

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie,
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der Kosteneffektivität in der kardiovaskulären
Hochleistungsmedizin am Beispiel ausgewählter diagnostischer
und therapeutischer Prozeduren

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Boldt

aus Erlabrunn/Erzgebirge

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	3
1.1	Abstract	3
1.1.1	Deutsche Fassung	3
1.1.2	English Version	5
1.2	Einleitung und Zielsetzung	7
1.3	Methodik	9
1.3.1	Allgemeine Methodik	9
1.3.2	Spezielle Methodik	11
1.4	Ergebnisse	13
1.4.1	Kosteneffektivität der Koronarangioplastie mit einem Medikamenten- beschichteten Ballon bei Restenosen beschichteter Stents	13
1.4.2	Kosteneffektivität der kardialen Stress-Magnetresonanztomographie zur Detektion signifikanter Koronarstenosen	14
1.4.3	Kosteneffektivität der renalen Sympathikusdenervation zur Therapie der resistenten Hypertonie	15
1.5	Diskussion	16
1.6	Literaturverzeichnis	20
2	Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung	23
2.1	Eidesstattliche Versicherung	23
2.2	Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen	24
3	Ausgewählte Publikationen	25
3.1	Originalpublikation 1	26
3.2	Originalpublikation 2	34
3.3	Originalpublikation 3	46
4	Lebenslauf	60
5	Komplette Publikationsliste	62
5.1	Originalarbeiten in Zeitschriften mit peer review-Verfahren	62
5.2	Kongressbeiträge	62
6	Danksagung	63

1 Zusammenfassung

1.1 Abstract

1.1.1 Deutsche Fassung

Hintergrund - Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellen in Deutschland eine große Herausforderung dar, sowohl medizinisch als auch ökonomisch. Neben dem demographischen Wandel wird insbesondere der medizinisch-technische Fortschritt für einen kontinuierlichen Anstieg der Behandlungskosten verantwortlich gemacht. Bei begrenzten Ressourcen im Gesundheitssystem werden Kosteneffektivitätsanalysen zunehmend wichtiger. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ausgewählte diagnostische und therapeutische Prozeduren aus dem Bereich der kardiovaskulären Hochleistungsmedizin gesundheitsökonomisch zu evaluieren.

Methoden - Die folgenden drei Prozeduren wurden analysiert: 1) Therapie der Restenose eines Medikamenten-beschichteten Koronar-Stents (DES) mittels Angioplastie mit einem Medikamenten-beschichteten Ballon (DCB), 2) Diagnose einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit (KHK) mittels kardialer Stress-Magnetresonanztomographie (MRT) und 3) Therapie der resistenten Hypertonie durch kathetergestützte renale Sympathikusdenervation (RDN). Die gesundheitsökonomische Evaluation erfolgte mit Hilfe von Markov-Modellen oder mittels auf dem Bayes-Theorem basierender Modellierung. Alle Daten und Modell-Parameter wurden der Literatur entnommen. Die Kostenanalysen wurden aus Sicht der Kostenträger des deutschen Gesundheitswesens durchgeführt. Als Effektivitätskriterium dienten gewonnene Lebensjahre (LYs) und/oder qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs). Es wurden jeweils umfangreiche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse - In der ersten Kosteneffektivitätsanalyse betragen die Prozedurkosten für die DCB-Angioplastie 3.488 € sowie 2.782 € für die konventionelle Ballon-Angioplastie (POBA). Über einen 6-Monatszeitraum zeigte sich die DCB- gegenüber der POBA-Strategie kostengünstiger (4.028 € versus 4.169 €) und effektiver (0,497 versus 0,489 LYs). Eine erneute DES-Implantation war mit Prozedurkosten von 3.167 € behaftet und war im Vergleich zur DCB-Therapie weniger effektiv (0,494 LYs) und kostenintensiver (4.101 €). In der zweiten Analyse zeigte sich die kardiale Stress-MRT im Vergleich zur Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) als kostengünstiger. Bei

einer KHK-Prävalenz von 50% fielen bei der MRT im Vergleich zur SPECT niedrigere Gesamtkosten pro korrekter KHK-Diagnose (6.120 € versus 7.065 €) und pro hinzugewonnener Lebenszeit (Δ QALY) an (2.246 € versus 2.931 €). Die dritte Kosteneffektivitätsanalyse ergab, dass im Vergleich zur bestmöglichen Pharmakotherapie die RDN in der Altersgruppe der 60-Jährigen mit einem Gewinn von 0,98 QALYs (Männer) bzw. 0,88 QALYs (Frauen) bei zusätzlichen Kosten von 2.589 € bzw. 2.044 € assoziiert war. Bei einer Zahlungsbereitschaft von 35.000 €/QALY blieb die RDN mit 95%iger Wahrscheinlichkeit bis zu einem Alter von 78 Jahren (Männer) bzw. 76 Jahren (Frauen) kosteneffektiv.

Schlussfolgerung - Die Analysen aus dem Bereich der kardiovaskulären Hochleistungsmedizin konnten zeigen, dass 1) die DCB-Angioplastie eine überwiegend kostensparende Therapieoption für die DES-Restenose darstellt, 2) die kardiale Stress-MRT im Vergleich zur SPECT gesundheitsökonomisch attraktiver ist 3) die RDN eine kosteneffektive Behandlung der resistenten Hypertonie darstellt. Innovative medizinische Prozeduren führen nicht pauschal zu Kostensteigerungen, sondern bedürfen einer differenzierten gesundheitsökonomischen Bewertung.

1.1.2 English Version

Background - The management of cardiovascular disease poses a significant challenge for the German health care system, both medically and economically. In addition to demographic change, technologic innovation is considered to be a major cause of continuously rising health care costs. In the face of scarce health care resources, cost-effectiveness analysis is becoming increasingly important. The aim of the present thesis was a health economic evaluation of selected diagnostic and therapeutic procedures from the field of cardiovascular high-performance medicine.

Methods - The analysis comprised the following three procedures: 1) treatment of restenosis of a coronary drug-eluting stent (DES) with a drug-coated balloon (DCB), 2) stress cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging for the detection of significant coronary artery disease (CAD), and 3) treatment of resistant hypertension by catheter-based renal sympathetic denervation (RDN). Health economic analyses were performed using Markov models or models based on the equations of Bayes' theorem. All data and model parameters were derived from the literature. Cost analyses were conducted from a German health care payer's perspective. The key effectiveness criterion was the number of life years (LYs) and/or quality-adjusted life-years (QALYs) gained. Extensive sensitivity analyses were performed, respectively.

Results - In the first cost-effectiveness analysis, initial procedure costs were 3,488 € for DCB angioplasty and 2,782 € for plain old balloon angioplasty (POBA). Over a 6-month horizon, the DCB strategy was found to be less costly (4,028 € versus 4,169 €) and more effective (0.497 versus 0.489 LYs gained) than the POBA strategy. Repeat stenting with a DES was associated with procedure costs of 3,167 € and was, in comparison with the DCB therapy, less effective (0.494 LYs) and more cost-intensive (4,101 €). In the second cost-effectiveness analysis, CMR was found to be less costly when compared to single photon emission computed tomography (SPECT) imaging. At a prevalence of CAD of 50%, CMR incurred lower total costs than SPECT per correct CAD diagnosis (6,120 € versus 7,065 €) and per lifetime (Δ QALY) gained (2,246 € versus 2,931 €). The third cost-effectiveness analysis showed that, in comparison to optimal pharmacotherapy, RDN gained 0.98 QALYs in men and 0.88 QALYs in women 60 years of age at additional costs of 2,589 € and 2,044 €, respectively. Given a

willingness-to-pay threshold of 35.000 €/QALY, RDN had a 95% probability to remain cost-effective up to an age of 78 years in men and 76 years in women.

Conclusion - The analyses from the field of cardiovascular high-performance medicine could show that 1) DCB angioplasty is a predominantly cost-saving treatment option for DES restenosis, 2) that CMR is health economically more favorable when compared to SPECT, and 3) that RDN offers a cost-effective treatment option for resistant hypertension. Innovative medical procedures do not necessarily increase costs, but rather require differentiated health economic evaluations.

1.2 Einleitung und Zielsetzung

Zahlreiche Staaten stehen vor der Herausforderung ständig steigender Gesundheitsausgaben. So sind in dem Zeitraum zwischen 1997 und 2007 die Gesundheitsausgaben der Mitgliedsländer der OECD (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) jährlich stärker angestiegen als die jeweiligen Bruttoinlandsprodukte (durchschnittlich 4,1% versus 2,6%), d.h. ein immer größerer Anteil der erwirtschafteten Leistungen wird in diesen Ländern für die Gesundheit aufgewendet [1]. Ursächlich für die Kostensteigerung ist in erster Linie die demographische Entwicklung mit der einhergehenden veränderten Altersstruktur der Bevölkerung [2]. Zu den bedeutendsten Ursachen des Kostenanstieges im Gesundheitswesen sollen aber auch neue medizinische Produkte und Technologien gehören, speziell aus dem Bereich der Hochleistungsmedizin [3].

Herz-Kreislauf-Erkrankungen zählen in westlich geprägten Industrieländern zu den Hauptursachen von Morbidität und Mortalität [4]. Aufgrund der hohen Verbreitung wird in erster Linie der koronaren Herzkrankheit, dem Herzinfarkt und dem Schlaganfall die größte Bedeutung zugemessen. Die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen ist mit z.T. erheblichen individuellen Krankheitsfolgen verbunden und verursacht im Vergleich zu allen anderen Erkrankungsgruppen die höchsten Krankheitskosten. In Deutschland beliefen sich zuletzt die Kosten für die Prävention, Therapie, Rehabilitation sowie die Pflege von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf jährlich ca. 37 Milliarden Euro [5]. Aufgrund der hohen Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und wegen teilweise sehr kostenintensiver Prozeduren, welche bei der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungsgruppe zum Einsatz kommen, nimmt die kardiovaskuläre Medizin aus gesundheitsökonomischer Perspektive eine herausragende Position ein. Zudem ist die Herz-Kreislauf-Medizin durch rasche Innovationszyklen charakterisiert. Dies trifft insbesondere für das therapeutische Spektrum der interventionellen Kardiologie sowie für die moderne Schnittbildgebung des Herzens zu [6,7].

Der Nutzen einer neuartigen diagnostischen oder therapeutischen Prozedur lässt sich durch klinische Studien ermitteln. Die gesundheitsökonomische Evaluation zielt mit Hilfe von Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen darauf ab, diesen Nutzen in Relation zu den aufgewendeten Mitteln (Kosten) zu bewerten [8]. Das Ziel der vorgelegten Arbeit ist es, die folgende Auswahl innovativer diagnostischer und therapeutischer Prozeduren aus dem Bereich der kardiovaskulären Hochleistungsmedizin gesundheitsökonomisch zu

evaluieren: 1) Therapie der Restenose eines Medikamenten-beschichteten Koronar-Stents (DES) mittels Angioplastie mit einem Medikamenten-beschichteten Ballon (DCB), 2) die Diagnose einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit (KHK) mittels kardialer Stress-Magnetresonanztomographie (MRT) und 3) die Therapie der resistenten Hypertonie durch kathetergestützte renale Sympathikusdenervation (RDN).

1.3 Methodik

1.3.1 Allgemeine Methodik

Die drei in die vorliegende Dissertation einbezogenen gesundheitsökonomischen Analysen befassten sich mit der Kosteneffektivität der Therapie einer koronaren DES-Restenose mittels DCB-Angioplastie (Originalarbeit 1; siehe 3.1), der KHK-Detektion mittels kardialer Stress-MRT (Originalarbeit 2; siehe 3.2) und der Therapie der resistenten Hypertonie durch RDN (Originalarbeit 3; siehe 3.3). Die Analysen griffen dabei sowohl auf allgemeine methodische Elemente der Gesundheitsökonomie (siehe 1.3.1) als auch auf spezifische Techniken zurück (siehe 1.3.2). Letztere wurden in Abhängigkeit vom Charakter der zu analysierenden Prozedur eingesetzt.

Gemäß den Indikations- und Einsatzgebieten der jeweiligen Prozeduren, basierten alle drei Kosteneffektivitätsanalysen auf Modellen der entsprechenden Erkrankungen. Die Modelle waren jeweils so aufgebaut, dass die zugrundeliegende klinische Realität in einem adäquaten Maß simuliert werden konnte. Aus der Vielzahl für gesundheitsökonomische Evaluationen etablierten Modellierungstechniken kam in zwei Fällen ein Markov-Modell (Analysen zur DCB-Angioplastie und zur renalen Denervation) und in einer Analyse (kardiale MRT) ein mathematisches Modell basierend auf dem Bayes-Theorem zum Einsatz [9,10]. Jedes der Modelle basierte auf verschiedenen Gesundheitszuständen (z.B. „Gesund“ oder „Herzinsuffizienz“) und durch Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt) ausgelöste Übergänge zwischen diesen Zuständen. Zu Beginn der Simulation befanden sich jeweils alle Patienten in einem identischen Ausgangszustand. Danach wurde das jeweilige Modell in definierten Zeitintervallen (Zyklen) durchlaufen. In jedem Zyklus wurde kalkuliert, welcher Anteil der simulierten Patienten sich in einem bestimmten Gesundheitszustand befand. Die Wahrscheinlichkeit eines Patienten ein bestimmtes Ereignis zu erleiden oder in einen bestimmten Gesundheitszustand zu wechseln, wurde durch vorab definierte Parameter festgelegt. Diese sogenannten Übergangswahrscheinlichkeiten wurden der Literatur entnommen und basierten auf qualitativ hochwertigen Studienergebnissen, Registerdaten oder Meta-Analysen [11-13]. In jedem durchlaufenen Zyklus wurden die jeweiligen medizinischen Nutzeffekte und die damit einhergehenden Kosten addiert, so dass zum Abschluss der jeweiligen Simulation die kumulative Kosteneffektivität ermittelt werden konnte. Als Vergleichsstandard und gleichsam als gesundheitsökonomische

„Kontrollgruppe“ zur jeweiligen innovativen Prozedur diene das jeweils routinemäßig eingesetzte Verfahren. So wurde beispielsweise die kardiale Stress-MRT mit der kardialen SPECT verglichen (siehe 1.3.2). Auf diese Weise konnte die inkrementelle Kosteneffektivität und damit der Stellenwert des neuartigen Verfahrens zur jeweils etablierten diagnostischen oder therapeutischen Herangehensweise dargestellt werden.

Als Effektivitätskriterium diene in allen drei Analysen die Fähigkeit der evaluierten Prozeduren die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern, ausgedrückt in Form von gewonnenen Lebensjahren (LYs; *life years*). Um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass bestimmte Prozeduren nicht nur zu einer Lebenszeitverlängerung, sondern auch zu einer verbesserten Lebensqualität führen können, wurde in zwei Arbeiten (kardiale MRT und renale Denervation) als zusätzliche Effektivitätsgröße qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs; *quality-adjusted life-years*) verwendet. Das QALY-Konzept beschreibt in stark vereinfachender Weise das menschliche Leben mit Hilfe der Lebenserwartung (quantitative Dimension) und der Lebensqualität (qualitative Dimension) [14]. Jeder Gesundheitszustand der verwendeten Modelle wurde anhand von Daten aus der Literatur bezüglich seiner Lebensqualität bewertet, wobei die Bewertungsskala sich von „0“ (Tod) bis „1“ (perfekter Gesundheitszustand) erstreckte. Die QALYs berechneten sich aus der Zeitspanne, die in einem Gesundheitszustand verbracht wurde multipliziert mit der dem jeweiligen Zustand zugeschriebenen Lebensqualität.

Neben der Ermittlung des klinischen Nutzens hängt das Ergebnis einer gesundheitsökonomischen Analyse entscheidend von der Kostenermittlung ab und von der Perspektive aus der diese Ermittlung erfolgt. Alle drei Kosteneffektivitätsanalysen der vorliegenden Arbeit wurden aus Sicht des wichtigsten Kostenträgers des deutschen Gesundheitswesens, der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), durchgeführt. Für die Kostenermittlung waren demnach nur Kosten relevant, welche durch die GKV erstattet wurden. Die Kosten für stationäre Gesundheitsleistungen wurden mit Hilfe des jeweils aktuellen deutschen DRG (Diagnosis Related Groups)-Katalogs identifiziert. Kosten für ambulante medizinische Leistungen wurden anhand des EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) ermittelt, Kosten für medikamentöse Therapie mit Hilfe des Arzneimittelverzeichnisses „Rote Liste“. Wichtige zu differenzierende Kostenarten waren „Prozedurkosten“ (z.B. Kosten für die Durchführung einer DCB-Angioplastie) und „Gesamtkosten“, d.h. die Summe aller einschließlich im weiteren Verlauf auftretenden

Kosten (z.B. Kosten für medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung nach perkutaner Koronarintervention oder das Auftreten von Komplikationen wie z.B. eines Myokardinfarktes). Alle Kosten wurden inflationsbereinigt und falls erforderlich, erfolgte eine Abzinsung (Diskontierung) der Kosten (und des Nutzens) mit einem jährlichen Prozentsatz von 3%. Als Zahlungsbereitschaft für den Gewinn eines qualitätsadjustierten Lebensjahres wurde ein international akzeptierter Korridor von 25.000-35.000 €/QALY zugrunde gelegt [15].

Zu allen drei Kosteneffektivitätsanalysen gehörten umfangreiche Sensitivitätsanalysen. Diese Analysen wurden durchgeführt, um die mathematische Robustheit der gesundheitsökonomischen Modellierung zu überprüfen und um die Unsicherheit der Resultate abzuschätzen [16]. Die Unsicherheit resultierte zum einen daher, dass die meisten Modellparameter eine Schwankungsbreite aufwiesen und keine Punktwerte darstellten und zum anderen daher, dass manche Parameter wegen mangelnder Evidenz auf Schätzungen oder Annahmen beruhten. Es kamen sowohl univariate deterministische als auch probabilistische Sensitivitätsanalysen zur Anwendung [16]. Bei der univariaten Sensitivitätsanalyse wurde jeweils nur ein Parameter innerhalb eines plausiblen Wertespektrums variiert. Bei Stabilität aller übrigen Parameter ließ sich so der Einfluss des analysierten Parameters auf die Resultate des Basisfallszenarios darstellen und darüber hinaus feststellen, welche Eingangsvariable den größten Einfluss auf die Modellergebnisse hatte. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse hingegen variierte alle Modellparameter innerhalb eines definierten Schwankungsbereiches auf einmal und konnte auf diese Weise den Einfluss der gesamten Parameterunsicherheit auf die Resultate darstellen.

Alle Analysen wurden mit Hilfe der Software-Programme TreeAge Pro 2012 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA, USA) und Excel für Windows (Microsoft Office 2010, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) durchgeführt.

1.3.2 Spezielle Methodik

In der Analyse zur Kosteneffektivität der DCB-Angioplastie zur Behandlung der DES-Restenose (Originalarbeit 1; siehe 3.1) betrug die Laufzeit des Markov-Modells 6 Monate mit Zykluslängen von einem Monat. Als Vergleichstherapien wurden sowohl die Angioplastie mit einem unbeschichteten Ballon (POBA) als auch eine erneute DES-

Implantation simuliert. Die Modellannahmen legten sowohl beim DCB (SeQuent Please[®], B. Braun Melsungen AG, Berlin, Deutschland) als auch beim DES (Taxus Liberté[®], Boston Scientific, Natick, MA, USA) eine Beschichtung mit Paclitaxel zugrunde. Wegen des Zeithorizontes <1 Jahr war keine Diskontierung notwendig.

Die Studie zur kardialen Stress-MRT (Originalarbeit 2; siehe 3.2) verglich dieses Verfahren primär mit einem zweiten nicht-invasiven Verfahren, nämlich der kardialen SPECT-Bildgebung (Szintigraphie). Das MRT-Protokoll sah u.a. Adenosin als Stressor und eine myokardiale Vitalitätsdiagnostik (sog. Late-Gadolinium-Enhancement) vor. Die invasive Koronarangiographie diene jeweils als diagnostischer Goldstandard. Eine signifikante KHK wurde definiert als $\geq 70\%$ -ige Stenose einer großen Koronararterie oder als $\geq 50\%$ -ige Stenose des linken Hauptstamms. Die KHK-Prävalenz der simulierten Patientenkohorte betrug im Basisfallszenario 50%, konnte aber in 10%-Schritten zwischen 10-100% variiert werden. Da die kardiale MRT derzeit nicht spezifisch im EBM-Vergütungskatalog abgebildet ist, erfolgte die Kostenermittlung anhand der GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte). Die Effektivität der bildgebenden Verfahren wurde auf zweierlei Weise definiert: erstens als die Fähigkeit, einen Patienten mit KHK korrekt zu identifizieren und zweitens als das Potenzial, die Prognose des Patienten durch das Ermöglichen einer adäquaten medizinischen Behandlung zu verbessern (klinischer Nutzen; bestimmt in gewonnenen QALYs). Wichtigerweise wurden die QALYs nicht absolut kalkuliert, sondern als relativer Hinzugewinn (Δ QALY), um einen Vergleich der verschiedenen Verfahren zur KHK-Detektion zu ermöglichen.

In der Analyse zur Kosteneffektivität der RDN (Originalarbeit 3; siehe 3.3) wurde als antihypertensive Vergleichstherapie eine medikamentöse Mehrfachkombination gewählt. Das verwendete Markov-Modell erlaubte eine geschlechts- und altersspezifische Evaluation der RDN. Der potenzielle Simulationszeitraum des Modells war von 30 bis 100 Jahren oder Tod. Die Zykluslänge betrug 1 Jahr. Zu Beginn des Modells waren alle Patienten gesund und frei von kardiovaskulären Erkrankungen. Im Verlauf konnten dann folgende Krankheitsereignisse auftreten: Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder terminale Niereninsuffizienz. Der therapeutische Effekt der RDN wurde als Risikominderung für hochdruckbedingte Morbidität und Mortalität modelliert [17]. Im Basisfallszenario war der systolische Eingangsblutdruck aller Patienten mindestens 160 mmHg und der therapeutische Effekt der RDN wurde als Reduktion des systolischen Blutdrucks um -20 mmHg modelliert.

1.4 Ergebnisse

1.4.1 Kosteneffektivität der Koronarangioplastie mit einem Medikamentenbeschichteten Ballon bei Restenosen beschichteter Stents

Im Basisfallszenario betragen die Prozedurkosten für die DCB-Angioplastie 3.488 € sowie 2.782 € für die konventionelle Ballon-Angioplastie (POBA) (Originalarbeit 1; siehe 3.1). Trotz höherer Prozedurkosten für die DCB-basierte Revaskularisation zeigte sich über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten, dass die DCB- gegenüber der POBA-Strategie mit niedrigeren Gesamtkosten (4.028 € versus 4.196 €) und einer höheren Effektivität (0,497 LYs versus 0,489 LYs) assoziiert war. Die Strategie einer erneuten DES-Implantation war mit initialen Prozedurkosten in Höhe von 3.167 € verbunden und erbrachte 0,494 LYs zu Gesamtkosten von 4.101 €. Die DCB-Angioplastie zeigte sich damit gegenüber der DES-Implantation im Verlauf ebenfalls als kostengünstiger und effektiver.

Die univariate deterministische Sensitivitätsanalyse ergab, dass Variationen der Eingangsparameter nur zu Veränderungen der resultierenden Gesamtkosten aber nicht zu Änderungen der klinischen Effektivität führten. Die DCB-Angioplastie war damit der POBA als auch der DES-Implantation in Bezug auf das klinische Ergebnis (gewonnene Lebensjahre) in allen Szenarien überlegen. Den größten Einfluss auf das Basisfallszenario hatten die Prozedurkosten, die Häufigkeit zur Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation (*target lesion revascularization*) sowie die Kosten für die Thrombozytenaggregationshemmung. In der probabilistischen Sensitivitätsanalyse führte die DCB-Angioplastie im Vergleich zur POBA in allen Simulationen zu einer verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit sowie zu einer Kostenersparnis in 88,9% der Simulationen. In den übrigen Simulationen zeigte sich die DCB-Angioplastie unter Annahme einer Zahlungsbereitschaft von 25.000 €/LY als kosteneffektiv. Im Vergleich zur DES-Strategie war die DCB-Angioplastie durchgehend effektiver und war in 95% aller Simulationen kostengünstiger. Bei 5% der Simulationen zeigte sich die DCB-Angioplastie bis zu einem Schwellenwert von 25.000 €/LY als kosteneffektiv.

Die DCB-Angioplastie zur Therapie einer DES-Restenose stellte sich somit im Vergleich zur POBA oder zu einer erneuten DES-Implantation und unter Annahme einer Zahlungsbereitschaft von 25.000 €/LY als durchgehend kosteneffektiv und zu einem hohen Prozentsatz als kostensparend dar.

1.4.2 Kosteneffektivität der kardialen Stress-Magnetresonanztomographie zur Detektion signifikanter Koronarstenosen

Die Prozedurkosten betragen 703 € für die kardiale Stress-MRT, 504 € für die kardiale SPECT und 2.926 € für die invasive Koronarangiographie (Originalarbeit 2; siehe 3.2). Im Basisfallszenario (KHK-Prävalenz 50%) fielen bei der MRT im Vergleich zur SPECT niedrigere Gesamtkosten pro korrekter KHK-Diagnose (6.120 € versus 7.065 €) und pro Δ QALY an (2.246 € versus 2.931 €). Wurden die Gesamtkosten pro korrekt gestellter KHK-Diagnose (1. Effektivitätskriterium; siehe 1.3.2) gegenüber der KHK-Prävalenz aufgetragen (10-100%), so ergab sich für alle drei Verfahren (MRT, SPECT und invasive Koronarangiographie) ein hyperbolischer Rückgang der jeweiligen Gesamtkosten bei Zunahme der KHK-Prävalenz, gleichbedeutend einer besseren Kosteneffektivität aller Verfahren mit steigender KHK-Prävalenz. In gleicher Weise sanken mit steigender KHK-Prävalenz die Kosten in Bezug auf den klinischen Nutzen im Sinne von hinzugewonnenen QALYs (2. Effektivitätskriterium; siehe 1.3.2). Im Bereich niedriger KHK-Prävalenz (20%) war die kardiale Stress-MRT die kostengünstigste diagnostische Prozedur, gefolgt von SPECT. Beide nicht-invasive Verfahren zeigten sich bei niedriger Prävalenz auch bedeutend günstiger im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie. Bei einer mittleren Erkrankungs-Prävalenz (50%) blieb die kardiale MRT weiterhin das kostengünstigste Verfahren. Bei hohen KHK-Prävalenzen (80%) zeigte sich die primäre invasive Koronarangiographie als die kostengünstigste diagnostische Strategie. Im direkten Vergleich der beiden nicht-invasiven Verfahren untereinander zeigte die kardiale MRT sowohl eine konstant bessere Kosteneffektivität als auch ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis als die kardiale SPECT, trotz der höheren Prozedurkosten für die MRT.

Die umfangreich durchgeführte univariate deterministische Sensitivitätsanalyse zeigte, dass die günstigere Kosteneffektivität und das bessere Kosten-Nutzen-Verhältnis der kardialen MRT gegenüber der SPECT in allen simulierten Szenarien bestehen blieb. Die einflussreichsten Parameter stellten die diagnostische Sensitivität der SPECT und der MRT, die Kosten für SPECT und MRT sowie die durchschnittlichen Behandlungskosten einer Komplikation (Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall) dar. Oberhalb eines Schwellenwertes der KHK-Prävalenz von 60% erwies sich eine primäre invasive Koronarangiographie als das ökonomischste Diagnoseverfahren.

1.4.3 Kosteneffektivität der renalen Sympathikusdenervation zur Therapie der resistenten Hypertonie

Die Kosten für die Durchführung der RDN-Prozedur betragen 4.446 € (Originalarbeit 3; siehe 3.3). Das Markov-Modell simulierte getrennt nach Geschlecht alle Altersgruppen zwischen 30 und 90 Jahren. Im Basisfallszenario zeigte sich die Behandlung der resistenten Hypertonie mittels RDN im Vergleich zu einer bestmöglichen medikamentösen Therapie als durchgehend effektiver in Bezug auf hinzugewonnene QALYs, wies jedoch gegenüber der medikamentösen Therapie auch höhere Kosten auf. So war die RDN in der Altersgruppe der 60-Jährigen mit einem Gewinn von 0,98 QALYs (Männer) bzw. 0,88 QALYs (Frauen) bei zusätzlichen Kosten von 2.589 € bzw. 2.044 € assoziiert. Mit zunehmendem Alter bei Therapiebeginn (Durchführung der RDN-Prozedur) stiegen die Kosten, die pro gewonnenem QALY aufgewendet werden mussten, d.h. in jüngeren Altersgruppen zeigte sich prinzipiell ein günstigeres Verhältnis von Effektivität (gewonnene QALYs) zu eingesetzten finanziellen Mitteln. Ein früher Therapiezeitpunkt besaß damit eine günstigere Kosteneffektivität als ein späterer. Im Basisfallszenario war die RDN aufgrund der höheren initialen Kosten im Vergleich zur medikamentösen Therapie zwar immer eine kosteneffektive, jedoch nie eine kostensparende Behandlungsstrategie.

In der deterministischen Sensitivitätsanalyse zeigten sich die Ergebnisse des Basisfallszenarios als mathematisch stabil gegenüber Veränderungen der Eingangsparameter. Die Modellergebnisse wurden am stärksten vom Ausmaß der blutdrucksenkenden Wirkung der RDN-Prozedur, dem prozentualen Anteil von RDN-Non-Respondern (Therapieversagern) sowie der Höhe der Prozedurkosten für die Durchführung der RDN beeinflusst. Obwohl nicht kostensparend, so blieb die RDN-Therapie im Prinzip in allen betrachteten deterministischen Szenarien kosteneffektiv. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse konnte zeigen, dass bei einer angenommenen Zahlungsbereitschaft von 35.000 €/QALY die RDN mit einer 95%igen Wahrscheinlichkeit bis zu einem Alter von 78 Jahren (Männer) bzw. 76 Jahren (Frauen) kosteneffektiv blieb. Bei einer höherschwelligeren Zahlungsbereitschaft (>35.000 €/QALY) blieb die RDN-Therapie auch in noch höheren Altersgruppen (>80 Jahre) kosteneffektiv. In diesen Altersgruppen wies die RDN-Therapie bei Männern eine vorteilhaftere Kosteneffektivität auf als bei Frauen.

1.5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit evaluierte die Kosteneffektivität von drei ausgewählten diagnostischen und therapeutischen Prozeduren aus dem Bereich der kardiovaskulären Hochleistungsmedizin. Die untersuchten innovativen Prozeduren waren gegenüber den jeweiligen Standardverfahren durchweg kosteneffektiv und teilweise kostensparend. Es zeigten sich folgende Hauptbefunde:

- Die DCB-Angioplastie stellt für die DES-Restenose gegenüber einer konventionellen Ballonangioplastie (POBA) und gegenüber einer erneuten DES-Implantation eine durchweg kosteneffektive und überwiegend sogar kostensparende Therapieoption dar.
- Die kardiale Adenosin-Stress-MRT ist im Vergleich zur kardialen SPECT-Bildgebung das kosteneffektivere Verfahren zur Detektion einer signifikanten KHK und weist zudem ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis in Bezug auf hinzugewonnene QALYs auf.
- Die katheterbasierte RDN-Therapie stellt im Vergleich zu einer bestmöglichen medikamentösen Therapie sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine kosteneffektive Behandlungsoption der resistenten Hypertonie dar.

Die Analyse zur DCB-Angioplastie (Originalarbeit 1; siehe 3.1) untersuchte erstmals die Kosteneffektivität dieses Verfahrens zur Behandlung von Patienten mit DES-Restenosen. In-Stent-Restenosen stellen eine häufige Komplikation in der interventionellen Koronartherapie dar. Zwar konnte die Inzidenz von Restenosen durch die Einführung von DES deutlich reduziert werden, sie betrifft aber dennoch 10-15% aller Patienten, denen ein solcher Medikamenten-beschichteter Stent implantiert wurde [18]. Trotz erwiesener klinischer Wirksamkeit der DCB-Technologie gibt es nur wenige Daten zu ihrer Kosteneffektivität [11]. Eine kürzlich erschienene Analyse konnte zeigen, dass die Behandlung von Restenosen unbeschichteter Stents (BMS; *bare metal stents*) mittels DCB-Angioplastie eine ökonomisch sehr attraktive Therapieoption darstellt [19]. Gegenüber einer DES-Implantation ergaben sich durch den Einsatz der DCB-Angioplastie über einen 12-Monats-Zeitraum Kosteneinsparungen in Höhe von 1.174 €. In Übereinstimmung zu unserer Studie wurden in der BMS-Analyse die höheren initialen Prozedurkosten der DCB-Angioplastie im weiteren Verlauf mehr als ausgeglichen. Dies

war u.a. auf reduzierte Medikamentenkosten in der DCB-Kohorte zurückzuführen, weil nach einer DCB-Angioplastie im Vergleich zu einer DES-Implantation die duale Thrombozytenaggregationshemmung nur für einen relativ kurzen Zeitraum indiziert ist. Die Kosteneinsparungen in unserer Studie waren im Vergleich zur BMS-Analyse jedoch geringer. Aus dem kürzeren Beobachtungszeitraum unserer Studie können nur relativ geringe Kosteneinsparungen erwachsen. Würde man die Daten zur klinischen Wirksamkeit der DCB-Angioplastie über den publizierten 6-Monats-Zeitraum hinaus ausdehnen, so wären höhere Kosteneinsparungen zu erwarten [11]. Unsere Analyse fußte jedoch auf konservativen Kalkulationsannahmen, so dass diese Extrapolation nicht durchgeführt wurde. Dies führt aber am ehesten dazu, dass das vorteilhafte Kosten-Nutzen-Verhältnis der DCB-Angioplastie bei der gegebenen Indikation unterschätzt wird. Aufgrund des relativ kurzen Betrachtungszeitraumes wurde zudem auf eine Qualitätsadjustierung der hinzugewonnenen Lebensjahre verzichtet. Es sollte beachtet werden, dass die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse über Deutschland hinaus begrenzt ist und dass die DCB-Technologie noch nicht in allen Ländern zugelassen ist. Weiterhin wurde die Studie auf Paclitaxel-beschichtete Ballons beschränkt. Die Ergebnisse der Studie können nicht auf andere Medikamentenbeschichtungen übertragen werden, da für die DCB-Technologie kein Klasseneffekt existiert [20].

Die zweite Kosteneffektivitätsanalyse untersuchte erstmalig die kardiale Adenosin-Stress-MRT sowohl im Vergleich zur SPECT-Bildgebung als auch im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie (Originalarbeit 2; siehe 3.2) in Deutschland. Die kardiale Schnittbilddiagnostik, einschließlich der MRT-Bildgebung, war in den letzten Jahren durch eine z.T. sprunghafte technologische Weiterentwicklung charakterisiert [7]. Moderne MRT-Geräte, welche zu Untersuchungen des Herzens in der Lage sind, gehen meistens mit relativ hohen Kosten für Investition und Betrieb einher, die sich dann wiederum in den Kosten für eine MRT-Untersuchung niederschlagen können. In der Tat waren auch in unserer Analyse die Kosten für eine kardiale Stress-MRT-Untersuchung signifikant höher als die einer SPECT-Untersuchung (703 € versus 504 €). Allerdings ging die kardiale Stress-MRT im Vergleich zur SPECT-Untersuchung hinsichtlich der KHK-Detektion auch mit einer höheren Sensitivität (82% versus 67%) und Spezifität (86% versus 83%) einher [12]. In Übereinstimmung mit einer aktuellen Studie konnten wir zeigen, dass sich diese höhere diagnostische Genauigkeit der

kardialen MRT sowohl in eine vorteilhaftere Kosteneffektivität als auch in ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis überträgt [21]. Unsere Modellanalysen zeigten ferner, dass die untersuchten bildgebenden Verfahren im Bereich niedriger KHK-Prävalenz gesundheitsökonomisch wesentlich unattraktiver sind als in hohen Prävalenzbereichen. Dies ist dadurch erklärlich, dass bei niedriger Prävalenz nur einzelne KHK-Fälle diagnostiziert werden und die untersuchte Patientenkohorte damit insgesamt nur wenig von der Diagnostik profitiert. Bei hoher Prävalenz werden entsprechend mehr Patienten mit einer KHK identifiziert, die dann einer adäquaten Therapie zugeführt werden können. Interessanterweise wurde die primär durchgeführte invasive Koronarangiographie ab einer KHK-Prävalenz von >60% das aus gesundheitsökonomischer Sicht zu präferierende Verfahren. Dieser Schwellenwert deckt sich mit aktuellen klinischen Empfehlungen zur Diagnostik bei vermuteter KHK [22]. Ursächlich für diese Beobachtung ist die Tatsache, dass in Bereichen hoher KHK-Prävalenz die nicht-invasive Diagnostik (einschließlich MRT) aufgrund ihrer im Vergleich zur invasiven Koronardiagnostik (Goldstandard) nicht perfekten diagnostischen Genauigkeit KHK-Patienten nicht als solche diagnostiziert. Diese falsch-negativen Untersuchungsergebnisse führen potenziell zu erhöhten Kosten, u.a. durch das Auftreten vermeidbarer Krankheitsereignisse (z.B. Myokardinfarkt) und reduzieren damit die Kosteneffektivität. Ein wichtiger Schritt zur Entscheidung, welches diagnostische Verfahren zum Einsatz kommen soll (nicht-invasiv versus invasiv), ist demnach die patientenindividuelle Risikoabschätzung einschließlich der Ermittlung der Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK. Sollte ein nicht-invasives Verfahren eingesetzt werden, so wäre aus gesundheitsökonomischer Perspektive die kardiale Stress-MRT gegenüber der SPECT-Bildgebung zu bevorzugen. Natürlich sollten in diese Entscheidung auch andere Faktoren, wie beispielsweise Verfügbarkeit der jeweiligen Untersuchungsmethode oder strahlenhygienische Überlegungen (MRT als strahlungsfreies Verfahren) einbezogen werden.

In der Studie zur RDN-Therapie (Originalarbeit 3; siehe 3.3) wurde erstmals umfassend die Kosteneffektivität dieses Behandlungsansatzes für die resistente Hypertonie in Deutschland untersucht. Jegliche Bluthochdruckbehandlung hat primär das Ziel, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Der gesundheitsökonomische Vorteil einer effektiven Therapie ergibt sich vorrangig aus einer Vermeidung von Folgekosten für hypertoniebedingte Akutereignisse (z.B. Schlaganfall) oder chronische

Endorganschäden (z.B. dialysepflichtige Niereninsuffizienz). Die Ergebnisse unserer Analyse zeigen, dass die renale Sympathikusdenervation eine kosteneffektive Behandlungsoption darstellt, und zwar umso mehr, je früher die Prozedur durchgeführt wird. Je länger die durchschnittliche Lebenserwartung nach Durchführung der RDN-Prozedur ist, desto mehr QALYs können in der Folge akkumuliert und desto mehr kostenintensive kardiovaskuläre Ereignisse können vermieden werden. Wird die Prozedur in einem höheren Lebensalter durchgeführt, so bleibt statistisch betrachtet eine zu kurze verbleibende Zeitspanne, um die positiven Wirkungen der RDN-Therapie in ein akzeptables Kosteneffektivitätsverhältnis überführen zu können. Die klinische Wirksamkeit der RDN-Therapie in Bezug auf die Blutdrucksenkung wurde vornehmlich in den Symplicity-Studien dokumentiert, die 36 Monate nach der Prozedur eine Senkung des systolischen Blutdrucks von -33 mmHg zeigen konnten [13,23,24]. Unsere Modellierung ging zum Zweck einer konservativen Kalkulation von einer Reduktion von -20 mmHg aus. Wurden stärkere Blutdrucksenkungen simuliert (-30 mmHg), so zeigte sich gegenüber den Ergebnissen des Basisfallszenarios eine noch vorteilhaftere Kosteneffektivität der RDN-Therapie. Trotz der gezeigten klinischen Wirksamkeit des Verfahrens existieren bislang kaum gesundheitsökonomische Bewertungen. Überstimmend mit unseren Ergebnissen konnte eine kürzlich veröffentlichte US-amerikanische Studie die Kosteneffektivität der RDN-Therapie belegen [25]. Dieser Befund ist insofern wichtig, als dass unsere Analyse nahezu vollständig auf die Verwendung von US-basierten Daten verzichtete und die Modellierung auf Grundlage deutscher und nordeuropäischer Daten erfolgte. Die Übereinstimmung mit der US-amerikanischen Analyse unterstreicht aus unserer Sicht die Validität unserer Ergebnisse.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass innovative diagnostische und therapeutische Prozeduren nicht zwangsläufig zu Kostensteigerungen führen müssen. Zwar waren alle untersuchten Verfahren mit höheren initialen Prozedurkosten verbunden, zeigten aber auch eine bessere klinische Effektivität als das jeweilige Standardverfahren. Dies führte in der Folge durchweg zu einer gesundheitsökonomisch akzeptablen Kosteneffektivität und teilweise sogar zu Kosteneinsparungen. Um eine differenzierte und vollständige Bewertung innovativer medizinischer Prozeduren vornehmen zu können, sollte neben einer klinischen Prüfung idealerweise immer auch eine gesundheitsökonomische Evaluation erfolgen.

1.6 Literaturverzeichnis

1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Gesundheit auf einen Blick. OECD-Indikatoren. Paris, Frankreich: OECD Publishing, 2009.
2. Mongan JJ, Ferris TG, Lee TH. Options for slowing the growth of health care costs. *N Engl J Med* 2008;358:1509-14.
3. Bodenheimer T. High and rising health care costs. Part 2: technologic innovation. *Ann Intern Med* 2005;142:932-7.
4. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Brüssel, Belgien und Sophia Antipolis, Frankreich: European Heart Network und European Society of Cardiology, 2012.
5. Statistisches Bundesamt. Fachserie 12 Reihe 7.2. Gesundheit – Krankheitskosten. Wiesbaden, Deutschland: Statistisches Bundesamt, 2010.
6. Dixon SR, Safian RD. The year in interventional cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1637-52.
7. Gibbons RJ, Araoz PA, Gerber TC. The year in cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1849-60.
8. Schöffski O. Einführung. In: Schöffski O, Schulenburg Graf von der JM, Hrsg. Gesundheitsökonomische Evaluationen. 4. Auflage. Berlin/Heidelberg, Deutschland: Springer, 2012:3-11.
9. Weinstein MC. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2006;24:1043-53.
10. Dorenkamp M, Bonaventura K, Sohns C, et al. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart* 2012;98:460-7.
11. Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1377-82.

12. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet* 2012;379:453-60.
13. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1903-9.
14. Schöffski O, Greiner W. Das QALY-Konzept als prominentester Vertreter der Kosten-Nutzwert-Analyse. In: Schöffski O, Schulenburg Graf von der JM, Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 4. Auflage. Berlin/Heidelberg, Deutschland: Springer, 2012:71-110.
15. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Social Value Judgments: Principles for the Development of NICE Guidance*. 2. Auflage. London, England: The National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
16. Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2119-26.
17. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
18. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. Long-term outcome after drug-eluting stent implantation in comparison with bare metal stents: a single centre experience. *Clin Res Cardiol* 2011;100:191-200.
19. Bonaventura K, Leber AW, Sohns C, et al. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 2012;101:573-84.
20. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.

21. Walker S, Girardin F, McKenna C, et al. Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of coronary heart disease: an economic evaluation using data from the CE-MARC study. *Heart* 2013;99:873-81.
22. Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, et al; Chest Pain Guideline Development Group: NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart* 2010;96:974-8.
23. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
24. Krum H, Barman N, Schlaich M, et al. Long-term follow-up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E1704.
25. Geisler BP, Egan BM, Cohen JT, et al. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheter-based renal denervation for resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1271-7.

2 Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung

2.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Boldt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Evaluation der Kosteneffektivität in der kardiovaskulären Hochleistungsmedizin am Beispiel ausgewählter diagnostischer und therapeutischer Prozeduren* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Berlin, 19. August 2013

Julia Boldt

2.2 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Frau Julia Boldt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Dorenkamp M, **Boldt J**, Leber AW, Sohns C, Roser M, Boldt LH, Haverkamp W, Bonaventura K. Cost-effectiveness of Paclitaxel-coated balloon angioplasty in patients with drug-eluting stent restenosis. Clin Cardiol 2013;36:407-13.

30%: Julia Boldt hatte signifikanten Anteil am Konzept und Design der Studie, führte Literaturrecherchen und Datenanalysen durch und erstellte Teile des Manuskriptes.

Publikation 2: **Boldt J**, Leber AW, Bonaventura K, Sohns C, Stula M, Huppertz A, Haverkamp W, Dorenkamp M. Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary artery disease in Germany. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15:30.

60%: Julia Boldt entwickelte federführend das Konzept der Studie, war maßgeblich an der Durchführung von Literaturrecherchen, der Datensammlung und der statistischen Analyse beteiligt und erstellte selbstständig das Manuskript.

Publikation 3: Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW, **Boldt J**, Sohns C, Boldt LH, Haverkamp W, Frei U, Roser M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Eur Heart J 2013;34:451-61.

10%: Der Anteil von Julia Boldt bestand in der Unterstützung bei der Literaturrecherche und der Datenanalyse. Zudem wurde von ihr das Manuskript vorbereitet und editiert.

Unterschrift, Datum und Stempel
des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Prof. Dr. med. Ulrich Frei

Julia Boldt

3 Ausgewählte Publikationen

Originalpublikation 1

Dorenkamp M, **Boldt J**, Leber AW, Sohns C, Roser M, Boldt LH, Haverkamp W, Bonaventura K. Cost-effectiveness of Paclitaxel-coated balloon angioplasty in patients with drug-eluting stent restenosis. Clin Cardiol 2013;36:407-13.

Impact Factor: 1,834

Originalpublikation 2

Boldt J, Leber AW, Bonaventura K, Sohns C, Stula M, Huppertz A, Haverkamp W, Dorenkamp M. Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary artery disease in Germany. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15:30.

Impact Factor: 4,435

Originalpublikation 3

Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW, **Boldt J**, Sohns C, Boldt LH, Haverkamp W, Frei U, Roser M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Eur Heart J 2013;34:451-61.

Impact Factor: 14,097

3.1 Originalpublikation 1

Dorenkamp M, **Boldt J**, Leber AW, Sohns C, Roser M, Boldt LH, Haverkamp W, Bonaventura K. Cost-effectiveness of Paclitaxel-coated balloon angioplasty in patients with drug-eluting stent restenosis. Clin Cardiol 2013;36:407-13.

<http://dx.doi.org/10.1002/clc.22130>

Impact Factor: 1,834

3.2 Originalpublikation 2

Boldt J, Leber AW, Bonaventura K, Sohns C, Stula M, Huppertz A, Haverkamp W, Dorenkamp M. Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary artery disease in Germany. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:30.

<http://dx.doi.org/10.1186/1532-429X-15-30>

Impact Factor: 4,435

3.3 Originalpublikation 3

Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW, **Boldt J**, Sohns C, Boldt LH, Haverkamp W, Frei U, Roser M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Eur Heart J 2013;34:451-61.

<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs355>

Impact Factor: 14,097

4 Lebenslauf

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

5 Komplette Publikationsliste

5.1 Originalarbeiten in Zeitschriften mit peer review-Verfahren

1. Dorenkamp M, **Boldt J**, Leber AW, Sohns C, Roser M, Boldt LH, Haverkamp W, Bonaventura K. Cost-effectiveness of Paclitaxel-coated balloon angioplasty in patients with drug-eluting stent restenosis. Clin Cardiol 2013;36:407-13.
2. **Boldt J**, Leber AW, Bonaventura K, Sohns C, Stula M, Huppertz A, Haverkamp W, Dorenkamp M. Cost-effectiveness of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary artery disease in Germany. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15:30.
3. Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW, **Boldt J**, Sohns C, Boldt LH, Haverkamp W, Frei U, Roser M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. Eur Heart J 2013;34:451-61.

5.2 Kongressbeiträge

1. Dorenkamp M, Leber AW, **Boldt J**, Sohns C, Roser M, Boldt LH, Haverkamp W, Bonaventura K. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty in patients with drug-eluting stent restenosis. 79. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 5. April 2013.
2. **Boldt J**, Dorenkamp M, Bonaventura K, Sohns C, Leber A, Boldt L, Roser M, Haverkamp W, Frei U. Kosten-Effektivität der Behandlung der resistenten Hypertonie durch kathetergestützte renale Sympathikus-Denervation. 36. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL – Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, Berlin, 7. Dezember 2012.
3. Dorenkamp M, Bonaventura K, Leber AW, **Schulze J**, Sohns C, Boldt LH, Haverkamp W, Frei U, Roser M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. American Heart Association, High Blood Pressure Research 2012 Scientific Sessions, Washington, DC, USA, 20. September 2012.

6 Danksagung

An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen, die auf ihre Weise zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen und mich während der Entstehungszeit dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ulrich Frei, der mich im Hinblick auf meine fachliche, berufliche und persönliche Weiterentwicklung stets gefördert hat und mir die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht hat.

Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Herrn Dr. Marc Dorenkamp, MBA für die umfangreiche und anhaltende Unterstützung bedanken. Er hat maßgeblich den Fortgang meiner Publikationen durch kritische Anregungen und fachliche Unterstützung begleitet und mich mit wertvollen Hinweisen immer wieder motiviert und angespornt.

Ebenfalls möchte ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen des Ärztlichen Direktorats der Charité, der Arbeitsgruppe und allen Koautoren sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Charité Campus Virchow-Klinikum, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Imaging Science Institute Berlin, insbesondere Herrn PD Dr. Alexander Huppertz und den MTRA der Klinik für Nuklearmedizin am Charité Campus Mitte für die kollegiale und fachliche Zusammenarbeit bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinem Ehemann, die mich immer unterstützt haben und mir so die Ruhe und die Sicherheit für die Erstellung der Arbeit gaben.