

Dr. Michael P. Lux  
 Prof. Matthias W. Beckmann  
 Universitäts-Brustzentrum Franken (UBF)  
 Frauenklinik der Universitätsklinikum Erlangen

## Klinische Ökonomie in der gynäkologischen Onkologie

### Problem der Kosten im Gesundheitssystem

Bis Mitte der 80er Jahre war es ausreichend, medizinische Maßnahmen aus der Sicht der Ärztinnen und Ärzte zu bewerten. Die Ärztin bzw. der Arzt hat als Leistungserbringer eine Therapie eingeleitet, die Krankenkasse hat als Leistungserstatter bezahlt und die Patientin konnte als Leistungsnehmer darauf vertrauen, dass mit der erbrachten Leistung das bestmögliche Ziel erreicht wurde. Eine Voraussetzung für dieses System waren ausreichend finanzielle Ressourcen, um die erbrachten Gesundheitsleistungen zu finanzieren. Seit 1940 steigen jedoch die Kosten im Gesundheitswesen in den meisten Ländern exponentiell an. Die USA verwendet zurzeit 14,5 % des Bruttoinlandproduktes für Leistungen im Gesundheitsbereich. Länder, wie Deutschland und Schweiz, folgen hier auf den Spitzenplätzen. Das Institute of Future schätzt, dass die Kosten weiterhin jährlich um 6,5 % wachsen werden. Die Zunahme der Kosten basiert unter anderem auf dem medizinisch-technischen Fortschritt und der damit verbundenen Erweiterung des diagnostischen und therapeutischen Angebots. Zudem führt die demographische Entwicklung in den Industrieländern zu einer Steigerung der Kosten aufgrund der Versorgung älterer Menschen. Dem gegenüber stehen sinkende Einnahmen des Gesundheitswesens u.a. durch die Abnahme des jüngeren Bevölkerungsanteils.



Abb. 1. Das Problem der Gesundheitsfürsorge

Auf diesen Entwicklungen basiert das Problem der Gesundheitsfürsorge. Als Folge erhalten medizinische Entscheidungen mehr und mehr eine zweite Dimension – die Bewertung der monetären Kosten. Ärztinnen und Ärzte fühlen sich in ihrer ärztlichen Entscheidungsfreiheit eingeschränkt. Patientinnen haben das Gefühl, dass ihre Krankenkassen ihren rechtmäßigen Anspruch auf Leistungen nicht mehr erfüllen. Die Krankenkassen wiederum konzentrieren sich mehr und mehr auf den Wettbewerb und Kostenprüfungen.

### Das Problem der Gesundheitsfürsorge

Auf der einen Seite steht die klinische Medizin mit ihrem individualisierten Ansatz (Abb. 1). Dieser geht davon aus, dass das menschliche Leben unbezahlbar ist, d.h. dass für jede Patientin unabhängig von den Kosten die maximal verfügbaren diagnostischen und therapeutischen Leistungen aufgebracht werden, welche den Gesundheitszustand verbessern können. Auf der anderen Seite muss die Gesundheitspolitik einen bevölkerungsbezogenen Ansatz wählen, da die Ressourcen begrenzt sind. Aus der Knappheit verbunden mit den vielfältigen Bedürfnissen nach mehr und besseren Gesundheitsleistungen ergibt sich die Notwendigkeit des wirtschaftlichen Handelns. Die verfügbaren finanziellen Mittel müssen entsprechend den erforderlichen Leistungen verteilt werden.

### Lösungswege im Gesundheitssystem

Die klassischen Wege der Kostensenkung alleine werden nicht ausreichen, die Kostenproblematik zu beseitigen. Künftig ist die Steuerung von Gesundheitsleistungen durch eine monetäre Bewertung unvermeidbar. Es sollte jedoch nicht nur anhand der Kosten, sondern anhand des Wertes einer Leistung geschehen. Ein Beispiel aus der gynäkologischen Onkologie ist hier die Trastuzumab-Therapie. Slamon et al. wiesen im Rahmen einer klinischen

Tab. 1. Kosten im Gesundheitssystem

	<b>direkte Kosten</b>	<b>indirekte Kosten</b>
<b>im medizinischen Bereich</b>	Arztkosten Pflegekosten Kosten für Medikamente	zusätzliche Kosten durch Therapien in der verlängerten Lebenszeit
<b>außerhalb des medizinischen Bereiches</b>	Transportkosten	Verringerung der gesamtwirtschaftlichen Produktivität

Studie mit Trastuzumab in Kombination mit Paclitaxel bei Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens um 3,9 Monate und des Gesamtüberlebens um 3,7 Monate im Vergleich zu einer Monotherapie mit Paclitaxel nach. Es folgte die Zulassung in der metastasierten Situation. In der adjuvanten Situation zeigte die HERA-Studie nahezu eine Verdopplung des relativen krankheitsfreien Überlebens durch den Einsatz einer einjährigen Therapie mit Trastuzumab [HR 0,54 (95 % CI 0,43–0,67)], so dass auch hier die Zulassung folgte. Diese Therapie kostet im Durchschnitt 48.000 € pro Patientin. Der Blick auf die Kosten lässt schnell die Frage aufkommen, ob das Gesundheitssystem sich diese Therapie leisten kann. Infolge des bekannten Wertes, d.h. Effektivität der Therapie, würde aber jeder bestätigen, dass diese Therapie es „wert“ ist. In vielen Fällen kennen wir jedoch nur die Kosten, aber nicht den Wert einer Gesundheitsleistung. Der Wert einer Leistung ist bedeutender als die Kosten. Angemessene Kosten können rasch ermittelt werden, wenn der Wert bekannt ist, jedoch nicht umgekehrt. Generell ist die Steuerung des Gesundheitssystems also nicht anhand der Kosten, sondern am Wert der Leistung vorzunehmen.

**Das Problem der Bewertung von Gesundheitsleistungen**

Die Bewertungen von Gesundheitsleistungen gestalten sich nicht immer leicht. In der gynäkologischen Onkologie wird der Erfolg einer Therapie in der palliativen

Tab. 2. Übersicht der Entscheidungsmodelle im Gesundheitssystem

<b>Analyse</b>	<b>Vergleich</b>	<b>Mit</b>
Kosten-Effektivität [ <i>cost-effectiveness analysis</i> (CEA)]	Verbrauchte Ressourcen in monetären Einheiten	Klinischer Wirkung
Kosten-Nutzwert [ <i>cost-utility analysis</i> (CUA)]	Verbrauchte Ressourcen in monetären Einheiten	Gewonnene Lebensqualität
Kosten-Nutzen [ <i>cost-benefit analysis</i> (CBA)]	Verbrauchte Ressourcen in monetären Einheiten	Ersparte oder gewonnene Ressourcen in monetären Einheiten

Situation z.B. an der erzielten Remission, dem Intervall bis zur Progression oder Intervall von der Diagnose der Erkrankung bis zum Tod beurteilt. Es ist jedoch bekannt, dass diese Parameter, welche in klinischen Studien als Ziele eingesetzt werden, schlecht untereinander und mit dem tatsächlichen Nutzen korrelieren. Eine Remission muss nicht unbedingt mit einer Lebensverlängerung oder einer Verbesserung der Lebensqualität der Patientin einhergehen. Für eine suffiziente Bewertung sind neue klinisch-ökonomische Entscheidungsmodelle notwendig. Es besteht die Notwendigkeit, diese zu entwickeln bzw. zu definieren. Es muss festgelegt werden, bei welchem Hintergrund, z.B. Medikament, medizinische Geräte, etc., welches Modell angewandt wird. Zudem muss berücksichtigt werden, aus welcher Perspektive die Berechnung durchgeführt wurde, z.B. pharmazeutische Industrie, Forschungsgemeinschaften, etc. Grundsätzlich sollten direkte und indirekte Kosten medizinischer als auch nicht-medizinischer Art berücksichtigt werden (Tabelle 1).

**Bewertungsmodelle im Gesundheitswesen**

Grundsätzlich handelt es sich um Entscheidungsmodelle (Tabelle 2), da meist mehrere Optionen zur Verfügung stehen. Die Schwierigkeit liegt darin, dass nicht genügend



Abb. 2. Darstellung der Kosteneffektivität

finanzielle Ressourcen vorhanden sind, um alle Optionen unterstützen. Die Modelle bzw. das Ergebnis der Analyse sollen objektive Entscheidungen für eine Option ermöglichen, um

- qualitativ bessere Gesundheitsleistungen anzubieten, und dieses
- für weniger Geld.

### Krankheitskostenanalyse

Die klassische Krankheitskostenanalyse berücksichtigt ausschließlich die Kosten einer Erkrankung. Es ist verständlich, dass das alleinige Wissen, ob eine Krankheit für das Gesundheitssystem teurer ist als die andere, nicht die suffiziente Entscheidung für eine bestimmte Gesundheitsleistung ermöglicht. Somit ist dieses Modell nicht sinnvoll, um den Wert einer Leistung zu ermitteln.

### Kosten-Effektivitäts-Analyse [cost-effectiveness analysis (CEA)]

Der Zweck einer klassischen Kosten-Effektivitäts-Analyse ist, Entscheidungen zu identifizieren, die ein Maximum an gewonnener Gesundheit für die Verwendung der vorhandenen Ressourcen erzielen. Berücksichtigt wird immer eine natürliche Einheit auf einer eindimensionalen Skala, z.B. gewonnene Lebensjahre, Anzahl identifizierter Tumore, Senkung des Blutdrucks in mmHg, etc. So können z.B. zwei verfügbare Blutdruckmedikamente für

die gleiche Indikation miteinander verglichen werden. Es wird die Frage beantwortet, ob die Ressourcen, welche für das eine Medikament ausgegeben werden, mehr oder weniger Nutzen (Senkung des Blutdrucks) erbringen als die gleiche Summe für das andere Medikament. Eine neue Therapie gilt als kosteneffektiv, wenn sie bei gleichen Kosten effektiver ist, bei gleicher Effektivität kostengünstiger oder effektiver und kostengünstiger als der bisherige Standard ist (Abb. 2). Grenzbereiche zur Diskussion entstehen vor allem, wenn eine neue Option zwar etwas weniger effektiv, jedoch deutlich kostengünstiger ist, oder bei besserer Effektivität deutlich mehr Kosten verursacht.

In der gynäkologischen Onkologie werden Kosten-Effektivitäts-Analysen häufig angewandt, um zwei Optionen miteinander zu vergleichen, z.B. Kosten pro verlängertes Lebensjahr zweier Chemotherapeutika. Klassische Kosten-Effektivitäts-Analysen sind jedoch von der Methodik nur sinnvoll, wenn die zu vergleichenden Maßnahmen eine einzige, qualitativ identische Wirkung haben und keine Nebenwirkungen aufzeigen. Diese Grundvoraussetzungen sind bei onkologischen Medikamenten selten erfüllt. Zudem ist bekannt, dass das Erreichen einer Remission nicht zu einer Verlängerung der Überlebenszeit oder Verbesserung der Lebensqualität führen muss. Außerdem kann eine Steigerung der Lebensqualität eintreten, selbst wenn keine eindeutige Verringerung der anatomischen Tumorgröße nachzuweisen ist. Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ermöglicht Vergleiche, aber keine Bewertung einer einzelnen Gesundheitsleistung.

### Kosten-Nutzwert-Analyse [cost-utility analysis (CUA)]

Die *evidence-based Medicine* (EBM) fordert eine wissenschaftliche Basis für medizinische Entscheidungen. Dabei geht es um wesentlich mehr, als nur um die Erörterung, ob Diagnosestellung und Behandlung immer wertvoll sind. Zusätzlich zum „Finden“ und „Reparieren“, einer Erkrankung, muss bewiesen werden, dass die Patientin davon profitiert. Kosten-Nutzwert-Analysen wenden Outcome-Messungen an, welche die Mortalität **und** die



Abb. 3. Quality-adjusted life-years

Lebensqualität kombiniert einbeziehen. Dieses bedeutet, dass **alle** Wirkungen einer Maßnahme, d.h. Lebensverlängerung, Änderung des Gesundheitszustandes, psychische Aspekte, durch ein geeignetes Gewichtungsschema berücksichtigt werden. Alle gesundheitlichen Auswirkungen einer Maßnahme werden zu einem Index aufsummiert. So werden die Maßnahmen vergleichbar, und es können Schätzungen für mehrere Patientinnen über Jahre gemacht werden. Für die Zusammenfassung der mehrdimensionalen Wirkung stehen unterschiedliche Indices zur Verfügung. Die bekanntesten sind die

- behinderungs bereinigten Jahre [*disability-adjusted life years (DALYS)*],
- qualitäts bereinigten Jahre [*quality-adjusted life years (QALYS)*], und die
- äquivalent gesunden Jahre [*healthy-years equivalents (HYEs)*].

Am häufigsten werden die QALYs in der Onkologie verwendet. Diese setzen sich aus der Bewertung aller Gesundheitszustände auf einer Skala zwischen 0 (Tod) und 1 (völlige Gesundheit) zusammen. Ein QALY ist also ein Lebensjahr bei vollkommener Gesundheit. Somit kann ein QALY von 0,5 bedeuten, dass eine Patientin ein halbes Jahr bei vollkommener Gesundheit lebt oder ein

Tab. 3. Gesundheitsausgaben pro gewonnenem QALY

Maßnahme	Kosten für ein <i>quality-adjusted life year (QALY)</i> in \$
Ärztlicher Rat mit dem Rauchen aufzuhören	170
Einsetzen Herzschrittmacher	700
Ersatzhüfte	750
Kontrolle Cholesterinspiegel	1.700
Nierentransplantation	3.000
Mammakarzinom-Früherkennung	3.500
Herztransplantation	5.000
Blutdialyse im KH	14.000

Jahr bei einem Gesundheitszustand von 50 %. Sind zwei Menschen betroffen, wird ein QALY ( $2 \times 0,5$  QALY) verloren. Die Einflussfaktoren auf die QALYS werden in Abb. 3 präsentiert. Wenn nun die Gewinnung von QALYS mit einem bestimmten Preis durch eine neue Therapieoption ermittelt wurde, kann folgend die Entscheidung getroffen werden, wie die Mittel verteilt werden. Zwei Medikamente können nun miteinander verglichen werden, wenn für beide die folgende Rechnung durchgeführt wird:

$$t_{\text{CUA}} = \frac{\text{Kosten in Geldeinheiten (€)}}{\text{Erträge in Nutzeinheiten (QALYs)}}$$

Von beiden verglichenen Medikamenten ist diejenige mit einem geringeren  $t_{\text{CUA}}$ -Wert vorzuziehen. Diese Rechnung ermöglicht auch den Vergleich ganz unterschiedlicher Diagnostik- und Therapieoptionen. Tabelle 3 präsentiert Beispiele von unterschiedlichen Geldwerten pro gewonnenem QALY. Hier können folglich gesundheitspolitische Entscheidungen getroffen werden, wie es zum Beispiel in England stattfindet. Klassischer Weise wird auch die so genannte *pay-line* verwendet. Dieses ist eine Art Erstattungsgrenze, die in den USA häufig bei 100.000 \$ oder in England bei 50.000 £ liegt. Fällt eine neue Option teurer

aus, sollte sie kritisch untersucht werden. Die Therapie mit einem Aromatasehemmer in der adjuvanten Situation kostet so zum Beispiel im Vergleich zu Tamoxifen ca. 20.000 \$ pro gewonnenem QALY pro Patientin, und wird somit aus gesundheitsökonomischer Sicht als sinnvoll betrachtet.

Auch mit QALYs kann gespielt werden, so dass ein genauer Blick immer lohnenswert ist. Nimmt man an, dass ein neues Medikament in der adjuvanten Situation von Patientinnen mit einem Mammakarzinom durchschnittlich 0,05 QALY pro Patientin pro Jahr erreicht, und ein anderes Medikament 0,5 QALY pro Patientin pro Jahr erzielt, dann erscheint das zweite Medikament folglich besser. Wenn aber das erste Medikament 20 Jahre und das zweite nur ein Jahr anhält, zeigt sich insgesamt ein Unterschied von einem QALY zu 0,5 QALY.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist auch hier die Rangordnung der relativen Vorzugswürdigkeit. Man weiß zwar, welches Medikament das mit dem besseren Kosten-Nutzwert ist, es wird jedoch keine Aussage getroffen, ob die Maßnahme überhaupt durchgeführt werden sollte.

**Kosten-Nutzen-Analyse** [*cost-benefit analysis (CBA)*]

Die Kosten-Nutzen-Analyse ist die klassische Form der ökonomischen Evaluation. Es werden sämtliche Kosten und Nutzen – auch die so genannten intangiblen – monetär bewertet. Dieses bedeutet, dass sowohl die Änderung der Lebensqualität als auch klinische Effekte und die Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität in Geldwerten berechnet werden. Effekte wie Schmerzen, Freude oder physische Beschränkungen, welche Folgen einer Krankheit und somit relevant sind, werden monetär betrachtet. Gerade bei chronischen Leiden oder Erkrankungen, bei denen eine Heilung nicht möglich ist (metastasiertes Mammakarzinom), ist es für die Beurteilung einer Therapieform oder Leistung notwendig, die Verbesserung des Wohlbefindens transparent zu machen. Das gilt in erster Linie aus Sicht der Patientinnen. Bei der Bewertung dieser Effekte in Geldwerten existieren aber einige methodische Probleme, angefangen von Aspekten der

Tab. 4. Übersicht der *target therapies* beim Mammakarzinom

Gruppen	Ansatzpunkt	Beispiele
Neue Antikörper	Her2 Her2	Trastuzumab, Pertuzumab
Inhibition Signaltransduktion	Tyrosinkinase Her1&2 PKC & PI3K/ AKT Farnesyltransferase Farnesyltransferase MEK, Raf-Kinase Raf-1, VEGFR, PDGFR Src, EphA2, C-FMS Src Src, BCR-ABL mTor mTor	Lapatinib Enzastaurin Inoafarnib Tipifarnib BAY 43-9006 Sorafenib Dasatinib SKI-605 AZD 0530 Temsirolimus Everolimus
Inhibitoren der Angiogenese	VEGF VEGF, PDGF, c-KIT VEGF-A, PIGF	Bevacizumab Sunitinib VEGF-trap
Vakzine	Her2neu MUC-1, CEA, Sialyl-tn	dHer2-AS15

Erhebung und Datenverfügbarkeit bis hin zu moralischen und ethischen Fragen. In England und den skandinavischen Ländern wird sie zunehmend verwendet, da sie die komplexeste und auch kraftvollste Form der gesundheitsökonomischen Analysen darstellt. Da alle Kosten und Nutzen in Geldeinheiten angegeben werden, wird eine onkologische Therapieform z.B. mit dem Bau eines Kindergartens oder einer Nichtraucherkampagne vergleichbar. Die Maßnahme ist damit einzeln bewertbar.

**Zusammenfassung und Forderungen**

Durch internationale und nationale wirtschaftliche, politische und demographische Veränderungen werden Kostenbetrachtungen von Medikamenten immer wichtiger. In vielen Ländern, z.B. dem englischen Gesundheitswesen ist dieses schon Routine. Im internationalen Vergleich fehlen jedoch einheitliche Bewertungsmodelle. Zudem sind noch wenige Daten zur Kostenseite vorhanden. Der

Wert ist bedeutender als Kosten. Das Wissen um den Wert eines Medikamentes, z.B. Kosten-Nutzwert, wird zukünftig für Zulassungsverfahren erforderlich sein. Alle Teilnehmer des Gesundheitsmarktes sollten sich dazu aufgefordert fühlen, die Betrachtung des Wertes einer Therapie anhand der Kosten, der klinischen Effektivität und der Lebensqualität in klinische Studien zu integrieren, z.B. Kosten-Nutzwert als sekundäres Studienziel. Studien zur Therapie von Patientinnen mit einem Mammakarzinom haben hier quantitativ und qualitativ einen besonderen Stellenwert. Die Entwicklung neuer Therapieformen,

insbesondere den *target therapies*, lässt einen hohen Wert in der Versorgung von Patientinnen mit einem Mammakarzinom erwarten. Tabelle 4 zeigt hier einen nur kleinen Ausschnitt der zu erwartenden, z.T. bereits verfügbaren Therapien. Es ist jedoch allen Teilnehmern im Gesundheitssystem bewusst, dass dadurch auch hohe Kosten auf uns zukommen. Somit sollten gerade Studien zu den neuen Therapieformen gesundheitsökonomische Analysen zum Nutzwert integrieren.

Literatur bei den Verfassern

## Mit Andreafol® beugen Sie Neuralrohrdefekten vor!

Das BAG empfiehlt: «Alle Frauen, die schwanger werden möchten oder könnten [...] sollen zusätzlich zu einer gesunden, folsäurereichen Ernährung **täglich mindestens 0,4 mg Folsäure** in galenischer Form [...] zu sich nehmen – und dies bis **drei Monate nach Schwangerschaftsbeginn.**»\*

Z: Folsäure 0,4 mg. I: Vorbeugung von Neuralrohrdefekten. D: 1 Tablette täglich. KI: Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoff. UAW: selten allergische Reaktionen oder leichte gastrointestinale Störungen. In: v.a. Folsäureantagonisten, Antiepileptika. P: 30 und 90 Tabletten. Verkaufskategorie C. Andreal AG, 4054 Basel. Ausführliche Informationen im Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.  
\* BAG: 5. Schweizerischer Ernährungsbericht, 12/2005.



Kassenpflichtig

Andreafol®