
N = 429 Patienten

Mittelwert: 35 Jahre

Standardabweichung: 11,2 Jahre

In der geschlechterspezifischen Analyse der Altersverteilung ist bei den Frauen zwischen 50 und 60 Jahren ein Anstieg der Erkrankungsraten zu erkennen (vgl. Abbildung 3). Der erste Altersgipfel liegt in der vorliegenden Untersuchung bei 20 Jahren. Dies kann darin begründet sein, dass als Einschlusskriterium ein Alter ≥ 18 Jahren festgelegt war.

Abbildung 3: Altersverteilung der Frauen in der Gesamtpopulation



Abszisse: Alter der Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

Ordinate: Anzahl der Patienten

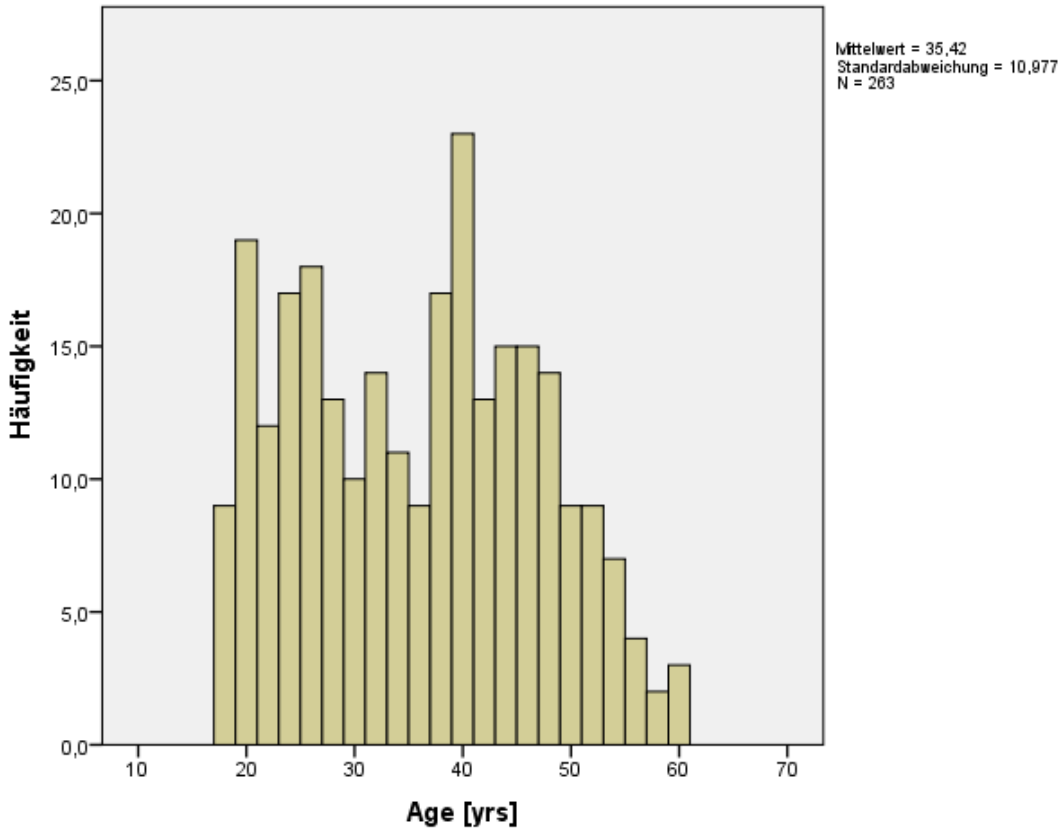
N = 166 Patienten

Mittelwert: 34 Jahre

Standardabweichung: 11,5 Jahre

In der Altersverteilung der Männer ist ein Altersgipfel bei 40 Jahren zu erkennen. Dies entspricht nicht der Verteilung hinsichtlich der bundesweiten Epidemiologie und kann als Besonderheit der HD15-Studie gewertet werden.

Abbildung 4: Altersverteilung der Männer in der Gesamtpopulation



Abszisse: Alter der Patienten in Jahren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie

Ordinate: Anzahl der Patienten

N = 263 Patienten

Mittelwert: 35 Jahre

Standardabweichung: 11,0 Jahre

3.2.4 Berücksichtigte Kostenparameter

Im Rahmen der HD15-Studie wurden zahlreiche Parameter erfasst, die sich retrospektiv mit Kosteninformationen hinterlegen lassen. Dies umfasste insbesondere Informationen über diagnostische Maßnahmen sowie die verabreichten Zytostatika und Medikamente, die Anzahl der Blutprodukte und die Anzahl der Tage auf der Normal- oder Intensivstation eines Krankenhauses.

Tabelle 6: Gesamtanzahl Untersuchungen

	Plazebo-Gruppe	**Erythropoetin-Gruppe**
	Summe	**Summe**
CT-Nacken	441	428
CT Brust	542	531
CT Abdomen	478	469
Ultraschall Nacken	212	221
Ultraschall Abdomen	343	363
Röntgen Thorax	277	276
Knochenbiopsie	225	222
Skelettszintigraphie	196	201
Leberbiopsie	8	6
Kernresonanzspektroskopie	32	35
Lungenfunktionstest	200	195

Tabelle 6 und Tabelle 7 geben eine Übersicht über das Mengengerüst in den jeweiligen Parametern je Patientenpopulation. Diese Daten dienen der späteren Berechnung der Kosten und gehen in die Gesamtkosten pro Patient ein.

Tabelle 7: Gesamtanzahl verabreichter Medikamente, Blutprodukte und Krankenhausbehandlungstage

	Plazebo-Gruppe	**Erythropoetin-Gruppe**
	Summe	**Summe**
Adriamycin: Gesamtdosis in mg	77.864,65	76.683,30
Bleomycin: Gesamtdosis in mg	29174	28.281
Cyclophosphamide: Gesamtdosis in mg	2.030.134	1.989.859
Procarbazine: Gesamtdosis in mg	2.128.642	2.089.936
Prednisone: Gesamtdosis in mg	1.703.757	1.662.104
Etoposide: Gesamtdosis in mg	940.749	916.614
Vincristine: Gesamtdosis in mg	2.851,00	2.811,47
Anzahl G-CSF Applikationen	6.920	6.598
Anzahl Thrombozytenkonzentrate	23	25
Anzahl Erythrozytenkonzentrate	1.138	836
Anzahl Epo-Injektionen 1ml (40.000 I.E)	0	2.730
Anzahl Tage Normalstation	4.658	3.838
Anzahl Tage Intensivstation	39	34

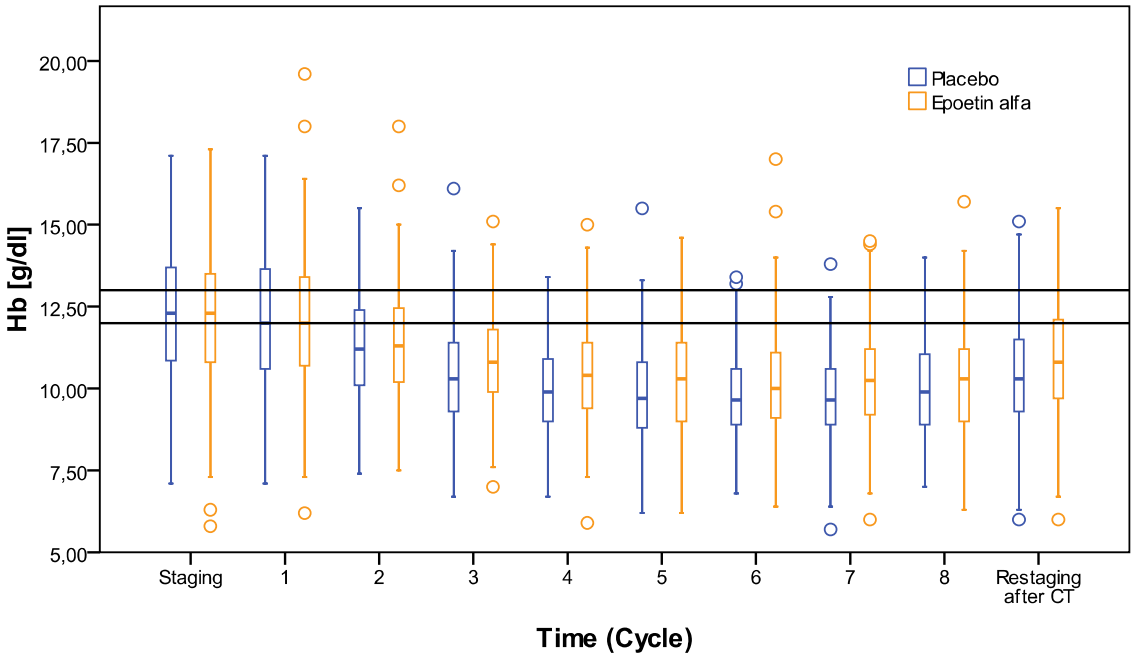
In Tabelle 7 ist die Gesamtzahl verabreichter Medikamente, Blutprodukte und Krankenhausbehandlungstage wiedergegeben. Diese Daten dienen der späteren Berechnung der Kosten und gehen ebenfalls in die Gesamtkosten pro Patient ein.

3.2.5 Verteilung der Hämoglobinwerte

Die Hämoglobinwerte lagen bei Patienten der Erythropoetin-Gruppe ab dem zweiten Zyklus höher als in der Plazebo-Gruppe. Obwohl die Werte im Verlauf der Chemotherapie innerhalb beider Gruppen abnahmen, stieg die Differenz

zwischen den Gruppen im Zeitablauf an. Dennoch wiesen selbst in der Erythropoetin -Gruppe 75% der Patienten nach dem dritten Zyklus einen Hb-Wert <12 g/dl auf (vgl. Abbildung 5).

Abbildung 5: Hämoglobinwerte (Hb) im Zeitablauf. Messwertnahme vor dem Start jedes Zyklus. (CT=Chemotherapie)



Der höchste gemessene durchschnittliche Hb-Wert wurde in beiden Subgruppen zum Zeitpunkt des Stagings ermittelt und betrug in der Plazebo-Gruppe 12,21 g/dl und in der Erythropoetin-Gruppe 12,11 g/dl. Ab diesem Zeitpunkt sanken die Hb-Werte kontinuierlich auf ihren Tiefpunkt. Dieser war bei der Plazebo-Gruppe vor dem 5. Zyklus mit 9,76 g/dl erreicht und sollte sich erst zum Restaging nach Chemotherapie wieder bei 10,43 g/dl erholen. In der Erythropoetin-Gruppe wurde der niedrigste Wert mit 10,12 g/dl vor Beginn des 6. Zyklus gemessen. Bis zum Zeitpunkt des Restagings nach Chemotherapie kletterte dieser Wert wieder auf 10,98 g/dl (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Durchschnittliche Hb-Werte und Standardabweichungen der beiden Populationen vom Staging bis zum Restaging

	EPO treatment arm			
	Plazebo Hb [g/dl]		Erythropoetin Hb [g/dl]	
	Mittelwert	Standard-abweichung	Mittelwert	Standard-abweichung
Staging	12,21	1,96	12,11	2,11
1	12,15	1,98	11,95	2,04
2	11,22	1,64	11,39	1,69
3	10,42	1,46	10,84	1,34
4	9,92	1,33	10,44	1,42
5	9,76	1,36	10,21	1,59
6	9,77	1,38	10,12	1,58
7	9,76	1,41	10,28	1,56
8	9,96	1,43	10,29	1,64
Restaging after CT	10,43	1,67	10,98	1,86

4 Ergebnisse

4.1 Berechnung der Kosten

4.1.1 Kosten in gesundheitsökonomischen Evaluationen

Grundsätzlich stellt eine gesundheitsökonomische Evaluationsstudie ein komplexes System von Berechnungen dar, das auf einer Vielzahl von Prämissen und volkswirtschaftlichen Abstraktionen basiert. Gesundheitsökonomische Evaluationsstudien sollen die Entscheidungsfindung unterstützen, ob und in welchem Umfang finanzielle Ressourcen für die medizinische Leistungserbringung bereit gestellt werden. Darüber hinaus können sie eine Entscheidungshilfe bei der Wahl zwischen mehreren Therapiealternativen bieten. [58] [59]

Die krankheitsbedingten sozioökonomischen Belastungen der Gesellschaft werden durch folgende Kostenarten beschrieben: direkte medizinische und nichtmedizinische Kosten und indirekte Kosten. Als weitere Kostenart sind der Vollständigkeit halber die intangiblen Kosten zu nennen. Dies sind die monetär bewerteten Einschränkungen der Lebensqualität, die bei einem an einer Krankheit leidenden Menschen und bei seinen Angehörigen auftreten. Intangible Effekte sind beispielsweise Schmerzen, psychische Belastungen, vermindertes Selbstwertgefühl, Verlust an Lebensfreude und Sozialprestige, also insgesamt einschneidende Einschränkungen in der Lebensqualität der Betroffenen sowie ihres Umfeldes. [83] Aufgrund mangelnder Daten und eines unangemessenen Erhebungsaufwandes, werden diese Kosten in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.[87]
Direkte medizinische Kosten beschreiben einen Verbrauch an medizinischen Ressourcen durch den Einsatz einer Technologie. Dies kann beispielsweise der Verbrauch von Verbandmaterial oder Medikamenten sein. Direkte nichtmedizinische Kosten spiegeln Aufwände wider, die unmittelbar durch den Einsatz der Technologie oder Erkrankung entstehen, aber nicht in den medizinischen Bereich fallen (z.B. Fahrtkosten, Haushaltshilfe). Indirekte Kosten beschreiben den Ressourcenverbrauch, der durch Produktionsausfall oder Produktionsverminderung in Folge von Krankheit oder Tod entsteht (Arbeitsunfähigkeit) [61], [71].

Auf die Art der Bewertung der Mengen und die Berücksichtigung der Kostenarten hat die Wahl der in der Studie eingenommenen Perspektive wesentlichen Einfluss [88]. Hierbei wird insbesondere zwischen der gesellschaftlichen Perspektive, der Perspektive des Kostenträgers (z.B. Krankenkassen), der Patientenperspektive und der Leistungserbringerperspektive unterschieden. Die in dieser Studie eingenommene Klinikperspektive verzichtet auf die Verwendung indirekter Kosten, da diese im Rahmen der HD15-Studie nicht mit erhoben wurden. Zwar wurden in den letzten Jahren Empfehlungen zur Durchführung gesundheitsökonomischer Evaluationen veröffentlicht, es existieren jedoch, im Gegensatz beispielsweise zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität, keine einheitlichen, etablierten, validierten Instrumente zur Kostenerfassung.[41]

Die methodischen Ansätze zur Kostenermittlung [54] lassen sich nur schwer systematisieren, da bei der konkreten Berechnung der Kosten Kompromisse eingegangen werden müssen, die meist im Zusammenhang mit einer unzureichenden Datengrundlage stehen. Eine einheitliche Meinung unter Gesundheitsökonomen, welche Methode unter welchen Bedingungen zur ökonomischen Bewertung gesellschaftlicher Verluste und Aufwendungen im Sinne einer Standardisierung der Vorzug zu geben ist, ist in der Literatur nicht zu finden.

4.1.2 Kosten aus Klinikperspektive

Da bei der originären HD15-Studie nicht die gesundheitsökonomische Perspektive im Vordergrund stand und auch nicht als Teilaspekt in der Planung berücksichtigt wurde, ist keine Erfassung von primären gesundheitsökonomischen Daten erfolgt. Die diagnostischen und therapeutischen Leistungen in dieser Untersuchung wurden monetär auf der Grundlage von Gebührenordnungen und Arzneimittelpreisen bewertet, da die direkten Kosten im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit nicht mit einem vertretbaren Aufwand zu erfassen waren. Daher werden diese Kosten im Folgenden in unterschiedlicher Form ermittelt.

4.1.2.1 Kosten für Diagnostik

Anwendung fand der DKG-NT Band 1 [22] für die Abrechnung erbrachter Leistungen eines Krankenhauses.

Tabelle 9: Übersicht verwendeter Tarife des DKG-NT

Ziffer DKG-NT [22]	**Leistung nach DKG-NT**	**Gebühr in €**
5372	Computergesteuerte Tomographie im Abdominalbereich	223,33
410	Ultraschalluntersuchung eines Organs	17,18
5371	Computergesteuerte Tomographie im Halsbereich und/oder Thoraxbereich	197,56
312	Knochenstanze – gegebenenfalls einschließlich Entnahme von Knochenmark	25,77
315	Punktion eines Organs (z.B. Leber, Milz, Niere, Hoden)	21,47
4815	Histologische Untersuchung und Begutachtung von Organbiopsien (z.B. Leber, Lunge, Niere, Milz, Knochen, Lymphknoten) unter Anwendung histochemischer oder optischer Sonderverfahren (Elektonen-, Interferenz-, Polarisationsmikroskopie)	30,06
5715	Magnetresonanztomographie im Bereich des Thorax – gegebenenfalls einschließlich des Halses -, der Thoraxorgane und/oder der Aorta in ihrer gesamten Länge	369,36
5425	Ganzkörperskelettszintigraphie, Schädel- und Körperstamm in zwei Schichten/Projektionen – einschließlich der proximalen Extremitäten, gegebenenfalls einschließlich der distalen Extremitäten	193,27
5428	Ganzkörperknochenmarkszintigraphie, Schädel- und Körperstamm in zwei Schichten/Projektionen – einschließlich der proximalen Extremitäten, gegebenenfalls einschließlich der distalen Extremitäten	193,27
5105	Brust- oder Lendenwirbelsäule, in zwei Ebenen, je Teil	34,36
5489	Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit quantifizierender Auswertung – gegebenenfalls einschließlich Darstellung in mehreren Ebenden	644,23
5831	Erstellung eines Bestrahlungsplans für die Strahlenbehandlung nach den Nummern 5834 bis 5837, je Bestrahlungsserie	128,85
5836	Bestrahlung mittels Beschleuniger mit bis zu zwei Strahleneintrittsfeldern – gegebenenfalls unter Anwendung von vorgefertigten, wieder verwendbaren Ausblendungen - , je Fraktion	85,90
605	Ruhespirographische Untersuchung (im geschlossenen oder offenen System) mit fortlaufend registrierenden Methoden	20,79

Tabelle 9 gibt das Korrelat der im Datenmaterial dokumentierten und definierten Behandlungseinheiten mit dem DKG-NT wieder. Die Personal- und Sachkosten (Räume, Einrichtungen, Gerätenutzung und -abschreibung sowie Materialien, Verbandsmittel und Instrumente) sind in den Gebührensätzen nach DKG-NT enthalten. Die Kosten der Behandlung von Morbus Hodgkin unabhängigen Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt.

Werden die Einzelkosten auf die Untersuchungspopulationen übertragen, ergibt sich folgende Übersicht:

Tabelle 10: Übersicht Diagnostikkosten

Diagnostik	Preis je Einheit	Placebo-Gruppe	Erythropoetin-Gruppe
CT Abdomen	223,33 €	106.751,74 €	104.741,77 €
Ultraschall Abdomen	17,18 €	5.892,74 €	6.236,34 €
CT Nacken	197,56 €	87.123,96 €	84.555,68 €
Ultraschall Nacken	17,18 €	3.642,16 €	3.796,78 €
Knochenmark-Biopsie	55,83 €	12.561,75 €	12.394,26 €
Leber-Biopsie	51,53 €	412,24 €	309,18 €
Kernresonanzspektroskopie	369,36 €	11.819,52 €	12.927,60 €
Skelettszintigraphie	193,72 €	37.969,12 €	38.937,72 €
CT Brust	197,56 €	107.077,52 €	104.904,36 €
Lungenfunktionstest	20,79 €	4.158,00 €	4.054,05 €
Röntgen-Thorax	34,36 €	9.517,72 €	9.483,36 €
PET-Kontrolle	644,23 €	57.336,47 €	55.403,78 €
Strahlentherapie	1.417,35 €	22.677,60 €	34.016,40 €

4.1.2.2 Kosten für Medikamente

In der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) sind die Preise sowie die Preisspannen im Handel für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel in Deutschland geregelt. Nach §1 Abs. 3 AMPreisV sind Krankenhäuser und Kranken-

hausapotheken hiervon ausgenommen und können ihre Arzneimittelpreise nahezu frei mit den Pharmaherstellern verhandeln.

Tabelle 11: Übersicht Medikamentenkosten

	Preis je Einheit	Placebo-Gruppe	Erythropoetin-Gruppe
Bleomycin	4,59 €	133.986,46 €	129.885,21 €
Cyclophosphamide	0,02 €	45.403,95 €	44.503,20 €
Adriamycin	2,96 €	230.401,50 €	226.905,88 €
Etoposide	0,48 €	450.313,03 €	438.760,21 €
Prednisone	0,02 €	34.756,64 €	33.906,92 €
Procarbazine	0,08 €	171.934,67 €	168.808,31 €
Vincristine	15,85 €	45.184,07 €	44.557,58 €
Erythropoetin	543,00 €	- €	1.482.394,55 €
Erythrozytenkonzentrate	121,90 €	138.722,20 €	101.908,40 €
G-CSF	153,97 €	1.065.486,24 €	1.015.907,26 €
Thrombozytenkonzentrate	490,00 €	11.270,00 €	12.250,00 €

Als Basis für die verwendete Preisfindung könnte der Herstellerabgabepreis herangezogen werden. Dieser ist weder in der Arzneimittelpreisverordnung noch im Arzneimittelgesetzt geregelt. Unterboten wird der Herstellerabgabepreis im Rahmen von Festbeträgen oder Rabattverträgen. Da es sich hierbei um eine sehr heterogene Vertragslandschaft handelt, können diese Preise nicht für die Kostenkalkulation verwendet werden.
Als Basis für die Preisberechnung der Medikamente im Rahmen dieser Arbeit diente die Rote Liste 2005 [77]. Es wurden die Kosten für die kleinste Verbrauchseinheit kalkuliert und dabei der Preis der größten Packung angenommen.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über den Anteil des jeweils verwendeten Medikamentes an den Gesamtkosten, differenziert nach der Plazebo- und der Erythropoetin-Gruppe.

Tabelle 12: Anteil der Medikamentenkosten an den Gesamtkosten

	Plazebo-Gruppe	Erythropoetin-Gruppe
Bleomycin	3,2%	2,5%
Cyclophosphamide	1,1%	0,8%
Adriamycin	5,5%	4,3%
Etoposide	10,8%	8,3%
Prednisone	0,8%	0,6%
Procarbazine	4,1%	3,2%
Vincristine	1,1%	0,8%
Erythropoetin	0,0%	28,0%
Erythrozytenkonzentrate	3,3%	1,9%
G-CSF	25,7%	19,2%
Thrombozytenkonzentrate	0,3%	0,2%

Die quantitativen Daten für die Kostenermittlung der Gabe von Erythrozytenkonzentraten wurden anhand der dokumentierten Chemotherapie-Bögen ermittelt, die den Grund für die Transfusion, Datum und Anzahl der transfundierten EK-Einheiten enthalten [21]:50]. Die vielfältig verfügbare Literatur zu Kostendarstellungen von Erythrozytenkonzentraten zeichnet ein heterogenes Bild. Der Preis pro Erythrozytenkonzentrat differiert in Deutschland zwischen 75,- € und 90,- € [74] [7] [45]. Der DRK-Blutspendedienst West erlöste 2008 je Erythrozytenkonzentrat durchschnittlich 81,90 € [23]. Geschätzte Zusatzkosten von ca. 40 Euro sind zu den Anschaffungskosten zu addieren [[90]:17]. Somit ergeben sich als Gesamtkosten für die Gabe eines Erythrozytenkonzentrates 121,90 €.

Im Rahmen der später folgenden Sensitivitätsanalysen wird die Veränderung einzelner Arzneimittelpreise auf das Ergebnis untersucht.

4.1.2.3 Kosten Normalstation

In der HD15-Studie sind für jeden Patienten die Anzahl der im Krankenhaus verbrachten Tage während aller Zyklen, differenziert nach Normal- und Intensivstation, erfasst worden. Weitere Informationen zum Krankenhausaufenthalt, insbesondere detaillierte Kosteninformationen, liegen nicht vor.

Tabelle 13: Übersicht Tage Normal- und Intensivstation

		Anzahl	Summe	Min.	Max.	Median	Mittelwert
Plazebo	Tage Normalstation	216	4697	0	158	14	22
	davon Intensivstation	216	39	0	10	0	0
Erythropoetin	Tage Normalstation	213	3872	0	120	11	18
	davon Intensivstation	213	34	0	14	0	0

Nach folgendem Berechnungsmodell konnte dennoch ein Tagessatz für den Aufenthalt auf der Normalstation ermittelt werden. Basis dafür war der G-DRG V2005/2007 Report-Browser des InEK, Version V2.6.

Dem Browser liegen die plausibilisierten Daten des Jahres 2005 aus den an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des G-DRG-Systems teilnehmenden Krankenhäusern zu Grunde. Die Gruppierung erfolgte nach der G-DRG-Version 2005/2007. Die Haupt- und Nebendiagnosen sind gemäß ICD-10-GM Version 2005, die Prozeduren gemäß OPS Version 2005 angegeben.

Die InEK-Kalkulationsmatrix (vgl. Tabelle 14) zeigt die Übersicht über die für die Kostenträgerrechnung benötigten Kosten- und Leistungsdaten eines Krankenhauses zur Berechnung der G-DRG. Die in Tabelle 14 grün markierten Flächen stellen die Kostenpositionen dar, die in die Berechnung des in dieser Arbeit zur Anwendung gelangten Krankenhaustagessatzes eingegangen sind.

Tabelle 14: InEK-Kalkulationsmatrix Normalstation

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation											
02. Intensivstation											
04. OP-Bereich											
05. Anästhesie											
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie											
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie											
09. Radiologie											
10. Laboratorien											
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche											
12. Basiskostenstelle											
Summe											

Quelle: [49]

Die folgende Tabelle 15 zeigt die InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61I mit den dazugehörigen Kostenpositionen. Die Summe der Kosten in den grün markierten Feldern soll die Gesamtkosten des Krankenhausaufenthaltes repräsentieren. Unberücksichtigt geblieben sind die Positionen aus der Matrix, für die im Rahmen der HD-15-Studie Einzelwerte ermittelt wurden, die mit separaten Kosten hinterlegt werden konnten.

Tabelle 15: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61I

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**195,69**	**373,16**	**52,08**	126,39	197,96	0,00	**44,85**	**10,52**	**80,07**	**309,79**	1.390,49
02. Intensivstation	8,90	15,45	3,59	53,04	1,11	0,55	2,87	0,11	2,21	10,88	98,71
04. OP-Bereich	**1,19**	0,00	**1,19**	0,07	0,42	0,14	**0,91**	**0,19**	**0,55**	**1,01**	5,66
05. Anästhesie	**1,06**	0,00	**0,82**	0,10	0,00	0,00	**0,30**	**0,00**	**0,13**	**0,39**	2,80
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**0,66**	0,00	**0,53**	0,04	0,00	0,00	**0,26**	**0,08**	**0,12**	**0,36**	2,06
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**5,22**	0,00	**5,37**	0,29	0,04	0,05	**3,09**	**0,43**	**1,67**	**2,58**	18,75
09. Radiologie	31,98	0,00	38,09	0,98	0,64	0,17	15,94	4,77	16,60	20,87	130,04
10. Laboratorien	**25,26**	0,00	**86,63**	2,03	22,10	1,35	**75,55**	**14,15**	**9,04**	**38,49**	274,59
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	23,86	0,86	29,94	1,48	4,20	0,03	9,19	0,99	5,52	15,80	91,86
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**88,30**	88,30
Summe											**1.431,69**

Für die G-DRG R61I betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 1.431,69 €. Dies entspricht der Summe aller in Tabelle 15 grün markierten Felder. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 677 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 5,3 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 270,13 €.

Tabelle 16: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61B

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**641,01**	**1.418,63**	**182,36**	410,68	347,79	0,00	**166,83**	**21,67**	**277,93**	**1.092,39**	4.559,28
02. Intensivstation	127,37	263,02	38,43	154,57	16,38	7,97	44,10	6,87	37,16	153,38	849,25
04. OP-Bereich	**16,33**	0,00	**19,41**	1,22	0,02	8,40	**18,93**	**5,67**	**8,12**	**12,30**	90,39
05. Anästhesie	**13,06**	0,00	**8,76**	1,43	0,10	0,00	**3,28**	**0,20**	**1,45**	**2,94**	31,21
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**1,99**	0,00	**2,17**	0,14	0,00	0,00	**0,87**	**0,13**	**0,43**	**1,30**	7,03
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**11,26**	0,00	**11,14**	0,61	0,30	0,11	**5,98**	**0,26**	**4,62**	**6,14**	40,42
09. Radiologie	72,12	0,00	80,54	2,22	0,09	3,35	34,58	7,76	37,94	48,62	287,21
10. Laboratorien	**85,33**	0,00	**315,84**	10,54	333,06	2,87	**269,49**	**33,73**	**32,31**	**145,39**	1.228,57
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	75,09	1,59	135,65	10,05	3,93	0,79	26,72	12,30	19,18	64,56	349,85
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**242,63**	242,63
Summe											**4.839,65**

Für die G-DRG R61B betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 4.839,65 €. Dies entspricht der Summe aller in Tabelle 16 grün markierten Felder. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 27 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 17,1 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 283,02 €.

Tabelle 17: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61C

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**481,36**	**1.361,89**	**174,55**	320,85	230,32	0,00	**173,27**	**24,71**	**166,58**	**672,74**	3.606,26
02. Intensivstation	146,98	412,56	40,29	22,57	105,62	0,00	47,84	0,17	44,78	206,05	1.026,85
04. OP-Bereich	**94,00**	0,00	**97,66**	5,27	0,00	25,57	**54,03**	**15,53**	**34,53**	**88,20**	414,79
05. Anästhesie	**96,59**	0,00	**74,95**	17,21	1,50	0,00	**32,62**	**0,00**	**13,37**	**35,78**	272,02
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**9,96**	0,00	**7,14**	0,01	0,00	0,00	**0,39**	**0,00**	**1,32**	**7,63**	26,45
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**0,52**	0,00	**1,61**	0,00	0,00	0,00	**0,00**	**0,00**	**0,04**	**0,25**	2,43
09. Radiologie	71,11	0,00	90,37	0,91	14,68	0,00	35,97	2,95	61,78	62,93	340,71
10. Laboratorien	**60,02**	0,00	**288,72**	6,09	111,80	0,00	**193,76**	**28,24**	**18,44**	**111,94**	819,02
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	93,05	2,10	122,28	2,87	5,50	0,01	37,31	0,39	19,67	53,91	337,09
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**77,16**	77,16
Summe											**4.499,50**

Für die G-DRG R61C betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 4.499,50 €. Dies entspricht der Summe aller in Tabelle 17 grün markierten Felder. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 4 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 9,5 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 473,63 €.

Tabelle 18: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61E

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**420,23**	**909,62**	**99,43**	220,81	160,35	0,00	**98,88**	**17,38**	**167,98**	**627,36**	2.722,04
02. Intensivstation	34,29	70,23	10,61	47,06	4,61	0,75	11,42	0,33	8,96	39,90	228,16
04. OP-Bereich	**1,52**	0,00	**1,87**	0,15	0,00	0,27	**1,39**	**0,30**	**0,74**	**1,20**	7,44
05. Anästhesie	**1,69**	0,00	**1,10**	0,16	0,00	0,00	**0,41**	**0,01**	**0,19**	**0,56**	4,13
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**1,07**	0,00	**1,18**	0,08	0,03	0,07	**0,62**	**0,82**	**0,25**	**0,62**	4,74
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**11,71**	0,00	**11,56**	0,60	0,12	0,15	**6,12**	**0,78**	**3,53**	**6,02**	40,58
09. Radiologie	42,02	0,00	54,70	1,13	0,04	0,48	20,60	8,31	22,97	29,48	179,73
10. Laboratorien	**36,17**	0,00	**152,19**	6,25	177,41	3,80	**129,33**	**23,34**	**14,40**	**62,58**	605,47
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	44,79	1,15	71,56	2,96	2,42	0,01	14,18	4,46	10,01	31,50	183,04
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**258,40**	258,40
Summe											**3.071,45**

Für die G-DRG R61E betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 3.071,45 €. Dies entspricht der Summe aller in Tabelle 18 grün markierten Felder. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 31 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 11,5 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 267,08 €.

Tabelle 19: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61F

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**349,53**	**629,85**	**85,35**	197,24	262,76	0,00	**70,34**	**18,37**	**138,19**	**428,76**	2.180,39
02. Intensivstation	17,93	44,72	6,82	8,92	15,28	0,61	5,86	0,04	7,02	30,39	137,60
04. OP-Bereich	**43,08**	0,00	**49,05**	2,26	0,16	26,23	**41,60**	**18,61**	**20,47**	**21,23**	222,69
05. Anästhesie	**27,12**	0,00	**18,54**	2,42	0,06	0,00	**6,05**	**0,16**	**2,61**	**6,07**	63,03
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**0,96**	0,00	**1,00**	0,01	0,00	0,00	**0,30**	**0,00**	**0,10**	**0,24**	2,61
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**5,71**	0,00	**7,17**	0,36	0,03	0,02	**3,28**	**0,02**	**2,42**	**2,72**	21,73
09. Radiologie	54,45	0,00	63,96	2,06	2,09	18,31	47,48	23,89	29,16	34,88	276,28
10. Laboratorien	**35,31**	0,00	**116,40**	2,28	35,86	0,00	**96,81**	**23,06**	**10,06**	**40,15**	359,94
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	36,06	1,10	56,17	8,73	1,94	2,78	13,39	4,72	14,06	23,10	162,06
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**338,04**	338,04
Summe											**2.658,73**

Für die G-DRG R61F betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 2.658,73 €. Dies entspricht der Summe aller in Tabelle 19 grün markierten Felder. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 16 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 9,6 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 276,95 €.

Tabelle 20 gibt eine Übersicht über die Eckdaten der relevanten Lymphome-G-DRG (R61B, R61C, R61E, R61F und R61I), die im Rahmen der Kodierung die Hauptdiagnose C81.1 (Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulärsklerosierende Form) oder C81.2 (Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form) beinhalteten und analog zum Schema in Tabelle 14 für die Kostenberechnung herangezogen wurden.

Tabelle 20: Berechnungsschema der durchschnittlichen Fallkosten/Tag

	G-DRG	R61I	R61C	R61E	R61F	R61B	Summe
1	**Fälle (Anzahl)**	677	4	31	16	27	**755**
2	**VWD (Tage)**	5,3	9,5	11,5	9,6	17,1	
3	**Summe relevante Kosten (in €)**	1.431,69	4.499,50	3.071,45	2.658,73	4.839,65	
4	**Kosten/Tag (in €) (Pos. 3 / Pos. 2)**	270,13	473,63	267,08	276,95	283,02	
5	**Kosten/Tag aller Fälle je G-DRG (in €) Pos. 4 x Pos. 1**	182.878,14	1.894,53	8.279,56	4.431,22	7.641,55	**205.124,99**
6	**Durchschnittliche Fallkosten/ Tag (in €): Summe Pos. 5 / Summe Pos. 1**						**271,69**

Für jede G-DRG wurde ein verweildauerbezogener Tagessatz (Position 4, Tabelle 20) der relevanten Kosten ermittelt. Die bloße Bildung eines Mittelwertes dieser Kosten pro Tag je G-DRG (Position 4) würde einen Betrag von 314,16 € ergeben. Dieser Wert berücksichtigt nicht, dass die Fallzahl in der G-DRG R61I 677 Fälle und bei der R61C nur 4 Fälle beträgt.

Daher muss eine Gewichtung der Kostenpositionen entsprechend der Verweildauer (Position 2, Tabelle 20) und der Fallzahl (Position 1, Tabelle 20) erfolgen. Die ermittelten und für die weiteren Berechnungen verwendeten durchschnittlichen Fallkosten pro Tag Aufenthalt auf der Normalstation in Höhe von 271,69 € ergeben sich durch die Division der Summe der jeweiligen Tageskosten aller Fälle in Höhe von 205.124,99 € durch die Anzahl der Gesamtfälle (755) aller relevanten G-DRG. Somit ergeben sich für den Aufenthalt auf der Normalstation folgende Gesamtkosten:

Tabelle 21: Gesamtkosten des Aufenthaltes auf der Normalstation

		Anzahl	Summe	Kosten (in €)
Plazebo	Tage Normalstation	216	4.658	1.265.532,02
Erythropoetin	Tage Normalstation	213	3.838	1.042.746,22

4.1.2.4 Kosten Intensivstation

Die Ermittlung der Kosten für den Aufenthalt auf einer Intensivstation wurde in der Systematik analog zu der Kostenermittlung auf der Normalstation vorgenommen. Zur Berechnung der Gesamtkosten wurde je G-DRG die Summe der Kostenstelle „02. Intensivstation“, in Tabelle 22 grün markiert, verwendet.

Tabelle 22: InEK-Kalkulationsmatrix Intensivstation

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation											
02. Intensivstation											
04. OP-Bereich											
05. Anästhesie											
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie											
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie											
09. Radiologie											
10. Laboratorien											
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche											
12. Basiskostenstelle											
Summe											

Tabelle 23: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61I

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**195,69**	**373,16**	**52,08**	126,39	197,96	0,00	**44,85**	**10,52**	**80,07**	**309,79**	1.390,49
02. Intensivstation	8,90	15,45	3,59	53,04	1,11	0,55	2,87	0,11	2,21	10,88	98,71
04. OP-Bereich	**1,19**	0,00	**1,19**	0,07	0,42	0,14	**0,91**	**0,19**	**0,55**	**1,01**	5,66
05. Anästhesie	**1,06**	0,00	**0,82**	0,10	0,00	0,00	**0,30**	**0,00**	**0,13**	**0,39**	2,80
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**0,66**	0,00	**0,53**	0,04	0,00	0,00	**0,26**	**0,08**	**0,12**	**0,36**	2,06
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**5,22**	0,00	**5,37**	0,29	0,04	0,05	**3,09**	**0,43**	**1,67**	**2,58**	18,75
09. Radiologie	31,98	0,00	38,09	0,98	0,64	0,17	15,94	4,77	16,60	20,87	130,04
10. Laboratorien	**25,26**	0,00	**86,63**	2,03	22,10	1,35	**75,55**	**14,15**	**9,04**	**38,49**	274,59
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	23,86	0,86	29,94	1,48	4,20	0,03	9,19	0,99	5,52	15,80	91,86
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**88,30**	88,30
Summe											

Für die G-DRG R61I betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 98,71 €. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 677 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 5,3 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 18,62 €.

Tabelle 24: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61B

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**641,01**	**1.418,63**	**182,36**	410,68	347,79	0,00	**166,83**	**21,67**	**277,93**	**1.092,39**	4.559,28
02. Intensivstation	127,37	263,02	38,43	154,57	16,38	7,97	44,10	6,87	37,16	153,38	849,25
04. OP-Bereich	**16,33**	0,00	**19,41**	1,22	0,02	8,40	**18,93**	**5,67**	**8,12**	**12,30**	90,39
05. Anästhesie	**13,06**	0,00	**8,76**	1,43	0,10	0,00	**3,28**	**0,20**	**1,45**	**2,94**	31,21
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**1,99**	0,00	**2,17**	0,14	0,00	0,00	**0,87**	**0,13**	**0,43**	**1,30**	7,03
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**11,26**	0,00	**11,14**	0,61	0,30	0,11	**5,98**	**0,26**	**4,62**	**6,14**	40,42
09. Radiologie	72,12	0,00	80,54	2,22	0,09	3,35	34,58	7,76	37,94	48,62	287,21
10. Laboratorien	**85,33**	0,00	**315,84**	10,54	333,06	2,87	**269,49**	**33,73**	**32,31**	**145,39**	1.228,57
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	75,09	1,59	135,65	10,05	3,93	0,79	26,72	12,30	19,18	64,56	349,85
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**242,63**	242,63
Summe											

Für die G-DRG R61B betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 849,25 €. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 27 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 17,1 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 49,66 €.

Tabelle 25: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61C

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**481,36**	**1.361,89**	**174,55**	320,85	230,32	0,00	**173,27**	**24,71**	**166,58**	**672,74**	3.606,26
02. Intensivstation	146,98	412,56	40,29	22,57	105,62	0,00	47,84	0,17	44,78	206,05	1.026,85
04. OP-Bereich	**94,00**	0,00	**97,66**	5,27	0,00	25,57	**54,03**	**15,53**	**34,53**	**88,20**	414,79
05. Anästhesie	**96,59**	0,00	**74,95**	17,21	1,50	0,00	**32,62**	**0,00**	**13,37**	**35,78**	272,02
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**9,96**	0,00	**7,14**	0,01	0,00	0,00	**0,39**	**0,00**	**1,32**	**7,63**	26,45
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**0,52**	0,00	**1,61**	0,00	0,00	0,00	**0,00**	**0,00**	**0,04**	**0,25**	2,43
09. Radiologie	71,11	0,00	90,37	0,91	14,68	0,00	35,97	2,95	61,78	62,93	340,71
10. Laboratorien	**60,02**	0,00	**288,72**	6,09	111,80	0,00	**193,76**	**28,24**	**18,44**	**111,94**	819,02
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	93,05	2,10	122,28	2,87	5,50	0,01	37,31	0,39	19,67	53,91	337,09
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**77,16**	77,16
Summe											

Für die G-DRG R61C betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 1.026,85 €. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 4 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 9,5 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 108,09 €.

Tabelle 26: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61E

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**420,23**	**909,62**	**99,43**	220,81	160,35	0,00	**98,88**	**17,38**	**167,98**	**627,36**	2.722,04
02. Intensivstation	34,29	70,23	10,61	47,06	4,61	0,75	11,42	0,33	8,96	39,90	228,16
04. OP-Bereich	**1,52**	0,00	**1,87**	0,15	0,00	0,27	**1,39**	**0,30**	**0,74**	**1,20**	7,44
05. Anästhesie	**1,69**	0,00	**1,10**	0,16	0,00	0,00	**0,41**	**0,01**	**0,19**	**0,56**	4,13
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**1,07**	0,00	**1,18**	0,08	0,03	0,07	**0,62**	**0,82**	**0,25**	**0,62**	4,74
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**11,71**	0,00	**11,56**	0,60	0,12	0,15	**6,12**	**0,78**	**3,53**	**6,02**	40,58
09. Radiologie	42,02	0,00	54,70	1,13	0,04	0,48	20,60	8,31	22,97	29,48	179,73
10. Laboratorien	**36,17**	0,00	**152,19**	6,25	177,41	3,80	**129,33**	**23,34**	**14,40**	**62,58**	605,47
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	44,79	1,15	71,56	2,96	2,42	0,01	14,18	4,46	10,01	31,50	183,04
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**258,40**	258,40
Summe											

Für die G-DRG R61E betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 228,16 €. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 31 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 11,5 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 19,84 €.

Tabelle 27: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61F

	Personalkosten			Sachkosten:					Pers.- u. Sachkosten:		
	Ärztlicher Dienst	Pflege-dienst	med./techn. Dienst	Arzneimittel		Implantate / Transplant.	Übriger med. Bedarf		med. Infrastruktur	nicht med. Infrastruktur	
Kostenbereich	1	2	3	4a	4b	5	6a	6b	7	8	Summe
01. Normalstation	**349,53**	**629,85**	**85,35**	197,24	262,76	0,00	**70,34**	**18,37**	**138,19**	**428,76**	2.180,39
02. Intensivstation	17,93	44,72	6,82	8,92	15,28	0,61	5,86	0,04	7,02	30,39	137,60
04. OP-Bereich	**43,08**	0,00	**49,05**	2,26	0,16	26,23	**41,60**	**18,61**	**20,47**	**21,23**	222,69
05. Anästhesie	**27,12**	0,00	**18,54**	2,42	0,06	0,00	**6,05**	**0,16**	**2,61**	**6,07**	63,03
06. Kreißsaal											
07. Kardiologische Diagnostik / Therapie	**0,96**	0,00	**1,00**	0,01	0,00	0,00	**0,30**	**0,00**	**0,10**	**0,24**	2,61
08. Endoskopische Diagnostik / Therapie	**5,71**	0,00	**7,17**	0,36	0,03	0,02	**3,28**	**0,02**	**2,42**	**2,72**	21,73
09. Radiologie	54,45	0,00	63,96	2,06	2,09	18,31	47,48	23,89	29,16	34,88	276,28
10. Laboratorien	**35,31**	0,00	**116,40**	2,28	35,86	0,00	**96,81**	**23,06**	**10,06**	**40,15**	359,94
11. Übrige diagnostische und therapeutische Bereiche	36,06	1,10	56,17	8,73	1,94	2,78	13,39	4,72	14,06	23,10	162,06
12. Basiskostenstelle	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**0,00**	**338,04**	338,04
Summe											

Für die G-DRG R61F betrug die Summe der in dieser Arbeit berücksichtigten Kosten 137,60 €. Die Kostenkalkulation des InEK für diese G-DRG basiert auf 16 Fällen mit einer durchschnittlichen VWD von 9,6 Tagen. Somit ergeben sich durchschnittliche Fallkosten pro Tag in Höhe von 14,33 €.

Tabelle 28 gibt eine Übersicht über die Eckdaten der relevanten Lymphome-G-DRG (R61B, R61C, R61E, R61F und R61I), die im Rahmen der Kodierung die Hauptdiagnose C81.1 (Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form) oder C81.2 (Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form) beinhalteten und analog zum Schema in Tabelle 14 für die Kostenberechnung herangezogen wurden.

Tabelle 28: Berechnungsschema der durchschnittlichen Fallkosten/Tag Intensivstation

	G-DRG	R61I	R61C	R61E	R61F	R61B	Summe
1	**Fälle (Anzahl)**	677	4	31	16	27	**755**
2	**VWD (Tage)**	5,3	9,5	11,5	9,6	17,1	
3	**Summe relevante Kosten (in €)**	98,71	1.026,85	228,16	137,60	849,25	
4	**Kosten/Tag (in €) (Pos. 3 / Pos. 2)**	18,62	108,09	19,84	14,33	49,66	
5	**Kosten/Tag aller Fälle je G-DRG (in €) Pos. 4 x Pos. 1**	12.608,81	432,36	615,04	229,33	1.340,92	**15.226,46**
6	**Durchschnittliche Fallkosten/ Tag (in €): Summe Pos. 5 / Summe Pos. 1**						**20,17**

Für jede G-DRG wurde ein verweildauerbezogener Tagessatz (Position 4, Tabelle 28) der relevanten Kosten ermittelt. Die bloße Bildung eines Mittelwertes dieser Kosten pro Tag je G-DRG (Position 4) würde einen Betrag von 42,11 € ergeben. Dieser Wert berücksichtigt nicht, dass die Fallzahl in der G-DRG R61I 677 Fälle und bei der R61C nur 4 Fälle beträgt.

Daher muss eine Gewichtung der Kostenpositionen entsprechend der Verweildauer (Position 2, Tabelle 28) und der Fallzahl (Position 1, Tabelle 28) erfolgen. Die ermittelten und für die weiteren Berechnungen verwendeten durchschnittlichen Fallkosten pro Tag Aufenthalt auf der Intensivstation in Höhe von 20,17 € ergeben sich durch die Division der Summe der jeweiligen Tageskosten aller Fälle in Höhe von 15.226,46 € durch die Anzahl der Gesamtfälle (755) aller relevanten G-DRG.

Die hier ermittelten 20,17 € stellen aber nicht die Tageskosten für den Aufenthalt auf der Intensivstation dar, sondern sind der durchschnittliche Anteil der Kosten für die Intensivstation pro Behandlungstag. Um die Kosten für den Auf-

enthalt auf der Intensivstation zu ermitteln, werden nun die Daten aus der HD15-Studie für die Berechnung herangezogen:

Anzahl Krankenhaustage (Normal- und Intensivstation) aller Patienten: 8.569
Anzahl Krankenhaustage Intensivstation aller Patienten: 73

Die Tageskosten Intensivstation errechnen sich wie folgt:

20,17 € x 8.569 / 73 = **2.367,63 €**

Tabelle 29: Gesamtkosten des Aufenthaltes auf der Intensivstation

		Anzahl	Summe	Kosten (in €)
Plazebo	Tage Intensivstation	216	39	92.337,57
Erythropoetin	Tage Intensivstation	213	34	80.499,42

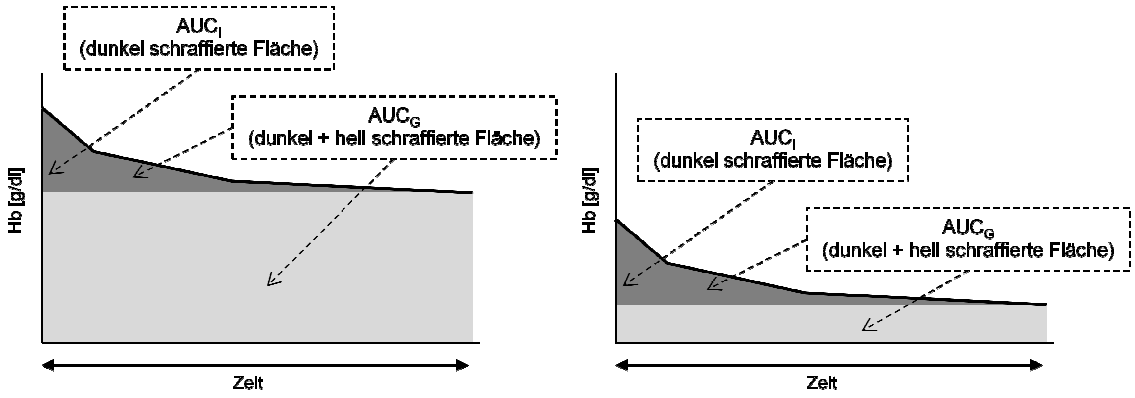
4.2 Berechnung des Effektparameters

Die Berechnung der Fläche unterhalb einer Kurve unterschiedlicher Konzentrationen verschiedener Laborparameter (area under the curve, AUC) gilt mittlerweile als Standardmetrik in der Pharmakokinetik zur Bewertung von Wirkungsmechanismen und wurde bereits in zahlreichen klinischen Studien angewendet [8] [10] [16] [34] [3]. Die in der Mathematik als numerische Quadratur bzw. numerische Integration bezeichnete Analysemethode bietet die Möglichkeit, ein Integral ohne eine Stammfunktion zu berechnen. In diesem Verfahren wird die Fläche unterhalb der Kurve in einfache geometrische Formen, z.B. Recht- und Dreiecke, unterteilt. Über die Berechnung der Summe aller Flächen wird eine Annäherung an das zu berechnende Integral erreicht [26]. Diese als Trapezregel formulierte Berechnung gilt als der einfachste und bewährteste Ansatz zur Berechnung der AUC [80].

Abhängig von der Fragestellung können verschiedene Flächen unterhalb der Hb-Kurve gemessen und verglichen werden. Pruessner et al. [73] unterscheiden zwei Ansätze: Umfasst die Fragestellung alle Veränderungen von Werten über einen bestimmten Beobachtungszeitraum, wird die gesamte Fläche von der Kurve bis zur Abszisse als Integral berechnet (area under the curve with respect to ground). Dies soll im Folgenden als AUC_G bezeichnet werden. Fokussiert die Fragestellung auf die Bewertung der Intensität der Werte im definierten Beobachtungszeitraum, referenziert die Fläche auf den ersten Wert der Kurve (area under the curve with respect to increase). Dies soll im Folgenden als AUC_I dargestellt werden.

Im Extremfall können aus zwei Vergleichsgruppen die AUC_G-Werte unterschiedlich, die AUC_I-Werte jedoch gleich sein. In Abbildung 6 verdeutlicht dies der Vergleich der dunkel schraffierten Flächen in dem rechten und linken Diagramm, hier als AUC_I bezeichnet. Diese Flächen sind identisch und bewerten die reine Veränderung der beobachteten Variablen über einen bestimmten Zeitablauf.

Abbildung 6: Beispielhafter Flächenvergleich AUC_G und AUC_I



Quelle: In Anlehnung an [86]

Betrachtet man dazu im Gegensatz die dunkel- und die hellschraffierten Flächen zusammen (AUC_G) als die Veränderung aller Werte über einen Zeitraum,

so ergeben sich unterschiedliche Werte für AUC_G. Integriert man die Fläche vom niedrigsten Wert bis zur Nulllinie über den Beobachtungszeitraum, erhält man die hell schraffierte Fläche. Diese wird berechnet, indem man von AUC_G die Fläche AUC_I subtrahiert. [73] [86]

Im Folgenden sollen nun die Flächen AUC_G und AUC_I aus den Daten der HD15-Studie berechnet werden. AUC_G bedeutet im Kontext dieser Arbeit aus hämatologischer Sicht die Gesamtmenge an „Hb-Output“, wohingegen die AUC_I die Hb-Werteintensitätn über alle Zyklen misst.

4.2.1 Berechnung AUC_G

Tabelle 30 zeigt an dieser Stelle noch einmal die durchschnittliche Entwicklung des Hb-Wertes der Populationen vom Zeitpunkt des Stagings über 8 Chemotherapiezyklen bis zum Restaging nach der Chemotherapie.

Tabelle 30: Durchschnittliche Hb-Werte und Standardabweichungen der beiden Populationen vom Staging bis zum Restaging

	EPO treatment arm			
	Plazebo Hb [g/dl]		**Epoetin alfa Hb [g/dl]**	
	Mittelwert	**Standard-abweichung**	**Mittelwert**	**Standard-abweichung**
Staging	12,21	1,96	12,11	2,11
1	12,15	1,98	11,95	2,04
2	11,22	1,64	11,39	1,69
3	10,42	1,46	10,84	1,34
4	9,92	1,33	10,44	1,42
5	9,76	1,36	10,21	1,59
6	9,77	1,38	10,12	1,58
7	9,76	1,41	10,28	1,56
8	9,96	1,43	10,29	1,64
Restaging after CT	10,43	1,67	10,98	1,86

Um die Summe aller Hb-Wert-Veränderungen zu erhalten, wird die AUC_G über den gesamten Zeitablauf vom Staging bis zum Restaging nach folgender Formel berechnet [80] [73]:

$$[\mathrm{AUC_G}] = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(\mathrm{Hb_{i+1}} + \mathrm{Hb_i}) * \mathrm{t_i}}{2}$$

Hb = Hb-Wert zum Messzeitpunkt i des jeweiligen Zyklus

t = Abstand zwischen den Messzeitpunkten m

n = Gesamtanzahl der Messwerte

In den folgenden Berechnungen wird t=1 angenommen. Dabei wird der zeitliche Abstand zwischen den Messpunkten – hier Zyklen – als gleich groß bewertet. In Tabelle 31 ist die tatsächliche Dauer der Chemotherapiezyklen abzulesen. Der Median beträgt, bis auf einen Ausreißerwert ohne signifikanten Einfluss, in beiden Subgruppen 16,29 Wochen.

Tabelle 31: Durchschnittliche Dauer der Chemotherapiezyklen in Wochen

	EPO treatment arm					
	Placebo			**Epoetin alfa**		
	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Mittelwert	Median	Standard-abweichung
Staging	16,93	16,29	2,75	17,03	16,29	2,93
1	16,93	16,29	2,75	17,05	16,29	2,93
2	16,99	16,29	2,56	17,05	16,29	2,93
3	16,99	16,29	2,56	16,93	16,29	2,56
4	17,05	16,29	2,43	16,99	16,29	2,43
5	17,07	16,29	2,41	16,99	16,29	2,43
6	17,08	16,29	2,42	16,99	16,29	2,43
7	17,16	16,29	2,34	17,07	16,29	2,36
8	17,24	16,36	2,3	17,16	16,29	2,33
Restaging after CT	17,15	16,29	2,36	17,15	16,29	2,78

Wenn die Distanz zwischen den Messpunkten identisch angenommen wird, kann die Formel weiter vereinfacht werden [73]:

$$[\mathrm{AUC_G}] = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(\mathrm{Hb_{i+1}} + \mathrm{Hb_i})}{2}$$

Hb = Hb-Wert zum Messzeitpunkt des jeweiligen Zyklus i

n = Gesamtanzahl der Messwerte

Für die schraffierte Fläche $AUC_{G\text{-}P}$ in Abbildung 7 ergibt sich für die Plazebo-Population somit als Summe der Hämoglobinwertveränderungen:

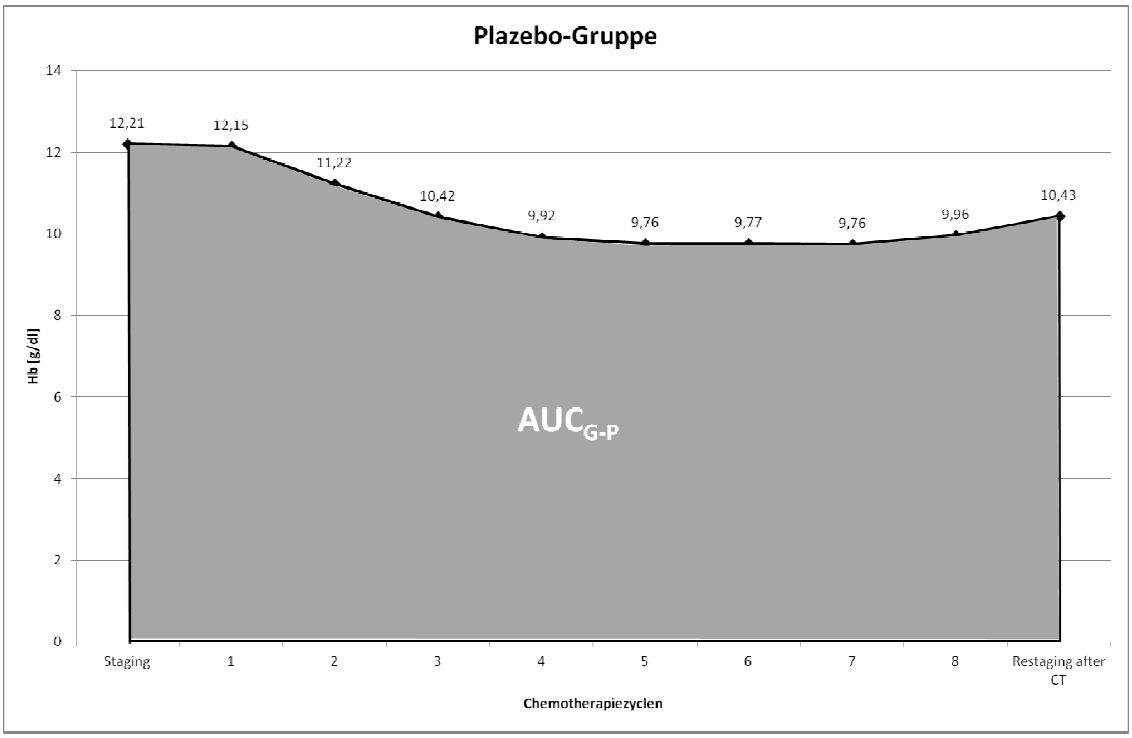
$$[\mathrm{AUC_{G\text{-}P}}] = \frac{(12{,}21+12{,}15)}{2} + \frac{(12{,}15+11{,}22)}{2} + \frac{(11{,}22+10{,}42)}{2} + \frac{(10{,}42+9{,}92)}{2} + \frac{(9{,}92+9{,}76)}{2} + \frac{(9{,}76+9{,}77)}{2} + \frac{(9{,}77+9{,}76)}{2} + \frac{(9{,}76+9{,}96)}{2} + \frac{(9{,}96+10{,}43)}{2}$$

Durch Kürzen erhält man:

$$[\mathrm{AUC_{G\text{-}P}}] = \frac{12{,}21}{2} + 12{,}15 + 11{,}22 + 10{,}42 + 9{,}92 + 9{,}76 + 9{,}77 + 9{,}76 + 9{,}96 + \frac{10{,}43}{2}$$

$[AUC_{G\text{-}P}] = 94{,}28$

Abbildung 7: AUC_{G-P}: Entwicklung des durchschnittlichen Hämoglobinwertes der Plazebo-Gruppe



Auf die Erythropoetin-Population angewendet, ergibt sich folgende Summe der Hämoglobinwertveränderungen:

$$[AUC_{G\text{-}E}] = \frac{(12{,}11+11{,}95)}{2} + \frac{(11{,}95+11{,}39)}{2} + \frac{(11{,}39+10{,}84)}{2} + \frac{(10{,}84+10{,}44)}{2} + \frac{(10{,}44+10{,}21)}{2} + \frac{(10{,}21+10{,}12)}{2} + \frac{(10{,}12+10{,}28)}{2} + \frac{(10{,}28+10{,}29)}{2} + \frac{(10{,}29+10{,}98)}{2}$$

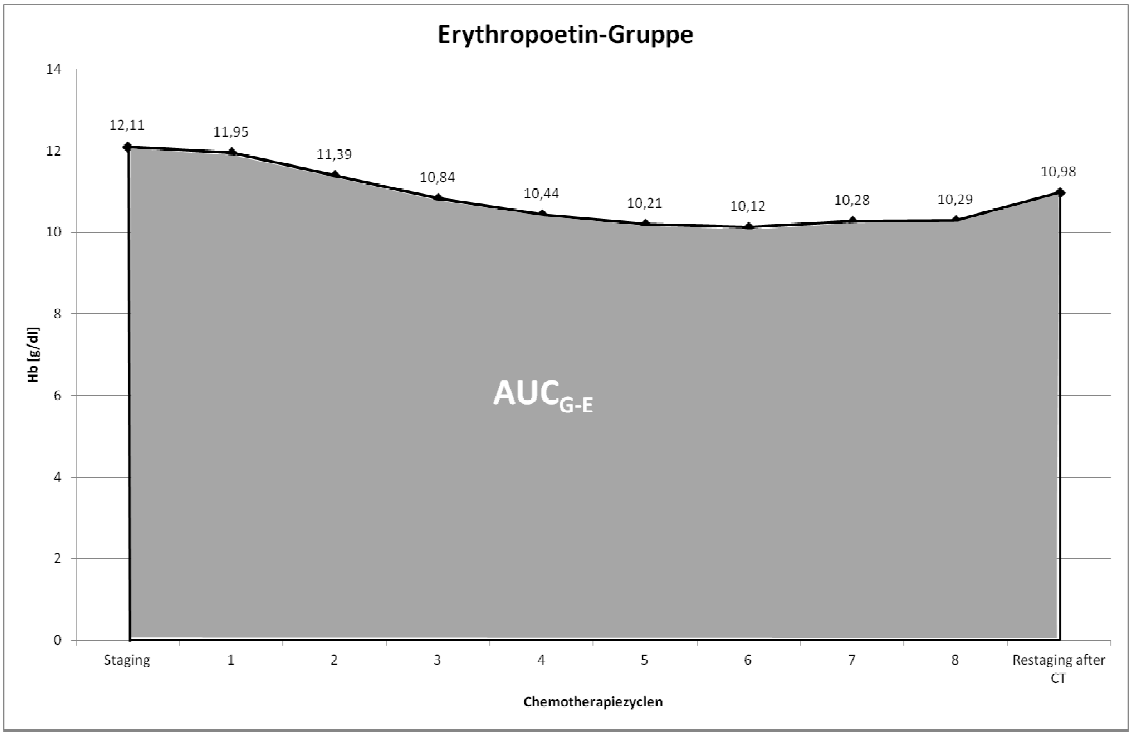
Durch Kürzen ergibt sich:

$$[AUC_{G\text{-}E}] = \frac{12{,}11}{2} + 11{,}95 + 11{,}39 + 10{,}84 + 10{,}44 + 10{,}21 + 10{,}12 + 10{,}28 + 10{,}29 + \frac{10{,}98}{2}$$

$[AUC_{G\text{-}E}] = 97{,}07$

In Abbildung 8 ist das Ergebnis grafisch dargestellt.

Abbildung 8: AUC_{G-E}: Entwicklung des durchschnittlichen Hämoglobinwertes der Erythropoetin-Gruppe



Zusammenfassend erhalten wir somit folgende AUC_G-Werte:

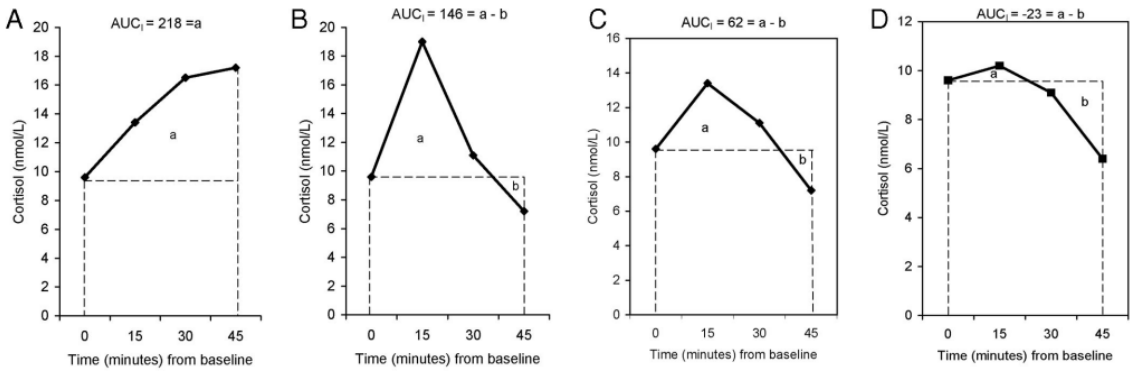
Plazebo-Gruppe: $[AUC_{G-P}] = 94,28$
Erythropoetin-Gruppe: $[AUC_{G-E}] = 97,07$

4.2.2 Berechnung AUC_I

Da die Berechnung der AUC_G die gesamte Fläche unter der Hb-Kurve bis zur Abszisse berücksichtigt, wird die eigentliche Entwicklung der Hb-Werte während der Chemotherapie im Ergebnis der Flächenberechnung unterschätzt [73]. Daher erweitern Pruessner et al. [73] die Berechnungen um AUC_I, area under

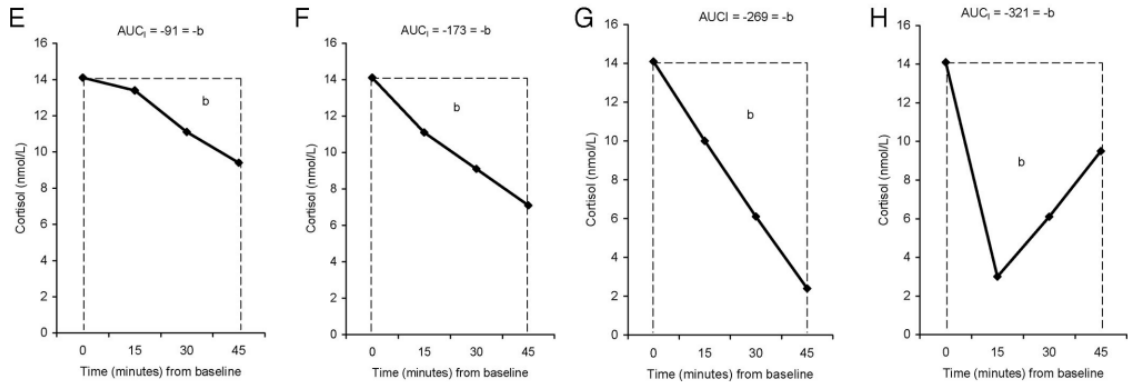
the curve with respect to increase. Von der AUC_G wird dabei die rechteckige Fläche zwischen dem ersten Messwert und der Nulllinie über das gesamte Messintervall abgezogen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass es sich um durchgängig steigende Werte ab dem ersten Messzeitpunkt handelt. Fekedulegn et al. [34] gehen analog vor und bezeichnen die in Abzug zu bringende Fläche als AUC_B, area under the curve with respect to the baseline (vgl. Abbildung 11). Gleichzeitig wird ein Ansatz zur Berücksichtigung fallender Werte geliefert, denn das Integral der unterhalb der baseline liegenden Flächen wird als negative Fläche von den positiven Werten abgezogen. In der folgenden Abbildung 9 sind die Flächen oberhalb der baseline mit „a“ bezeichnet. Hiervon werden die mit „b“ bezeichneten, unterhalb der baseline liegenden, Flächen abgezogen.

Abbildung 9: Berechnung (1) AUC_I nach Fekedulegn et al. [34]



Für nach dem ersten Messzeitpunkt ausschließlich fallende Werte bieten Pruessner et al. und Fekedulegn et al. unterschiedliche Ansätze. Pruessner et al. setzen die negativen Werte gleich Null oder betrachten die negativen Werte als „index of decrease“ und nicht mehr als Fläche. Zudem verweisen sie darauf, dass bei fallenden Werten die AUC_G mit der Nulllinie als baseline in jedem Fall valide Werte liefert [73]. Im Unterschied hierzu berechnen Fekedulegn et al. das Integral zwischen dem ersten Messwert als baseline und der darunter verlaufenden Kurve und verwenden negative AUC_I-Werte zur weiteren Berechnung [34]. Abbildung 10 zeigt die grafische Umsetzung der Vorgehensweise.

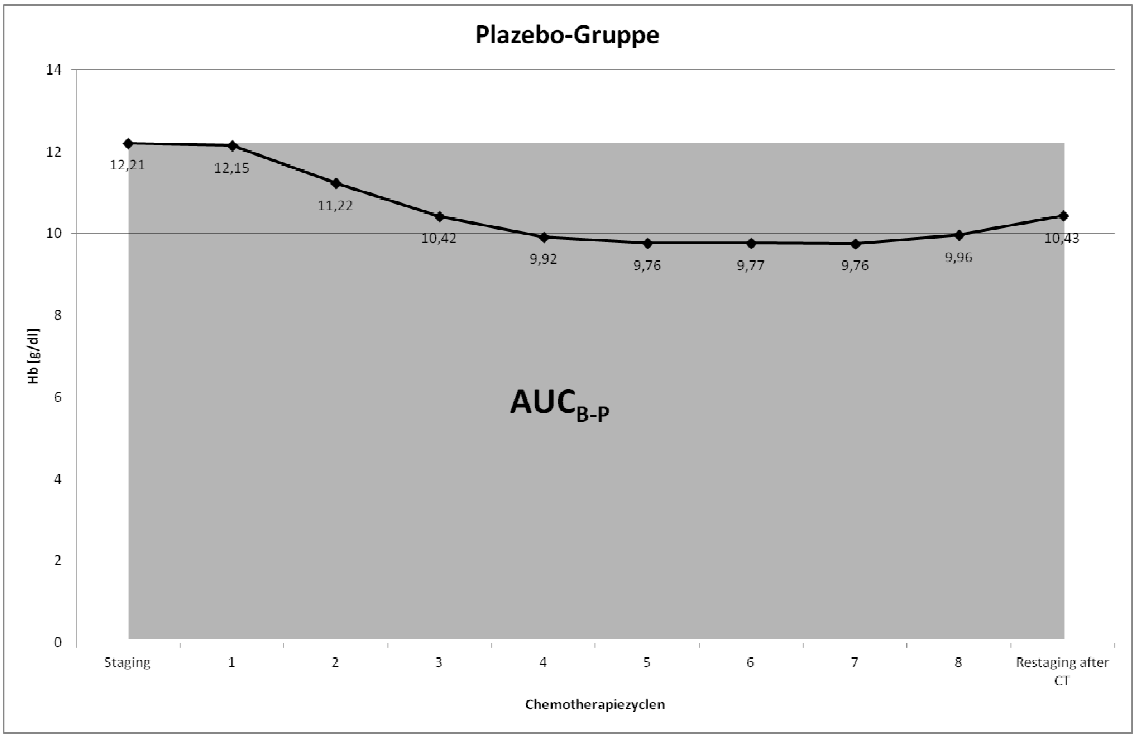
Abbildung 10: Berechnung (2) AUC_I nach Fekedulegn et al. [34]



Die Berechnung der AUC_I erfolgt analog zur Berechnung der AUC_G mit folgender Formel in Anlehnung an Pruessner et al. [73] und Fekedulegn et al. [34]:

$$[\mathrm{AUC_I}] = [\mathrm{AUC_G}] - [\mathrm{AUC_B}]$$

Abbildung 11: $AUC_{B\text{-}P}$ der Plazebo-Gruppe



In die Formelsprache übertragen ergibt sich somit für AUC_B:

$$[\mathrm{AUC_I}] = [\mathrm{AUC_G}] - \mathrm{Hb_1} * \sum_{i=1}^{n-1} t_i$$

Hb_1 = Hb-Wert zum ersten Messzeitpunkt des jeweiligen Zyklus i

t = Abstand zwischen den Messzeitpunkt m

n = Gesamtanzahl der Messwerte

Hb_1 ist dabei der erste Wert zum Beginn der Messung in der jeweiligen Population, $\sum t_i$ stellt die Summe der Messzeitpunkte dar. Somit dient der erste Messwert Hb_1 als baseline. Das Ergebnis ist somit eine rechteckige Fläche von der baseline (mit dem ersten Messwert als Referenzwert) bis zur Nulllinie über den gesamten Messzeitraum. Wird nun für AUC_G die Formel aus Gliederungspunkt 4.2.1 eingesetzt, erhält man:

$$[\mathrm{AUC_I}] = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(\mathrm{Hb_{i+1}} + \mathrm{Hb_i})}{2} - \mathrm{Hb_1} * \sum_{i=1}^{n-1} t_i$$

Im Vergleich der Abbildung 11 und Abbildung 7 wird ersichtlich, dass $AUC_{B\text{-}P} > AUC_{G\text{-}P}$ ist. Der Wert $AUC_{I\text{-}P}$ für die Plazebo-Gruppe errechnet sich daher wie folgt:

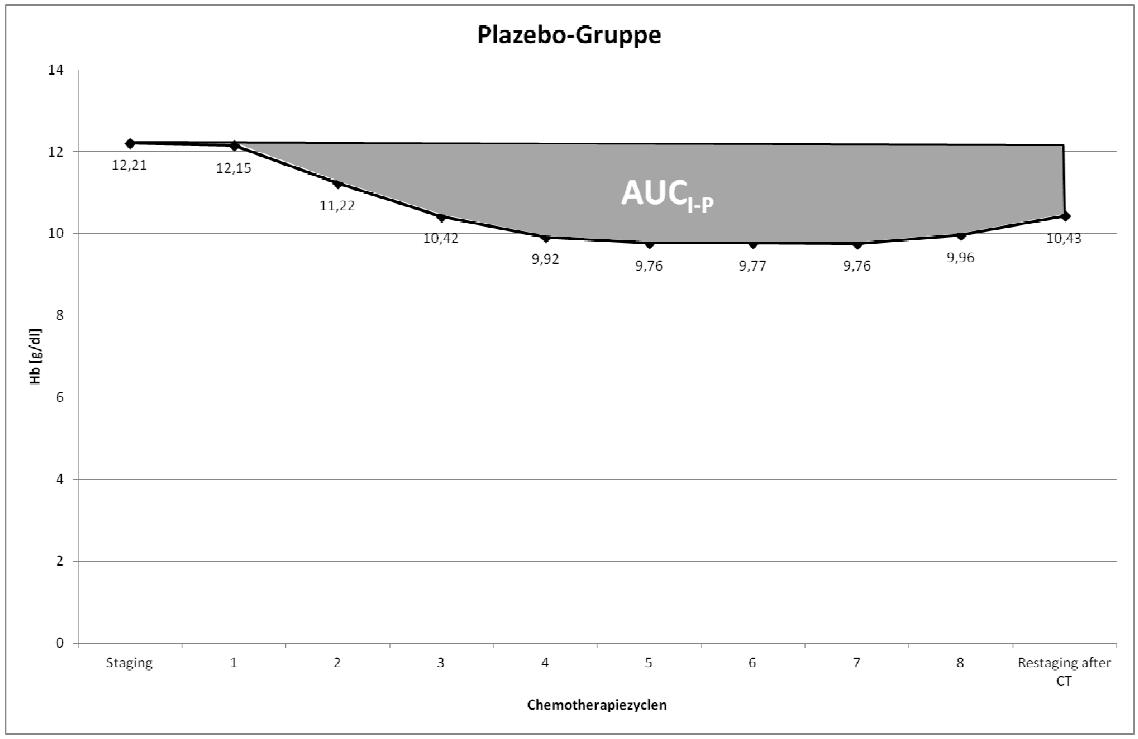
$AUC_{I\text{-}P}$ = $AUC_{G\text{-}P} – AUC_{B\text{-}P}$

= $AUC_{G\text{-}P}$ – 12,21 * 9

= 94,28 – 109,89

= -15,61

Abbildung 12: AUC_{I-P}

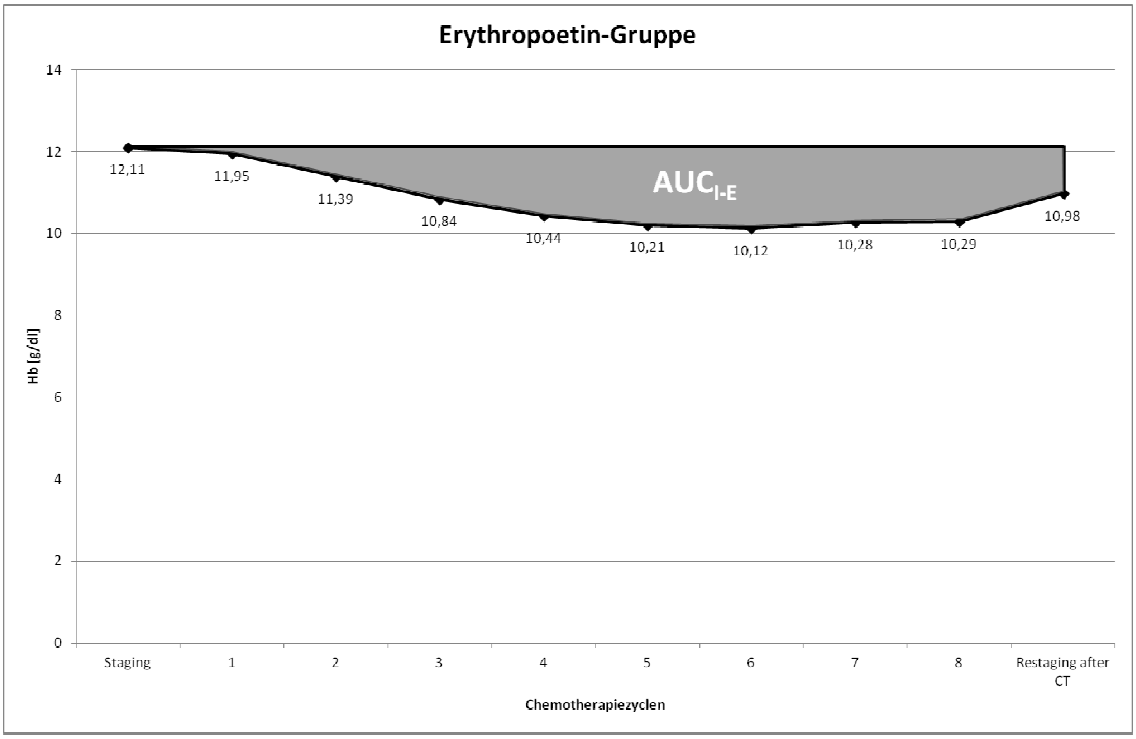


Wenn alle dem ersten Messwert folgenden Messwerte unterhalb diesem liegen, ergibt sich für AUC_{I-P} immer ein negativer Wert [34].

Für die Erythropoetin-Gruppe ergibt sich demnach analog:

$$\mathbf{AUC_{I-E}} = AUC_{G-E} - AUC_{B-E}$$
$$= AUC_{G-E} - 12{,}11 * 9$$
$$= 97{,}07 - 108{,}99$$
$$\mathbf{= -11{,}92}$$

Abbildung 13: AUC_{I-E}



Zusammenfassend erhalten wir somit folgende AUC_I-Werte:

Plazebo-Gruppe: $[AUC_{I-P}] = -15,61$
Erythropoetin-Gruppe: $[AUC_{I-E}] = -11,92$

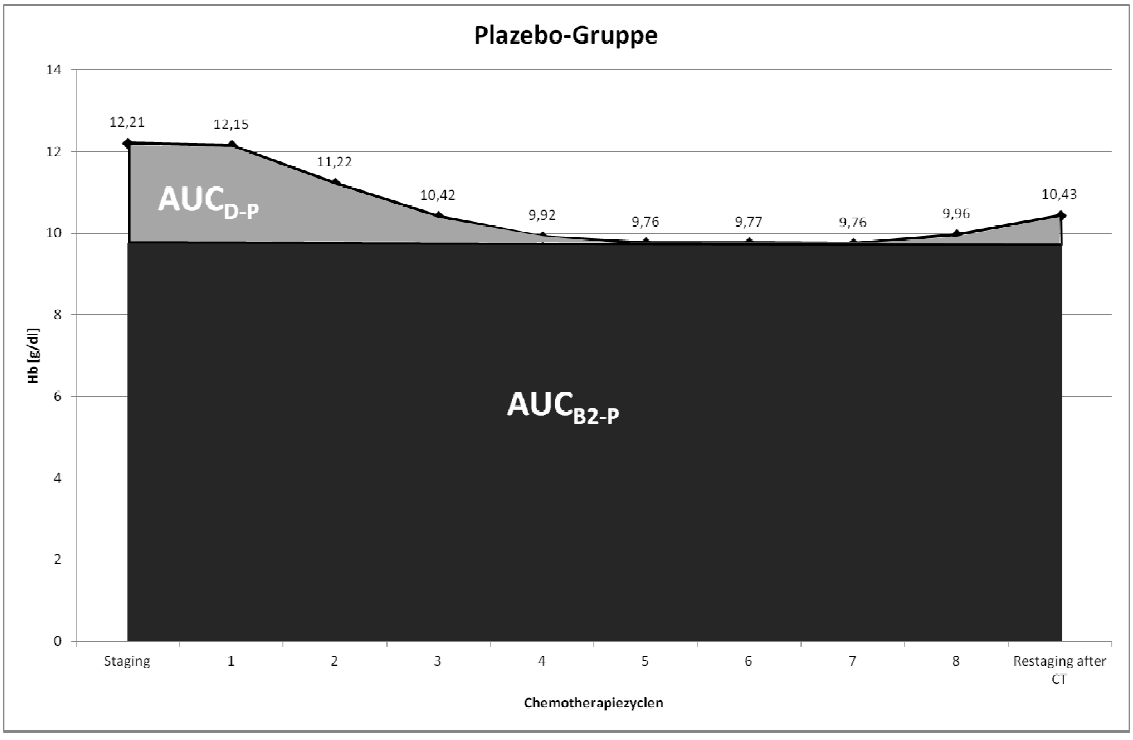
4.2.3 Berechnung AUC_D

Um der Entwicklung der fallenden Hb-Werte Rechnung zu tragen, wird eine weitere Flächenberechnung durchgeführt, die im Folgenden AUC_D, "area under the curve with respect to decrease", genannt werden soll. Im Vergleich zur AUC_G, wo die Abszisse den Referenzwert darstellt, bildet bei der AUC_D der niedrigste Hb-Wert der Plazebo-Gruppe die baseline, sowohl für die Berechnungen in der Plazebo- als auch in der Erythropoetin-Gruppe. Dass in ver-

schiedenen Studien entsprechend der Fragestellung unterschiedliche Referenzwerte für die Flächenberechnungen herangezogen werden, zeigen Eckard et al. [29]. In ihrer Studie zur Bestimmung der Abweichungen zwischen gemessenen und durchschnittlichen Hb-Werten weichen die Autoren bei der Berechnung der AUC von der Vorgehensweise Pruessners et al. [73] ab, indem sie statt des ersten Wertes zu Untersuchungsbeginn die durchschnittliche Hb-Konzentration als referenzierte baseline verwenden.

Für die folgende Berechnung der AUC_D wird die rechteckige Fläche von der Nulllinie bis zum niedrigsten Wert der Plazebo-Gruppe (9,76 Hb g/dl, baseline/Referenzwert) über den gesamten Messzeitraum von 9 Einheiten von AUC_G abgezogen. Diese rechteckige Fläche ist in Abbildung 14 als $AUC_{B2\text{-}P}$ dargestellt.

Abbildung 14: $AUC_{D\text{-}P}$ und $AUC_{B2\text{-}P}$ der Plazebo-Gruppe



Somit ergibt sich für die Plazebo-Gruppe (Abbildung 15):

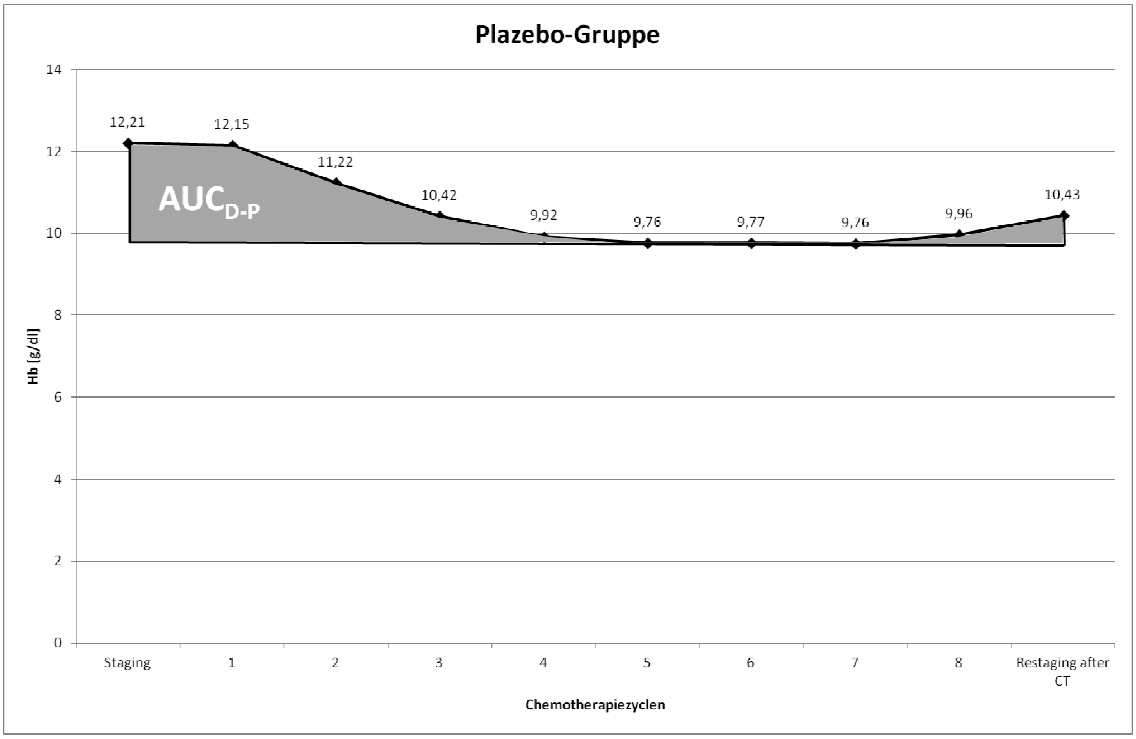
$\mathbf{AUC_{D\text{-}P}} = AUC_{G\text{-}P} - AUC_{B2\text{-}P}$

$= AUC_{G\text{-}P} - 9{,}76 * 9$

$= 94{,}28 - 87{,}84$

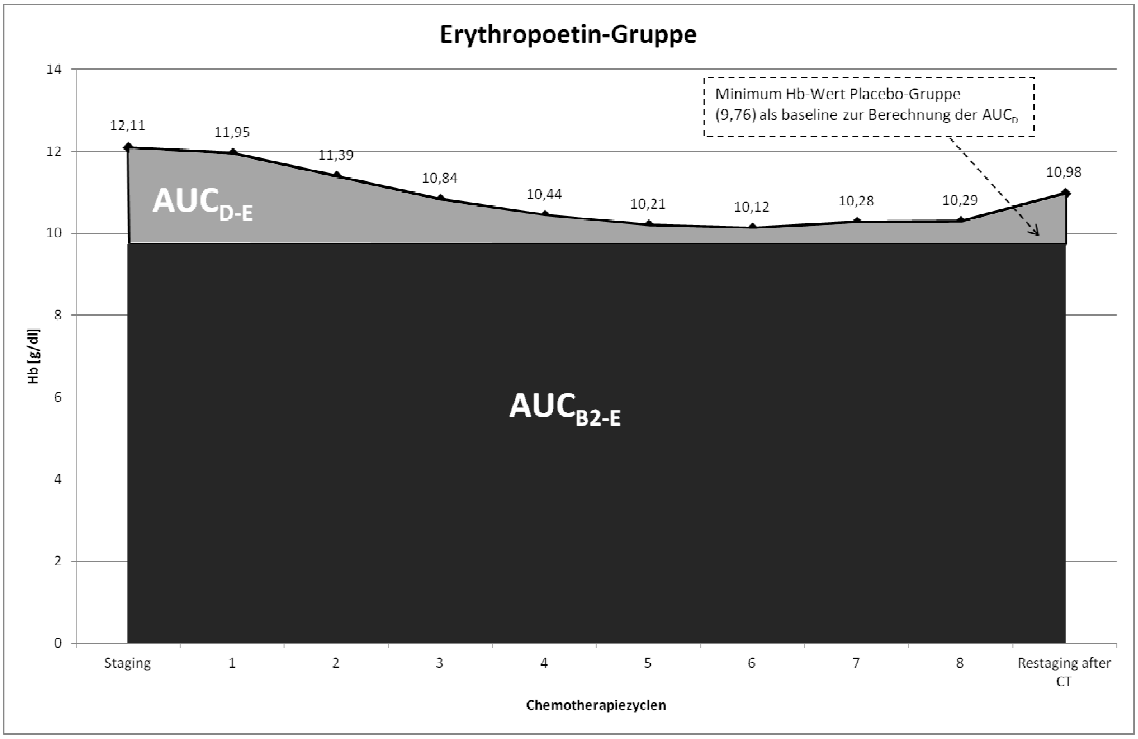
$\mathbf{= 6{,}44}$

Abbildung 15: $AUC_{D\text{-}P}$ der Plazebo-Gruppe



Da für beide Berechnungen der Referenzwert/baseline gleich ist, entspricht die Fläche $AUC_{B2\text{-}P}$ der Fläche $AUC_{B2\text{-}E}$. Abbildung 16 stellt das Verfahren für die Erythropoetin-Population grafisch dar.

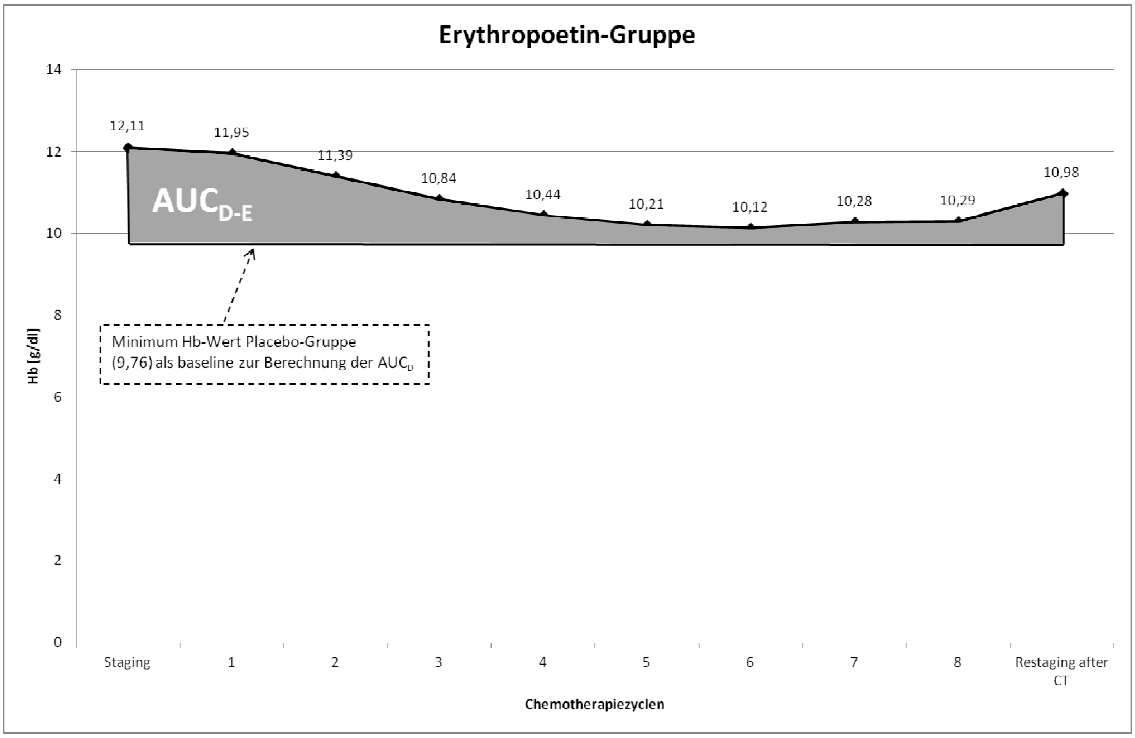
Abbildung 16: AUC_{D-E} und AUC_{B2-E} der Erythropoetin-Gruppe



Für die Erythropoetin-Gruppe (Abbildung 17) ergibt sich:

$$\mathbf{AUC_{D-E}} = AUC_{G-E} - AUC_{B2-E}$$
$$= AUC_{G-E} - 9{,}76 * 9$$
$$= 97{,}07 - 87{,}84$$
$$\mathbf{= 9{,}23}$$

Abbildung 17: AUC_{D-E} der Erythropoetin-Gruppe



Mittels dieser Berechnungsmethodik wird hinreichend berücksichtigt, dass ein weniger stark fallender Hb-Wert während der Chemotherapiezyklen positiv bewertet wird. Grafisch äußert sich dies in einer größeren Fläche unterhalb der Erythropoetin-Kurve im Vergleich zur Fläche unterhalb der Plazebo-Kurve. Rechnerisch ergibt sich folgende Übersicht:

Plazebo-Gruppe: $[AUC_{D-P}] = 6,44$

Erythropoetin-Gruppe: $[AUC_{D-E}] = 9,23$

4.3 Berechnung der Kosteneffektivität

4.3.1 Darstellung des verwendeten Koeffizienten

Die vorliegende Arbeit stellt dem Effektparameter „Summe der Veränderungen der Hämoglobinkonzentration im Verlauf der Chemotherapie“ die damit zusammenhängenden Kosten gegenüber und lehnt sich damit an das Vorgehen von Cremiuex et al. [15] an. Dabei wird pro Behandlungsalternative ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis in Form des folgenden Quotienten gebildet:

$$\frac{Kosten}{\text{Summe der Veränderungen der Hämoglobin} - \text{konzentration im Verlauf der Chemotherapie}}$$

Die Summe der Veränderungen der Hämoglobinkonzentration im Verlauf der Chemotherapie wird durch die „area under the curve“, AUC, repräsentiert. Somit ergibt sich folgender Quotient:

$$\frac{Kosten}{AUC}$$

Mit Hilfe dieses Quotienten wird die Vergleichbarkeit zwischen der Behandlung mit und ohne Erythropoetin hergestellt, wobei der Vergleich beider Maßnahmen auf die Kosten reduziert ist. Im Gegensatz zu zahlreichen Studien mit steigenden Hb-Werten, ist in der HD-15-Studie zu berücksichtigen, dass alle Hb-Werte im Verlauf der Chemotherapiezyklen, sowohl bei der Plazebo- als auch der Erythropoetin-Population, unterhalb des Staging-Wertes liegen. Somit kann hier nicht die Steigerung des Hb-Wertes bewertet werden. Vielmehr ist der Fokus darauf zu richten, um wie viel weniger der Hb-Wert gefallen ist.

Um die Frage zu beantworten, wie hoch die Kosten der Behandlung mit Erythropoetin im Vergleich zur Behandlung der Placebo-Gruppe bezogen auf 1 € sind, wird folgende Formel verwendet:

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\left[\frac{Kosten_{Erythropoetin}}{AUC_{Erythropoetin}}\right]}{\left[\frac{Kosten_{Plazebo}}{AUC_{Plazebo}}\right]}$$

Im Folgenden soll für AUC_G, AUC_I und AUC_D der Kosteneffektivitätskoeffizient berechnet und herausgearbeitet werden, ob das jeweilige Ergebnis die Fragestellung beantworten kann.

4.3.2 Berechnung der Kosteneffektivität mit AUC_G

In Tabelle 32 sind die Ergebnisse der jeweiligen Flächenberechnungen zusammengefasst. Die Flächen AUC_B und AUC_{B2} stellen nur Hilfsflächen zur Berechnung der anderen Flächen dar und haben für die weiteren Betrachtungen keine Relevanz mehr.

Tabelle 32: Übersicht der jeweiligen AUC-Werte

	Plazebo-Gruppe	**Erythropoetin-Gruppe**
AUC_G	94,28	97,07
AUC_D	6,44	9,23
AUC_I	-15,61	-11,92
AUC_B	109,89	108,99
AUC_{B2}	87,84	87,84

Die Berechnung der AUC_G (with respect to ground) berücksichtigt die gesamte Fläche unter der Hb-Kurve, wobei die Nulllinie die baseline bildet. Eingesetzt in die Formel aus 4.3.1 und mit den entsprechenden Kosten und AUC-Werten versehen ergibt sich:

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\left[\frac{Kosten_{Erythropoetin}}{AUC_{Erythropoetin}}\right]}{\left[\frac{Kosten_{Plazebo}}{AUC_{Plazebo}}\right]}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\left[\frac{Kosten_{Erythropoetin}}{AUC_{G-E}}\right]}{\left[\frac{Kosten_{Plazebo}}{AUC_{G-P}}\right]}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\frac{24.858,17}{97,07}}{\frac{19.223,44}{94,28}}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{256,10}{203,89}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = 1,26$$

Um das gleiche Behandlungsergebnis mit Erythropoetin zu erreichen, welches mit 1 € in der Placebo-Gruppe erreicht wurde, müssen 1,26 € aufgewendet werden.

➔ Erythropoetin ist <u>nicht</u> kosteneffektiv

Dabei wird die eigentliche Entwicklung der Hb-Werte während der Chemotherapie im Ergebnis der Flächenberechnung unterschätzt.

4.3.3 Berechnung der Kosteneffektivität mit AUC_I

Sowohl Pruessner et al. [73] als auch Fekedulegn et al. [34] verwenden die AUC_I als geeignetes Flächenmaß zur Interpretation medizinischer Aussagen. In die bekannten Formeln eingesetzt ergibt sich folgender Rechenweg:

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\left[\frac{Kosten_{Erythropoetin}}{AUC_{Erythropoetin}}\right]}{\left[\frac{Kosten_{Plazebo}}{AUC_{Plazebo}}\right]}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\left[\frac{Kosten_{Erythropoetin}}{AUC_{I-E}}\right]}{\left[\frac{Kosten_{Plazebo}}{AUC_{I-P}}\right]}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\frac{24.858,17}{-11,92}}{\frac{19.223,44}{-15,61}}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{-2.085,42}{-1.231,48}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = 1,69$$

Somit ergibt sich für die Berechnung mit AUC_I folgendes Ergebnis:

Um das gleiche Behandlungsergebnis mit Erythropoetin zu erreichen, welches mit 1 € in der Placebo-Gruppe erreicht wurde, müssten 1,69 € aufgewendet werden.

➔ **Erythropoetin ist <u>nicht</u> kosteneffektiv**

4.3.4 Berechnung der Kosteneffektivität mit AUC_D

Setzt man das Ergebnis für AUC_D aus 4.2.3 in die Formel aus 4.3.1 ein, ergibt sich:

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\left[\frac{Kosten_{Erythropoetin}}{AUC_{Erythropoetin}}\right]}{\left[\frac{Kosten_{Plazebo}}{AUC_{Plazebo}}\right]}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\left[\frac{Kosten_{Erythropoetin}}{AUC_{D-E}}\right]}{\left[\frac{Kosten_{Plazebo}}{AUC_{D-P}}\right]}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\frac{24.858{,}17}{9{,}23}}{\frac{19.223{,}44}{6{,}44}}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{2.694,65}{2.984,08}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = 0,90$$

Um das gleiche Behandlungsergebnis mit Erythropoetin zu erreichen, welches mit 1 € in der Placebo-Gruppe erreicht wurde, müssen 0,90 € aufgewendet werden.

➔ Erythropoetin ist kosteneffektiv

4.4 Sensitivitätsanalysen

In gesundheitsökonomischen Modellen im Allgemeinen, sowie in Kosten-Effektivitäts-Analysen im Besonderen, können zwei Arten von Unsicherheiten die Ergebnisse beeinflussen [46]: Unsicherheiten aufgrund der getroffenen Annahmen sowie Unsicherheiten, die bestimmten Parametern (Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, etc. des Patientenguts) immanent sind. Mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen kann der Einfluss der Unsicherheit auf die Studienergebnisse untersucht werden.[50] [76] [67] Die folgende Tabelle stellt die verschiedenen Arten von Sensitivitätsanalysen dar.

Tabelle 33: Arten von Sensitivitätsanalysen

Univariate Sensitivitätsanalyse	Untersuchung der Auswirkung der Änderung jeweils einer kritischen Variablen, wobei alle anderen Variablen konstant gehalten werden
Multivariate Sensitivitätsanalyse	Untersuchung der Auswirkung der gleichzeitigen Änderung mehrerer Variablen
Schwellenwert-Analyse	Untersuchung, bei welchem kritischen Wert einer Variablen in der univariaten Sensitivitätsanalyse bzw. bei welchen Wertekombinationen mehrerer Variablen in der multivariaten Sensitivitätsanalyse, sich das qualitative Ergebnis ändert
Probabilistische Sensitivitätsanalyse (Monte-Carlo-Simulation)	Für entscheidungsanalytische Modelle wird eine gemeinsame Verteilung der Erwartungswerte ermittelt, aus denen Konfidenzintervalle als Unsicherheitsintervalle abgeleitet werden können

Quelle: [76]

Im Folgenden werden daher ausgewählte Kosten- und Nutzenparameter einer univariaten Sensitivitätsanalyse unterzogen. Ein Parameter wird als sensitiv klassifiziert, wenn sich durch seine Variation das qualitative Ergebnis gegenüber dem simulierten Basisszenario ändert und die dominante Alternative durch die andere abgelöst wird. Sollten bereits kleine Änderungen eines Parameters die Ausgangsfunktion beeinflussen, kann mit einer hohen Sicherheit davon ausgegangen werden, dass dies auch für die reale Umwelt relevant ist – vorausgesetzt, es existiert ein gültigen Modell.

4.4.1 Ermittlung ausgewählter Kostenparameter

Die Parameter für die vorzunehmenden Sensitivitätsanalysen werden ermittelt, indem diejenigen Variablen aus den Kostenpositionen ausgewählt werden, die einen positiven Zusammenhang zu den Gesamtkosten aufweisen. Hierzu eig-

nen sich verschiedene Korrelationskoeffizienten als Maß für den Zusammenhang zwischen den Variablen. [51] Der Pearson‘sche Produkt-Moment-Korrelations-Koeffizient setzt ein Intervalskalenniveau und normalverteilte Variablen voraus. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurde errechnet, dass es sich bei der Variablen „Gesamtkosten pro Patient“ in jeder Subgruppe (Plazebo, Erythropoetin) um nicht normalverteilte Werte handelt. Daher wird als Korrelationsmaß der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet, der nicht die Werte der Variablen, sondern deren Rangplätze verwendet [51].

Duller [28] gibt eine Interpretationshilfe für die Bewertung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman und merkt an, dass die Zahlenwerte nicht als fixe Grenze zu verstehen sind. Grundsätzlich kann aber gelten, dass je näher der Rangkorrelationskoeffizient an 0 liegt, desto schwächer und je näher an 1 oder -1, desto stärker der Zusammenhang.

$p_s = 0$	kein Zusammenhang
$0 < \lvert p_s \rvert \leq 0{,}3$	schwacher Zusammenhang
$0{,}3 < \lvert p_s \rvert \leq 0{,}7$	mittlerer Zusammenhang
$0{,}7 < \lvert p_s \rvert < 1$	starker Zusammenhang
$\lvert p_s \rvert = 1$	vollständiger Zusammenhang

Mittels bivariater Korrelation und zweiseitigem Test auf Signifikanz ergeben sich folgende Werte:

Tabelle 34: Korrelationskoeffizienten nach Spearman für alle Kostenpositionen

Kosten für		Kosten pro Patient Epo N=213	Kosten pro Patient Plazebo N=216
CT Abdomen	Korrelationskoeffizient	,217**	,145*
	Sig. (2-seitig)	,001	,033
Ultraschall Abdomen	Korrelationskoeffizient	,231**	,084
	Sig. (2-seitig)	,001	,217
CT-Nacken	Korrelationskoeffizient	,191**	,020
	Sig. (2-seitig)	,005	,771
Ultraschall Nacken	Korrelationskoeffizient	,111	-,027
	Sig. (2-seitig)	,106	,695
Knochenmark-Biopsie	Korrelationskoeffizient	,096	,096
	Sig. (2-seitig)	,161	,159
Leber-Biopsie	Korrelationskoeffizient	,012	-,056
	Sig. (2-seitig)	,867	,410
Kernresonanzspektroskopie	Korrelationskoeffizient	,051	,114
	Sig. (2-seitig)	,457	,095
Skelettszintigraphie	Korrelationskoeffizient	,104	,128
	Sig. (2-seitig)	,130	,060
CT Brust	Korrelationskoeffizient	,230**	,174*
	Sig. (2-seitig)	,001	,010
Röntgen-Thorax	Korrelationskoeffizient	,221**	,265**
	Sig. (2-seitig)	,001	,000
Bleomycin	Korrelationskoeffizient	,060	-,041
	Sig. (2-seitig)	,380	,550
Cyclophosphamide	Korrelationskoeffizient	,134	-,007
	Sig. (2-seitig)	,050	,917
Adriamycin	Korrelationskoeffizient	,113	-,004
	Sig. (2-seitig)	,101	,950
Etoposide	Korrelationskoeffizient	,117	,013
	Sig. (2-seitig)	,089	,848
Prednisone	Korrelationskoeffizient	,157*	,138*
	Sig. (2-seitig)	,021	,043
Procarbazine	Korrelationskoeffizient	,103	,005
	Sig. (2-seitig)	,134	,937
Vincristine	Korrelationskoeffizient	,064	,017
	Sig. (2-seitig)	,350	,803
Erythropoetin	Korrelationskoeffizient	,498**	-
	Sig. (2-seitig)	,000	-
Erythrozytenkonzentrate	Korrelationskoeffizient	,248**	,406**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000
G-CSF	Korrelationskoeffizient	,550**	,491**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000
Thrombozytenkonzentrate	Korrelationskoeffizient	,100	,137*
	Sig. (2-seitig)	,147	,044
Lungenfunktionstest	Korrelationskoeffizient	,125	,039
	Sig. (2-seitig)	,068	,570
PET-Kontrolle	Korrelationskoeffizient	,097	,181**
	Sig. (2-seitig)	,157	,008
Strahlentherapie	Korrelationskoeffizient	,102	,160*
	Sig. (2-seitig)	,139	,018
Aufenthalt ITS	Korrelationskoeffizient	,168*	,274**
	Sig. (2-seitig)	,014	,000
Aufenthalt Normalstation	Korrelationskoeffizient	,627**	,836**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000

**. Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

*. Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

Alle Kosten-Parameter mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman >0,300 sollen einer Sensitivitätsanalyse unterzogen werden. Dies sind die Kosten der in Tabelle 34 gelb markierten Parameter:

- Erythropoetin
- G-CSF
- Erythrozytenkonzentrate
- Aufenthalt Normalstation

4.4.2 Sensitivitätsanalyse der ausgewählten Kostenparameter

Zur Überprüfung der Robustheit der Kostenparameter werden als Abweichung vom Baseline-Wert Ober- und Untergrenzen festgelegt. Innerhalb dieser Grenzen werden die Auswirkungen auf die Kosten-Effektivitäts-Parameter berechnet, die sich aus der Berechnung auf Basis der AUC_G (4.3.2) und AUC_D (4.3.4) ergeben haben. Es handelt sich dabei um eine univariate Sensitivitätsanalyse, bei der, bis auf den veränderten Wert, alle anderen Kosten-Werte sowie die Effektparameter konstant gehalten werden.

Wie aus der folgenden Tabelle zu entnehmen ist, wurden für die Arzneimittel Erythropoetin und G-CSF nur die Untergrenzen modifiziert. Die Preise aus der Roten Liste 2005 stellen einen Maximalpreis für das Krankenhaus dar, da der Einkaufspreis durch Gewährung von Rabatten direkt beim Hersteller auf jeden Fall unter diesem Preis liegt. Um die Robustheit des Ergebnisses hinsichtlich dieser Preise zu überprüfen und eine Annäherung an die für Kliniken gewährten Rabatte zu erreichen, wurde für die Sensitivitätsanalyse eine deutliche Reduzierung des Preises angenommen. Diese liegt bei Erythropoetin bei -50% und bei G-CSF bei -60%.

Tabelle 35: Sensitivitätsanalyse ausgewählter Kostenparameter

		Epo	G-CSF	EK	Aufenthalt Normal-station
Baseline-Wert (in €)		543,00	153,97	121,90	271,69
Untergrenze (in €)		-50%	-60%	-20%	-20%
Obergrenze (in €)		543,00	153,97	+50%	+50%
AUC_G	**Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Baseline**	1,26 €	1,26 €	1,26 €	1,26 €
	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Untergrenze	1,08 €	1,31 €	1,26 €	1,28 €
	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Obergrenze	1,26 €	1,26 €	1,25 €	1,20 €
AUC_D	**Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Baseline**	0,90 €	0,90 €	0,90 €	0,90 €
	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Untergrenze	0,78 €	0,94 €	0,91 €	0,92 €
	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Obergrenze	0,90 €	0,90 €	0,90 €	0,86 €
Sensitivität ja/nein		**nein**	**nein**	**nein**	**nein**

Im Ergebnis sind die beiden Parameter G-CSF und Erythropoetin nicht sensitiv.

→ Auf Basis der Berechnung mit AUC_G bleibt die Gabe von Erythropoetin nicht kosteneffektiv.

→ Auf Basis der Berechnung mit AUC_D bleibt die Gabe von Erythropoetin kosteneffektiv.

Für die Sensitivitätsanalyse der Kosten für Erythrozytenkonzentrate wurde eine Untergrenze von –20% und eine Obergrenze von +50% angenommen. Da in der Literatur unterschiedliche Berechnungen für Erythrozytenkonzentrate zu finden sind [45] [39], deckt diese Spannweite mögliche Szenarien ab. Im Ergebnis haben sich die Kosteneffektivitätswerte bei der Berechnung mit AUC_G minimal an der Obergrenze und bei der Berechnung mit AUC_D minimal an der Untergrenze verändert (vgl. Tabelle 35). Im Ergebnis ist der Parameter nicht sensitiv.

→ Auf Basis der Berechnung mit AUC_G bleibt die Gabe von Erythropoetin nicht kosteneffektiv.
→ Auf Basis der Berechnung mit AUC_D bleibt die Gabe von Erythropoetin kosteneffektiv.

Der Kostenparameter „Aufenthalt auf der Normalstation“ hatte sowohl in der Plazebo- als auch der Erythropoetin-Gruppe den jeweils höchsten Korrelationskoeffizienten. Für die Sensitivitätsanalyse wurde eine Untergrenze von –20% und eine Obergrenze von +50% angenommen. Sowohl an den Unter- als auch den Obergrenzen gab es für beide Szenarien AUC_G und AUC_D zwar Veränderungen. Im Ergebnis ist auch dieser Parameter nicht sensitiv.

→ Auf Basis der Berechnung mit AUC_G bleibt die Gabe von Erythropoetin nicht kosteneffektiv.
→ Auf Basis der Berechnung mit AUC_D bleibt die Gabe von Erythropoetin kosteneffektiv.

Im Ergebnis lässt sich somit feststellen, dass die Kostenparameter insensitiv gegenüber Ihrer Variation in den definierten Grenzen sind und damit das Ergebnis hinsichtlich der Kosten als robust eingestuft werden kann.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse der Effektparameter

Wurde im vorangegangenen Kapitel der Einfluss verschiedener Kostenparameter auf die Robustheit der Ergebnisse mittels Sensitivitätsanalyse untersucht, soll dies analog für die Effektparameter in der Plazebo- und Erythropoetin-Gruppe erfolgen.

4.4.3.1 Sensitivitätsanalyse AUC_G

Die Fläche AUC_G repräsentiert alle Veränderungen von Werten über einen bestimmten Beobachtungszeitraum und integriert die Fläche zwischen den einzelnen Messwerten bis zur Abszisse. Die Variation der Intervalle für die Ober- und Untergrenzen wurde jeweils mit ± 2% als realistische Approximation angenommen. Tabelle 36 zeigt die Auswirkungen auf das Kosteneffektivitätsergebnis.

Tabelle 36: Sensitivitätsanalyse AUC_G

		Erythropoetin-Gruppe (Placebo konstant)	**Plazebo-Gruppe** (Erythropoetin konstant)
Baseline-Wert AUC_G		97,07 g/dl	94,28 g/dl
Untergrenze		95,13 g/dl	92,39 g/dl
Obergrenze		99,01 g/dl	96,17 g/dl
AUC_G	**Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Baseline**	1,26 €	1,26 €
	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Untergrenze	1,28 €	1,23 €
	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Obergrenze	1,23 €	1,28 €
Sensitivität: ja/nein		**nein**	**nein**

Bei einer Verringerung der Hb-Wertveränderungen um 2% in der Erythropoetin-Gruppe (der Wert der Plazebo-Gruppe bleibt konstant) von 97,07 g/dl auf

95,13 g/dl erhöhen sich die Kosten der Erythropoetinbehandlung bezogen auf 1 € Behandlungskosten in der Plazebo-Gruppe leicht von 1,26 € auf 1,28 €. Bei einer Verringerung der Hb-Wertveränderungen um 2% in der Plazebo-Gruppe (der Wert der Erythropoetin-Gruppe bleibt konstant) von 94,28 g/dl auf 92,39 g/dl verringern sich die Kosten der Erythropoetinbehandlung bezogen auf 1 € Behandlungskosten in der Plazebo-Gruppe von 1,26 € auf 1,23 €.

Umgekehrt verhält es sich bei der Berechnung des Kosteneffektivitätskoeffizienten mit den AUC_G-Werten der Obergrenze. Insgesamt reagiert der Effektparameter AUC_G nicht sensitiv auf die Variation innerhalb der angenommenen Grenzen und kann somit als robust angesehen werden.

4.4.3.2 Sensitivitätsanalyse AUC_D

Die Fläche AUC_D repräsentiert alle Veränderungen der Wertintensität über einen bestimmten Beobachtungszeitraum und integriert die Fläche zwischen den einzelnen Messwerten bis zu einer definierten baseline oberhalb der Abszisse. Die Variation der Intervalle für die Ober- und Untergrenzen erfolgte, indem analog zur Berechnung der Fläche AUC_D in Kapitel 4.2.3 von den Intervallgrenzen aus dem Vorkapitel 4.4.3.1 die Fläche $AUC_{B2\text{-}P}$ aus Kapitel 4.2.3 subtrahiert wurde.

Hintergrund ist die Gewährung der Vergleichbarkeit. Hierzu müssen die Messwerte zur Berechnung der Fläche AUC_D den Werten zur Berechnung der Fläche AUC_G entsprechen. Dies ist nicht der Fall, wenn vom Effektparameter AUC_D ebenfalls ± 2% subtrahiert bzw. addiert werden. Dies würde zu einer Unterschätzung der Veränderung führen.

Tabelle 37: Sensitivitätsanalyse AUC_D

			Erythropoetin (Placebo konstant)		Plazebo (Erythropoetin konstant)	
Baseline-Wert AUC_D		AUC_{D-E}	9,23 g/dl	AUC_{D-P}	6,44 g/dl
Untergrenze			7,29 g/dl		4,55 g/dl
Obergrenze			11,17 g/dl		8,33 g/dl
AUC_D	**Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Baseline**		0,90 €		0,90 €
	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Untergrenze		**1,14 €**		0,64 €
	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung Obergrenze		0,75 €		**1,17 €**
Sensitivität ja/nein			**ja**		**ja**

In der Erythropoetin-Gruppe reagiert die Untergrenze, in der Plazebo-Gruppe die Obergrenze sensitiv auf das Gesamtergebnis. Denn bei einer Verringerung der Hb-Wertveränderungen von 9,23 g/dl auf 7,29 g/dl in der Erythropoetin-Gruppe (der Wert der Plazebo-Gruppe bleibt konstant) erhöhen sich die Kosten der Erythropoetinbehandlung bezogen auf 1 € Behandlungskosten in der Plazebo-Gruppe von 0,90 € auf 1,14 € (vgl. Tabelle 37). Damit verändert sich das Kosteneffektivitätsverhältnis und die Behandlung mit Erythropoetin ist nicht mehr kosteneffektiv. Die Veränderung der Obergrenze auf 11,17 g/dl führt hingegen zu einer weiteren Verbesserung des Kosteneffektivitätsverhältnisses auf 0,75 €.

Wird die Kosteneffektivität bei einer Vergrößerung der Fläche AUC_{D-P} von 6,44 g/dl auf 8,33 g/dl berechnet, verändert sich das Kosteneffektivitätsverhältnis ebenfalls und die Kosten der Behandlung mit Erythropoetin steigen bezogen auf 1 € Behandlungskosten in der Plazebo-Gruppe deutlich von 0,90 € auf 1,17 €. Damit ist die Behandlung mit Erythropoetin in Bezug auf die Obergrenze nicht mehr kosteneffektiv.

Die Schwellenwerte liegen in der Erythropoetin-Gruppe bei 8,33 g/dl (Untergrenze) und in der Plazebo-Gruppe bei 7,13 g/dl (Obergrenze).

5 Diskussion

Kosten-Effektivitäts-Analysen können bei der Entscheidung über die Wahl einer Therapie Hinweise geben, welchem Therapieansatz aus ökonomischer Sicht der Vorzug gegeben werden sollte. Darüber hinaus ermöglicht die Erfassung und Bewertung von Kostenparametern den am Behandlungsprozess Beteiligten die Betrachtung des Leistungserbringungsprozesses aus einer anderen, transparent gemachten Perspektive. Die Transparenz von Behandlungskosten sowie die Diskussion von Therapieverfahren auf Basis von in monetären Einheiten bewerteten medizinischen Effektparametern können zu einer Kostenreduktion im Rahmen der Behandlung führen. In der vorliegenden Arbeit konnten zwei Therapieoptionen verglichen werden. Patienten mit einer histologisch gesicherten Erstdiagnose eines Hodgkin Lymphoms im Stadium CS (PS) IIB mit einem oder beiden Risikofaktoren (1. großer Mediastinaltumor oder 2.Extranodalbefall) sowie den Stadien CS (PS) III, IV wurden in Arm A der HD15-Studie für fortgeschrittene Stadien dem Chemotherapieregime 8x $BEACOPP_{esk.}$ + EPO/Plazebo + 30GY (bei PET-positiver PR) unterzogen. Dabei erhielten die Patienten während der gesamten Therapiedauer entsprechend des Randomisationsergebnisses entweder die Zusatzmedikation Erythropoetin alfa oder Plazebo. Nachfolgend werden die für die Ergebnisse relevanten Kriterien bewertet und diskutiert.

5.1 Bewertung und Vergleich der errechneten Kosten

Die Kosten der Behandlung eines Patienten betrugen in der Erythropoetin-Gruppe im Durchschnitt 24.858,17 €, in der Plazebo-Gruppe im Durchschnitt 19.223,44 € (vgl. Tabelle 38). Die Spannweite lag in der Erythropoetin-Gruppe zwischen 63.890,26 € und 6.866,74 €. In der Plazebo-Gruppe betrug die Spannweite 57.037,99 € bis 3.859,17 €. Mit ein Grund für die Werte an der un-

teren Grenze waren eine deutlich verringerte Anzahl bis gar keine Aufenthalte im Krankenhaus.

Tabelle 38: Kosten pro Patient

	Anzahl	Summe	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Max.	Min.
Plazebo	216	4.152.262,91	19.223,44	17.147,91	8.609,47	57.037,99	3.859,17
Erythropoetin	213	5.294.789,50	24.858,17	23.636,29	8.717,03	63.890,26	6.866,74

Die ermittelten Ressourcenverbräuche und Kosten dieser Studie sind dadurch limitiert, dass das retrospektive Design dieser Arbeit zu Ungenauigkeiten bei der Ressourcenermittlung im Vergleich zu prospektiven Studien führt und dies mit einer Verminderung der Datenqualität verbunden ist. Nachfolgend wird daher auf die Limitationen im Bereich der Kostenerfassung und –ermittlung bei diagnostischen Maßnahmen, beim stationären Krankenhausaufenthalt und bei den Medikamenten näher eingegangen.

5.1.1 Kosten für diagnostische Maßnahmen

In der vorliegenden Arbeit wurden die Kosten für die ermittelten diagnostischen Maßnahmen unter Verwendung des Tarifwerkes DKG-NT errechnet. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Gebührenordnung nicht ohne weiteres die tatsächlichen Kosten repräsentiert. Klose et al. bewerten dieses Messkonzept allerdings als konsistentes Verfahren, da es sich dem Wesen nach um eine patientenbezogene Kostenmessung handelt und bewerten die Übertragbarkeit auf andere Kliniken positiv ([55]369). Da die Behandlung der Patienten im Rahmen der HD15-Studie nicht auf ein einzelnes Krankenhaus konzentriert war, stellen die hier ermittelten Kosten auf Basis des DKG-NT eine valide Datenbasis dar. Personal- und Sachkosten (Räume, Einrichtungen, Gerätenutzung und -abschreibung sowie Materialien, Verbandsmittel und Instrumente) sind in den Gebührensätzen nach DKG-NT enthalten. Darüber hinaus zeigen die Korrelationskoeffizienten für die diagnostischen Maßnahmen (vgl. Tabelle 34) nur einen

schwachen Zusammenhang mit den Gesamtkosten. Da im Rahmen dieser Studie nicht alle tatsächlich angefallenen Kosten für diagnostische Maßnahmen aufgrund des retrospektiven Designs erfasst werden konnten, ist davon auszugehen, dass diese Kosten zu niedrig angesetzt sind.

5.1.2 Kosten des stationären Aufenthaltes

5.1.2.1 Aufenthalt Normalstation

Die Kosten für die Aufenthalte auf der Normalstation wurden mittels ausgewählter Kostenstellen und -arten für Morbus Hodgkin spezifische G-DRG aus der InEK-Kalkulation ermittelt. In der InEK-Kalkulation sind Fälle zu sinnvollen und ökonomisch vergleichbaren Gruppen zusammengefasst. Die Daten können als valide eingeschätzt werden, da die Kostenzurechnung auf den Kostenträger „Behandlungsfall“ mittels Vollkostenansatz auf Istkostenbasis erfolgt [49]. Der „Behandlungsfall“ in den hier zur Berechnung herangezogenen G-DRG entspringt einer onkologischen Population. Daher ist davon auszugehen, dass diese Kostenzuordnungen für den Aufenthalt auf der Normalstation eher den tatsächlichen Kosten entsprechen, als ein Durchschnittswert beispielsweise über alle Patienten eines Krankenhauses.

Tabelle 39: Anzahl Tage auf der Normalstation

	0	1-5	6-10	11-20	21-30	>30
Plazebo (n=216)	56	21	20	28	31	60
Erythropoetin (n=213)	51	35	20	26	36	45

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,627 besteht bei der Erythropoetin-Gruppe ein mittlerer bis starker und mit 0,836 bei der Plazebo-Gruppe sogar ein starker Zusammenhang mit den Gesamtkosten. Mit 1.265.532 € in der Plazebo- und 1.042.746 € in der Erythropoetin-Gruppe, haben die Kosten für den Aufent-

halt auf einer Normalstation einen Anteil von 30,5 % (Placebo) und 19,7 % (Erythropoetin) an den Gesamtkosten. Hintergrund für die höheren Krankenhauskosten in der Plazebo-Gruppe ist der höhere Anteil an Patienten, die mehr als 30 Tage im Krankenhaus verbracht haben. Dieser beträgt bei der Plazebo-Gruppe 27,7% und bei der Erythropoetin-Gruppe 21,1% (vgl. Tabelle 39).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse hat sich das Ergebnis jedoch für den Parameter „Aufenthalt Normalstation“ als nicht sensitiv herausgestellt, so dass das hier berechnete Ergebnis als robust eingestuft werden kann.

5.1.2.2 Aufenthalt Intensivstation

Der im Rahmen dieser Arbeit verwendete Betrag für den Tagessatz auf der Intensivstation in Höhe von 2.367,63 € ist deutlich höher als die von Martin et al. [65] ermittelten durchschnittliche Kosten/Behandlungstag auf der Intensivstation in Höhe von 1.265 €. Heimann et al. [44] kommen mit 1.145 €/Behandlungstag auf der Intensivstation auf ein ähnliches Ergebnis. Martin et. al haben die Tageskosten jedoch auf Basis der Gesamtkosten aller Patienten einer anästhesiologischen Intensivstation ermittelt und weisen darauf hin, dass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Intensivstationen übertragen werden können [65]. Daher wird der Tagessatz in Höhe von 2.367,63 € auf Basis einer Istkostenkalkulation onkologischer G-DRG als verwendbar eingestuft.

Der Aufenthalt auf der Intensivstation betrug in der Plazebo-Gruppe insgesamt 39 Tage und in der Erythropoetin-Gruppe insgesamt 34 Tage, bei insgesamt 8.569 Krankenhausbehandlungstagen. Mit 0,168 für die Erythropoetin- und 0,274 für die Plazebo-Gruppe, deuten bereits die Korrelationskoeffizienten auf einen schwachen Zusammenhang mit den Gesamtkosten hin. Der Anteil dieser Kostenposition an den Gesamtkosten ist als gering zu bezeichnen (Plazebo: 2,2%; Erythropoetin: 1,5%).

5.1.3 Kosten für Arzneimittel

Für die Kalkulation der Arzneimittelpreise wurden die Preise aus der Roten Liste 2005 [77] verwendet. Diese spiegeln jedoch nicht den Einkaufspreis wider, den ein Krankenhaus für die Arzneimittel zahlt. Zahlreiche Krankenhäuser organisieren ihren Einkauf, inklusive Arzneimittel, über Einkaufsgemeinschaften. Diese verhandeln die Preise direkt mit den Herstellern pharmazeutischer Produkte. Über ein komplexes Rabatt- und Bonisystem erfolgen Rückvergütungen an die einzelnen Krankenhäuser. In den meisten Verträgen ist darüber hinaus Stillschweigen zu den gewährten Preisen, Rabatten und Boni vereinbart. Daher können zur Berechnung von Arzneimittelpreisen keine konkreten Klinikeinkaufspreise verwendet werden.
Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden für Arzneimittel mit einer signifikanten Korrelation die Untergrenzen jedoch so gewählt, dass eine realistische Einschätzung zu den Auswirkungen auf das Kosteneffektivitätsergebnis abgegeben werden kann.

Da sich bei der Sensitivitätsanalyse die Reduzierung von Kosten für die Gabe von Erythropoetin nur auf die Gesamtkosten der Erythropoetin-Gruppe auswirkt, ist hier auch die größte Schwankung auf das Kosteneffektivitätsergebnis zu verzeichnen. Lagen die Kosten für die Erythropoetin-Behandlung im Vergleich zur 1 € Plazebo-Behandlung im baseline-Szenario noch bei 1,26 €, reduzierte sich diese bei einer Kostenreduktion für Erythropoetin im Rahmen der Sensitivitätsanalyse (vgl. 4.4.2) um 50% auf nur noch 1,08 € bei der Effektivitätsbetrachtung über AUC_G. Dennoch ist dieser Parameter robust und nicht sensitiv gegenüber der Aussage zur Kosteneffektivität, auch wenn die Arzneimittelkosten des Erythropoetin 28,0% der Gesamtkosten ausmachen.

Auch die Gabe von G-CSF erwies sich im Rahmen der Sensitivitätsanalyse als nicht sensitiv. Weil der Anteil an den Gesamtbehandlungskosten in der Plazebo-Gruppe bei 25,7% und bei der Erythropoetin-Gruppe bei 19,2% lag, verschob sich das Kosteneffektivitätsverhältnis weiter zugunsten des Verzichtes

auf Erythropoetin unter Betrachtung der AUC_G. Lagen unter Betrachtung der AUC_D die Kosten für die Erythropoetin-Behandlung im Vergleich zur 1 € Plazebo-Behandlung im baseline-Szenario noch bei 0,90 €, stiegen diese, bei einer Kostenreduktion für G-CSF um 60%, auf 0,94 €.

Die Sensitivitätsanalysen für die Arzneimittel Erythropoetin und G-CSF haben gezeigt, dass sich die Kosteneffektivitätsergebnisse für beide Szenarien, AUC_G und AUC_D, als robust herausstellten.

Insgesamt ist festzustellen, dass die Kosten für Arzneimittel unterschätzt sind. So konnten die Kosten für die teilweise zugeführte Begleitmedikation nicht berücksichtigt werden, da die verabreichten Mengen nicht erfasst wurden. Da sich aber die Populationen im Wesentlichen durch die Gabe von Erythropoetin unterscheiden und sich der Einfluss der hohen Medikamentenkosten durch Sensitivitätsanalysen als nicht sensitiv herausstellte, kann vermutet werden, dass dies auch für weitere Medikamente Gültigkeit besitzt und keine Auswirkungen auf das Ergebnis zu erwarten wären.

5.1.4 Kosten für Erythrozytenkonzentrate

Die Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate stellte einen sekundären Endpunkt der HD15-Studie dar [30]. Da die Gabe von Erythropoetin als eine Alternative zur Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten angesehen werden kann [32], stellt sich auch in der vorliegenden Studie die Frage nach den ökonomischen Auswirkungen einer Einsparung von Erythrozytenkonzentraten in der Erythropoetin-Gruppe. [14]

Im Median haben Patienten der Erythropoetin-Gruppe 2 EK weniger verabreicht bekommen, als Patienten der Plazebo-Gruppe (vgl. Tabelle 40). Über die gesamte Studiendauer benötigten Patienten der Erythropoetin-Gruppe mit 836 EK insgesamt 302 EK weniger, als Patienten der Plazebo-Gruppe mit 1.138 EK.

Tabelle 40: Anzahl Erythrozytenkonzentrate

	Placebo (n = 216)		Epoetin Alfa (n = 213)	
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
Gabe von EK				
Ja	163	75,5%	132	62,0%
Nein	53	24,5%	81	38,0%
Anzahl EK				
Summe	1.138		836	
Median	4		2	
Spannweite	0-32		0-35	
1-2	39	18,1%	40	18,8%
3-5	27	12,5%	36	16,9%
6-10	64	29,6%	37	17,4%
11-15	24	11,1%	10	4,7%
>15	6	2,8%	9	4,2%

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,248 besteht in der Erythropoetin-Gruppe nur ein schwacher, in der Plazebo-Gruppe mit 0,491 allerdings ein mittlerer Zusammenhang zwischen den Transfusions- und den Gesamtkosten. Mit 138.722,20 € in der Plazebo- und 101.908,40 € in der Erythropoetin-Gruppe, haben die Transfusionskosten nur einen Anteil an den Gesamtkosten von 3,4 % in der Plazebo- und 1,9 % in der Erythropoetin-Gruppe (vgl Tabelle 41).

Tabelle 41: Anteil Kosten für Erythrozytenkonzentrate an den Gesamtkosten

	Mittelwert	Spannweite	Median	Standard-abweichung
Plazebo	3,4%	0 – 20,6%	2,8%	3,4%
Erythropoetin	1,9%	0 – 15,7%	1,0%	2,6%

Da 38% der Patienten in der Erythropoetin-Gruppe und 24,5% in der Patienten der Plazebo-Gruppe gar keine Erythrozytenkonzentrate benötigten und auch der Anteil an den Gesamtkosten jeweils relativ gering ist, kann insgesamt in dieser Studie ein Einfluss der Transfusionshäufigkeit auf die Kosteneffektivität nicht festgestellt werden. Dies wird durch die Sensitivitätsanalyse (vgl. Tabelle 35) bestätigt.

5.1.5 Nicht berücksichtigte Kosten

Zu den in gesundheitsökonomischen Evaluationen erfassbaren Kosten zählen direkte, indirekte und intangible Kosten [40]. Dass Kosten in gesundheitsökonomischen Evaluationen, insbesondere bei Studien mit retrospektivem Design, mitunter schwierig zu ermitteln sind [64], kann auf diese Studie übertragen werden. Daher konnten indirekte Kosten (bspw. krankheitsbedingt geringere Arbeitsproduktivität, mehr Krankheitstage) sowie intangible Kosten (bspw. physische Beschränkungen, Schmerz) nicht erfasst werden. Diese kommen üblicherweise bei Betrachtungen aus gesamtwirtschaftlicher Perspektive zum Tragen. Ebenso nicht berücksichtigt sind die direkten Kosten des ambulanten Sektors, soweit sie sich nicht unter den im Rahmen der Diagnostik erfolgten Maßnahmen und somit erfassten Kosten befinden. Eine exakte Abgrenzung war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Nicht erfasst sind auch die Kosten für das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, da im Rahmen der HD15-Studie keine weiteren Informationen über die daraus resultierenden Behandlungsmaßnahmen erhoben wurden.

5.2 Bewertung des Effektparameters

Als Effektparameter für den medizinischen Outcome wurde die Summe der Veränderungen der Hämoglobinkonzentration im Verlauf der Chemotherapie herangezogen. Zur Quantifizierung wurde das mathematische Verfahren „Area

under the curve“ (AUC) gewählt. Mittels der Trapezformel wurde die Fläche unterhalb der Kurve bis zu einer gewählten baseline berechnet. Abhängig von den interessierenden Informationen, erscheint der Effektparameter in zwei unterschiedlichen Ausprägungen. Für die Bewertung eines Gesamteffektes im Vergleich mit einer Kontrollgruppe eignet sich zum einen die Berechnung der AUC_G (AUC with respect to ground). Hierbei entspricht die baseline der Abszisse und man erhält die maximal mögliche Fläche über einen definierten Beobachtungszeitraum. Wird hingegen der Focus auf die Veränderungen eines Parameters über einen definierten Zeitraum gelegt und steht die Sensibilität der Veränderungen im Vordergrund, wird die baseline zu einem definierten Wert entlang der Ordinate nach oben verschoben. Wenn dies der erste Messwert in der Reihe ist, wird die so, ebenfalls mit der Trapezformel berechnete Fläche, AUC_I (AUC with respect to increase) genannt. [73]

5.2.1 Bewertung AUC_G

In Kapitel 4.2.1 erfolgte die Berechnung der AUC_G für beide Subgruppen. Die Fläche und damit die kumulierte Veränderung des Hb-Wertes betrug in der Erythropoetin-Gruppe 97,07 g/dl und in der Plazebo-Gruppe 94,28 g/dl. Die Werte spiegeln den Gesamteffekt der Hb-Wert-Veränderungen im Beobachtungszeitraum wider. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass bei der Flächenberechnung durch das Integrieren bis zur Abszisse, kleinere Wertedifferenzen zwischen der Erythropoetin- und der Plazebo-Gruppe nur sehr geringe Auswirkungen auf die Flächendifferenz haben.

Durch die erfolgte Sensitivitätsanalyse hat sich herausgestellt, dass die Kosten-Effektivitäts-Betrachtung über die AUC_G zu einem robusten Ergebnis führt. Die getesteten Variationen der relevanten Kosten- und Effektparameter haben keine Veränderung gegenüber dem baseline-Szenario gezeigt.

5.2.2 Bewertung AUC_I

In Kapitel 4.2.2 wurde analog zu Fekedulegn et al. [34] AUC_I als Maß für die Sensibilität der Veränderungen im Zeitablauf berechnet. Dabei ergaben sich im Ergebnis für beide Subgruppen negative Werte und der Wert für die Plazebo Gruppe war, ebenso wie bei der Berechnung der AUC_G, mit -15,61 g/dl, kleiner als bei der Erythropoetin-Gruppe mit -11,92 g/dl. Durch die Verwendung der AUC_I (mit dem jeweils ersten Messwert als baseline) im Nenner des Kosteneffektivitätskoeffizienten heben sich, vereinfacht gesagt, im dort verwendeten Quotienten die negativen Vorzeichen im Ergebnis auf.

Daher ist auf den ersten Blick an dem Ergebnis aus Kapitel 4.2.2 nicht abzulesen, dass es sich um eine Fehlinterpretation handelt. Überprüfen lässt sich dies, indem von der (in der Realität wohl nur in Ausnahmefällen vorkommenden) Annahme **gleicher Kosten** für beide Therapien ausgegangen wird. Dann ergibt sich folgender Kosteneffektivitätskoeffizient:

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{\frac{24.858,17}{-11,92}}{\frac{24.858,17}{-15,61}}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = \frac{-2.085,42}{-1.592,45}$$

$$\frac{Kosten\ Erythropoetinbehandlung}{1\ €\ Plazebobehandlung} = 1,31$$

Bei gleichen Kosten wäre die Behandlungsalternative mit Erythropoetin aufgrund der weiniger stark abfallenden Hb-Werte überlegen und damit kosteneffektiver. Die Berechnung mit den negativen AUC_I-Werten suggeriert allerdings, dass die Kosten, **um das gleiche Behandlungsergebnis mit Erythropoetin zu erreichen, welches mit 1 € in der Placebo-Gruppe erreicht wurde, 1,31 € betragen.** Aufgrund der Berechnungen wäre die Behandlung ohne Erythropoetin fälschlicherweise als kosteneffektiver anzusehen.

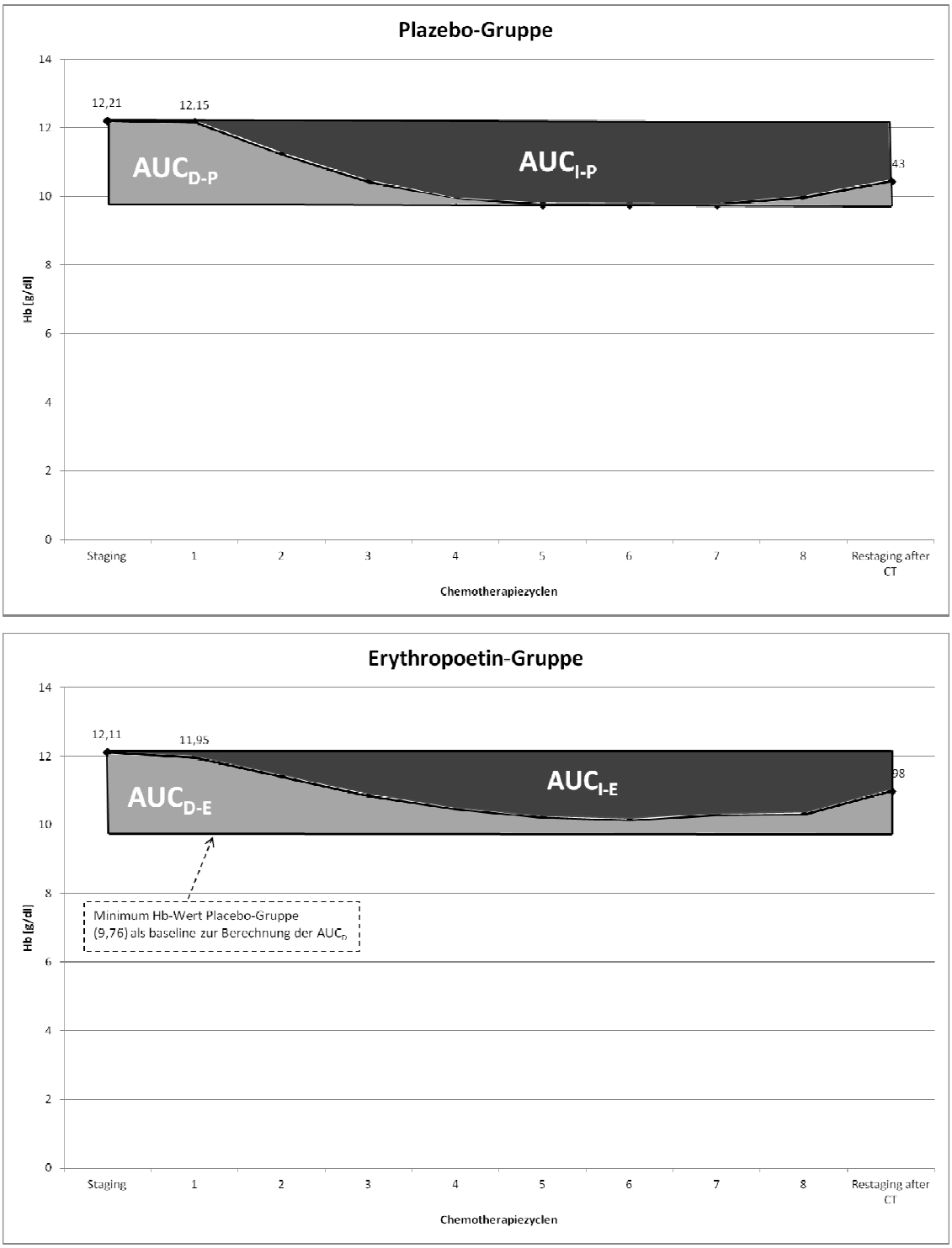
Daher führt die Verwendung der AUC_I-Werte im Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit nicht zu einem verwertbaren Ergebnis und wird daher als Parameter verworfen.

5.2.3 Bewertung AUC_D

Wie in Kapitel 5.2.2 gezeigt werden konnte, führt die Verwendung der AUC_I nicht zu einem sinnvollen Ergebnis für die Berechnung des Kosteneffektivitätskoeffizienten. Ursächlich hierfür ist die Konstruktion des Koeffizienten, der Kosten zu Effekten in Beziehung setzt. Eine Maßnahme wird dann als kosteneffektiv bezeichnet, wenn das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis pro Ergebniseinheit bei einer Behandlungsalternative geringer ist. Dies bedeutet, dass bei gleichen Kosten die Alternative überlegen ist, die den größeren Effektparameter aufweist.

In Abbildung 18 ist der Zusammenhang der einzelnen Flächen AUC_D und AUC_I grafisch dargestellt. Bedingt durch die Tatsache, dass sowohl bei der Erythropoetin- als auch der Plazebo-Population alle dem ersten Messwert folgenden Messwerte unterhalb des ersten Messwertes liegen, ergibt sich für die Berechnung der AUC_I ein negativer Wert. Dass die Summe des Hb-Wertverlustes in der Plazebo-Gruppe größer ist als in der Erythropoetin-Gruppe, äußert sich in einer absolut größeren Fläche der Plazebo-Gruppe $AUC_{I\text{-}P}$. Dies führt zu den im Vorkapitel durchgeführten falschen Berechnungen und Schlussfolgerungen.

Abbildung 18: Zusammenhang zwischen AUC_D und AUC_I



Damit die Ergebnisse der HD15-Studie in eine korrekte Kosten-Effektivitäts-Beziehung gesetzt werden können, muss dem Umstand fallender Hb-Werte

Rechnung getragen werden. Dies ist bereits bei der Berechnung der AUC_G der Fall, da die baseline (=Abszisse) als Referenzwert unterhalb der gemessenen Hb-Werte liegt. Hierbei sei nochmals erwähnt, dass sich AUC_G auf die Gesamtintensität bezieht.

Kann die Fläche AUC_I als die Summe des Hb-Wert-Verlustes (mit baseline 1. Messwert) über die gesamte Chemotherapie bis zum Restaging interpretiert werden, würde die Fläche AUC_D als Maß für die Vermeidung eines Hb-Wert-Verlustes gedeutet werden können. Vergleicht man die Flächen AUC_{D-E} und AUC_{D-P} in Abbildung 18 wird deutlich, dass $AUC_{D-E} > AUC_{D-P}$ ist. Dies bedeutet, dass es in der Erythropoetin-Population besser gelungen ist, dem Hb-Wert-Verlust zu begegnen, als in der Plazebo-Gruppe.

Im Grunde handelt es sich bei der AUC_D um eine verkleinerte AUC_G. Damit wird der Fokus auf die reinen Wertveränderungen im Beobachtungszeitraum gelegt. Die Fläche AUC_D betrug in der Erythropoetin-Gruppe 9,23 g/dl und in der Plazebo-Gruppe 6,44 g/dl. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen ergab sich jedoch, dass AUC_D in den gewählten Intervallen sensitiv reagiert und sich das Ergebnis des baseline-Szenarios ändert.

Damit ist die Berechnung der Kosteneffektivität auf Basis der AUC_D nicht robust. Abweichungen von 0,9% (Untergrenze) in der Erythropoetin- und 0,7% (Obergrenze) in der Plazebo-Gruppe reichten im Rahmen der Schwellenwertanalyse bereits aus, damit sich die Gabe von Erythropoetin als nicht mehr kosteneffektiv erwies.

5.3 Bewertung der Kosteneffektivitätsergebnisse

Zur Beantwortung der Frage, ob der Einsatz von Erythropoetin zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie in der Primärtherapie des fortgeschritte-

nen Morbus Hodgkin aus Sicht der Leistungserbringer kosteneffektiv ist, wurde ein Kosten-Effektivitäts-Koeffizient gebildet, der die Behandlungskosten in Beziehung zu dem medizinischen Effekt einer Hb-Wertveränderung setzt. So gibt der Koeffizient Aufschluss darüber, was die Behandlung mit Erythropoetin im Vergleich zu einem ausgegebenen Euro im Rahmen der Standardtherapie kostet (vgl. Tabelle 42).

Tabelle 42: Übersicht der Kosteneffektivitätsergebnisse

	Plazebo-Gruppe g/dl	Erythropoetin-Gruppe g/dl	Kosten Epo-Behandlung / 1€ Plazebo-Behandlung	Erythropoetin kosteneffektiv ja/nein
AUC_G	94,28	97,07	1,26	**nein**
AUC_D	6,44	9,23	0,90	**ja**
AUC_I	-15,61	-11,92	nicht relevant	-

Der Effektparameter „Hb-Wert-Veränderung“ wurde mittels des mathematischen Verfahrens „Area under the Curve“ berechnet. Hierbei bietet sich die Möglichkeit einer differenzierten Betrachtung an. Soll der Gesamteffekt der Hb-Wert-Veränderung in die Betrachtung einfließen, eignet sich die Berechnung der „AUC with respect to ground“, AUC_G. Interessiert die Entwicklung der Werteintensität über den Beobachtungszeitraum, kann die Berechnung der „AUC with respect to decrease“, AUC_D, durchgeführt werden.

AUC_D ist eine im Rahmen dieser Studie vorgenommene Weiterentwicklung der von Pruessner et al [73] und Fekedulegn et al. [34] beschriebenen „AUC with respect to increase“, AUC_I. Wie in Kapitel 5.2.2 gezeigt werden konnte, liefert der AUC_I-Ansatz für fallende Hb-Werte keine geeigneten Parameter zur Berechnung eines Kosten-Effektivitäts-Koeffizienten. Um dennoch den Fokus der Analyse auf die Entwicklung der Werteintesität im Verlauf der Chemotherapie richten zu können, wurde AUC_I „invertiert“, indem die baseline vom ersten

Messwert der Reihe auf den niedrigsten gemessenen Durchschnittswert der Gesamtpopulation in Richtung Abszisse verschoben wurde. Das Integral wurde nun nicht oberhalb, sondern unterhalb der Kurve berechnet (vgl. Abbildung 18). Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen für den Effektparameter AUC_D hat sich allerdings gezeigt, dass AUC_D sensitiv in Bezug auf die Kosteneffektivität reagiert.

Aus ökonomischer Perspektive kann daher der Einsatz von Erythropoetin zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin aus Sicht der Leistungserbringer in Bezug auf den Gesamteffekt (AUC_G) nicht als kosteneffektiv bewertet werden. Die Investition von 1,00 € in die Behandlung mittels Standardtherapie ohne Erythropoetin würde mit der Gabe von Erythropoetin 1,26 € kosten.

Sollte aus medizinischen Gesichtspunkten der Fokus in Form des Effektparameters auf die Werteintensität (AUC_D) gelegt werden, lässt sich zwar eine kosteneffektive Behandlung mit Erythropoetin ableiten. Aufgrund der Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse ist dieses Ergebnis jedoch sensitiv für schon kleine Veränderungen auf der Effektseite.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen einer Kosten-Effektivitäts-Analyse sollte die Frage beantwortet werden, ob der Einsatz von Erythropoetin zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin aus Sicht der Leistungserbringer kosteneffektiv ist. Als Datengrundlage diente der Arm A der HD15-Studie für fortgeschrittene Stadien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe. Der Arm wurde in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt die Zusatzmedikation Erythropoetin, die andere Gruppe erhielt ein Plazebo (doppelblind).

Auf Basis der vorhandenen Daten wurden die Kosten der Behandlung ermittelt. Die durchschnittlichen Behandlungskosten pro Patient betrugen in der Erythropoetin-Gruppe 24.858,17 € und in der Plazebo-Gruppe 19.223,44 €. Als Effektparameter wurde die Veränderung des Hämoglobinwertes verwendet.

Mit Hilfe des mathematischen Verfahrens „Area under the Curve“ wurden zwei Effektparameter berechnet. Um eine Aussage zu dem Gesamteffekt der Hb-Wert-Veränderung zu bekommen, wurde die Fläche unter den Kurven bis zur Abszisse mittels der Trapezformel integriert. Diese als AUC_G bezeichnete Fläche ergab in der Erythropoetin-Gruppe 97,07 g/dl und in der Plazebo-Gruppe 94,28 g/dl als kumulierte Veränderung des Hb-Wertes über den Beobachtungszeitraum. Die Gabe der Zusatzmedikation Erythropoetin erwies sich als nicht kosteneffektiv, da das gleiche Ergebnis, das mit 1,00 € Standardtherapie ohne Erythropoetingabe erreicht wird, unter der Verabreichung von Erythropoetin als Zusatzmedikation 1,26 € kosten würde. Durchgeführte Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit des Ergebnisses gegenüber der Veränderung einzelner relevanter Variablen.

Eine zweite Berechnung diente dazu, den Fokus auf die Veränderung der Werteintensität zu legen. Hierzu wurde das etablierte Verfahren zur Berechnung der „AUC with respect to increase“, AUC_I, dem Erfordernis der Berücksichtigung fallender Hb-Werte weiterentwickelt. „AUC with respect to decrease“, AUC_D, beschreibt das „Invertieren“ der Flächenberechnung, indem die baseline vom ersten Messwert der Reihe auf den niedrigsten gemessenen Durchschnittswert der Gesamtpopulation in Richtung Abszisse verschoben wurde. Das Integral wurde nun nicht oberhalb, sondern unterhalb der Kurve berechnet. In der Erythropoetin-Gruppe ergab sich nun 9,23 g/dl und in der Plazebo-Gruppe 6,44 g/dl als kumulierte Veränderung des Hb-Wertes über den Beobachtungszeitraum. Die Größe der Flächen in dieser Betrachtung unterscheidet sich deutlich von den AUC_G-Werten, da bei der Berechnung der AUC_D der Fokus auf die Intensität der Werteveränderungen gelegt wurde. Konkret wurde die Fläche vom nied-

rigsten durchschnittlichen Hb-Wert der Gesamtpopulation bis zur Abszisse über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht berücksichtigt.

Die Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Koeffizienten mit dem Effektparameter AUC_D ergab, dass das gleiche Ergebnis, das mit 1,00 € Standardtherapie ohne Erythropoetingabe erreicht wird, unter der Verabreichung von Erythropoetin als Zusatzmedikation nur 0,90 € kosten würde. Damit kann die Gabe der Zusatzmedikation Erythropoetin als kosteneffektiv bewertet werden. Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen stellte sich aber heraus, dass der Effektparameter sensitiv auf bereits kleine Veränderungen reagiert und sich dann das Ergebnis zugunsten der Standardtherapie ändert.

Im Endergebnis kann festgestellt werden, dass der Einsatz von Erythropoetin zur Behandlung der chemotherapieinduzierten Anämie in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin aus Sicht der Leistungserbringer als nicht kosteneffektiv eingestuft werden muss. Nur in ganz engen Grenzen lässt sich eine Kosteneffektivität ableiten, die aber aufgrund leichter Veränderungen des Effektparameters wieder verworfen werden muss.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns waren mit der Kostenerhebung Limitationen verbunden. So konnten nur die direkten Kosten für diagnostische Maßnahmen ermittelt werden, für die auch eine Dokumentation in den Studiendaten vorlag. Auch die Kosten des ambulanten Sektors konnten mangels Informationen nicht in die Studie einfließen. Trotz der oben genannten Einschränkungen stellen die berechneten Kosten-Effektivitäts-Ergebnisse eine annehmbare Abschätzung in der Behandlung von Patienten mit Morbus Hodgkin im fortgeschrittenen Stadium dar. Bislang ist ein Vergleich mit anderen Studiendaten aus Deutschland nicht möglich, da entsprechende Kostenanalysen dieses Patientenkollektives nicht veröffentlicht wurden. Da sich aber die Populationen im Wesentlichen nur durch die Gabe der Zusatzmedikation Erythropoetin unterscheiden, würden sich zusätzliche, bisher nicht berücksichtigte Kosten in den

Subgruppen voraussichtlich proportional erhöhen. Damit wäre die Auswirkung auf den Kosten-Effektivitäts-Koeffizienten als gering zu vermuten.

Weiterer Forschungsbedarf könnte im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns die Datenlage hinsichtlich der Kosten deutlich verbessern. Pruessner et al. [73] weisen letztlich darauf hin, das hinter einer zurückhaltenden Verbreitung der AUC-Methodik die intransparente und uneinheitliche Verwendung verschiedener mathematischer Formeln zu vermuten ist. Die vorliegende Arbeit zeigt ein weiteres konkretes Anwendungsfeld für AUC-Berechnungen und erweitert dieses um eine neue Perspektive, namentlich die Bewertung fallender Effektparameter. Wünschenswert sind daher weitere Forschungen auf diesem Gebiet, die zu einer Etablierung dieser Methode beitragen könnten.

Abschließend sei ein Ausblick auf die derzeitigen Geschehnisse im Gesundheitswesen erlaubt. Die in dieser Studie aufgrund der unzureichenden Datenlage erweiterte Krankenhausperspektive (Berücksichtigung teilweise ambulant erfolgter Diagnostik) findet aktuell ihr Korrelat in § 116b SGV V unter dem Begriff der „ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung“. Demnach sind nach § 108 zugelassene Krankenhäuser berechtigt, Leistungen der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung zu erbringen, soweit sie die hierfür jeweils maßgeblichen Anforderungen und Voraussetzungen erfüllen und dies gegenüber dem Landesausschuss der Ärzte und Krankenkassen unter Beifügung entsprechender Belege anzeigen. Nach § 116b Abs. 1 SGV V umfasst die ambulante spezialfachärztliche Versorgung die Diagnostik und Behandlung komplexer, schwer therapierbarer Krankheiten, wozu insbesondere explizit onkologische Erkrankungen gezählt werden. Hierdurch kann zukünftig die Möglichkeit eröffnet werden, den gesamten Behandlungsprozess durch ein Krankenhaus auch im Rahmen der selektiven Kontrahierung kostengünstiger durchführen zu lassen.

7 Literaturverzeichnis

[1] Abels RI: Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anaemia of cancer. Acta Haematol 1992; 87 (Suppl 1): 4–11.

[2] Aidelsburger, P., Wasem, J.: Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V., 2008, Online im Internet unter http://www.krebsgesellschaft.de/download/gutachten_2.pdf) (26.09.2012)

[3] Baeken, C., Vanderhasselt, M.A., De Raedt, R.: Baseline 'state anxiety' influences HPA-axis sensitivity to one sham-controlled HF-rTMS session applied to the right dorsolateral prefrontal cortex. Psychoneuroendocrinology, 2011, Volume 36, Issue 1, 60—67

[4] Barosi G, Marchetti M, Liberato NL: Cost-effectiveness of recombinant human erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anaemia. Br J Cancer 1998; 78: 781–787.

[5] Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennett C, Engert A: Recombinant Human Erythropoietin and Overall Survival in Cancer Patients: Results of a Comprehensive Meta-analysis, Journal of the National Cancer Institute, Volume 97, Number 7, 6 April 2005, 489-498

[6] Bohlius, J., Wilson, J., Seidenfeld, J., et al.: Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 708–14

[7] Boldt, J.: Können wir uns die Fortschritte der Intensivmedizin noch leisten? Ein Plädoyer für eine offenen Debatte. 2004, DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift 129, 36–40

[8] Bushmakin, A.G., Cappelleri, J.C., Zlateva, G., Sadosky, A.: Applying area-under-the-curve analysis to enhance interpretation of response profiles: an application to sleep quality scores in patients with fibromyalgia. Qual Life Res 20, 2011, 491–498.

[9] Canadian Coordinating Office for health technology Assessment (CCOHTA): Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: Canada, 2nd Edition, Ottawa, 1997

[10] Cappelleri, J.C., Bushmakin, A.G., Zlateva, G., Sadosky, A.: Pain Responder Analysis: Use of Area Under the Curve to Enhance Interpretation of Clinical Trial Results. Pain Practice 9,, 2009, 348–353.

[11] Cazzola, M.; Mercuriali, F.; Brugnara, C. (1997): Use of recombinant human erythropoietin outside the settings of uremia. Blood. 1997 Jun 15;89(12): 4248-67

[12] Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al.: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, doubleblind, Plazebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27(11):2346–50.

[13] Coyle D., Lee K.M., Fergusson D.A., Laupacis A.: Cost effectiveness of epoetin-alpha to augment preoperative autologous blood donation in elective cardiac surgery. *Pharmacoeconomics* 2000;18: 161-71.

[14] Cremieux P.-Y., Barrett B., Anderson K., Slavin M.B.: Cost of Outpatient Blood Transfusion in Cancer Patients. 2000, J Clin Oncol Vol 18, No 14:2755-2761

[15] Cremieux P.-Y., Finkelstein S.N., Berndt E.R., Crawford J., Slavin M.B.: Cost effectiveness, quality-adjusted life-years and supportive care. Pharmacoeconomics 1999; 16: 459–472.

[16] Cremieux, P.-Y., Vekeman, F., Lefebvre, P.: Dose conversion and cost effectiveness of erythropoietic therapies in chemotherapy-related anemia: a Canadian application. J Oncol Pharm Pract 12, 2006, 165–178

[17] Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S: Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. Br J Haematol 2001; 113: 172–179.

[18] de Campos, E.; Radford, J.; Steward, W.; Milroy, R.; Dougal, M.; Swindell, R.; Testa, N.; Thatcher, N.: Clinical and in vitro effects of recombinant human erythropoietin in patients receiving intensive chemotherapy for small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1995 Jul;13(7): 1623-31

[19] Del Mastro, L.; Venturini, M.; Lionetto, R.; Garrone, O.; Melioli, G.; Pasquetti, W.; Sertoli, M.R.; Bertelli, G.; Canavese, G.; Costantini, M.; Rosso, R. (1997): Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol. 1997 Jul;15(7): 2715-21

[20] Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D: Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 3412–3425.

[21] Deutsche Hodgkin Lymphom Studiengruppe: HD15 für fortgeschrittene Stadien: Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Morbus Hodgkin. Hodgkin Studienzentrale, Klinik I für Innere Medizin der Universität zu Köln, Studienleiter Prof. Dr. V. Diehl, Nov. 2002,

[22] DKG-NT Band I: Tarif der Deutschen Krankenhausgesellschaft für die Abrechnung erbrachter Leistungen und für die Kostenerstattung vom Arzt an das Krankenhaus. Stand 1. Januar 2005, 30., aktualisierte Auflage

[23] DRK-Blutspendedienst West: Kosten und Erlöse je Vollblutspende 2008. http://www.blutspendedienst-west.de/ueber_uns/blutspendedaten/kosten_und_erloese_je_vollblutspende.php (zuletzt abgerufen am 22.08.2013)

[24] Drummond M.F., Mason A.R.: European perspective on the costs and cost-effectiveness of cancer therapies. J Clin Oncol 2007;25(2),191-195

[25] Drummond, M.F.; O'Brien, B.J.; Stoddard, G.L.; Torrance, G.W.: Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. New York & Oxford: Oxford University Press, 1997

[26] Duh, m.s., Lefebvre, P., Fastenau, J., Tak Piech, C., Waltzman, R.J.: Assessing the Clinical Benefits of Erythropoietic Agents Using Area Under the Hemoglobin Change Curve. The Oncologist, 2005, 10:438-448.

[27] Dührsen, U.: Gibt es Indikationen für Erythropoetin in der Onkologie? *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 3470–3475 [Heft 51–52]

[28] Duller, C.: Einführung in die Statistik mit EXCEL und SPSS, Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, 2013

[29] Eckardt, K.-U., Kim, J., Kronenberg, F., Aljama, P., Anker, S.D., Canaud, B., Molemans, B., Stenvinkel, P., Schernthaner, G., Ireland, E., Fouqueray, B., Macdougall, I.C.: Hemoglobin Variability Does Not Predict Mortality in European Hemodialysis Patients. 2010, JASN 21, 1765–1775.

[30] Engert, A., Diehl, V., Franklin, J., Lohri, A., Dörken, B., Ludwig, W.-D., Koch, P., Hänel, M., Pfreundschuh, M., Wilhelm, M., Trümper, L., Aulitzky, W.-E., Bentz, M., Rummel, M., Sezer, O., Müller-Hermelink, H.-K., Hasenclever, D., Löffler, M.: Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. 2009, JCO 27, 4548–4554

[31] Engert A, Josting A, Haverkamp H, Villalobos M, Lohri A, Sökler M, Zijlstra J, Sturm I, Topp MS, Rank A, Zenz T, Vogelhuber M, Nogova L, Borchmann P, Fuchs M, Flechtner HH, Diehl V.: Epoetin alfa in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of the randomized Plazebo-controlled GHSG HD15EPO trial, J Clin Oncol. 2010 May 1; 28 (13): 2239-45.

[32] Engert, A.: Recombinant Human Erythropoietin as an Alternative to Blood Transfusion in Cancer-Related Anaemia. *Dis Manage Health Outcomes*. Nov, 8 (5),: 259-272, 2000

[33] Engert, A.: Recombinant human erythropoietin in oncology: current status and further developments, *Ann Oncol.* 2005; 16: 1584-1595

[34] Fekedulegn, D.B., Andrew, M.E., Burchfiel, C.M., Violanti, J.M., Hartley, T.A., Charles, L.E., Miller, D.B.: Area Under the Curve and Other Summary Indicators of Repeated Waking Cortisol Measurements. Psychosom Med 69, 2007, 651–659

[35] Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH: Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875–2882.

[36] Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S: Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1218–1234.

[37] Glocker, S., Roeder, N.: Onkologie im G-DRG-System 2004, Onkologe, 2003, 9, 1375-1380

[38] Glossmann, D.J.-P., Walshe, R., Bernschein, A., Wolf, J.: Ökonomische Aspekte des Bronchialkarzinoms. 2010, Onkologe 16, 1003–1008

[39] Gombotz, P.D.H., Hofmann, A.: Patient Blood Management. Anaesthesist 62, 2013, 519–527

[40] Greiner, W.: Die Berechnung von Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen, 159-174. In: Schöffski, O.; v.d. Schulenburg, J.-M.: Gesundheitsökonomische Evaluationen, 2001, Berlin

[41] Hannoveraner Konsens Gruppe: Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation. Klin Pharmakol 1999; 7:53-56 – Revidierte Fassung des Hannoveraner Konsens, *Gesundh ökon Qual manag, 2007, 12, 285-290*

[42] Hartmann M.; Kath R.: Qualität gesundheitsökonomischer Studien in Onkologie und Hämatologie. *Gesundh ökon Qual manag* 2005; 10: 310–313

[43] Hasenclever, D.; Diehl V.: A prognostic score for advanced Hodgkin´s disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin´s Disease. N Engl J Med. 1998 Nov, 339 (21): 1506-1514

[44] Heimann, S.M., Cornely, O.A., Vehreschild, M.J.G.. T., Glossmann, J., Kochanek, M., Kreuzer, K.-A., Hallek, M., Vehreschild, J.J.: Treatment cost development of patients undergoing remission induction chemotherapy: a pharmacoeconomic analysis before and after introduction of posaconazole prophylaxis. 2013, Mycoses. doi: 10.1111/myc.12105

[45] Hönemann, P.D.C., Bierbaum, M., Heidler, J., Doll, D., Schöffski, O.: Kosten der Verabreichung von Blutkonserven im Krankenhaus. Chirurg 84, 2013, 426–432

[46] Hunink, M.G., Glasziou, P.P., Siegel, J.E., Weeks, J.C., Pliskin, J.S., Elstein, A.S., Weinstein, M.C.: Decision making in health and medicine: Integrating evidence and values. 2001, Cambridge: Cambridge University Press.

[47] Icks A. et al.: Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation in der Versorgungsforschung. Gesundheitswesen 2010; 72: 917-933

[48] Ihbe-Heffinger A, Kuhn W, Sattler D, Thödtmann J, Graeff H, Bernard R: Cost-minimization analysis for the use of 5HT 3 -receptor antagonists in moderately emetogenic chemotherapy. A prospective pharmacoeconomic evaluation in German hospitals. Eur J Cancer 2000;36: 18–30

[49] InEK - Handbuch zur Kalkulation von Fallkosten. Vers. 3.0, Juli 2007

[50] IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten . Version 1.0 vom 12.10.2009

[51] Janssen, J., Laatz, W.: Statistische Datenanalyse mit SPSS. Springer Berlin Heidelberg, 2013

[52] Josting, A, Behringer K, Engert A, Diehl V: Moderne Pharmakotherapie des Morbus Hodgkin. In: Der Internist, 2004, 45: S. 93-101

[53] Kavanagh BD, Fischer BA, Segreti EM, Wheelock JB, Boardman C, Roseff SD, Cardinale RM, Benedict SH, Goram AL: Cost analysis of erythropoietin versus blood transfusions for cervical cancer patients receiving chemoradiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2001; 51, No. 2, pp. 435-441, 2001

[54] Keun F, Prott R: Einführung in die Krankenhaus-Kostenrechnung. 5. Aufl., Wiesbaden 2004

[55] Klose, T., Herlemann, B., Leidl, R.: Kostenmessung in der ökonomischen Evaluation von Gesundheitsleistungen: Die Kosten stationärer Akutversorgung am Universitätsklinikum Ulm. Z. f. Gesundheitswiss = Journal of public health, December 1999, Volume 7, Issue 4, pp 351-372

[56] Krebs in Deutschland 2007/2008 (2012): 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, S. 104-106

[57] Lauterbach, K.W.; Schrappe, M. (2001): Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine, 2001, Stuttgart

[58] Leidl R.: Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomischen Evaluation. In: Schwartz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J (Hrsg.): Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen. München: Urban & Schwarzenberg, 1998, 346-369.

[59] Leidl, R.; v.d. Schulenburg, J.-M.; Wasem, J. (Hrsg.): Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive, Baden-Baden, Nomos, 1999, 171-202.

[60] Littlewood T.J., Bajetta E., Nortier J.W., Vercammen E., Rapoport B.: Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. *J Clin Oncol,* 2001; 19: 2865–2874.

[61] Lühmann, D.; Siebert, U.; Droste, S.; von der Leyen, U.; Perleth, M. (1999): Konzeption zur Anpassung und Erstellung von Technologiebewertungen in der deutschen Arbeitsgruppe Verfahrensbewertung in der Medizin. In: Toolkit. Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten. Hannover: German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care.

[62] MacLaren, R., Sullivan, P.W.: Cost-Effectiveness of Recombinant Human Erythropoietin for Reducing Red Blood Cells Transfusions in Critically Ill Patients. Value in Health 2005;8(2):105-116.

[63] Marchetti M, Barosi G: Cost-effectiveness of epoetin and autologous blood donation in reducing allogeneic blood transfusions in coronary artery bypass graft surgery. *Transfusion* 2000;40:673-81.

[64] Marino, P.: Measuring the cost of chemotherapy is important, but it is not enough. Annals of Oncology 19: 409–410, 2008

[65] Martin, P.D.J., Neurohr, C., Bauer, M., Weiß, M., Schleppers, A.: Kosten der intensivmedizinischen Versorgung in einem deutschen Krankenhaus. Kostenträgerstückrechnung basierend auf der InEK-Matrix. Anaesthesist, 57, 5, 2008, 505–512

[66] Meadowcroft A.M., Gilbert C.J., Maravich-May D., Hayward S.L.: Cost of managing anemia with and without prophylactic epoetin alfa therapy in breast cancer patients receiving combination chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm,* 1998; 55: 1898–1902.

[67] National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London: NICE; April 2004. URL zuletzt aufgerufen am 22.12.2013: www.nice.org.uk/niceMedia/pdf/TAP_Methods.pdf

[68] NICE (National Institute for Health and Care Excellence): Guide to the methods of technology appraisal 2013. Überarbeitete Version 4. April 2013. Internet: http://www.nice.org.uk

[69] Oberhoff, C.; Krumeich, B.; Petry, K.U.; Rebmann, U., Nowrousian, M.R., Kasper, C., Voigtmann, R., Karthaus, M., Merkle, E., Gallasch, W., Quarder, O., Schindler, A.E.: Effekt von rekombinantem humanen Erythropoetin auf den Transfusionsbedarf und die Hämoglobinkonzentration bei Patienten mit soliden Tumoren und chemotherapieinduzierter Anämie. *Tumordiagnostik und Therapie*, 2000, Jg. 21, S. 15-25

[70] Ortega A, Dranitsaris G, Puodziunas AL: What are cancer patients willing to pay for prophylactic epoetin alfa? A cost-benefit analysis. Cancer 1998; 83: 2588–2596.

[71] Perleth M, Lühmann D, Gibis B, Droste S. (2001): “Rapid assessments" - quick evaluation of medical technology. *Gesundheitswesen* 2001; 63: Suppl 1: 79-84.

[72] Porter JC, Leahey A, Polise K, Bunin G, Manno CS: Recombinant human erythropoietin reduces the need for erythrocyte and platelet transfusions in pediatric patients with sarcoma: a randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial. *J Pediatr* 1996; 129: 656–660

[73] Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H.: Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change, Psychoneuroendocrinology, 2003, Volume 28, Issue 7, 916-931

[74] Radecki, T. v.: Vergleich eines restriktiven und liberalen Transfusionsregimes für Erythrozytenkonzentrate und Frischplasma bezüglich Mortalität, Morbidität, Einsparpotential und Kosten. URL: http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/7211/ (Zuletzt aufgerufen am 16.04.2011)

[75] Rancea, M., Engert, A., von Tresckow, B., Halbsguth, T., Behringer, K., Skoetz, N.: Clinical practice guideline: Hodgkin’s lymphoma in adults - diagnosis, treatment and follow-up. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(11): 177–83. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0177

[76] Roeder, N.: Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem und öffentliche Gesundheitspflege: ein praxisorientiertes Kurzlehrbuch. Köln: Dt. Ärzte-Verl, 2009

[77] Rote Liste 2005: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland. Rote Liste Service GmbH, Frankfurt, 2005

[78] Schöffski, O.; v.d. Schulenburg, J.-M.: Gesundheitsökonomische Evaluationen, 2001, Berlin

[79] Seidenfeld, J., Piper, M., Flamm, C., et al.: Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. J Natl Cancer Inst 2001; 93: 1204–14

[80] Shargel, L., Wu-Pong, S., Yu, A.B.C: Review of mathematical fundamentals. In: Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. Appleton & Lange Reviews/McGraw-Hill, Medical Pub. Division, 2005, 21-50

[81] Sheffield RE, Sullivan SD, Satiel E, Nishimura L: Cost comparison of recombinant human erythropoietin and blood transfusion in cancer

chemotherapy-induced anaemia. *Ann Pharmacother* 1997; 31:15-22

[82] Shenoy, P., Maggioncalda, A., Malik, N., Flowers, C.R.: Incidence patterns and outcomes for hodgkin lymphoma patients in the United States. Adv Hematol 2011; 2011: 725219

[83] Szucs, T.D., Kath, R., Hartmann, M.: Gesundheitsökonomie in der Hämatologie und Onkologie, in: Schmoll, P.D. med H.-J., Höffken, P.D. med K., Possinger, P.D. med K. (Eds.), Kompendium Internistische Onkologie. Springer Berlin Heidelberg, 2006, 2549–2562

[84] Townsend, W., Linch, D.: Hodgkin's lymphoma in adults. The Lancet 380, 2012, 836–847

[85] Vaupel, P; Dunst, J; Engert, A; Fandrey, J; Feyere P; Freund, M; Jelkmann, W: Effects of Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) on Tumor Control in Patients with Cancer-Induced Anemia, *Onkologie* 2005;28:216–221

[86] Vedhara, K., Tuin stra, J., Miles, J.N.V., Sanderman, R., Ranchor, A.V.: Psychosocial factors associated with indices of cortisol production in women with breast cancer and controls. Psychoneuroendocrinology, 2006, 31, 299–311

[87] Walshe R, Diehl V: , Ökonomische Evaluationen im Rahmen klinischer Studien, *Der Internist*, 1998;39(9):943-954

[88] Wasem J, Siebert U: Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine, *Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich.* (ZaeFQ), 1999;93:427-436

[89] Welte, R., Feenstra, T., Jager, H., Leidl, R.: A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. Pharmacoeconomics, 2004. 22(13): 857-76

[90] Wendelin, K.: Vergleich einer therapeutischen mit einer prophylaktischen Substitutionsstrategie für Thrombozyten bei Patienten nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation – Ergebnisse einer multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie. Med. Diss. Dresden 2006

[91] Wilson, J., Yao. G.L., Raftery, J., et al.: A systematic review and economic evaluation of epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess 2007; 11: 1–220

8 Anhang

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht ökonomischer Evaluationen im Rahmen klinischer Studien, modifiziert nach Walshe, Diehl [87] 12
Abbildung 2: Altersverteilung in der Gesamtpopulation 19
Abbildung 3: Altersverteilung der Frauen in der Gesamtpopulation 20
Abbildung 4: Altersverteilung der Männer in der Gesamtpopulation 21
Abbildung 5: Hämoglobinwerte (Hb) im Zeitablauf. Messwertnahme vor dem Start jedes Zyklus. (CT=Chemotherapie) 24
Abbildung 6: Beispielhafter Flächenvergleich AUC_G und AUC_I 44
Abbildung 7: AUC_{G-P}: Entwicklung des durchschnittlichen Hämoglobinwertes der Plazebo-Gruppe 48
Abbildung 8: AUC_{G-E}: Entwicklung des durchschnittlichen Hämoglobinwertes der Erythropoetin-Gruppe 49
Abbildung 9: Berechnung (1) AUC_I nach Fekedulegn et al. [34] 50
Abbildung 10: Berechnung (2) AUC_I nach Fekedulegn et al. [34] 51
Abbildung 11: AUC_{B-P} der Plazebo-Gruppe 51
Abbildung 12: AUC_{I-P} 53
Abbildung 13: AUC_{I-E} 54
Abbildung 14: AUC_{D-P} und AUC_{B2-P} der Plazebo-Gruppe 55
Abbildung 15: AUC_{D-P} der Plazebo-Gruppe 56
Abbildung 16: AUC_{D-E} und AUC_{B2-E} der Erythropoetin-Gruppe 57
Abbildung 17: AUC_{D-E} der Erythropoetin-Gruppe 58
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen AUC_D und AUC_I 86

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapieschema BEACOPP eskaliert [21] 8
Tabelle 2: Vergleich der Kosten von Erythropoetin und Bluttransfusionen aus unterschiedlichen Gesundheitssystemen 10
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien für die PET-Fragestellung 16
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Chemotherapie 17
Tabelle 5: Demografische Patientenstruktur 18
Tabelle 6: Gesamtanzahl Untersuchungen 22
Tabelle 7: Gesamtanzahl verabreichter Medikamente, Blutprodukte und Krankenhausbehandlungstage 23
Tabelle 8: Durchschnittliche Hb-Werte und Standardabweichungen der beiden Populationen vom Staging bis zum Restaging 25
Tabelle 9: Übersicht verwendeter Tarife des DKG-NT 28
Tabelle 10: Übersicht Diagnostikkosten 29
Tabelle 11: Übersicht Medikamentenkosten 30
Tabelle 12: Anteil der Medikamentenkosten an den Gesamtkosten 31
Tabelle 13: Übersicht Tage Normal- und Intensivstation 32
Tabelle 14: InEK-Kalkulationsmatrix Normalstation 33
Tabelle 15: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61I 34
Tabelle 16: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61B 34
Tabelle 17: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61C 35
Tabelle 18: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61E 36
Tabelle 19: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61F 36
Tabelle 20: Berechnungsschema der durchschnittlichen Fallkosten/Tag 37
Tabelle 21: Gesamtkosten des Aufenthaltes auf der Normalstation 38
Tabelle 22: InEK-Kalkulationsmatrix Intensivstation 38
Tabelle 23: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61I 39
Tabelle 24: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61B 39
Tabelle 25: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61C 40
Tabelle 26: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61E 40

Tabelle 27: InEK-Kalkulationsmatrix der G-DRG R61F 41
Tabelle 28: Berechnungsschema der durchschnittlichen Fallkosten/Tag Intensivstation 42
Tabelle 29: Gesamtkosten des Aufenthaltes auf der Intensivstation 43
Tabelle 30: Durchschnittliche Hb-Werte und Standardabweichungen der beiden Populationen vom Staging bis zum Restaging 45
Tabelle 31: Durchschnittliche Dauer der Chemotherapiezyklen in Wochen 46
Tabelle 32: Übersicht der jeweiligen AUC-Werte 60
Tabelle 33: Arten von Sensitivitätsanalysen 65
Tabelle 34: Korrelationskoeffizienten nach Spearman für alle Kostenpositionen 67
Tabelle 35: Sensitivitätsanalyse ausgewählter Kostenparameter 69
Tabelle 36: Sensitivitätsanalyse AUC_G 71
Tabelle 37: Sensitivitätsanalyse AUC_D 73
Tabelle 38: Kosten pro Patient 76
Tabelle 39: Anzahl Tage auf der Normalstation 77
Tabelle 40: Anzahl Erythrozytenkonzentrate 81
Tabelle 41: Anteil Kosten für Erythrozytenkonzentrate an den Gesamtkosten 81
Tabelle 42: Übersicht der Kosteneffektivitätsergebnisse 88

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Copy-Star Druck & Werbung GmbH, Köln