

Aus dem
CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Direktor: Prof. Dr. med. Stefan N. Willich

Habilitationsschrift

Gesundheitsökonomische Analysen zur Unterstützung von Entscheidungs- prozessen im Gesundheitswesen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Gesundheitswissenschaften und Gesundheitsökonomie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. Bernd Heinrich Brüggenjürgen

Eingereicht: Januar 2009

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1.Gutachter: Prof. Dr. W. Greiner

2.Gutachter: Prof. Dr. J.-M. Graf von der Schulenburg

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	4
1.1	Gesundheitsökonomie als interdisziplinäre Disziplin	6
1.2	Gesundheitsökonomische Modelle zum Verständnis der Versorgungsrealität und Prognose der Zukunft	6
1.2.1	Kostenermittlung (Costing)	9
1.2.2	Analyse der Zielindikation	9
1.2.3	Erklärung von ökonomischen Zusammenhängen	10
1.2.4	Simulation und Prognose bei unzureichender realer Datenlage und langfristiger Bewertungsperspektive	10
1.3	Gesundheitsökonomische Evaluation	15
1.4	Gesundheitsökonomie in der Versorgungsforschung	17
1.4.1	Vorbereitung und Unterstützung von Modellierung im realen Versorgungsrahmen	18
1.4.2	Empirische Versorgungsforschung	20
2	Originalia – Die ökonomischen Kosten der hyperaktiven Blase in Deutschland	23
3	Originalia – Langfristige Kosten-Effektivität von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom	24
4	Originalia – Ökonomische Untersuchung einer bedarfsorientierten Erhaltungstherapie mit Budesonid/Formoterol in einem Pulverinhalator gegenüber einer Dauertherapie bei Patienten mit Asthma bronchiale	25
5	Originalia – Versorgungsforschung zu den 5 Jahres-Folgekosten von Patienten mit Knieknorpeldefekten unter konventioneller Therapie	27
6	Originalia – Einfluß des Vorhofflimmerns auf die Kosten des Schlaganfalls: die „Berlin Acute Stroke Study“	28
7	Originalia – Medikament-freisetzende versus konventionelle Stents	29

INHALTSVERZEICHNIS

8	Diskussion	30
8.1	Gesundheitsökonomische Modelle zur Ermittlung der Krankheitslast und als Prognoseinstrument für zukünftige Ressourcenverwendung	30
8.2	Gesundheitsökonomie in der Versorgungsforschung - Empirische Ansätze zur ökonomischen Analyse und zur Kosten-Nutzen Bewertung im Versorgungsalltag	31
8.3	Medizinische Machbarkeit versus ökonomische Ressourcengrenzen	35
8.4	Gesundheitsökonomische Analysen als potentiell Werkzeug zur Festlegung von SGB V-gemäßen Höchstbeträgen	36
8.5	Ausblick	38
8.5.1	Kosten-Nutzen Bewertungen in Deutschland	38
8.5.2	Kostenkatalog	39
8.5.3	Probatorische Zulassung auf Basis realitätsnaher Modellierungen	40
8.5.4	Wertediskussion und Priorisierung	40
9	Zusammenfassung	42
10	Literatur	45
11	Danksagung	49
12	Erklärung	50

1 Einleitung

„Es erben sich Gesetz' und Rechte
Wie eine ew'ge Krankheit fort,
Sie schleppen von Geschlecht
sich zum Geschlechte
Und rücken sacht von Ort zu Ort.
Vernunft wird Unsinn, Wohltat Plage;
Weh dir, daß du ein Enkel bist!“
(Goethe, Faust. Der Tragödie Erster Teil)

Die Gesundheit der Bevölkerung und die sie beeinflussenden ökonomischen Rahmenbedingungen sind Gegenstand der Betrachtung der Gesundheitsökonomie.(1)

Gesundheitsökonomie ist kein Selbstzweck. Gerade in der von Kostendämpfungen geprägten Situation im Gesundheitswesen sind die Werkzeuge der ökonomischen Disziplinen eine entscheidende Hilfestellung zur effizienten Verwendung (Allokation) knapper Ressourcen. Insbesondere die Gesundheitsausgaben sind in den letzten Jahren stetig gestiegen. Nicht zuletzt durch den demographischen Umbau der Alterspyramide zu einer Urnenform werden die sozialen Sicherungssysteme somit vor entscheidende Herausforderungen gestellt. Eine kritische gesundheitsökonomische Bestandsaufnahme der derzeitigen und zukünftig noch zu erwartenden Ausgaben im Gesundheitswesen sollte eine entscheidende Hilfestellung für politische Weichenstellungen sein.

Allerdings sind die Entscheidungsträger in der Sozialversicherung - insbesondere im Gesundheitssystem - gewohnt, sich unter Verzicht auf mittel- bis langfristige Projektionen auf die jährliche, kameralistische Planungen zu beschränken und in der Denkwelt eines Minderkaufmanns zu bewegen.(2) Raffelhüschen benutzt hier das einprägsame Bild des Kiosk-Betreibers, um die Problematik zu verdeutlichen: Derzeit ist das „kleine Kiosk an der Ecke“ von der Pflicht zur doppelten Buchführung befreit. Der Inhaber sammelt die Einnahmen- und Ausgabenquittungen und erreicht bei einem höheren Betrag bei den Einnahmen einen Gewinn, der dann zu versteuern wäre. Sobald die Unternehmung wächst und ggf. für die Mitarbeiter als besondere Gratifikation eine kleine Betriebsrente versprochen wird, muss dieser Minderkaufmann zum Vollkaufmann werden und eine Bilanz erstellen. Selbst kleinste Kapitalgesellschaften haben diese einheitliche Verpflichtung.

Existiert diese Verpflichtung auch in der gesetzlichen Krankenversicherung? Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist diese Frage zum Rechnungswesen der Sozialversicherungen äußerst spannend: Bilanzieren die gesetzlichen Sozialversicherungen oder häufeln sie in einem Karton die Einnahme- und im anderen die Ausgabenquittungen?

Raffelhüschen gibt hierzu die folgende Antwort: „Ob Krankenversicherung, Pflegeversicherung oder Rentenversicherung - letzten Endes verhalten sich unsere Sozialversicherungsinstitutionen genauso wie der Besitzer des kleinen Kiosks an der Ecke“.(2) Solange die jährlichen Einnahmen im System ausreichen, die in der gleichen Periode auftretenden Kosten zu decken, stellt dies kein Problem dar. Nur zeigen Fachdisziplinen, wie die Epidemiologie, einen an Heftigkeit zunehmenden Anpassungsbedarf auf. Aus demographischer Sicht müssen die sozialen Sicherungssysteme mit einem fundamentalen Problem fertig zu werden: Diejenigen, die Leistungen Anspruch nehmen werden, werden beständig zunehmen, wohingegen diejenigen, die in die Systeme zusätzlich einzahlen müssten „leider“ nicht geboren wurden. Trotzdem versprechen die Sozialversicherungssysteme uneingeschränkten Zugang und gesicherte Versorgung. D.h. sie gehen jetzt schon Verpflichtungen für die Zukunft ein, die jedoch aufgrund nicht ausreichender Anzahl von Beitragszahlern nicht gedeckt werden können. Aus ökonomischer, bzw. buchhalterischer Sicht wären hier zwingend Rückstellungen zu bilden, d.h. diese Versprechungen oder garantierten Ansprüche müssten als Mehraufwand in der Zukunft in die Bilanz von Haben und Soll aufgenommen werden.

Insbesondere das Krankenversicherungswesen wird durch die zunehmende Überalterung gezwungen werden, die derzeitigen Ansprüche immer weiter zu reduzieren, da in den kommenden Jahren zu wenig Beitragzahler den Leistungsempfängern gegenüberstehen. 1977 wurde erstmals erkannt, dass die Ausgaben nicht weiter die Einnahmen steuern durften. Daraufhin folgte eine einnahmenorientierte Ausgabenpolitik mit fortwährenden Gesetzesreformen, nochmals bestärkt in einem der letzten Reformvorhaben unter der Überschrift „Beitragssatzstabilität“. Allerdings mahnt der Sachverständigenrat, dass diese Vorgehensweise bei der Erosion der Beitragsbemessungsgrundlagen an ihre Grenzen stößt.(3) Nur für einen begrenzten Zeitraum können Rationalisierungsreserven die Kostenproblematik dämpfen. Allerdings gilt sowohl für die Aktivierung der Rationalisierungsreserven als auch für die zukünftig notwendigen Umstrukturierungen, die Effizienz der erstatteten Verfahren zu beachten.

In diesem Kontext helfen gesundheitsökonomische Analysen Entscheidungen im Gesundheitswesen unter Effizienzgesichtspunkten zu bewerten. Angesichts kontinuierlicher Ausga-

bensteigerungen und gleichzeitig begrenzter finanzieller Ressourcen wird eine gesundheitsökonomische Beurteilung der Versorgungsstrukturen und der eingesetzten Maßnahmen und Technologien immer wichtiger.

1.1 Gesundheitsökonomie als interdisziplinäre Disziplin

Die Gesundheitsökonomie befasst sich mit der wissenschaftlichen Untersuchung wirtschaftlicher Aspekte der Gesundheit und der Gesundheitsversorgung. Gesundheitsökonomie ist thematisch und methodisch weit gefächert und benutzt Methoden und Inhalte aus der Volks- und Betriebswirtschaftslehre, aus den Sozialwissenschaften und aus den Gesundheitswissenschaften.(4) Hierzu gehören zum Beispiel folgende Fragen: Was sind die ökonomischen Folgen der Krankheit, wie wird Gesundheit produziert, was kostet die Produktion von Gesundheit oder wie sind die Ergebnisse der Gesundheitsproduktion zu bewerten?(5)

1.2 Gesundheitsökonomische Modelle zum Verständnis der Versorgungsrealität und Prognose der Zukunft

Ein entscheidendes Werkzeug bei der Abwägung von Kosten und Nutzen stellt die gesundheitsökonomische Modellierung dar, da meistens nur Teilaspekte des untersuchten Prozesses bekannt bzw. im Rahmen von Studien untersucht worden sind. Gesundheitsökonomische Modelle dienen dem Verständnis von Kostenstrukturen ausgewählter Erkrankungen, helfen die Realität eines Krankheitsverlaufs, bzw. die Effekte und Kosten der Behandlung dieser Krankheit abzubilden und erreichen mit der Einbeziehung des erreichten Nutzengewinns neuer oder schon eingeführter Diagnose- und Behandlungsansätze eine Einschätzung der Effizienz dieser Maßnahme im Vergleich zu Alternativen mit anderen Kosten- und Ergebnisparametern. Werden sie zur Entscheidungsfindung bei der Zuordnung von Ressourcen eingesetzt, spricht man auch von Decision Analytic Modelling (Entscheidungsanalytische Modellierungen). Diese sind fester Bestandteil von Kosten-Nutzen-Bewertungen und Bestandteil internationaler methodischer Empfehlungen und können sowohl in der akuten als

auch langfristigen Entscheidungssituation helfen¹. Überwiegend wurden bisher Krankheitskosten-Analysen mit alleiniger Betrachtung der Kosten und Kosten-Wirksamkeits-Analysen durchgeführt.(6)

Krankheitskosten-Analysen werden auf der Grundlage epidemiologischer und ökonomischer Standardmethoden durchgeführt. Ziel dieser Krankheitskosten-Analyse („cost-of-illness analysis“ – COI) ist es zum einen, das Augenmerk der Politik bzw. der Entscheidungsträger im Gesundheitswesen auf bestimmte Krankheiten zu richten, welche von hoher volkswirtschaftlicher Bedeutung sind. Sie können andererseits aber auch zur Einschätzung des Marktpotentials neuer Verfahren im Gesundheitswesen dienen.(7)

Kosten-Wirksamkeitsanalyse beschäftigen sich mit der Modellierung von klinischen, epidemiologischen und ökonomischen Daten und dienen der Entscheidungsfindung unter Bedingungen der Unsicherheit.(8) Mit diesem systematischen und quantitativen Ansatz wird versucht, Ereignisabfolgen bzw. Strategien zu identifizieren und strukturiert darzustellen. Auf Basis von erhobenen oder plausiblen Übergangswahrscheinlichkeiten werden die Alternativen berechnet. Überwiegend zur Anwendung kamen bisher die Entscheidungsbaumverfahren (decision tree analysis) und die Markov-Modelle.(9)

Entscheidungsbaumverfahren werden in der Regel bei zeitlich begrenzten und weniger komplexen Entscheidungssituationen eingesetzt. Die alternativen Strategien bzw. konsekutiven Ereignisse werden in Form eines Ereignisbaumes dargestellt.

Im Unterschied zu den Entscheidungsbaumanalysen werden Markov-Modelle bei komplexeren Zusammenhängen und zeitlich längerfristigen, bzw. häufiger über die Zeit sich ändernden Prozessen eingesetzt. Markov-Ketten unterstellen stets konstante jährliche Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Krankheitsstadien im Zeitverlauf (die sog. „Markovianische Annahme“).(10) In der Realität wird diese Wahrscheinlichkeit von korrespondierenden Faktoren zusätzlich beeinflusst. So hat beispielsweise die Gesamtdauer eines Patienten in einem bestimmten Krankheitsstadium Einfluss auf die nachgelagerte Übergangswahrscheinlichkeit in einen anderen Zustand. Diese Limitation könnte durch die Nutzung von sog. Markov-Prozessen relativiert werden, bei der variable Übergangswahrschein-

¹ z.B. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal und Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada.

lichkeiten unterstellt werden. Dies wiederum erfordert eine Vielzahl an zusätzlichen Informationen, deren Verfügbarkeit oft in Frage gestellt werden kann.

Eine Weiterentwicklung der bisher üblichen Modellierungsansätze stellt die Discrete Event Simulation dar.⁽¹¹⁾ Hier besteht die Möglichkeit den durch das Modell wandernden Patienten eine individuelle Eigenschaft zu verleihen, um z.B. zukünftige Erkrankungswahrscheinlichkeiten nach der jeweils zuvor erhaltenen Präventionsstrategie zu differenzieren. Je nach Fragestellung muss entschieden werden, welcher Modelltyp (z.B. Simulationsmodell auf Patientenebene oder Kohortensimulation) Einsatz finden soll.

Eine Anzahl von Studien hat sich mit der Durchführung von Entscheidungsanalytische Modellierungen und der Formulierung von Qualitätskriterien befasst.²

Zu diesen Qualitätskriterien zählen u.a.:

- Genaue Formulierung der Fragestellung,
- Festlegung der Perspektive,
- Bestimmung des Zeithorizonts,
- Auswahl der Handlungsalternativen,
- Festlegung der möglichen Gesundheitszustände,
- Graphische Darstellung des Modells,
- Auflistung der Datenquellen, bzw. quantitativen Annahmen,
- Validierung des Modells,
- Sensitivitätstestung aller Annahmen zur Abschätzung des Einflusses auf das Modellierungsergebnis.

² z.B. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health* 2003;6(1):9-17 und Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004;8(36):iii-iv, ix-xi, 1-158.

1.2.1 Kostenermittlung (Costing)

Die Kalkulation der Kosten ist ein essentieller Bestandteil gesundheitsökonomischer Evaluationsstudien. Hierzu liegen verschiedene internationale (CCOHTA) wie nationale (AG-MEG, Hannover Guidelines) Empfehlungen bzw. Guidelines vor, die auch diesem Aspekt der gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien abdecken.(12;13) Die Kostenermittlungen sind international unterschiedlich, da die jeweiligen Erstattungssysteme einen erheblichen Einflussfaktor darstellen. Insofern müssen sich die nationalen Empfehlungen bedingt durch strukturelle Unterschiede der Gesundheitssysteme in einzelnen Aspekten unterscheiden.

Bei der Auswahl der zu berücksichtigenden Kostenkomponenten bzw. der Bewertung der Ressourcenverbräuche bestehen erhebliche Spielräume, so dass die Wahl der Kostenermittlungsmethodik einen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis haben kann.

Für den deutschen Raum werden folgende Ansätze als sinnvoll angesehen: Mit der Wahl der gesellschaftlichen Perspektive sollten sowohl die direkt mit der Erkrankung in Zusammenhang stehenden Kosten wie auch die indirekten Kosten bewertet werden.(14) Darunter fallen die Inanspruchnahme der ambulant-ärztlichen Versorgung, Medikamente, Heil- und Hilfsmittel, stationäre Aufenthalte, Arbeitsunfähigkeitstage und Erwerbsunfähigkeit. Die AG MEG versucht hier, insbesondere eine Vergleichbarkeit der Kostenbewertung über verschiedene Studien hinweg zu erreichen. So werden zum Beispiel für den ambulanten Bereich bei Fehlen von realen Versorgungsdaten durchschnittliche Kontaktwerte für einen ambulanten Arztkontakt vorgeschlagen, die über die Abrechnungsdaten der Kassenärztlichen Vereinigungen generiert werden. Das Konzept der Verwendung der durchschnittlichen Vollkosten soll zudem dem Ideal der langfristigen Grenzkosten nahe kommen.

1.2.2 Analyse der Zielindikation

Eine Modellierung kann ohne eine detaillierte Analyse der zu untersuchenden Indikation kaum erfolgreich durchgeführt werden. Entscheidende Fragen sind die nach der auszuwählenden Vergleichstherapie(n) und nach Art und Menge der zu integrierenden Prozesskomponenten. Liegen Publikationen zu den Kosten der Erkrankung vor oder sind schon Entscheidungsanalytische Modellierungen mit anderen Therapien durchgeführt worden kann diese Information als Ausgangspunkt der Beurteilung genutzt werden. Ist dies nicht für das jeweilige Versorgungssystem der Fall, können internationale Ergebnisse zur Übertragung in das

eigene Gesundheitssystem genutzt werden. Mit der Analyse des Indikationsumfeldes wird eine Grundlage für einen sinnvollen Rahmen einer Entscheidungsanalytische Modellierungen gelegt.

1.2.3 Erklärung von ökonomischen Zusammenhängen

Für die Erklärung von komplexen Zusammenhängen von Therapiemaßnahmen im Längsschnitt ist z.B. bei chronischen Erkrankungen die Betrachtung von längeren Zeitperioden essentiell. Aus Sicht der Gesundheitsökonomie ist sowohl eine langfristige Kostensimulation (z.B. die durch einen vermiedenen Todesfall auftretenden weiteren Behandlungskosten) als auch eine prognostische Abschätzung des weiteren Verlaufs des erreichten Wirksamkeits-Niveaus entscheidend.

Hier wird derzeit noch von unterschiedlichen Gruppen der bisherige Entwurf des Methodens papiers des IQWiG, der einen ersten offiziellen Standard liefern soll, kritisiert.⁽¹⁵⁾ Gemäß dem IQWiG soll die Modellierung der Effekte und Kosten unter Zugrundelegung verschieden langer Zeithorizonte erfolgen. Hier scheint eine Modellierung lediglich für „...die Berechnung der Gesamt-Nettokosten jeder Gesundheitstechnologie...“³ nicht jedoch für die Modellierung von Effekten vorgesehen zu sein. Aus wissenschaftlicher Sicht ist nicht nachvollziehbar, warum in einem entscheidungsanalytischen Modell lediglich die Kosten und nicht Effekte einer Intervention modelliert werden sollen. Dies würde im Falle einer innovativen lebensverlängernden Therapie zu einem erhöhten Kostenblock bei der neuen Therapie führen, da die Patienten durch die Therapie erst in die Lage versetzt werden, weitere Erkrankungsfolgen bzw. zusätzliche altersassoziierte Morbidität zu erleben.

1.2.4 Simulation und Prognose bei unzureichender realer Datenlage und langfristiger Bewertungsperspektive

Modifiziert nach Siebert unterstützen Modellierungen die Entscheidungsträger u.a. bei folgende Fragestellungen:⁽⁹⁾

³ IQWiG.Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. S 65.

- Synthese von Kurz- und Langzeitergebnissen
- Vergleich von Wirksamkeit unter Studien- und Alltagsbedingungen
- Zusammenfassen verschiedener Outcomes
- Berücksichtigung von Patientenpräferenzen
- Einordnung diagnostischer Studien
- Value-of-Information Analyse
- Ersatz für randomisierte Studien
- Übertragung von Studienergebnissen
- Nationale Projektionen
- Health Technology Assessment (HTA)
- Gesundheitsökonomische Evaluation

1.2.4.1 Synthese von Kurz- und Langzeitergebnissen

Informationen zur Wirksamkeit liegen nicht für alle am Markt verfügbaren Therapie- bzw. Präventionsverfahren vor. Zudem fehlen für viele gebräuchliche Medizinprodukte, bzw. älterer Arzneimittel Studien zur Wirksamkeit. Zudem ist die Erkenntnislage bei diagnostischen Verfahren noch weiter eingeschränkt. Zwar ist die Evidenz zur Wirksamkeit bei den Arzneimitteln durch die verpflichtende Einreichung zur Zulassung eines neuen Präparates im Vergleich zu nicht-medikamentösen Verfahren bei weitem höher, dennoch fehlen auch hier eindeutige Studien zur langfristigen Wirksamkeit und zu patientenrelevanten Endpunkten.⁽¹⁶⁾ Daher können auch Metaanalysen nur eine Synthese der Ergebnisse aus Studien mit kurzem Zeithorizont darstellen. Da insbesondere bei chronischen Verläufen z.B. die Langzeitmorbidity und –mortality von Interesse sind, müssen die Daten aus randomisierten klinischen Studien mit Ergebnissen von Beobachtungsstudien längerer Zeithorizonte verknüpft werden.

1.2.4.2 Vergleich der Wirksamkeit unter Studien- und Alltagsbedingungen

Studien- und Alltagsbedingungen unterscheiden sich. Studien zur Wirksamkeit werden unter eng kontrollierten Bedingungen durchgeführt und versuchen möglichst wenige Parameter variabel zu halten, um einen statistischen Beleg für die dem Untersuchungsgegenstand zugeschriebene kausale Wirkung zu erhalten. Daher sind kontrollierte Studien nicht immer auf

die Routineverhältnisse des Versorgungssystems übertragbar. Dieses Dilemma versucht die Versorgungsforschung aufzulösen. Die Studiendesigns versuchen hier die Komplexität hinsichtlich der Vielzahl der Einflussparameter unter Alltagsbedingungen nicht übermäßig einzuschränken. Allerdings sind derartige Studien aufwendig und liegen bisher kaum vor. Hier kann die Modellierung in verschiedenen Szenarien prüfen, wie sich die Veränderung einzelner Parameter, wie z.B. Compliance oder Multimorbidität auf die Gesamteffektivität eines medizinischen Verfahrens auswirkt.

1.2.4.3 Zusammenfassen verschiedener Outcomes

Klinische Studien können nur Ergebnisse zu einer expliziten Fragestellung, bzw. zum untersuchten primären Zielparameter liefern. So geben Studien mit einem kombinierten Endpunkt keine statistisch eindeutigen Hinweise zu den einzelnen Kombinationsparametern. So konnte bei der Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit des Antithrombotikums Clopidogrel gegenüber Aspirin bei Patienten mit Myokardinfarkt, Schlaganfall oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit eine statistisch signifikante Verbesserung des kombinierten Endpunktes gezeigt werden.⁽¹⁷⁾ Allerdings wäre für die Einschätzung des ökonomischen Nutzens eine Aufteilung z.B. in Patienten mit peripheren Verschlusskrankungen sowie Schlaganfall und Myokardinfarkt sinnvoll. Hier kann auf der Modellierungsebene eine Abschätzung des Nutzens für die Kostenträger erreicht werden. Diese Herangehensweise mit Hilfe der Subpopulation verfolgte auch das IQWiG so in diesem konkreten Produkt-Beispiel.⁽¹⁶⁾ Eine Modellierung erleichtert auch die entgegengesetzte Vorgehensweise: so können aus einzelnen Ergebnisparametern auch kombinierte Parameter simuliert werden.

1.2.4.4 Berücksichtigung von Patientenpräferenzen

Zunehmend findet sich die Forderung nach patientenpräferierten Outcomes Parametern.⁽¹⁶⁾ Allerdings liegen bisher nur wenige Studien vor, die als primären Studienparameter Outcomes in Form z.B. eines Lebensqualitätsinstrumentes gewählt haben. Hier gelingt der Entscheidungsanalytische Modellierung wiederum ein Brückenschlag, um in einer ersten Simulation Studien mit traditionellen Endpunkten mit den Ergebnissen der Studien z.B. zur Lebensqualität zu verbinden.

1.2.4.5 Einordnung diagnostischer Studien

Modellierungen zu diagnostischen Vorgehensweisen sind derzeit noch selten, da die diagnostischen Produkte bisher noch nicht so sehr im Nutzen-Kosten Betrachtungsfokus wie die Arzneimittel standen.⁽¹⁸⁾ Auf der Basis der Screening- oder Diagnosestudien können mit

Hilfe der Modellierungen die verbundenen klinischen Konsequenzen wie Langzeitmortalität und -morbidity grafisch übersichtlich dargestellt werden. Mit den Angaben zur Sensitivität, Spezifität bzw. ROC-Kurven können die erwarteten Ergebnisse und Kosten für die Versorgung beschrieben werden. Insbesondere können die klinischen und ökonomischen Konsequenzen falsch-positiver bzw. falsch-negativer Testergebnisse ins entscheidungsanalytische Modell mit einbezogen werden.(9)

1.2.4.6 Value-of-Information Analyse

Eine weitere interessante Anwendung ist die Value-of-Information Analyse, die zur Abschätzung des Aussagewertes einer geplanten Studie benutzt wird. Hier kann auf der Modellierungsebene gezeigt werden, welche Effekte und Kosten erwartet werden können bzw. eintreten müssen, um den Nutzen der dann konfirmatorischen Studie abschätzen zu können.

1.2.4.7 Ersatz für randomisierte Studien

Randomisierte Studien können aus ethischen, erstattungsbedingten oder zeitlichen Gründen nicht immer realisierbar sein. Häufig sind sie zudem zum Zeitpunkt der Erstattungsentscheidung nicht verfügbar. Diese Situation ist insbesondere für solche Gesundheitssysteme relevant, die mit der Zulassung eines Verfahrens auch eine Erstattungs- und Preisentscheidung verbinden.(19) In dieser Phase bieten Modellierungen eine wichtige Unterstützung im Entscheidungsprozess an. Allerdings können Modellierungen nur einen teilweisen Ersatz liefern, da auch auf Basis retrospektiver Daten mit Hilfe aufwendiger statistischer Werkzeuge, z.B. propensity scores, kein vollständiger Ersatz randomisierter Studien erreicht werden kann.

1.2.4.8 Übertragung von Studienergebnissen

Die Übertragung der Effektivität eines Verfahrens, sowie der ökonomischen Folgen, lässt sich angesichts von Unterschieden in klinischen Settings bzw. nationalen Versorgungsstandards nicht ohne weiteres erreichen. Allein durch das deutsche Sozialversicherungssystem ist davon auszugehen, dass Versorgungsstandards im deutschen Kontext anders ausgeprägt sind als in der im Einzelfall vorliegenden Studie.[29] Während eine Adjustierung von entsprechenden aggregierten Kostenwerten oder klinischen Ergebnissen nur sehr eingeschränkt oder überhaupt nicht möglich ist, können in einer Entscheidungsanalyse alle diejenigen Parameter einzeln angepasst werden, wo dies erforderlich ist und Daten aus dem Zielkontext vorliegen.(20)

1.2.4.9 Langfristige Projektionen

Auf Basis aktueller Populations- und Morbiditätsdaten kann mit Hilfe von Modellierungen eine Projektion der Krankheits- und Kosten/Nutzen-Entwicklung auch über längere Zeiträume erreicht werden. Dies ist insbesondere relevant im Kontext längerfristiger Präventionsstrategien, bei Behandlungsstrategien chronischer Erkrankungen oder bei der Abschätzung zukünftiger Kostenströme im Gesundheitssystem.

1.2.4.10 Health Technology Assessment (HTA)

Die Einsatzbereiche und die zugehörige Methodik von Entscheidungsanalysen im Rahmen von HTA ist im HTA-Methodenbericht "Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz aus HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems", der im Auftrag der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DIMDI / Bundesministerium für Gesundheit) erstellt wurde, beschrieben.(9)

Bisher existiert allerdings noch keine durchgehende Nutzung von ökonomischen Aspekten bei der Technikfolgenabschätzung.(21) So konnte gezeigt werden, dass nur sehr wenige Experten im Bereich des Health Impact Assessments bisher finanzielle Bewertungen von Gesundheitsfolgen vorgenommen hatten.

1.2.4.11 Gesundheitsökonomische Evaluation

Mit Hilfe der Modellierung ist eine strukturierte Aufbereitung der vorliegenden Wirksamkeits-Evidenz in Kombination mit den damit verbundenen Inanspruchnahmen von Ressourcen möglich. Über die Bewertung dieser Versorgungsdaten kann für die aktuelle oder zukünftige Situation eine Abschätzung des Kosten-Nutzen Verhältnisses erreicht werden. Die Art und Weise dieser Umsetzung hängt von den jeweils geforderten Zulassungs- und Erstattungsrichtlinien der jeweiligen Gesundheitssysteme ab. So erstellt das NICE in England eine Kosten-Nutzwert Relation aus Sicht der Gesellschaft, um einen Schwellenwertbereich auf Basis der qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY) zu ermitteln, mit dessen Hilfe dann eine Empfehlung zur Erstattung erfolgen kann.(22) Das IQWiG verfolgt in den ersten Entwürfen zu deutschen Kosten-Nutzen-Bewertungen einen indikationsbezogenen Ansatz, bei dem die bisherigen Kosten-Nutzen Relationen schon eingeführter Verfahren im Rahmen der so genannten Effizienzgrenze die Richtschnur bei der Bewertung der neuen Verfahren bilden soll.(16)

1.3 Gesundheitsökonomische Evaluation

Gesundheitsökonomische Kosten-Nutzen Bewertungen basieren auf der Methodik der ökonomischen Evaluation neuer Technologien. Sie sollen messen und analysieren, ob Produkte oder Verfahren geeignet sind, bei vertretbaren Kosten einen gesundheitlichen Nutzen zu stiften, der aus der Sicht des Patienten, der Krankenkassen oder der Gesellschaft bewertet werden kann. Potentieller Gegenstand von Kosten-Nutzen-Bewertungen sind notwendigerweise nicht nur neue Verfahren, vielmehr können Kosten-Nutzen-Bewertungen langfristig auch dazu verwandt werden, schon im Versorgungsalltag eingesetzte Verfahren zu bewerten und zu entscheiden, ob diese weiter zu erstatten bzw. aus der Erstattung zu nehmen sind.

Die gesundheitsökonomische Evaluation benutzt verschiedene Instrumente der Nutzenmessung wie beispielsweise Fragebögen zur medizinischen Wirksamkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Instrumente zur Nutzwertbestimmung. Die ersten beiden Optionen verwenden Einheiten eines medizinischen oder psychologischen Effektmaßes für unterschiedliche Dimensionen des Gesundheitsstatus und versuchen, das Gut Gesundheit zu optimieren ohne andere Wohlfahrtsaspekte zu berücksichtigen. Das Nutzwert-Konzept versucht hingegen, zusätzliche nicht gesundheitsbezogene Aspekte zu integrieren, überträgt diese Dimensionen in ein einziges Maß und lässt somit die Bewertung von Gesundheitszuständen im Vergleich zu anderen Gütern zu.

Aus ökonomischer Sicht stellt ein singuläres Maß für die Bewertung aller Gesundheitsleistungen über alle Indikationen hinweg das idealtypische Vorgehen bei der Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen dar. Hier wird das Konzept der qualitätsadjustierten Lebensjahre (quality adjusted life year - QALY) als Lösung vorgeschlagen. Hierbei wird die Lebenszeit mit einem die Lebensqualität (bzw. den „Nutzwert“: utility) abbildenden Faktor gewichtet; die Gewichtung wird mit den Werten „1“ für perfekte Lebensqualität und „0“ für Tod normiert.

QALYs können mit unterschiedlichen Methoden generiert werden und weichen daher je nach benutzter Methode, Zeit, Land und Bewertungsperspektive (z.B. Patient vs. Gesellschaft) für den jeweiligen Gesundheitsstatus voneinander ab. Die Erhebung der Daten ist aufwendig und kann durch die Verwendung von Nutzwerten aus verschiedenen Quellen in gesundheitsökonomischen Modellen zu abweichenden Ergebnissen und Entscheidungen führen. Für den deutschen Kontext berichten Schwappach und Kollegen, dass Nutzwerte häufig auf Basis anderer Länder, verschiedener Methoden und Zeithorizonte erstellt wurden.(23)

Methodisch gründet der Ansatz auf der Nutzwerttheorie von Neumann-Morgenstern, und verfolgt das politische Ziel, den Gesamtnutzen der Gesellschaft zu maximieren.(24) Gemäß dieser theoretischen Basis ist allerdings die Anwendung nur unter bestimmten Bedingungen wissenschaftlich gerechtfertigt: So müssen alle Personen Qualität und Quantität gleich bewerten, über die Zeit sich nicht verändernde Nutzwerte angeben und dürfen keine Anzeichen von Multimorbidität aufzeigen. Dies ist problematisch wie folgende Beispiele zeigen: So steht bei Patienten mit schweren Schmerzen die Qualität des akuten Schmerzzustands ausschließlich im Vordergrund, bei dem Krebspatienten ändert sich die Bewertung der persönlichen Situation hingegen über die Zeit erheblich und in einer Gesellschaft mit hoher Lebenserwartung ist die Multimorbidität ein führendes epidemiologisches Merkmal der erkrankten Bevölkerung.

Ergebnisparameter, die vom Patienten berichtet werden, sind ein Kernelement der gesundheitsökonomischen Nutzenbewertung. Diese von der FDA als Patient Reported Outcomes (PRO) bezeichneten Zielkriterien müssen für die Indikation und die betroffene Patientengruppe von hoher Relevanz sein.(25) Diese Instrumente erheben den erkrankungsbezogenen Gesundheitsstatus und die Lebensqualität insbesondere aus der Perspektive der Betroffenen. Die häufig aus den angelsächsischen Ländern stammenden Instrumente müssen für die Nutzung in deutschen Studien im Rahmen einer Übersetzungs-Validierung adaptiert werden, bevor sie Grundlage einer Kosten-Nutzen-Bewertung sein können.

Nach Drummond charakterisieren zwei prinzipielle Aspekte die gesundheitsökonomische Evaluation: Zum einen wird über den Ressourcenverbrauch (Input) und das Versorgungsergebnis (Output), bzw. den Kosten und Konsequenzen (auch Nutzen lt. Definition des IQWiG) das zu begutachtende Verfahren bewertet, zum anderen ist der ökonomische Evaluation zu eigen, dass eine Wahl getroffen werden muss. Knappheit der Ressourcen und das Unvermögen alles Gewünschte mit den verfügbaren Mittel zu erreichen, führt notwendigerweise zur Anwendung von sinnvollen Entscheidungskriterien.(26)

In diesem Sinne ist die gesundheitsökonomische Evaluation die vergleichende Analyse von alternativen Handlungsoptionen unter Betrachtung sowohl der Kosten als auch der Konsequenzen (bzw. auch Nutzen lt. Definition des IQWiG) eines diagnostischen, therapeutischen oder sonstigen Verfahren im Gesundheitswesen.

Hiervon zu unterscheiden ist die oben genannte Krankheitskosten-Analyse, die zunächst nur ermittelt, welche Kosten bei einer bestimmten medizinischen Maßnahme anfallen bzw. wel-

che Kosten durch eine Krankheit anfallen werden.(5) Zwar werden ggf. die Konsequenzen von Maßnahmen hinsichtlich der Kosten bewertet, allerdings findet kein Vergleich statt.

Diesen Ansatz verfolgt die erste Publikation (Klotz T*, Brüggjenjürgen B* (*both authors contributed equally - shared authorship) Burkart M, Resch A. The economic costs of overactive bladder in Germany. Eur Urol 2006; 51: 1654-1663.). Das Syndrom der überaktiven Blase umfasst imperativen Harndrang bis hin zur Drang-Inkontinenz sowie Pollakisurie und Nykturie. Ursache ist in den meisten Fällen eine idiopathische Detrusorhyperaktivität. Aber auch eine neurogene Detrusorhyperaktivität kann für das Syndrom der überaktiven Blase verantwortlich sein. Aus den verfügbaren epidemiologischen Informationen zum Syndrom der überaktiven Blase und zur Inanspruchnahme von Leistungen in dieser Indikation wurde ein Modell zur Berechnung der bevölkerungsbezogenen Gesamtkosten entwickelt. Mit Hilfe dieses Modells sollte die Frage beantwortet werden, wie die detaillierte Kostenstruktur dieses Syndroms beschaffen ist und welche Kostenkomponenten im Vordergrund stehen.

Eine vollständige gesundheitsökonomische Analyse im Sinne der nach Drummond modifizierten Definition ist die Gegenüberstellung von Kosten und Nutzen im Rahmen von Kosten-Wirksamkeitsanalyse, Kosten-Nutzwert-Analysen und - bei vollständiger Bewertung des Nutzens in monetären Einheiten – die Kosten-Nutzen-Analyse.

Bei der zweiten vorgestellten Publikation (Brüggjenjürgen B, Ehlken B, Lindgren P, Willich SN. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany. Eur J Health Econ 2007; 8: 51-57) handelt es sich um eine entscheidungsanalytische Langfrist-Modellierung bei der eingesetzte Ressourcen mit dem langfristigen Nutzen verglichen werden. Für die hier vorgelegte Analyse wurden die Behandlungskosten für den Myokardinfarkt, den Schlaganfall und die PAVK berechnet und ein gesundheitsökonomisches Modell an die Situation in Deutschland angepasst. Das Langzeitmodell basierte auf den Daten aus der CURE-Studie, die Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung einschloss. Ziel der Modellierung war es, die ökonomischen Konsequenzen einer Behandlung mit Clopidogrel für diese Patienten in Deutschland über einen längerfristigen Zeitraum aufzuzeigen.

1.4 Gesundheitsökonomie in der Versorgungsforschung

Nach Schwartz soll Versorgungsforschung die Gesundheitspolitik anhand der Leitbegriffe Objektivität, Richtigkeit und Langfristperspektive unterstützen.(27) Das Deutsche Netzwerk

Versorgungsforschung sieht die Aufgabe der Versorgungsforschung darin, den Zusammenhang zwischen den eingesetzten Ressourcen und den erreichten Therapieergebnissen zu analysieren und daraus Aussagen über die Effektivität und Effizienz sowie über Verteilungs- und Zugangsbarrieren abzuleiten.(28) Auch für Entscheidungen auf Ebene der Kostenträger können Ergebnisse auf Basis realer Daten Unterstützung liefern. Allerdings ist eine genaue Definition bzw. eine einheitliche Perzeption des Begriffs der Versorgungsforschung noch nicht vorhanden.

Banzhoff versucht die Versorgungsforschung im Kontext von randomisierten ggf. sogar verblindeten Studien mit versorgungsrelevanten Fragestellungen zu sehen.(29) Die randomisierte kontrollierte Studie ist zwar als der Goldstandard beim Wirksamkeitsnachweis von neuen Therapiemethoden etabliert, fraglich scheint allerdings, ob sie auch als Basis für Entscheidungen in der allgemeinen medizinischen Versorgung dienen kann oder ob hierfür zusätzliche Studien der Versorgungsforschung notwendig sind.(30) Andere Autoren sehen zusätzlich auch die Notwendigkeit, weitere Datenquellen in die Bewertung mit einzubeziehen.(27) Alle Ansätze und Definitionen zur Versorgungsforschung kennzeichnet das Element der Komplexität. Gerade diese Komplexität kann in einem ersten Schritt gut mit Hilfe von Entscheidungsanalytischen Modellierungen zunächst strukturiert, zugänglich und bewertbar gemacht werden, um Verteilungs-Entscheidungen hinsichtlich knapper Ressourcen zu unterstützen. Auf Basis von Studien der Versorgungsforschung kann dann die Modellierung validiert werden.

1.4.1 Vorbereitung und Unterstützung von Modellierung im realen Versorgungsrahmen

Wie effektiv oder nützlich eine Technologie ist, entscheidet sich zudem nicht allein in kontrollierten klinischen Studien, sondern oftmals erst im medizinischen Versorgungsalltag. In diesem Kontext ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den „Normal“-Patienten von Interesse: So beantworten zwar die Studien mit höchsten Evidenzniveaus nach evidence-based-medicine Prinzipien die Frage, ob eine Therapie unter idealen Bedingungen wirkt, allerdings sind ggf. Ergebnisse zu spezifischen Studienpopulationen aus Sicht der Entscheidungsträger wenig aufschlussreich bei der Abwägung von Entscheidungen zur Ressourcenverteilung. Hier wird zunehmend die Frage der Effectiveness, bzw. der tatsächliche Wirkung von Verfahren und Maßnahmen unter Realbedingungen im Versorgungsalltag, als unverzichtbar angesehen. Insbesondere bei Fragen der Compliance sind konfirmatorische Studien durch die studienprotokollbedingte Therapietreue wenig zielführend.

Der Frage der Wirksamkeit im Versorgungsalltag und den damit verbundenen Kosten stand im Fokus der dritten Publikation (Brüggenjürgen B, Selim D, Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Roll S, Meyer-Sabellek W, Buhl R, Willich SN. Economic assessment of adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler versus fixed treatment in asthma. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 723-31.). Die Charakteristika des Asthma bronchiale – bronchiale Hyperreaktivität und Atemwegsobstruktion – beruhen auf den primär allergeninduzierten Entzündungs- und Umbauvorgängen der Atemwege. Ein wichtiger klinischer Aspekt des Asthmas ist die Variabilität der Erkrankung. Medikation und Dosierung sollten sich an der Symptomatik und idealerweise auch der Lungenfunktion orientieren. Nur so lässt sich eine Unter- bzw. Übertherapie vermeiden. Im Rahmen der ATACO Studie wurde die variable Dosierung der fixen Kombination des inhalierbaren Kortikoids Budesonid und des rasch- und langwirkenden β 2-Sympathomimetikums Formoterol (Symbicort® Turbohaler®) überprüft. In dieser bisher größten Asthma-Studie in Deutschland wurden von Pneumologen, Internisten und Allgemeinmedizinern 4025 Patienten mit leichtem und mittelgradigem Asthma bronchiale eingeschlossen.(31) Die Identifikation der damit verbundenen Kosten im Versorgungsalltag stand im Fokus der vorgelegten dritten Publikation.

Neben den streng formalisierten Anforderungen der Zulassungsbehörden zur Sicherheit und Wirksamkeit von medizinischen Verfahren, gewinnen patientenseitige Ergebnisparameter (patient reported outcomes) und Kostenfragen an Bedeutung. Hierzu zählen Informationen zur Lebensqualität, zum Nutzwert von Therapien und zur Akzeptanz von Maßnahmen im Versorgungsalltag.

Die vierte Publikation umfasst den Themenbereich Kosten und Patient-Reported-Outcomes in der täglichen Versorgung (Upmeier H, Brüggenjürgen B, Weiler A, Flamme C, Laprell H, Willich SN; Follow-up costs up to 5 years after conventional treatments in patients with cartilage lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 249-257). Komparative gesundheitsökonomische Analysen setzen - wie weiter oben ausgeführt - voraus, dass die Kosten der aktuellen Versorgung ebenso bekannt sind wie die resultierende gesundheitspezifische Lebensqualität der Patienten, um innovative Verfahren gegen diesen Standard vergleichen zu können. Das Ziel der vorliegenden CLoK-Studie (Cartilage Lesions of the Knee – Evaluation of Treatments and Costs) war es daher, die Kosten der Versorgung von Patienten mit Knieknorpelläsionen in den ersten fünf Jahren nach primärer Operation zu quantifizieren, sowie die Lebensqualität dieser Patienten zu ermitteln.

Derartige Fragestellungen könnten allerdings auch im Rahmen einer Analyse verfügbarer Datenbanken beantwortet werden, wenn diese Daten strukturiert und kontinuierlich erhoben und dokumentiert würden.⁽³²⁾ Bei der Forschungsarbeit mit routinemäßig erhobenen Daten handelt es sich in der Regel um eine Sekundärdatenanalyse. Die gesundheitsökonomischen Fragestellungen beziehen sich überwiegend auf die Erhebung von Häufigkeiten und Mengen und sind daher der quantitativen Versorgungsforschung zuzurechnen. Im Rahmen gesundheitsökonomischer Modellierungen kann auf Basis verfügbarer Datenquellen zeit- und realitätsnah eine erste Grundlage für die spätere Abschätzung des Kosten-Nutzenverhältnisses neuer Verfahren auf Modellbasis geliefert werden.

In diesem Kontext wurde die fünfte vorliegende Studie konzipiert (Brüggenjürgen B, Rossnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Jungehülsing GH, Villringer A, Willich SN. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the Berlin Acute Stroke Study. *Value in Health* 2007; 10: 137-143). Die gesundheitsökonomische Analyse erfolgte auf Grundlage von Daten der BASS Studie. Die Berliner-Akuter-Schlaganfall-Studie (BASS) hatte zum Ziel, die Schwachstellen in der Versorgungssituation von Patienten mit akutem Schlaganfall aufzudecken und exemplarisch zu verbessern, die Versorgungssituation der Nachsorge und die Auswirkungen des Schlaganfalls auf die Lebensqualität zu erfassen, den Wissensstand der Bevölkerung zu Risikofaktoren und angemessenen Rettungsmaßnahmen zu dokumentieren sowie die Bevölkerung aufzuklären. Aufgrund der detaillierten klinischen Erhebung lagen auch Daten zum Auftreten des Vorhofflimmerns vor. Patienten mit Vorhofflimmern haben ein besonderes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, was sowohl in der Häufigkeit als auch in der Schwere der Erkrankung zum Ausdruck kommt. Andererseits ist die Möglichkeit der präventiven Aufklärung und Risikoreduktion durch gerinnungshemmende Medikation gegeben. Zur Abschätzung der ökonomischen Implikationen wurde die vorliegende gesundheitsökonomische Analyse der BASS-Studie durchgeführt.

1.4.2 Empirische Versorgungsforschung

Im Rahmen der komplementären Zielsetzungen einer rigiden Feststellung des Wirksamkeitsnachweises und einer Untersuchung der Übertragbarkeit in die Versorgungsrealität unterscheidet man zwischen interner und externer Validität: Die Ermittlung der Wirksamkeit im Rahmen klinischer Studien erreicht eine hohe interne Validität, Studien im Rahmen der Versorgungsforschung unter Realbedingungen haben eine hohe externe Validität.⁽³³⁾ Nach Willich ist insbesondere die parallele Durchführung von verschiedenen Studientypen zu einer vergleichbaren Fragestellung wichtig für einen zusätzlichen Erkenntnisgewinn zur Nutzung

von Verfahren in der Alltagssituation.(30) So werden heute zunehmend randomisierte kontrollierte Studien und ergänzende Beobachtungsstudien konsekutiv oder gleichzeitig durchgeführt. Die Vorteile dieser Vorgehensweise sind offensichtlich: Auf Basis der randomisierten kontrollierten Studie lässt sich in der Regel beurteilen, ob ein Therapieprinzip überhaupt wirksam ist. Auf Basis der Beobachtungsstudien lässt sich (zumindest mit Einschränkungen) ableiten, welcher Nutzen in der Versorgungsrealität zu erreichen ist. Ferner erlaubt dieses Vorgehen zusätzliche gesundheitsökonomische Analysen zur Beurteilung der Kosten-Nutzen-Relation unter den Bedingungen des jeweiligen Gesundheitssystems.(30)

Dieser Fragestellung ging die sechste hier vorgelegte Publikation nach (Willich SN, Brüggengürjen B, McBride D, Hecke T, Straub C, Kuck KH. Medikament-freisetzende versus konventionelle Stents. Deutsches Ärzteblatt 2005; 46: A3180-3185). Bei einer Arteriosklerose mit Verengung eines oder mehrerer Koronargefäße wird üblicherweise mit der perkutanen koronaren Intervention (PCI) einschließlich Revaskularisation von Gefäßen mittels Ballondilatation mit oder ohne Implantation von Gefäßstützen (Stent) sowie Bypassoperationen behandelt. Ein Nachteil der Stent-Behandlungsmethode ist eine mögliche Restenose des behandelten Gefäßabschnitts oder eine In-Stent-Restenose, die in der Regel innerhalb der ersten Monate eintritt. Eine therapeutische Weiterentwicklung sind beschichtete (engl. drug-eluting) Stents, die antiproliferativ wirkende Substanzen (hier Sirolimus) in das Gewebe freisetzen. Dieses Verfahren wurde als Modellvorhaben nach Paragraf 63ff, SGB V durchgeführt und vom Autor mit dem Bundesversicherungsamt abgestimmt. Im Rahmen des Modellprojektes „Vermeidung von Koronar-Restenosen“ wurde, in Zusammenarbeit mit der Techniker Krankenkasse und begleitet von einem wissenschaftlichen Beirat, eine prospektive, multizentrische, kontrollierte Studie in 35 Kliniken in Deutschland durchgeführt. Primäres Ziel der Studie war die Kostenanalyse der kardiovaskulären Versorgung im Rahmen einer Stentimplantation und der Nachversorgung, um festzustellen, ob die Implantation eines Sirolimus-freisetzenden Stents trotz höherer Initialkosten bei der Beurteilung der Gesamtkosten vergleichbar abschneidet.

Patientenseitige Ergebnisparameter werden bisher überwiegend in prospektiven Studien und nicht routinemäßig in Datenbanken gesammelt. Allerdings ist mit der Markteinführung neuer Technologien zunehmend eine Dokumentation der Verfahren im Rahmen von Registern zu beobachten, wie z.B. das Rheuma Register RABBIT: „Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie“, die dann als Datenbanken eine interessante Ergänzung für die Einschätzung der externen Validität der klinischen Studienergebnisse darstellen.(34) Die vom

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie mit initiierte GERSHWIN Studie mündete mit in die Entwicklung eines dem RABBIT Register vergleichbaren Register, dem DES.DE (Deutsches Drug Eluting Stent-Register). Hierbei handelt es sich um ein multi-zentrisches, prospektives Register mit einem Follow-Up von solchen Patienten, bei denen eine Absicht zur Implantation eines DES (Drug Eluting Stent) bestand. Studienziel ist in diesem Kontext die Dokumentation der Implantation von DES im klinischen Alltag (mit Langzeitverlauf), Analyse gesundheitsökonomischer Daten zur DES-Therapie (prospektive Kostenanalyse, Budget Impact Analyse, Lebensqualitätanalysen).

2 Originalia – Die ökonomischen Kosten der hyperaktiven Blase in Deutschland

Klotz T*, Brüggjenjürgen B* (*both authors contributed equally - shared authorship) Burkart M, Resch A. The economic costs of overactive bladder in Germany. Eur Urol 2007; 51: 1654-1663.

Abstract

Objective: To estimate the annual direct costs of overactive bladder (OAB) in Germany from a societal perspective. **Methods:** Direct costs were calculated based on prevalence figures and medical resource utilisation due to hospitalisation, office-based physician visits, visits to other health care professionals, medication, medical aids and devices, and nursing care.

Results: A total of 6.48 million adults ≥ 40 yr of age in Germany are affected by OAB, and 2.18 million of these individuals experience incontinence. The annual incidence of comorbidities attributable to OAB is 310,000 for skin infections, 40,000 for falls, 12,000 for fractures, and 26,000 for depression (based on 2004 census data). Direct OAB-related costs per year are € 3.98 billion, with € 1.76 billion covered by statutory health insurance, € 1.80 billion by nursing care insurance, and € 0.41 billion by the patients. Nursing care accounts for € 1.80 billion of total costs (45%), devices account for € 0.68 billion (17%), physician visits account for € 0.65 billion (16%), complications account for € 0.75 billion (19%), and medication accounts for € 0.08 billion (2%).

Conclusion: OAB imposes a substantial economic burden on German health and nursing care, insurance, and on patients with OAB. Direct annual costs are comparable to those of other chronic diseases such as dementia or diabetes mellitus.

3 Originalia – Langfristige Kosten-Effektivität von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Brüggenjürgen B, Ehlken B, Lindgren P, Willich SN. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 51-57

Abstract

Patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation receiving clopidogrel in addition to acetylsalicylic acid (ASA) showed a 20% risk reduction in comparison to patients receiving ASA monotherapy (CURE trial). Economic models for assessing the impact on costs exist for several countries but not for Germany on a long-term basis. The objective of this model adaptation is to assess the long-term economic impact of clopidogrel taken in addition to ASA in Germany. A Markov model with six states [at risk, first year with stroke, following years with stroke, first year with new myocardial infarction (MI), following years with MI, and death] was adapted for Germany. Model outcome was life-years saved. Effects of 1-year treatment were calculated based on the CURE trial. Resource use for the different health states was based on published data, which included costs for drugs, outpatient care, hospitalization, rehabilitation and nursing. Risk data for MI and stroke were based on Swedish data and validated for the German adaptation. The model calculates lifetime costs and survival length. Costs were estimated from the payers' perspective. A series of one-way sensitivity analyses was conducted (follow-up costs, discount rates). The Markov analysis predicts a survival of 8.89 years in the placebo treatment group and 9.02 years in the clopidogrel treatment group. The cumulated costs were euro 8,548 and euro 8,953, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was euro 3,113 for each life-year saved. The model was robust regarding variations in key parameters in the sensitivity analysis, resulting in a range of ICER from euro 1,338 to euro 9,322. Our results are in line with the results for other healthcare systems. Adding clopidogrel to ASA for patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation generated an additional life-year saved at a comparably low value of euro 3,113. One-year treatment with clopidogrel is a cost-effective treatment option in patients with acute coronary syndrome from the perspective of a third-party payer in Germany.

4 Originalia – Ökonomische Untersuchung einer bedarfsorientierten Erhaltungstherapie mit Budesonid/Formoterol in einem Pulverinhalator gegenüber einer Dauertherapie bei Patienten mit Asthma bronchiale

Brüggenjürgen B, Selim D, Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Roll S, Meyer-Sabellek W, Buhl R, Willich SN. Economic assessment of adjustable maintenance treatment with budesonide/formoterol in a single inhaler versus fixed treatment in asthma. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 723-31.

Abstract

Objective: To compare the costs and effectiveness of adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler versus fixed dosing in adults with asthma.

Methods: In this prospective, randomised, open-label, parallel-group, multicentre trial conducted in Germany, patients with asthma received budesonide/formoterol 160 microg/4.5 microg in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler with two inhalations twice daily for a 4-week run-in period. Patients were then randomised to either adjustable maintenance dosing (one inhalation twice daily, stepping up to four inhalations twice daily for 1 week if asthma worsened; n=1679) or fixed dosing (two inhalations twice daily; n=1618) for 12 weeks. The primary efficacy variable was the change in health-related quality of life (HR-QOL), measured using the Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised) during the randomised treatment period. Resource utilisation data were collected in parallel and combined with German unit costs to estimate direct and indirect costs (year 2001 values).

Results: Both treatment regimens were equally effective in maintaining HR-QOL and asthma control during the randomised treatment period. However, overall, patients in the adjustable maintenance dosing group took fewer daily inhalations of budesonide/formoterol than those in the fixed-dosing group (mean: 2.63 vs 3.82 inhalations; $p < 0.001$). Adjustable maintenance dosing was associated with significantly lower asthma-related direct costs compared with fixed dosing (mean: 221 euro vs 292 euro; $p < 0.001$). This pattern was maintained when pati-

ents were stratified into those with peak expiratory flow (PEF) of 60% to <80% predicted normal and those with PEF of $\geq 80\%$ predicted normal and when total costs were considered.

Conclusion: Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler maintained HR-QOL in adult patients with asthma at a significantly lower cost than fixed dosing.

5 Originalia – Versorgungsforschung zu den 5 Jahres-Folgekosten von Patienten mit Knieknorpeldefekten unter konventioneller Therapie

Upmeier H, Brüggjenjürgen B, Weiler A, Flamme C, Laprell H, Willich SN; Follow-up costs up to 5 years after conventional treatments in patients with cartilage lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 249-257.

Abstract

In this retrospective cross-sectional study, we contacted patients who had been diagnosed with (and, if necessary, treated for) knee cartilage defects by arthroscopy at one of seven treatment centres in Germany between 1997 and 2001. In early 2003, patients completed a questionnaire on the health care resources they had used since the time of the arthroscopy. Based on this information, we determined follow-up costs. Data from a total of 1,708 patients were included in the final analysis. Of these, 1,070 were assigned to the initial operation (IO) group (61% men, 49+/-15 years; 39% women, 52+/-14 years) and 638 were assigned to the re-operation (RO) group (64% men, 44+/-13 years; 36% women, 47+/-14 years). The cumulative direct medical costs caused by knee complaints for the first 5 years following the arthroscopy were 1,984 Euro for the IO population and 4,203 Euro for the RO population. The cumulative indirect costs (i.e. costs associated with loss of productivity), however, amounted to 7,669 Euro and 15,265 Euro, respectively, and were thus almost four times as high as the cumulative direct costs. This is the first study that quantifies the considerable follow-up costs in patients who have undergone surgery for knee cartilage defects. As such, it may provide a yardstick for future treatments.

6 Originalia – Einfluß des Vorhofflimmerns auf die Kosten des Schlaganfalls: die „Berlin Acute Stroke Study“

Brüggenjürgen B, Rossnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Jungehülsing GH, Villringer A, Willich SN. The impact of atrial fibrillation on the cost of stroke: the Berlin Acute Stroke Study. *Value in Health* 2007; 10: 137-143

Abstract

Objectives: Atrial fibrillation (AF) is an important risk factor for stroke. The primary purpose of this study was to determine the resource use for patients admitted to hospital with acute stroke and to calculate stroke-related direct costs, stratifying the results according to the presence of AF as a risk factor.

Methods: Data from 558 consecutive patients hospitalized with confirmed acute stroke between August 2000 and July 2001 were analyzed as part of the Berlin Acute Stroke Study. Sociodemographic variables were assessed by direct interview, while hospital data were derived from patient medical records. Patients or their carers completed a follow-up questionnaire about resource utilization and absenteeism from work during the 12-month period after hospital admission.

Results: Out of the 367 patients with follow-up data and ECG findings, 71 (19%) had AF. Patients with AF were generally older, more likely to be female, and had more severe strokes compared with those without AF. Mean direct costs per patient were significantly higher in those with AF-related strokes (EURO 11,799 vs EURO 8817 for non-AF-related strokes; $P < 0.001$). After adjustment for confounding factors, direct costs were comparable in the two groups, except for acute hospitalization costs, which remained significantly higher in the group with AF ($P < 0.05$).

Conclusion: Medical care for stroke patients with AF is associated with higher costs compared with those without AF; this is explained mainly by confounding factors and driven essentially by a significant difference in acute hospitalization costs.

7 Originalia – Medikament-freisetzende versus konventionelle Stents

Willich SN, Brüggjenjürgen B, McBride D, Hecke T, Straub C, Kuck KH. Medikament-freisetzende versus konventionelle Stents. Deutsches Ärzteblatt 2005; 46: A3180-3185

Abstract

Drug-eluting versus conventional stents – GERSHWIN-study (German stent health outcome and economics within normal practice) to avoid coronary re-stenosis

In 35 hospitals throughout Germany, patients with coronary stenosis and elective PCI (percutaneous coronary intervention) indication were treated either with Sirolimus-eluting or with conventional metal stents (sequential control design). From April 2003 until May 2005, 897 patients have been recruited. In the first six months after implantation, a relevant cardiac and economic event (death, myocardial infarction, bypass, coronary angiography, reintervention for restenosis) occurred in 18.5 per cent of the drug-eluting versus 28.0 per cent of the patients with conventional stents ($p = 0.002$). Initial hospitalisation costs were significantly higher for patients with drug-eluting stents than for patients with conventional stents (on average 5,889 versus 3,791 Euro), in contrast, the follow-up direct (medical care) and indirect costs (productivity) were lower (3,613 versus 4,479 and 535 versus 1,312 Euro). Overall, disease-related costs were not significantly different in both groups over the first 6 months (10,037 versus 9,582 Euro, $p = 0.364$). Thus, the therapy with drug-eluting stents is clinically superior in comparison to conventional stents, but not associated with considerably increased cost. The present study is based on a unique collaboration of hospitals, research and a health insurance company and is of particular relevance for therapy strategy and reimbursement regulation of medical care.

8 Diskussion

8.1 Gesundheitsökonomische Modelle zur Ermittlung der Krankheitslast und als Prognoseinstrument für zukünftige Ressourcenverwendung

Die instabile Blase ist eine Volkskrankheit, die mit zunehmender Überalterung der Gesellschaft noch stärkeres sozioökonomisches Gewicht bekommen wird.(35) Die Ergebnisse der vorgelegten Modellierung "The economic costs of overactive bladder in Germany" beschreiben die Krankheitslast der Patienten mit überaktiver Blase (OAB) (Klotz,T; Brüggengjürgen,B.; Burkart,M.; Resch A.; 2007). Auf Grundlage der zum Publikationszeitpunkt vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen sind 6,48 Mio. Patienten von dieser Erkrankung betroffen. Direkte OAB-bezogene Kosten belaufen sich auf € 3,98 Mio., wovon die gesetzliche Krankenversicherung € 1,76 Mio. tragen muss. € 1,8 Mio. entstehen im Rahmen der Leistungen der Pflegeversicherung und € 0,41 Mio. werden von den Patienten selbst getragen. Der größte Kostenblock der OAB sind die Aufwendungen für pflegerische Maßnahmen.

Oelke schätzt diese Analyse als einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Kostensituation der OAB ein.(36) Gleichzeitig verweist er auf die Tatsache, dass diese Modellierung zur Krankheitslast auch auf Annahmen beruht. In diesem Zusammenhang seien weitere Studien zur Abbildung der Alltagssituation gefordert. Krankheitskosten-Analysen helfen Kostenstrukturen aufzudecken und erste Hinweise für Größenordnungen von gesundheitlichen Problemen zu geben. Allerdings werden insbesondere in Ländern mit einer langen Tradition der Kosten-Analyse, wie in den USA, mittlerweile neuere Studien zum gleichen Themenfeld nicht als zusätzlich erkenntnisgewinnend bezeichnet.(37) Kritische Würdigung erfährt die Krankheitskosten-Analyse auch unter dem Aspekt der Medikalisierung von Erkrankungen, da insbesondere solche Indikationen untersucht werden, in denen die Hersteller von Produkten ein großes Marktpotential sehen.(38)

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen weltweit immense Kosten im Gesundheitswesen. Neue Therapieoptionen können Ereignisse und teure Folgehospitalisationen vermeiden. Clopidogrel ist ein selektiver Inhibitor der Plättchen-Aggregation. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) konnte Clopidogrel plus Aspirin im ersten Jahr signifikant das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Aspirin allein reduzieren. Werden die langfristigen Konsequenzen einer einjährigen Gabe von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung betrachtet, betragen die Gesamt-Kosten € 8.953

pro Patient (Brüggenjürgen B, Ehlken B, Lindgren P, Willich SN, 2007). In der ASS-Gruppe sind die Gesamtkosten mit € 8.548 etwas niedriger. Da das Ausgangsalter von 66 Jahren für die Modellierung gewählt wurde, entstehen keine indirekten Kosten durch Produktivitätsverlust, denn die Patienten befinden sich nicht mehr im erwerbstätigen Alter. Die Risiko-Reduktion durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel bewirkt, dass die Patienten in der Clopidogrel-Gruppe eine prognostizierte Überlebenszeit von 9,02 Jahre im Gegensatz zu 8,89 Jahre in der ASS Gruppe haben. Die Differenz beträgt 0,13 gewonnene Lebensjahre für einen Patient mit Clopidogrel-Behandlung. Bezogen auf die Kostendifferenz von € 405 zwischen den beiden Gruppen resultieren daraus Kosten von € 3.113 pro gewonnenen Lebensjahr.

Wie in der vorliegenden Arbeit „Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany“ sind gesundheitsökonomische Analysen in verschiedenen Ländern auf Basis der klinischen Studiendaten zu Clopidogrel durchgeführt worden.(39) Als Nutzenparameter sind in den Clopidogrel-Analysen die vermiedenen kardiovaskulären Ereignisse oder gewonnene Lebensjahre (life-years gained (LYG)) im Vergleich zu Aspirin ermittelt worden. Aus Sicht der Kostenträger des Gesundheitssystems sind die niedrigsten Kosten in Spanien in Höhe von € 8.132 pro LYG, bzw. € 1.365 pro LYG in Schweden beobachtet worden. Die berechneten Kosten für die Krankenversicherung liegen international im mittleren Bereich. Alle Analysen basierten auf einer Markov-Modellierung, die insbesondere die langfristigen Entwicklungen der Erkrankung zu beschreiben versucht.

8.2 Gesundheitsökonomie in der Versorgungsforschung - Empirische Ansätze zur ökonomischen Analyse und zur Kosten-Nutzen Bewertung im Versorgungsalltag

In der Asthmatherapie ist bisher eine Kombinationstherapie in fixer Dosierung Standard, abhängig von der Schwere der Erkrankung. Fixe Dosierungsschemata werden aber den individuellen Schwankungen der Symptomschwere des Asthmas nicht gerecht und führen häufig zu Unter- oder Übermedikation. Unter dem Aspekt der Therapiekosten ist daher ein individuell symptomorientiert zu steuerndes Therapieschema von großem Interesse.(Brüggenjürgen B, Selim D, Kardos P, Richter K, Vogelmeier C, Roll S, Meyer-Sabellek W, Buhl R, Willich SN. 2005)

In einer 16-wöchigen, randomisierten, offenen Studie im Parallelgruppen-Design wurden Patienten mit Asthma-Kontrollplan vs. konventioneller Behandlung hinsichtlich asthabezogener Kosten verglichen. Direkte Kosten umfassten Medikation, Arztbesuche, Notfallbehandlungen, Hospitalisierungen, Hausbesuche, Telefonkontakt mit Arzt/ medizinischem Personal. Die indirekten Kosten wurden anhand der Arbeitsunfähigkeitstage geschätzt. Patientenangaben wurden zur Kostenermittlung mit für das deutsche Gesundheitswesen üblichen Kostenfaktoren bewertet. Asthabezogene Gesamtkosten (direkte plus indirekte Kosten) waren für Patienten mit Kontrollplan niedriger als für Patienten mit konventioneller Behandlung. Auch die direkten Kosten (€ 221 vs. € 292) und die Kosten durch Studienmedikation (€ 162 vs. € 234) unterschieden sich signifikant. Bei den indirekten Kosten zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Für das Verfahren der Kostenermittlung kann gesagt werden, dass einer Erhebung der einzelnen Ressourcenverbräuche in der Routineversorgung (mit anschließender Bewertung der Kosten) im Rahmen von weniger kontrollierten Studiendesigns zukünftig eine größere Bedeutung zukommen sollte. Aus Sicht der Krankenversicherungen ist ein möglichst realitätsnaher Kostenbewertungsansatz zur Entscheidungsunterstützung erstrebenswerter als eine Hochrechnung auf Basis eng kontrollierter Studien, bei denen selbst induzierte Kosten, z.B. für nur aus Studiengründen durchgeführte Untersuchungen (protocol-driven costs), „herausgerechnet“ werden müssten.

Das Ziel der CLoK-Studie war es, die Kosten der Versorgung von Patienten mit Knieknorpel-läsionen in den ersten fünf Jahren nach primärer Operation zu quantifizieren sowie die Lebensqualität dieser Patienten zu ermitteln (Upmeier H, Brüggengjürgen B, Weiler A, Flamme C, Laprell H, Willich SN. 2007). 1.708 Patienten gingen in die Endauswertung der Studie ein, 1.070 davon in die engere Studienpopulation, für die gesichert war, dass es sich bei der Knieoperation um die erste des Patienten handelte. 59,2% der Patienten nannten längerfristigen Verschleiß und 29,7% Sportunfälle als Ursache ihrer Kniebeschwerden. Die direkten Kosten der ersten fünf Jahre nach primärer Operation lagen in den Jahren 1998 – 2001 in Deutschland bei € 782 im ersten, € 398 im zweiten, € 420 im dritten, € 272 im vierten und € 36 im fünften Jahr. Die indirekten Kosten schwankten weniger stark und betrugen im Mittel € 1.700. Die 638 Patienten, bei denen die Operation zwischen 1997 und 2001 bereits eine Folgeoperation darstellte, berichteten für alle Jahre rund doppelt so hohe Kosten für jedes Folgejahr.

Die Höhe der Folgetherapiekosten sowie die trotz umfangreicher Behandlungen nachhaltig reduzierte Lebensqualität der Patienten machen deutlich, dass die aktuelle Versorgung die-

ser Patienten mit den untersuchten Verfahren noch als verbesserungsfähig einzuschätzen ist. Verfahren, die die Lebensqualität verbessern und/oder geringere (Folge)kosten nachweisen könnten, wären somit ggf. als kosteneffektiver einzuschätzen.

Vorhofflimmern (AF) ist die am häufigsten verbreitete Herzrhythmusstörung mit einem altersbedingten Prävalenzanstieg von 0,1% im Alter von 40 Jahren bis 10% im Alter von 90 Jahren.(40) Patienten mit Vorhofflimmern haben ein besonderes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, was sowohl in der Häufigkeit als auch in der Schwere der Erkrankung zum Ausdruck kommt. Andererseits ist die Möglichkeit der präventiven Aufklärung und Risikoreduktion durch gerinnungshemmende Medikation gegeben. Zur Abschätzung der ökonomischen Implikationen wurde eine gesundheitsökonomische Analyse der BASS Studie durchgeführt.(Brüggenjürgen B, Rossnagel K, Roll S, Andersson FL, Selim D, Müller-Nordhorn J, Nolte CH, Jungehülsing GH, Villringer A, Willich SN. 2007). Daten von 558 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit bestätigtem akutem Schlaganfall wurden zwischen August 2000 und Juli 2001 im Rahmen der Berlin Acute Stroke Study (BASS) analysiert. Von 367 Patienten mit verfügbaren EKG Befunddaten aus dem Folgezeitraum hatten 19% AF. Durchschnittliche direkte Kosten pro Patient waren signifikant höher als die Kosten von Patienten ohne AF (€ 11.799 vs. € 8.817 für nicht-AF stroke). Nach Adjustierung waren die Kosten vergleichbar, allerdings verblieb die signifikante Differenz in Bezug auf die akuten Hospitalisierungskosten. Aus dieser Analyse kann der Schluss gezogen werden, dass die medizinische Versorgung von Schlaganfall-Patienten mit AF mit höheren Kosten im Vergleich zu nicht AF Patienten verbunden ist. Dies ist insbesondere relevant, da eine angemessene Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden um 62% senken kann.(41) Prävention von hämorrhagischen Ereignissen mit Antikoagulationsstrategien bieten den besten therapeutischen Ansatz.(42) Untersuchungen wie die vorgelegte Studie legen die Grundlage für eine angemessene Einschätzung von Kosten-Nutzen Aspekten neuer Behandlungsstrategien.

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) gehört zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland und führt zu einer erheblichen Verringerung der Lebenserwartung. Auch aus wirtschaftlicher Perspektive ist die KHK von großer Bedeutung. Die Krankheitskosten für diese Erkrankungsgruppe beliefen sich im Jahr 2004 in Deutschland auf € 6,2 Mrd.. Im Rahmen des Modellprojektes „Vermeidung von Koronar-Restenosen“ wurde eine prospektive, multizentrische, kontrollierte Studie in 35 Kliniken in Deutschland durchgeführt (Willich SN, Brüggenjürgen B, McBride D, Hecke T, Straub C, Kuck KH. 2005). Ausgewertet wurden Major Adverse

Cardiovascular Events (MACE) wie Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation oder Re-PCI im behandelten Gefäß, weitere PCI und Angiographie, die ökonomischen Auswirkungen (direkte Behandlungskosten und indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit oder Berentung) sowie Lebensqualität und Nachsorge der Patienten. Primäres Ziel der Studie war die Kostenanalyse der kardiovaskulären Versorgung im Rahmen einer Stentimplantation und der Nachversorgung, um festzustellen, ob die Implantation eines medikamenten-freisetzenden Stents (SES) trotz höherer Initialkosten bei der Beurteilung der Gesamtkosten vergleichbar abschneidet. In der Studie wurde eine sequentielle Kontrollstrategie angewandt: In jeder Klinik wurden zunächst Patienten mit unbeschichteten Stents (BMS) und danach mit SES rekrutiert in einem Kontroll:Interventions-Verhältnis von 1:2. Patienten beider Gruppen wurden über 18 Monate durch standardisierte Fragebögen sowie Befragung der weiterbehandelnden Ärzte nachbeobachtet. Von April 2003 bis Juni 2005 wurden insgesamt 294 BMS-Patienten und 658 SES-Patienten in die Studie eingeschlossen. Die SES-Patienten verursachten im Vergleich zu BMS über 18 Monate im Mittel höhere Gesamtkosten (SES € 13.950 versus BMS € 12.273), vor allem wegen der Mehrkosten der SES. Die Ergebnisse der allgemeinen gesundheitsbezogenen (SF-36) und krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigten nach Implantation eines SES verglichen mit BMS eine höhere Lebensqualität.

Eine wichtige Limitation dieses Projektes besteht darin, dass die Therapiezuweisung nicht randomisiert erfolgte. Eine Randomisierung war zum Zeitpunkt der Entwicklung des Studiendesign weder vom wissenschaftlichen Beirat, von der beteiligten Krankenversicherung noch vom Bundesversicherungsamt als durchführbar angesehen worden, da die zunächst publizierten Studienergebnisse zum neuen Stenttyp so positiv waren, dass von allen zukünftig einzuschließenden Patienten keine Bereitschaft zu einer Studienteilnahme – mit dem Risiko die vermeintlich veralteten nicht beschichteten Stents zu erhalten - erwartet wurde. Dennoch hat die Studie hohe Bedeutung, da ein neuartiges medizinisches Therapieverfahren hinsichtlich der Auswirkung in der Versorgungsrealität überprüft wurde, einschließlich medizinischer Wirksamkeit, Lebensqualität der Patienten und Wirtschaftlichkeit. Die Ergebnisse der Studie können daher auch als Grundlage für Entscheidungen bezüglich der Leistungserstattung dienen, sowie zur Planung und Etablierung integrierter Versorgung beitragen.

Nach Bramkamp und Szucs ist es bei gestiegenem Kostenbewusstsein besonders im niedergelassenen Bereich notwendig zu untersuchen, welche Patientengruppen von diesen neuen und häufig ebenfalls kostenintensiven Therapien langfristig profitieren. Diese beson-

ders vor dem Hintergrund der ethischen Verantwortung recht zwiespältige Situation macht Kosten-Nutzen-Untersuchungen auch in der Zukunft unverzichtbar.(43)

8.3 Medizinische Machbarkeit versus ökonomische Ressourcen- grenzen

Angesichts der zunehmenden und in immer kürzeren Abständen wiederkehrenden Notwendigkeit, weitere Kostendämpfungsmaßnahmen zu etablieren, wird offensichtlich, dass sich die Entscheidungsträger nicht nur mit den Kosten, sondern auch mit der Zahlungsbereitschaft bzw. Leistungsfähigkeit der Systeme auseinandersetzen müssen. Andererseits können derartige Kostendämpfungsmaßnahmen auch Zugänge zu Gesundheitsleistungen einschränken, die primär der persönlichen Lebensqualität dienen, wie dies z.B. in Deutschland der Fall ist (Ausschluss der Erstattung von Lifestyle-Erkrankungen). Zudem sind stark steigende Gesundheitsausgaben auch mit der Verursachung von Ängsten verbunden, die insbesondere die Mittelschicht bzw. sog. „Sandwich“-Generation in zunehmenden Maße fragen lässt, ob der Zugang und die Qualität der Gesundheitsversorgung in Zukunft noch ausreichend sein wird.

Gemäß WHO sollten Entscheidungen zur Ressourcenallokation auf der Basis der folgenden drei Grundkonzepte erfolgen:(44)

- Wert (benefit): Wie verhalten sich die Gesundheitsausgaben zu den damit erreichten Ergebnissen,
- Erschwinglichkeit (affordability): Wie verhalten sich die Ausgaben zu den individuellen und gesellschaftlichen Ressourcen,
- Gleichheit (equity): Wie beeinflusst die Finanzierung und Verteilung der Leistungen im Gesundheitswesen unterschiedliche Gruppen?

Um diese Zielsetzungen zu erreichen sind nicht nur transparente Berichtsformen notwendig, vielmehr müssen die aktuell verfügbare Gesundheitsversorgung und die potentiell zur Verfügung stehenden Alternativstrategien untersucht, transparent berichtet und ökonomisch bewertet werden. Dies gilt insbesondere für die derzeit schon erstatteten Verfahren.

Gerade bei den häufig kameralistisch geprägten Kostendämpfungsstrategien können verschiedene Probleme auftreten. So münden die vielen kleinen Einzelvorgaben häufig in unüberprüfte Manipulationen des Systems, ohne die Gesamteffizienz, sprich die Kosten und

die patientenseitigen Nutzenaspekte mit der Leistungsfähigkeit der Gesellschaft in Einklang zu bringen. Zudem hat diese Optimierung von Kleinstproblemen häufig eine weitere Mikro-Regulation oder Manipulation zur Folge, die übergeordnete Aspekte wie die Compliance, oder die langfristige Patientenführung außer Acht lassen.

Gesundheitsökonomische Analysen, so sie denn routinemäßig in allen Bereichen durchgeführt werden, können hier eine erste Grundlage für das Verständnis von Über-, Unter oder Fehlversorgung liefern.(27)

Eine offen geführte Diskussion zur staatlichen, bzw. sozialversicherungsseitigen Leistungsbereitschaft könnte dann eine ökonomisch beschreibbare Grenze identifizieren, ab der jeder Einzelne das weitere Risiko absichern müsste. Nach Sodan kann dies sogar soweit gehen, dass in unserem GKV- System die Versicherungspflicht nur für die sozial Bedürftigen gilt bzw. zur Verfügung gestellt wird.(45)

8.4 Gesundheitsökonomische Analysen als potentiell Werkzeug zur Festlegung von SGB V-gemäßen Höchstbeträgen

Der medizinische Fortschritt ermöglicht neue Therapieoptionen in den verschiedensten Indikationsgebieten. Grundsätzlich sollen Kosten-Nutzen-Bewertungen zunächst nur in den Indikationen eingesetzt werden, in denen ein akzeptiertes therapeutisches Management zur Verfügung steht. Liegen Leitlinien im Rahmen der AWMF oder der wissenschaftlichen Fachgesellschaften vor, sind die hier genannten therapeutischen Verfahren als Vergleichsverfahren im Rahmen der Kosten-Nutzen-Bewertung zu benutzen. Sind die empfohlenen Verfahren aufgrund der Entscheidungen des G-BA nicht Gegenstand der aktuellen Versorgung, sollte zudem ein Vergleich gegenüber dem besten in der GKV-Versorgung verbreiteten Verfahren durchgeführt werden.

Mithilfe eines auf QALYs zugreifenden Nutzwertkonzeptes könnten theoretisch auch Ressourcenallokationen über Indikationsgrenzen hinweg durchgeführt werden. Derzeit wird aber selbst in Ländern, in denen - wie z.B. in England und Wales - Verfahren mit Nutzwertbasierten Ergebnissen benutzt werden, diese übergreifende Ressourcenallokation nicht durchgeführt.(18) Die Entscheidung, ob Ressourcen von der Behandlung beispielsweise onkologischer Patienten zugunsten der Therapie chronisch Nierenkranker abgezogen werden, ist allerdings ethisch als auch ökonomisch problematisch und sollte erst bei klarer Vorgabe des Gesetzgebers auf der Basis eines intensivem öffentlichen Diskurses erfol-

gen.(24;46) Parallel zur Weiterentwicklung der Methodik wäre eine Diskussion zur Problematik von Schwellenwerten zwingend erforderlich (wie viel Euro pro Nutzwert ist vertretbar, gilt z.B. für terminal Krebs Erkrankte der gleiche Nutzwert wie bei Hypertonikern?). In diesem Zusammenhang ist nochmals anzumerken, dass die berechneten Nutzwerte in starkem Maße vom eingesetzten Instrument abhängen.(47) Daher sind etablierte und der medizinischen Komplexität der einzelnen Erkrankungssituation eher Rechnung tragende Instrumente dem Nutzwert-Konzept wie z.B. der qualitätskorrigierten Lebensjahre bisher überlegen.

Die Wahl der Kostenermittlungs-Methodik kann einen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis der gesundheitsökonomischen Evaluation haben. Dies ist insbesondere für die Kosten-Nutzen-Bewertung durch das IQWiG im Vergleich zu klassischer Interpretation der Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen von Bedeutung, da es nicht „nur“ primär um die Frage geht, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, unter einem (impliziten) Schwellenwert zu liegen ist, sondern aus der absoluten Höhe von Kosten und Outcomes der Höchsterstattungsbetrag durch den Spitzenverband Bund der Krankenkassen abgeleitet werden soll.

Die Auswahl der berücksichtigten Kostenkomponenten darf sich langfristig nicht an der Verfügbarkeit notwendiger Kosten-Daten festmachen. Ferner müssen einheitliche Regeln aufgestellt werden, wie eine kontinuierliche Anpassung an die Veränderungen der gesundheits-systemischen Rahmenbedingungen erfolgen sollen. Beispielhaft sind hier nicht nur Preisänderungen der bewerteten Alternativen z.B. durch Festbeträge oder Rabatte zu nennen, sondern auch Anpassungen der gesamten Vergütungshöhen oder –systeme (z.B. DRGs, EBM). Derartige Veränderungen führen unter Umständen direkt zu einer erheblichen Veränderung der Effizienzeinschätzung einer Therapie. Veränderungen der Nutzenseite sind eher selten möglich, da neue Forschungsergebnisse für ein therapeutisches Verfahren nach der Zulassung eher in Langfriststudien oder Registern erhoben werden.(48) Veränderungen der Kostenseite sind jedoch um ein Vielfaches häufiger. Auch sie sind aus den genannten Gründen in jedem Falle relevant für die Höchstbetragsfestsetzung.

Gesundheitsökonomische Modelle berechnen bisher überwiegend Kosten- und Nutzenaspekte für einen Durchschnittspatienten. Ärzte und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen versuchen hingegen weitestmöglich, die individuellen Bedürfnisse der Patienten zu beachten. Die persönlichen Einstellungen und Präferenzen jedes Einzelnen spielen hierbei eine entscheidende Rolle. Aufgrund der Informationsasymmetrie zwischen Anbieter und Nachfrager von Gesundheitsleistungen ist das Überwinden bzw. das Erleichtern der Kommunikation

ein entscheidendes Werkzeug die Ergebnisse des Behandlungsprozesses zu verbessern. Hierbei ist es wichtig, die für eine effiziente Versorgung relevanten Präferenzen zu identifizieren, um sowohl der individuellen Präferenzsituation des Patienten und den Erkenntnissen einer effizienten Versorgung gerecht zu werden. Würde man nun die Ergebnisse verfügbarer Modellierungen auf die patientenindividuelle Situation übertragen, wäre als Maßstab der Durchschnittspatient betrachtet worden. Einzelne Patienten wären aber bei einem ggf. auftretenden negativen Nutzen nicht bereit, diese Therapie zu beginnen. Daher ist die Anwendung der durchschnittlichen Ergebnisse gesundheitsökonomischer Modellierungen in der patientenbezogenen Entscheidung problematisch. Für diese individuelle Behandlungssituation zeigen Basu et al.(49) einen interessanten Ansatz auf: Werden die Prognosen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Wünsche und Präferenzen der einzelnen Patienten berechnet, kann sich die Beurteilung eines Verfahrens für eine bestimmte Gruppe als kosten-effektiv erweisen, obwohl bei der Annahme von durchschnittlichen Nutzwerten dies nicht der Fall gewesen wäre. Allerdings stellt diese individuelle bzw. subgruppenspezifische ökonomische Bewertung eine hohe Anforderung an Daten und Akzeptanz der Kosten-Nutzen-Bewertung.

8.5 Ausblick

8.5.1 Kosten-Nutzen Bewertungen in Deutschland

Das deutsche Gesundheitswesen ist geprägt von einer umfangreichen Pflichtversicherung, die einen umfassenden Schutz für nahezu die gesamte Bevölkerung gewährleistet. Dieses System ist über mehr als ein Jahrhundert entstanden und hat durch die vom politischen Gestaltungsprozess bedingten Umstrukturierungen dazu geführt, dass Ausgaben zwischen verschiedenen Sozialversicherungsbereichen verschoben wurden. Hier sind weitere politisch motivierte Gestaltungsansätze zu erwarten.

Aufgrund der verpflichtenden Mitgliedschaft der Versicherten im Sozialversicherungssystem und der wechselseitigen Auswirkungen von Versorgungsstrukturen zwischen den Sozialversicherungen (Beispiel Pflegeversicherung im Rahmen der Behandlung der Alzheimerschen Demenz) ist eine Kosten-Nutzen-Bewertung allein aus Sicht der GKV nicht umfassend genug. Abgesehen von Transferzahlungen sollten vielmehr alle sozialversicherungsrelevanten Ausgabenbereiche in die Kosten-Nutzen-Bewertungen mit einbezogen werden, um der organisch gewachsenen deutschen Sozialversicherungsstruktur ausreichend Rechnung zu

tragen. Zudem muss die Perspektive des Patienten konsequent einbezogen werden, indem Ergebnisinstrumente eingesetzt werden, die die Lebensqualität oder andere PROs erfassen.

Derzeit ist das deutsche Gesundheitswesen noch durch eine Trennung der ambulanten und stationären Versorgung gekennzeichnet. Allerdings beeinflussen therapeutische Entscheidungen im ambulanten Sektor den stationären Bereich und vice versa.

Zudem versucht auch der Gesetzgeber die etablierten Versorgungsgrenzen im Rahmen neuer Vertragsformen zwischen den Leistungserbringern aufzubrechen. Daher ist für die Ermittlung der Kosten und Nutzenaspekte eines neuen Verfahrens eine Betrachtung der Auswirkungen auf den gesamten Behandlungsprozess durchzuführen.

Somit sind eine sektor- und budgetübergreifende Durchführung der Kosten- und Nutzenbewertung und eine Betrachtung der Auswirkungen auf den gesamten Behandlungsprozess unbedingt erforderlich, wie z.B. die Abschätzung der Folgen einer ambulanten Maßnahme im Krankenhausbereich und umgekehrt. Voraussetzung dafür ist, dass in allen Sektoren eine geeignete Erfassung der Primärdaten erfolgt, die den Arbeitsaufwand nicht wesentlich erhöhen darf.

8.5.2 Kostenkatalog

Kosten-Nutzen-Bewertungen erfordern eine Analyse der mit den zu bewertenden Verfahren zusammenhängenden Aufwände. Zudem ist die monetäre Bewertung dieser Ressourcenverbräuche - häufig modellhaft - erforderlich. Die Erstattungs-Struktur gibt dagegen nicht immer die Detailtiefe der ökonomischen Bewertung wider. So ist es z.B. im Rahmen der ambulanten ärztlichen Versorgung aufgrund der pauschalen Vergütung aus Krankenkassenperspektive zunächst uninteressant, wie viele Arztbesuche mit welcher Kostenintensität durchgeführt werden. Andererseits will auch hier der Gesetzgeber etablierte Strukturen aufbrechen und zudem neue Vergütungssysteme einführen.

Um eine Inanspruchnahme von Ressourcen im Rahmen von Kosten-Nutzen-Bewertungen angemessen bewerten zu können, ist daher ein standardisierter Ansatz notwendig. Daher sollte insbesondere für die Vergleichbarkeit von Kosten-Nutzen-Bewertungen ein ggf. vom DIMDI zu verwaltender Standardkostensatz erstellt werden. Dies würde insbesondere auch für historische Kostenvergleiche in Zukunft hilfreich sein. Hierbei sollten nicht ex ante alle Kosteneinheiten aufgestellt werden, sondern die im Rahmen der ersten Kosten-Nutzen-Bewertungen erhobenen Kosteneinheiten kritisch bewertet und dann als erster Standard im Rahmen des Kostenkataloges geführt werden. Diese Standardisierung bzw. Aufteilung in

einzelne Prozessschritte ist insbesondere auch für den stationären Bereich erforderlich, da auch hier durch die DRG-Einführung eine Pauschalierung erfolgt und eine mikroökonomische Gesamtprozessanalyse auf Basis von Kostenpauschalen nicht möglich ist.

8.5.3 Probatorische Zulassung auf Basis realitätsnaher Modellierungen

Publizierte Kosten-Nutzen-Bewertungen berichten die ermittelten gesundheitsökonomischen Ergebnisse überwiegend auf Basis klinischer Studien. Für das deutsche Gesundheitswesen sollten jedoch Beurteilungen zur Übertragbarkeit der ermittelten Kosten-Nutzen-Bewertung im Rahmen realer Versorgungsbedingungen verpflichtend werden. Dies trifft insbesondere auf Fragen der Compliance bei chronischen Erkrankungen zu, die unter kontrollierten Bedingungen erheblich von der realen Therapietreue abweichen kann. In diesem Zusammenhang wird daher zunehmend die Frage nach der sog. Effectiveness, d.h. nach der tatsächlichen Wirkung medizinischer Verfahren und Maßnahmen unter Realbedingungen im Versorgungsalltag als unverzichtbar angesehen. So genannte Pragmatic Trials - RCTs, die Zielgruppen des Versorgungsalltag einschließen – können hier zwar Hinweise liefern, allerdings ist der finanzielle Aufwand erheblich und das kontrollierte Studiensetting weiterhin von Einfluss. (30; 50)

Gesundheitsökonomische Bewertungen können zum Einführungszeitpunkt eines neuen Verfahrens noch nicht über Daten zu Nutzen- und Kosteneffekten im Versorgungsalltag verfügen. Sofern Kosten-Nutzen-Bewertungen zur Festlegung von Höchstpreisen vor Einführung eines Produktes genutzt werden sollen, muss daher auf die Primärdatenerhebung eines RCTs zurückgegriffen werden. Daher wäre eine zunächst nur befristete bzw. konditionelle Erstattungszusage aus ökonomischer Sicht sinnvoll. Allerdings sollte mit Hilfe der Versorgungsforschung in den jeweiligen Indikationen dann eine erste modellhafte Bewertung der Umsetzbarkeit im Versorgungsalltag erarbeitet werden. Hier können dann für den Versorgungsalltag z.B. Adjustierungen für die Compliance und Adhärenz therapeutischer Maßnahmen bei chronisch erkrankten Patienten sowie sozioökonomische Abwägungen bzgl. der Zielgruppen berücksichtigt werden. Nach einem bestimmten Zeitraum von z.B. 3 Jahren könnte dann die zunächst getroffene Erstattungsentscheidung nochmals überprüft werden.

8.5.4 Wertediskussion und Priorisierung

Alle Gesundheitssysteme, die Kosten-Nutzen-Bewertungen bei der Erstattung von Leistungen berücksichtigen, wägen deren Ergebnisse gegenüber zusätzlichen ethischen und gesundheitspolitischen Kriterien ab, wie z.B. die Fairness des Zugangs zu medizinischen Leis-

tungen und die Priorität für Hilfeleistungen bei schweren Erkrankungen im Vergleich zu leichteren Gesundheitsstörungen.(51) Parallel zur Einführung der Kosten-Nutzen-Bewertung muss daher eine gesellschaftliche Wertediskussion im Sinne einer Priorisierung von Leistungen öffentlich und transparent geführt werden, da der wissenschaftliche Nutzenbeleg und die Kosten-Nutzen-Bewertung allein nicht zu einer Entscheidungsfindung ausreichen.(52) Hierbei sollte dann auch das Präferenzkonzept mit der Anwendung der sog. qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALY) für den deutschen Kontext angemessen berücksichtigt werden.

Eine unter Beachtung der dargelegten Gesichtspunkte durchgeführte und mit der gebotenen Vorsicht interpretierte Kosten-Nutzen-Bewertung kann einen deutlichen Informationsgewinn über die Konsequenzen medizinischer Strategien herbeiführen. Kosten-Nutzen-Bewertungen sollten daher in einem ersten pragmatischen Ansatz zunächst für ausgewählte Verfahren eingesetzt und auf Basis einer wissenschaftlichen Begleitung und öffentlichen Diskussion kontinuierlich hinterfragt und verbessert werden. Sie liefern neben anderen Entscheidungskriterien eine weitere Entscheidungshilfe zugunsten kosteneffizienter Therapien.

Kosten-Nutzen Bewertungen sind in Ihrer Durchführung anspruchsvoll und ressourcenintensiv. Eine durchgehende Anwendung für alle neuen Verfahren wäre weder realistisch noch effizient. Ferner sind standardisierte Kosten-Nutzen-Bewertungen in Deutschland für die meisten Beteiligten ungewohnt. Daher sollten sie z.B. auf Budget-relevante Verfahren (z.B. die mit einer budgetären Auswirkung von mehr als € 20 Mio.) beschränkt bleiben und zunächst der Schwerpunkt auf die Bewertung von neuen Verfahren gelegt werden, die einen Zusatznutzen bei gleichzeitig erhöhten Kosten für dieses Verfahren versprechen.

9 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift ist es, am Beispiel ausgewählter Arbeiten die Anwendung von gesundheitsökonomischen Analysen im Rahmen von Entscheidungsprozessen im Gesundheitswesen darzustellen, sowie die aktuellen Umsetzungs- und Entwicklungsmöglichkeiten im deutschen Gesundheitswesen aufzuzeigen. Gesundheitsökonomische Modelle dienen dem Verständnis der Kostenstruktur ausgewählter Erkrankungen und helfen, die kurz- und langfristigen Effekte und Kosten einer Technologie abzubilden. Modellierungen kommen insbesondere in Situationen mit nicht ausreichender Datenlage zum Einsatz und liegen überwiegend als Entscheidungsbaumverfahren bzw. Markov-Modelle vor. Sie unterstützen die Synthese von Kurz- und Langzeitergebnissen, helfen den Transfer von Studien in Alltagsbedingungen zu modellieren oder werden im Rahmen der Evaluation eingesetzt. Mit Hilfe der Versorgungsforschung können reale setting-bezogenen Daten in die entscheidungsunterstützende Modellierung integriert werden.

Die Analyse detaillierter Kostenstrukturen wurde am Beispiel der überaktiven Blase (OAB) aufgezeigt. Auf Basis epidemiologischer Studien belaufen sich die direkten OAB-bezogenen Kosten auf € 3,98 Mio., wovon die gesetzliche Krankenversicherung € 1,76 Mio. tragen muss. € 1,8 Mio. entstehen im Rahmen der Leistungen der Pflegeversicherung und € 0,41 Mio. werden von den Patienten selbst getragen. Der größte Kostenblock der OAB sind die Aufwendungen für pflegerische Maßnahmen. Krankheitskosten-Analysen helfen Kostenstrukturen aufzudecken und erste Hinweise für Größenordnungen von gesundheitlichen Problemen zu geben.

In der zweiten vorgestellten Arbeit wurden die langfristigen Konsequenzen einer einjährigen Gabe von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung betrachtet. Mit Gesamt-Kosten in der Clopidogrel Gruppe von € 8.953 pro Patient und in der ASS-Gruppe von € 8.548, konnte auf Basis der Zulassungsstudien ein Kosten-Nutzen-Verhältnis von € 3.113 pro gewonnenen Lebensjahr ermittelt werden. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis aus Sicht der Krankenversicherung liegt international im mittleren Bereich. Alle Analysen basieren auf einer Markov-Modellierung, die den langfristigen Verlauf der Erkrankung beschreibt.

Die dritte Publikation berichtet über den Kostenvergleich eines flexiblen Asthmatherapie-regimes gegenüber einer starren Dosierung bei der Anwendung fixer Budesonid/Formoterol-Kombinations-Inhalatoren. Asthmabezogene Gesamtkosten (€ 277 vs. € 340), direkte Kosten

(€ 221 vs. € 292) und Kosten durch Studienmedikation (€ 162 vs. € 234) waren für das flexible Regime niedriger als bei konventioneller Behandlung. Die Kostenstruktur wurde im Versorgungsalltag erhoben, was als Bewertungsansatz aus Sicht der Krankenversicherungen bedeutsam ist.

Die Kosten der Versorgung von Patienten mit Knieknorpelläsionen in den ersten fünf Jahren nach Operation werden in der vierten Publikation dargestellt. Die direkten Kosten betragen in Jahr eins bis fünf € 782, € 398, € 420, € 272 und € 361. Die Höhe der Folgetherapiekosten, sowie die trotz umfangreicher Behandlungen nachhaltig reduzierte Lebensqualität der Patienten machen deutlich, dass ein großes Potential zu Verbesserung des Patienten-Nutzens sowie des Kosten-Nutzen-Verhältnisses in der Patientenversorgung besteht.

Ökonomische Evaluationen können auch auf Basis vorhandener Primärdaten erstellt werden, was in der vierten Arbeit am Beispiel der Berlin Acute Stroke Study (BASS) Studie gezeigt wurde. Durchschnittliche direkte Schlaganfall-Kosten pro Patient mit Vorhofflimmern waren höher als die Kosten von Patienten ohne Vorhofflimmern (€ 11.799 vs. € 8.817). Auch nach Adjustierung blieb die signifikante Differenz in Bezug auf die akuten Hospitalisierungskosten bestehen. Die medizinische Versorgung von Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern erfordert einen höheren Ressourcenverbrauch.

In der letzten Arbeit wurde die Einführung einer Technologie am Beispiel der Sirolimus-freisetzenden Stents (SES) mit Hilfe eines sequentiellen Kontrolldesigns untersucht. Die SES-Patienten verursachten im Vergleich zu unbeschichteten Stents (BMS) über 18 Monate aufgrund der höheren Stentpreise höhere Gesamtkosten (SES € 13.950 versus BMS € 12.273). Die Ergebnisse der allgemeinen und krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigten nach Implantation eines SES verbesserte Werte. Die Ergebnisse der Studie können als Grundlage für Entscheidungen bezüglich der Leistungsplanung und -erstattung dienen.

Gesundheitsökonomische Evaluationen sollten sektor- und budgetübergreifend durchgeführt werden. Um eine Vergleichbarkeit von Publikationen zu erreichen, ist bei der Erhebung der Kostendaten ein standardisierter Ansatz zu fordern. Kosten-Nutzen-Bewertungen können zum Einführungszeitpunkt eines neuen Verfahrens noch nicht über Nutzen- und Kosteneffekte im Versorgungsalltag verfügen. Daher wäre eine zunächst befristete bzw. probatorische Erstattungszusage aus ökonomischer Sicht sinnvoll. Parallel zur Einführung der Kosten-Nutzen-Bewertung sollte eine gesellschaftliche Wertediskussion im Sinne einer Priorisierung von Leistungen öffentlich und transparent geführt werden, da der wissenschaftliche Nutzen-

beleg und die Kosten-Nutzen-Bewertung allein nicht zu einer Entscheidungsfindung ausreichen.

10 Literatur

- (1) Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In: Schwartz F, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, editors. München-Wien-Baltimore: 1998: 346-369.
- (2) Raffelhueschen B. Demografischer Wandel vs. Generationengerechtigkeit. 15-2-2008. Hannover.
- (3) Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Gesundheitswesen in Deutschland - Kostenfaktor und Zukunftsbranche: Sondergutachten 2007. 2007.
- (4) Brüggengjürgen B, Willich SN. [Usability of databases in health economics]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2006; 49(1):11-18.
- (5) Carels J, Pirk O. Gesundheitswesen. Berlin: Springer, 2005.
- (6) Leidl R, von der Schulenburg J-M, Wasem J. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive. Wiesbaden: Nomos-Verlag, 1999.
- (7) Von der Schulenburg J-M, Greiner W. Gesundheitsökonomik. Mohr Siebeck, 2000.
- (8) Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R. Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. DATA@DIMDI, 2005.
- (9) Siebert U. Transparente Entscheidungen in Public Health mittels systematischer Entscheidungsanalyse. In: Schwartz F, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe H, Siegrist J et al., editors. Das Public Health Buch. München-Jena: Urban & Fischer, 2003.
- (10) Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics 1998; 13(4):397-409.
- (11) Caro JJ. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. Pharmacoeconomics 2005; 23(4):323-332.
- (12) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. 1-1-2006.
- (13) von der Schulenburg J-M, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, et al. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - Dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2008; 12:285-290.

- (14) Krauth C, Hessel F, Hansmeier T, Wasem J, Seitz R, Schweikert B. [Empirical standard costs for health economic evaluation in Germany -- a proposal by the working group methods in health economic evaluation (AG MEG)]. *Gesundheitswesen* 2005; 67(10):736-746.
- (15) Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertung von Arzneimitteln: Eine unvermeidbare Abwägung. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(9):A-438.
- (16) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), editor. 1.0. 24-1-2008. Köln.
- (17) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038):1329-1339.
- (18) Schlander M. Health Technology Assessments by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): A Qualitative Study. New York: Springer, 2007.
- (19) National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal - Issued: June 2008. National Institute for Health and Clinical Excellence, editor. 2008.
- (20) Siebert U. Entscheidungsanalytische Modelle zur Sicherung der Übertragbarkeit internationaler Evidenz von HTA auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information . 2005. 1-12-2007.
- (21) Nowacki J. Wirtschaftlichkeitsanalysen im Rahmen von Health Impact Assessments am Beispiel der finanziellen Bewertungen von Gesundheitsfragen. Bielefeld: LÖGD, 2007.
- (22) Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004; 13(5):437-452.
- (23) Schwappach DL, Boluarte TA. [How are quality-adjusted life years defined in German studies?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(37):2004-2009.
- (24) Wagstaff A, van Doorslaer E, Paci P. On the measurement of horizontal inequity in the delivery of health care. *J Health Econ* 1991; 10(2):169-205.
- (25) U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. DRAFT - Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims . <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> . 2007.

- (26) Drummond MF, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- (27) Neubauer G, Schwartz F, Ulrich V, von der Leyen H, Krauth C, Felder S et al. 10 Hannoveraner Thesen zum Beitrag der Versorgungsforschung zur Kosten- Nutzen- Bewertung von Arzneimitteln für den GKV-Arzneimittelmarkt. BPI - Pharmareport- Newsletter . 2008. Bundesverb.d.Pharmazeut.Industrie. 12-5-2008.
- (28) Glaeske G, Augustin M, Abholz H, Banik N, Brüggjenjürgen B, Hasford J et al. Methodische Grundlagen (der Versorgungsforschung). In: Pfaff H, Glaeske G, Neugebauer EA, Schrappe M, für den Vorstand des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung e.V., editors. Memorandum III: „Methoden der Versorgungsforschung“. Köln: 2008.
- (29) Donner-Banzhoff N, Schrappe M, Lelgemann M. [A guide to the critical reflection of health services research studies]. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2007; 101(7):463-471.
- (30) Willich S. Randomisierte Kontrollierte Studien - Pragmatische Ansätze erforderlich. Dtsch Arztebl 2006; 103(39):A 2524-A 2529.
- (31) Kardos P, Brüggjenjürgen B, Martin A, Meyer-Sabellek W, Richter K, Vogelmeier C et al. [Treatment of bronchial asthma using a new adjustable combination treatment plan: Asthma Control Plan (ATACO)]. Pneumologie 2001; 55(5):253-257.
- (32) Brüggjenjürgen B, McBride D, Bode C, Hamm CW, Kuck KH, Willich SN. Sirolimus-eluting versus bare-metal stents for the reduction of coronary restenosis: 18-month angiographic results from the GERSHWIN Study. Herz 2007; 32(8):650-655.
- (33) Baltussen R, Leidl R, Ament A. Real World Designs in Economic Evaluation: Bridging the Gap Between Clinical Research and Policy-Making. Pharmacoeconomics 1999; 16(5):449-458.
- (34) Zink A, Listing J, Strangfeld A, Gromnica-Ihle E, Demary W, Schneider M. [Dose adjustment in patients treated with infliximab in routine rheumatologic care in Germany. Results from the Biologics Register RABBIT]. Z Rheumatol 2006; 65(5):441-446.
- (35) Hampel C, Irwin DE, Hubbe M. Prävalenz des Syndroms der überaktiven Blase (OAB) mit Inkontinenz in Deutschland. Urologe 2006; Kongreßband:1794-1800.
- (36) Oelke M, Wijkstra H. Editorial comment: The economic costs of overactive bladder in Germany. Eur Urol 2007; 51(6):1662.
- (37) Osterhaus JT, Gutterman DL, Plachetka JR. Healthcare resource and lost labour costs of migraine headache in the US. Pharmacoeconomics 1992; 2(1):67-76.
- (38) Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. BMJ 2002; 324(7342):886-891.

- (39) Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Clopidogrel: a pharmacoeconomic review of its use in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(7):709-726.
- (40) Ruigomez A, Johansson S, Wallander MA, Rodriguez LA. Incidence of chronic atrial fibrillation in general practice and its treatment pattern. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(4):358-363.
- (41) Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131(7):492-501.
- (42) Hart RG, Aguilar MI. Anticoagulation in atrial fibrillation: selected controversies including optimal anticoagulation intensity, treatment of intracerebral hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25(1):26-32.
- (43) Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ* 1997; 6(3):217-227.
- (44) WHO. The Constitution of the WHO. 1947.
- (45) Sodan H. Private Krankenversicherung und Gesundheitsreform 2007. Verfassungs- und europarechtliche Probleme des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes. 2. überarbeitete Auflage ed. Verlag Duncker & Humblot, 2007.
- (46) Daniels N. Health care needs and distributive justice. In: Daniels N, editor. *Justice and justification. Reflective equilibrium in theory and practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996: 179-207.
- (47) Marra CA, Marion SA, Guh DP, Najafzadeh M, Wolfe F, Esdaile JM et al. Not all "quality-adjusted life years" are equal. *J Clin Epidemiol* 2007; 60(6):616-624.
- (48) Pigeot I, Ahrens W, Kübler J. Datenquellen in der Epidemiologie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006; 49:628-636.
- (49) Basu A, Meltzer D. Value of information on preference heterogeneity and individualized care. *Med Decis Making* 2007; 27(2):112-127.
- (50) Kaptchuk TJ. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf? *J Clin Epidemiol* 2001; 54(6):541-549.
- (51) Lehoux N, Williams-Jones B. Mapping the integration of social and ethical issues in health technology assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2007;(23):9-16.
- (52) Zentrale Ethikkommission der Bundesärztekammer. Priorisierung medizinischer Leistungen im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). *Dtsch Arztebl* 104[40], A2750-A2754. 2008.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben, meinen besonderen Dank aussprechen. Ebenso bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Sozialmedizin, die mit ihrem Engagement erheblich zur Durchführung der Projekte beigetragen haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei allen Patienten aller klinischen Studien, die unter meiner Leitung bzw. meiner Mitarbeit in Berlin durchgeführt wurden.

Namentlich danken möchte ich:

Herrn Prof. Dr. Stefan N. Willich, dem Direktor des Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die wissenschaftliche Förderung und die Möglichkeit, an seinem Institut den Bereich Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung aktiv zu gestalten bzw. die Habilitationsschrift zu verfassen und einzureichen.

Frau Dr. Anne Berghöfer, Frau Dr. Stephanie Roll, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Meyer-Sabellek, Herrn Dr. Falk Müller-Riemenschneider, Herrn Dr. Thomas Reinhold und insbesondere Frau Dr. Doreen McBride, für die engagierte Unterstützung und inspirierende Arbeitsatmosphäre, sowie allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern bzw. Kooperationspartnern für die Möglichkeit, gemeinsam im Projektbereich Gesundheitssystemforschung außergewöhnliche Projekte zu initiieren und erfolgreich umzusetzen.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Kathrin, meiner Familie und meinen Freunden, bei denen ich mich für die Unterstützung meiner privaten und beruflichen Entwicklung und dem mir entgegengebrachten Verständnis für meinen beruflichen Einsatz bedanken möchte.

12 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift