

Patienten und Methoden

1. Darstellung der zugrunde gelegten Kosten
2. Klinische Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation im STN
3. Kosten-Wirksamkeitsanalyse
4. Analyse der Untergruppen
5. Statistische Analysen

In die Studie wurden 46 Personen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom einbezogen. Einschlusskriterien waren: ein klinisch sicher definiertes idiopathisches Parkinson-Syndrom, eine mindestens zwei Jahre vor Beginn der Datenerhebung erfolgreich abgeschlossene Implantation von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation im STN und ausreichend dokumentierte Angaben über Krankheitsverlauf, Medikation und Krankenhausaufenthalte für jeweils mindestens ein Jahr vor und zwei Jahre nach der Implantation.

Die Patienten wurden von drei deutschen Universitätskliniken rekrutiert. 11 Patienten vor der Charité Universitätsmedizin, Berlin Campus Virchow, 18 Patienten vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel und 17 Patienten vom Universitätsklinikum Düsseldorf der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Der neurochirurgische Eingriff erfolgte bei den Patienten aus Düsseldorf am Klinikum der Universität zu Köln.

Die Operationen zur Implantation der Elektroden erfolgten im Zeitraum von Mai 1997 bis Dezember 2000 an vier Kliniken (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin und Campus Virchow, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Klinikum der Universität zu Köln). Das operative Vorgehen zur Implantation der Elektroden ist mittlerweile etabliert und in zahlreichen Veröffentlichungen detailliert beschrieben (Krack et al., 2003; Krack et al., 1997; Kumar et al., 1998a; Burchiel et al., 1999; Rodriguez-Oroz et al., 2000; Volkmann et al., 2001; Limousin et al., 1998).

Alle Patienten befanden sich vor Beginn der tiefen Hirnstimulation in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Wirkung der dopaminergen Medikation war immer noch nachweisbar, jedoch traten späte Nebenwirkungen der Levodopa-Therapie wie Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen auf.

1. Darstellung der zugrunde gelegten Kosten

Die direkten Behandlungskosten für jeden einzelnen Patienten wurden gemäß dem für den Beobachtungszeitraum gültigen Abrechnungsmodus der Gesetzlichen Krankenkassen ermittelt. Die Kosten wurden anhand des ausgewählten Patientenkollektivs jeweils für ein Jahr vor und zwei Jahre nach Implantation der Elektroden zur tiefen Hirnstimulation im STN berechnet. Dabei wurde der zu analysierende Zeitraum mit drei Jahren à 365 Tage angesetzt. Unberücksichtigt blieben direkte Kosten für Zusatzbehandlungen (ambulante Krankengymnastik, Sprachtherapie) und ambulante Hilfs- und Pflegedienste. Auch von der Erhebung indirekter Kosten, bedingt durch vorzeitiges Ausscheiden aus dem Erwerbsleben (Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung), wurde abgesehen.

Die Kosten für die medikamentöse Therapie wurden anhand der Angaben in den Patientenakten über die jeweilige aktuelle Medikation (Datum, Art und Dosierung der eingenommenen Medikamente) berechnet.

Es wurde eine Unterteilung in Medikamentenkosten vor dem neurochirurgischen Eingriff (Medikamente präOP), Medikamentenkosten ein Jahr nach dem Eingriff (Medikamente postOP 1) und Medikamentenkosten zwei Jahre nach dem Eingriff (Medikamente postOP 2) vorgenommen.

Die Kosten für Fertigarzneimittel wurden nach den Abgabepreisen der Apotheken gemäß der Roten Liste berechnet (Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, 2001). Zur Berechnung wurde immer die größte verfügbare Tablettenabpackung herangezogen, da Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom üblicherweise diese Packungsgröße verschrieben wird.

Bei jedem Patienten wurde vom Betrag der berechneten Medikamentenkosten für den Zeitraum vor und nach Elektrodenimplantation ein Rabatt von 5 bzw. 6% abgezogen (Erhöhung des Rabatts ab 01.01.2003 von 5 auf 6% entsprechend dem Beitragssicherungsgesetz vom 23.12.2002). Diesen Pflichtrabatt auf alle Arzneimittel müssen Apotheken, Pharmaunternehmen und Großhändler den gesetzlichen

Krankenkassen gewähren. Es sind in den Berechnungen der Medikamentenkosten keine Patientenabgaben enthalten, da chronisch kranke Patienten gewöhnlich von Zuzahlungen für Medikamente durch die gesetzliche Krankenkasse befreit sind (Gesundheitsstrukturgesetz: Versicherte, die wegen der selben Erkrankung in Dauerbehandlung sind und ein Jahr lang für Zuzahlungen mindestens 1% des jährlichen Bruttoeinkommens aufgewendet haben, sind nach Ablauf dieses Jahres von Zuzahlungen für die weitere Dauer dieser Behandlung befreit.).

Die **Krankenhausaufenthalte** in den verschiedenen Kliniken (einschließlich Rehabilitationskliniken) wurden für jeden Patienten mit Aufnahme- und Entlassungstag, Krankenhausabteilung und Grund der Einweisung erfasst. Die Kosten pro Patient und Klinikaufenthalt wurden durch Multiplikation der Aufenthaltsdauer in Tagen mit dem entsprechenden Tagessatz berechnet. Dabei gingen der erste und der letzte Tag des Krankenhausaufenthaltes jeweils als halber Tag in die Berechnung ein. Der Tagessatz für die jeweilige stationäre Behandlung wurde durch Addition des Abteilungspflegesatzes zum Basispflegesatz der entsprechenden Klinik ermittelt (Neurologie: Universitätskliniken zwischen 324 und 407 €, allgemeine neurologische Kliniken zwischen 205 und 263 €, spezialisierte Parkinson-Kliniken zwischen 135 und 194 €; Neurochirurgie: Universitätskliniken zwischen 445 und 696 €, Intensivstationen zwischen 1033 und 1101 €).

In den Kosten für Krankenhausaufenthalte sind Behandlungen, Untersuchungen, Medikamente, klinische Pflege und paramedizinische Pflege, wie z.B. Physiotherapie, enthalten.

Es wurde eine Unterteilung in Krankenhauskosten vor Elektrodenimplantation (Krankenhaus präOP) und Krankenhauskosten danach (Krankenhaus postOP 1 und postOP 2) analog zu den Medikamentenkosten vorgenommen. Zu den postoperativen Kosten wurden auch die Kosten der eigentlichen Operation zur Elektrodenimplantation gerechnet. In diesen Operationskosten sind sämtliche neurologischen und neurochirurgischen Aufenthalte, die in direktem Zusammenhang mit der Implantation der Stimulationselektroden stehen, enthalten. Patienten, die wegen postoperativer Infektionen oder Dislokationen des DBS-Systems intensiverer Therapie oder chirurgischer Revisionen bedurften, wurden ebenfalls in die Analysen einbezogen. Somit konnte gewährleistet werden, dass das ausgewählte Patientenkollektiv repräsentativ für Gesamtheit der mit tiefer Hirnstimulation im STN behandelten Parkinson-Patienten ist.

Die Ausgaben für das System zur tiefen Hirnstimulation (DBS-System, bestehend aus Elektroden, Impulsgenerator und Steuergerät) wurden nicht separat berechnet. Sie betragen im Beobachtungszeitraum für das bilaterale STN-DBS-System 13989 € (Modell Itrel II®, Medtronic Inc., Düsseldorf, Deutschland) bzw. 15595 € (Modell Kinetra®, Medtronic Inc., Düsseldorf, Deutschland). Nach im Beobachtungszeitraum gültigem Abrechnungsmodus der Gesetzlichen Krankenkassen waren diese Ausgaben Bestandteil des Krankenhaustagesatzes und mussten über diesen finanziert werden. Zusätzliche Kosten durch das DBS-System, welche die Wiedererstattung durch den Tagessatz überschreiten, mussten entsprechend über das Gesamtbudget des Krankenhauses ausgeglichen werden.

Die Kosten für ambulante Vorstellungen der Patienten im Krankenhaus (ambulante Visiten) werden von den Gesetzlichen Krankenkassen mit einer Quartalspauschale, unabhängig von der Anzahl der Vorstellungen pro Quartal, vergütet. Durch Multiplikation der jeweiligen Quartalspauschalen mit der Anzahl der Quartale, die der einzelne Patient in dem jeweiligen Krankenhaus vorstellig wurde, konnten die Kosten für ambulante Visiten ermittelt und den Krankenhauskosten zugerechnet werden.

2. Klinische Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation im STN

Die klinische Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation im STN ist in zahlreichen Studien untersucht und belegt worden (Kumar et al., 1998a; Krack et al., 2003; Krack et al., 1997; Burchiel et al., 1999; Rodriguez-Oroz et al., 2000; Volkmann et al., 2001; Limousin et al., 1998; Deuschl et al., 2006). In der vorliegenden Studie wurde die klinische Wirksamkeit mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III objektiviert (UPDRS; Punktwerte von 0 bis 108, wobei 0 der beste mögliche Wert ist). Hierzu wurden die Punktwerte der UPDRS Teil III unter bestmöglicher medikamentöser Therapie ermittelt; Ausgangswerte vor Implantation der Stimulationselektroden (prä-ON), Werte nach 12 Monaten unter chronischer Stimulation im STN (post1-ON/ON) und Werte nach 24 Monaten unter chronischer Stimulation im STN (post2- ON/ON).

3. Kosten-Wirksamkeits-Analyse

Die Kosten für die medikamentöse Therapie, die Krankenhausaufenthalte und die sich aus der Summe dieser beiden Posten ergebenden Gesamtkosten wurden jeweils für

den Zeitraum von einem Jahr vor und zwei Jahren nach Implantation des DBS-Systems erhoben und ausgewertet.

Des Weiteren wurde die Kostenwirksamkeit (Cost Effectiveness, CE) analysiert. Beide Behandlungsoptionen, alleinige medikamentöse Therapie versus Elektrostimulation im STN, wurden bezüglich der Kosten im Verhältnis zu den klinischen Ergebnissen verglichen.

Eine Behandlungsoption gilt als effizienter gegenüber der alternativen Option, wenn bessere Ergebnisse bei gleichen oder niedrigeren Kosten erzielt werden bzw. niedrigere Kosten bei gleichen oder besseren klinischen Ergebnissen verursacht werden (Mandelblatt et al., 1997). In diesem Fall dominiert eindeutig eine der beiden Behandlungsoptionen, so dass die alternative Option nicht mehr in Betracht gezogen werden muss.

Keine Behandlungsoption dominiert, wenn die teurere Option A auch zu besseren Ergebnissen führt. Die Wahl zwischen der billigeren, weniger wirksamen Option B und der teureren, wirksameren Option A ist zunächst offen. In diesem Fall muss die inkrementelle Kosten-Wirksamkeitsratio (incremental C/E) berechnet werden. Mittels dieser Ratio werden die so genannten Grenzkosten ermittelt; d.h. welche Extrakosten pro zusätzlicher Wirkeinheit entstehen, wenn Behandlungsoption A statt Option B angewendet wird (Mandelblatt et al., 1997).

In dieser Studie wurde die tiefe Hirnstimulation als Behandlungsoption A und die herkömmliche medikamentöse Therapie als Option B ausgegeben.

Zur Objektivierung der klinischen Symptome wurde die Beurteilungsskala des UPDRS Teil III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Untersuchung der motorischen Symptome) herangezogen. Die Beurteilungsskala des UPDRS Teil III wird als Standard zur Objektivierung der Parkinson-Therapie eingesetzt. Von allen 46 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren dokumentierte UPDRS-Werte verfügbar (Ausgangswerte vor der Implantation, gemessen unter optimaler Medikation = prä-ON; nach 12 Monaten Elektrostimulation, gemessen unter optimaler Medikation und Stimulation = post1-ON/ON; nach 24 Monaten Elektrostimulation, gemessen unter optimaler Medikation und Stimulation = post2-ON/ON). Als Wirkeinheit wurde eine Einheit des UPDRS Teil III definiert, also ein Punkt auf der Beurteilungsskala. Die inkrementelle Kosten-Wirksamkeit wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$C / E = [\text{Kosten A} - \text{Kosten B}] / [\text{Ergebnis A} - \text{Ergebnis B}].$$

4. Analyse der Untergruppen

Entsprechend ihrer präoperativen medikamentösen Therapie wurden die Patienten (n = 46) weiterhin in drei Untergruppen eingeteilt: 1. Patienten mit Standard-Antiparkinsontherapie (n=23), 2. Patienten mit Hochdosistherapie mit Dopamin-Agonisten (n=17), und 3. Patienten mit Apomorphintherapie (n=6).

Zu den Hochdosis-Patienten wurden jene Patienten gezählt, die eine definierte Mindestmenge an Dopamin-Agonisten pro Tag erhielten (Pergolid [Parkotil®] > 4mg, Ropinirol [Requip®] > 15mg, Pramipexol [Sifrol®] > 3mg, Cabergolid [Cabaseril®] > 8mg). Die Gruppe der Apomorphin-Patienten beinhaltet sowohl Patienten, die Apomorphin kontinuierlich per subkutan-implantierte Pumpe erhielten, als auch Patienten, die nach Bedarf selbst Apomorphin applizierten. Drei Patienten wurden sowohl mit Dopamin-Agonisten in Hochdosis als auch mit Apomorphin behandelt, sie sind deswegen in beiden Untergruppen aufgeführt.

5. Statistische Analysen

Die **Kosten** (Kosten für medikamentöse Therapie, Kosten für Krankenhausaufenthalte und ambulante Vorstellungen und sich aus der Summe dieser beiden Posten ergebenden Gesamtkosten) und klinischen Parameter (Werte für UPDRS Teil III) wurden mittels der multifaktoriellen Varianzanalyse statistisch ausgewertet. Bei diesem Verfahren wird zunächst global überprüft, ob zwischen den Datengruppen (Daten präoperativ, im ersten postoperativen Jahr und im zweiten postoperativen Jahr; jeweils für die Kosten und UPDRS-Werte) signifikante Unterschiede bestehen. Dies geschah mittels einer Rangsummen-ANOVA (ANOVA on ranks), ein parametrisches Verfahren für verbundene Daten aus drei oder mehr Gruppen. Für den Fall, dass signifikante Unterschiede festgestellt werden konnten, wurde ein post-hoc-Vergleich (post-hoc Test nach Newman-Keuls) durchgeführt und somit überprüft, welche Gruppen voneinander verschieden sind.

Die entsprechend der präoperativen Antiparkinson-Medikation gebildeten Untergruppen (Patienten mit Standardtherapie, Patienten mit Hochdosistherapie und Apomorphin-Patienten) wurden bezüglich der Kosten und klinischen Parameter ebenfalls mit Hilfe einer multifaktoriellen Varianzanalyse statistisch ausgewertet

(Rangsummen-ANOVA mit nachgeschalteter post-hoc Analyse nach der Methode von Newman und Keuls).

Die ausgewerteten und ermittelten Daten sind in den *Ergebnissen* als **Abbildungen 2 A - C und 3 A – B** in Form von Kastendiagrammen nach Turkey (so genannte Boxplots oder Box- and Whiskerdiagrams) dargestellt. In diesen Diagrammen sind arithmetischer Mittelwert, Median und Quartilsabstand (also der Bereich zwischen 25. und 75. Perzentile, in dem 50 % aller Werte liegen) als Box aufgezeigt, und 10. und 90. Perzentile als Whiskers.

Mittels Korrelationsanalyse wurde untersucht, ob die Behandlungskosten in Beziehung zu Patientenalter, Krankheitsdauer oder klinischen Parametern (Werte für UPDRS Teil III vor der Operation und im ersten bzw. zweiten Jahr nach der Operation) stehen. Die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten (ρ) ermöglicht Aussagen bezüglich der Stärke der Zusammenhänge zwischen den Parametern. Hierfür wurde die Rangsummen-ANOVA nach Spearman verwendet.

In dieser Studie wurde eine Vertrauenswahrscheinlichkeit von $P = 95\%$ angesetzt (entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit bzw. Signifikanzniveau $\rho = 0,05$).

Alle Werte sind als arithmetischer Mittelwert \pm SEM in den Ergebnissen dargestellt.