INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE STATISTIK UND EPIDEMIOLOGIE der
TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM RECHTS DER ISAR
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. K. Kuhn)

Pharmakoökonomische Evaluation am Beispiel der adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms

Patrick Gilleßen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation:	1. apl. Prof. Dr. St. Wagenpfeil 2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 23.06.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Humanmedizin am 21.10.2009 angenommen.

Inhaltsangabe

1. Abkürzungen Seite 4

2. Einleitung und Problemstellung Seite 5

3. Material und Methoden Seite 6

3.1. Material: Pilotstudie zur Kosten und Effektivitätsanalyse der EC-DOC-Studie Seite 7
3.1.1. Definition der Beobachtungseinheit Seite 7
3.1.2. Studiendesign Seite 7
3.1.3. Definition aller Merkmale Seite 8
3.1.3.1. Kollektivbeschreibung Seite 8
3.1.3.2. Chemotherapeutika Seite 9
3.1.3.3. Begleitmedikation Seite 9
3.1.3.4. Personalkosten Seite 9
3.1.3.5. Laborkosten Seite 10
3.1.3.6. Basispflegesatz Seite 11
3.1.3.7. Rehospitalisation Seite 11
3.1.3.8. Sachkosten / Port Seite 11

3.2. Methoden zur pharmaökonomischen Datenanalyse Seite 12
3.2.1. Statistische Auswertung Seite 12
3.2.1.1. Ausschlusskriterien Seite 12
3.2.1.2. Fehlende Werte Seite 12
3.2.2. Signifikanztestung Seite 13
3.2.3. Erhebung der Kosten Seite 13
3.2.3.1. Chemotherapeutika Seite 14
3.2.3.2. Begleitmedikation Seite 15
3.2.3.3. Personalkosten Seite 15
3.2.3.4. Laborkosten Seite 16
3.2.3.5. Basispflegesatz Seite 16
3.2.3.6. Rehospitalisation Seite 16
3.2.3.7. Sachkosten / Port Seite 17

4. Ergebnisse Seite 17

4.1. Beschreibung des Kollektivs Seite 17
4.1.1. Arm 1 EC-DOC Seite 17
4.1.2. Arm2 CMF Seite 18
4.1.3. Ergebnisse Seite 19
4.2. Zusammensetzung der einzelnen Kosten Seite 23

4.2.1. Chemotherapeutika Seite 24
4.2.2. Begleitmedikation Seite 25
4.2.3. Personalkosten Seite 37
4.2.4. Laborkosten Seite 37
4.2.5. Basispflegesatz Seite 38
4.2.6. Rehospitalisation Seite 41
4.2.7. Sachkosten / Port Seite 45
4.3. Diskussion Seite 46

5. Sensitivitäts- und Toxizitätsanalyse Seite 49

5.1. Vergleich der reinen Chemotherapiekosten MRI ← → onkologische Praxis Seite 49
5.2. Vergleich der Labor-, Personal- und Sachkosten MRI ← → Hamburg/Eppendorf Seite 51
5.3. Vergleich der Kosten „Begleitmedikation“ MRI ← → Rote Liste Seite 55
5.4. Toxizität der neuen Therapie Arm 1 inkl. Schweregradverteilung Seite 61
5.5. Toxizität der Standardtherapie Arm 2 inkl. Schweregradverteilung Seite 65
5.6. Gegenüberstellung der beiden Studienarme in Bezug auf ihre Toxizität Seite 68
5.7. Diskussion Toxizität Seite 76
5.8. Kostenbetrachtung mit und ohne Pflegesatz Seite 78

6. Diskussion Seite 81

6.1. Allgemeines Seite 81
6.2. Kosten anderer Studien im Vergleich Seite 82

7. Zusammenfassung Seite 91

8. Literaturverzeichnis Seite 95

9. Anhang Seite 97

1. Abkürzungen

€	Euro
5-HT^3-Antagonisten	Serotoninantagonisten (Antiemesis)
Abb.	Abbildung
abzgl.	abzüglich
Amp	Ampulle
AP	Alkalische Phosphatase
Appl	Applikation
Arm 1	EC-DOC (neue Therapieform)
Arm 2	CMF (Standardtherapie)
bsp.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
CA$	Kanadische Dollar
CEF	Cyclophosphamid, Epirubicin, 5-Fluorouracil
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil
DM	Deutsche Mark
DOC	Docetaxel
EC	Epirubicin
gamma-GT	Gammaglutamyltransferase
GK	Gesamtkosten
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
gtts	Tropfen
HH-Eppendorf	Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf
i.S.	im Serum
inkl.	inklusive
KI	95% Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche in cm^2
L	Körpergröße in cm
Lsg.	Lösung
MCP	Metoclopramid
Med	Medikament
MRI	Universitätsklinik Rechts der Isar der Technischen Universität München
MW	Mittelwert
neurolog.	neurologisch
P	Körpergewicht in kg
PPI	Protonenpumpenhemmer (Magenschutz)
Rö-Thorax	Röntgen-Thorax
s.o.	Siehe oben
SD	Standardabweichung
sem	Standardfehler
Tab.	Tabelle
TUM	Technische Universität München
u.a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

2. Einleitung und Problemstellung

Ein zentrales Thema in der Gesundheitspolitik Deutschlands ist die schwierige finanzielle Lage der öffentlich-rechtlichen Versorgungsträger, weshalb seit Jahren ein Focus auf die Wirtschaftlichkeit der Gesundheitsversorgung geworfen wird. Aus diesem Grund beschlossen die Delegierten auf dem 108-ten Deutschen Ärztetag eine eigenfinanzierte staatsunabhängige Versorgungsforschung zu etablieren. [Ehlers, Sude; 2005].

Im angloamerikanischen Raum hat diese Versorgungsforschung, die als „Health Services Research“ bezeichnet wird, eine lange Tradition. Es wird zwischen der „Input-Forschung“ (Untersuchung aller Einflussfaktoren, die zum Eintritt in das Gesundheitssystem führen; etwa Versorgungsbedarf, Inanspruchnahmeverhalten etc.), der „Throughput-Forschung“ (Untersuchung der organisatorischen, diagnostischen und therapeutischen Strukturen und Prozesse; etwa Wartezeiten, Schnittstellen der Versorgungsbereiche etc.) und der “Output-Forschung“ (Untersuchung der unmittelbar erbrachten Versorgungsleistungen; etwa Diagnosen und Eingriffe) unterschieden. Ein weiterer Bereich stellt die „Outcome-Forschung“ dar, bei der das Erreichen des eigentlichen gesundheitlichen Zieles zu untersuchen ist (etwa Wundheilung, Lebenserwartung und Lebensqualität). Auf diese Erfahrungen kann in Deutschland zurückgegriffen werden. [Ehlers, Sude; 2005].

Die Kranken- und Gesundheitsversorgung stellt den Gegenstand der Versorgungsforschung dar, die durch einen interdisziplinären Ansatz gekennzeichnet ist und medizinische, soziale und ökonomische Komponenten der Gesundheitsforschung umfasst. Ziel ist es Konzepte zu entwickeln, - sofern dies politisch durchsetzbar ist – umzusetzen und diese auf Alltagstauglichkeit zu überprüfen. Dabei muss man anmerken, dass in der Öffentlichkeit die größte Resonanz in Bezug auf die ökonomischen Aspekte der Gesundheitsforschung gerichtet wird [Ehlers, Sude; 2005].

Besonders die Kosten im Bereich der Arzneimittel, die im Rahmen neuer Therapieformen angewandt werden, sind in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Dort konnte laut Statistischem Bundesamt ein Anstieg im Zeitraum von 2001 bis 2003 von 6,77% registriert werden [Statistisches Bundesamt, 2005]. Diese Kostensteigerung ließ sich in den folgenden Jahren nicht aufhalten. In der ersten Jahreshälfte 2005 meldete die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) eine Mehrausgabe für Medikamente zum Vergleichszeitraum 2004 von 1,86 Milliarden € - dies entspricht einer prozentualen Steigerung von 16,76% - bei einer Gesamtsumme von 11,1 Milliarden € [Spiegel-Online, 2005].

Ferner verteuerten sich auch die therapeutischen Leistungen in einem erheblichen Maße. Die Zahlen des Statistischen Bundesamts für die Gesundheitsausgaben besagen einen Anstieg der eben genannten Dienste von 11,25% in der Periode von 2001 bis einschließlich 2003.

Ein weiteres Beispiel stellen die Verwaltungskosten dar, die im Zeitraum 2001 bis 2003 um 9,33% anstiegen. Hingegen führten Ausgaben für ärztliche Leistungen in diesem Bereich laut Statistischem Bundesamt zu einer Ausgabenerhöhung in dem eben aufgezeigten Zeitraum von lediglich 4,01%, was ungefähr der Inflationsrate entspricht. Diese – auch als Verbraucherindex bezeichnet – lag in den Jahren 2001 bis 2003 jährlich zwischen 1,0% (2003) und 1,9% (2001).

In einem Gesundheitssystem, in dem die finanzielle Situation immer prekärer zu werden scheint, müssen daher auch die Krankenhäuser sorgfältiger mit ihren Ausgaben haushalten. Es ist heute schon zu beobachten, dass diese finanzielle Belastung nicht allein durch die Krankenkassen aufgefangen werden kann. Die Kliniken finanzieren sich noch – kombiniert

mit dem ab dem Jahr 2010 ausschließlich gültigen DRG-System - durch den Pflegesatz und zum Teil durch so genannte Fallpauschalen und Sonderentgelte, über die mit den Gesundheitskassen in den Verhandlungen für das jeweils folgende Jahr inklusive der Preissteigerung durch Inflation, Gehaltserhöhungen und besonders durch steigende Kosten für Behandlungen ein Übereinkommen getroffen werden muss [Bundespflegesatzverordnung, 1999].

Um eine bessere Einschätzung der Mehrkosten zu gewinnen, ist daher für die Kliniken eine genaue Kenntnis der Therapiekosten unumgänglich. Infolgedessen besteht zunehmend ein großes Interesse an der Versorgungsforschung. Die Krankenhäuser benötigen Informationen über die neuen, innovativen Therapien, die vor allem im Rahmen der so genannten Volkskrankheiten wie die Hypertonie aber auch bei den häufigsten Malignomen eingesetzt werden. Zum einen gewinnen die neuen Behandlungsformen immer mehr an Gewicht, weil in Studien häufig eine bessere Wirksamkeit nachgewiesen wird [Figgitt, Wiseman, 2000; Valero, Hortobagyi, 2003]. Zum anderen stellt sich dadurch eine größere finanzielle Belastung für die Kliniken ein, da die Aufwendungen für die Arzneimittel oder die benötigten Apparaturen meist um ein vielfaches höher liegen als für das alte Behandlungsschema. Dabei ist wie bereits oben beschrieben nicht nur die finanzielle Aufwendung der Behandlungen, sondern auch deren Effektivität in Bezug auf Arbeitsaufwand, Arbeitsablauf, Qualitätssicherung und so weiter von Belang.

In dieser Arbeit soll aus der Perspektive des Krankenhauses im Rahmen einer pharmaökonomischen Evaluation im speziellen auf die Kosten der Chemotherapie des Mammakarzinoms eingegangen werden. Im Besonderen stellt die Erkrankung der Brustdrüse der Frau bsp. in den Vereinigten Staaten mit ca. 192.000 erwarteten Fällen im Jahre 2001 und damit in Verbindung stehenden 40.200 Todesfällen [Filho et al., 2002], die durch dieses Malignom verursacht wurden, eine der häufigsten bösartigen Erkrankungen der Frau in Nordamerika und Europa dar [Norum, 2000].

Neben den finanziellen Belastungen durch die verabreichten Zytostatika werden die Gesamtkosten, die durch die Behandlung für die Klinik entstanden sind, abgehandelt. Dazu zählen die Kosten durch die Begleitmedikation, das Personal, das Material (entspricht: Sachkosten), den Basispflegesatz und die Laborleistungen inklusive der Funktionsleistungen (entspricht: apparative Untersuchungen). Hierbei ist es wichtig für die Klinik zu wissen, welche Kosten für die Behandlung anfallen, um eine für das Krankenhaus kostendeckende Behandlung zu ermöglichen.

Des Weiteren werden die Ausgaben der Rehospitalisation betrachtet. Darunter versteht man Kosten, die infolge eines stationären Aufenthaltes während der Chemotherapie entstanden sind. Zusätzlich werden die Arzneimittelpreise der Roten Liste mit denen einer Krankenhausapotheke verglichen. Außerdem soll festgestellt werden, ob eine der beiden Arme entscheidende Vorteile hinsichtlich der Toxizität für die Patientinnen bietet. Unter Toxizität versteht man, die im Rahmen der Behandlung aufgetretenen Zytostatika induzierten Nebenwirkungen (UAW).

3. Material und Methoden

Auf den folgenden Seiten wird auf die Datenerhebung dieser Arbeit eingegangen und die Methoden erklärt, die gewählt wurden, um die Daten und ihre damit verbundenen Aussagen zu erhalten.

3.1. Material: Pilotstudie zur Kosten und Effektivitätsanalyse der EC-DOC-Studie

Die prospektive EC-DOC-Studie ist im Jahre 2000 begonnen worden. Mit ihr soll anhand von insgesamt 2000 Frauen in ganz Deutschland, die an Brustkrebs erkrankten und maximal drei befallene Lymphknoten aufwiesen, eine Aussage getroffen werden, ob das neue Therapiekonzept mit Docetaxel und Epirubicin (EC-DOC) zur Behandlung des Mammakarzinoms eine Überlegenheit gegenüber der Standardtherapie CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat & Fluorouracil) aufweist. Dabei ist von Interesse inwieweit eine Lebensverlängerung und ein Rückgang des Tumors mit den bei dieser Erkrankung relativ neuen Chemotherapeutika erzielt werden kann. Des Weiteren wird auch auf einen Vergleich der Toxizität, der Lebensqualität und der Kosten der beiden Studienarme gesetzt.

Hier wurden im Rahmen einer Pilotstudie die entsprechenden Kostendaten von den ersten 110 erfassten Patientinnen, wobei es nicht von Belang war inwieweit die Behandlung regulär beendet wurde oder nicht, erhoben bzw. abgeleitet.

Die Frauen erhielten entweder die neue Therapie (Arm 1; 54 Patienten) oder die bis heute übliche Standardbehandlung (Arm 2; 56 Patienten). Es sind Daten zur Bewertung des Kollektivs, zur Kosten- und zur Toxizitätsanalyse erhoben worden und es ging um die Darstellung und Bewertung der Kosten aus Sicht des Krankenhauses.

3.1.1. Definition der Beobachtungseinheit

Es sind ausschließlich Patientinnen der EC-DOC-Studie berücksichtigt worden. Die 110 Frauen waren die ersten, die die Therapie beendeten und deren Datensatz komplett erfasst wurde.

3.1.2. Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie. In der Pilotstudie sind die 110 Patientinnen über das gesamte west-, süd- und norddeutsche Bundesgebiet verteilt. Sie mussten bestimmte Kriterien erfüllen, die im Folgenden aufgelistet sind und von den Mitarbeitern der EC-DOC-Studie festgelegt wurden {Version 1.6 (Stand: 12/03)}:

- Einschlusskriterien:
  - Patientinnen mit primär operiertem, histologisch gesichertem Mammakarzinom: pT 1-3, 1 - 3 befallene Lymphknoten
  - M0, gesichert durch Rö-Thorax, Skelettszintigramm und Lebersonographie
  - Adäquates operatives Verfahren: R0-Resektion und ≥ 10 entfernte axilläre Lymphknoten
  - Alter 18 – 65 Jahre
  - Allgemeinzustand ECOG < 2
- Ausschlusskriterien:
  - Vorbestehende Polyneuropathie
  - Kreatinin i.S.> 1,4 mg/dl; Bilirubin i.S. 2,0 mg/dl
  - Manifeste kardiale Vorschädigung, Ejektionsfraktion < unterer Normalwert der jeweiligen Institution
  - Hämatopoetische Insuffizienz: Leukozyten < 3,5 G/l, Thrombozyten < 100 G/l
  - Zweitneoplasie, ausgenommen kurativ behandeltes Basaliom der Haut
  - Schwangerschaft, Stillzeit (bei Frauen im empfängnisfähigem Alter sind kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen)
  - Operationen mehr als sechs Wochen (42 Tage) zurückliegend

- Inflammatorisches Mammakarzinom, Morbus Paget
- Sequentielles Mammakarzinom
- Mangelnde Kooperationsbereitschaft/ -fähigkeit; Drogenabusus
- Fehlendes Einverständnis nach Aufklärung fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls
- Teilnahme an einer anderen Studie

Bei allen Patientinnen wurde – außer es wird im Kapitel „fehlende Werte“ explizit darauf hingewiesen - ein kompletter Datensatz erhoben, der im folgenden Kapitel näher definiert wird. Die krankheitsbezogenen Angaben sind anonym erfasst worden. Jede Patientin erhielt eine Codierung, anhand derer man die zu behandelnde Klinik oder onkologische Praxis, sowie die Initialen und das jeweilige Geburtsdatum der Patientin identifizieren kann.

3.1.3. Definition aller Merkmale

Alle Patientenmerkmale sind durch Ärzte der an der EC-DOC-Studie teilnehmenden Kliniken und onkologischen Praxen erhoben worden. Diese Parameter wurden vor dem Beginn aller Untersuchungen festgelegt. Zur Generierung der Zahlen dienten die Originaldateien „chemo clear Statistik“, „Costing begmed Statistik“, „Costing Chemo Clear“ und „begmed Clear Statistik“, die sämtliche Informationen, die zur Berechnung nötig waren, in diesen beiden Abschnitten enthalten [Quelle: Apotheke des MRI; Frau Dr. rer. nat. Angela Ihbe-Heffinger].

Die Definitionen für die Laborberechnung des MRI und der begleitenden Toxizitätsanalyse erfolgt in den jeweiligen Unterkapiteln der Sensitivitätsanalyse.

Folgende Informationen sind von den Patientinnen abgefragt bzw. ermittelt worden:

3.1.3.1. <u>Kollektivbeschreibung</u>

- Datum der Verabreichung der Chemotherapie
- Geburtsdatum des Patienten
- Gewicht des Patienten (in kg)
- Körpergröße des Patienten (in cm)
- Körperoberfläche des Patienten (in m²)
- Menopause (ja/nein)
- Registrierungsdatum (Eintritt in die EC-DOC-Studie)
- Stationärer Aufenthalt (ja/nein; wenn, ja: Angabe der Dauer in Tagen)
- Tumorgrading (histologisch ermitteltet)
- Tumorgröße (Durchmesser in cm)
- Vorerkrankungen des Patienten (wenn, ja: welche; deren Medikation → Präparat und Dosierung)

Das Alter errechnet sich aus dem Geburtsdatum und dem Registrierungsdatum. Das ermittelte Alter spiegelt den Zeitpunkt der Aufnahme der jeweiligen Patientin in die Studie wieder und ist damit nicht mit dem Beginn der Chemotherapie gleichzusetzen.

Bei der Betrachtung der Vorerkrankungen, dass heißt jene die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bei den Patientinnen schon existierten, sind vorausgegangene Operationen, die im Zusammenhang mit dem Tumorleiden der Brustdrüse standen, nicht berücksichtigt worden. Im Falle von operativen Eingriffen, die nicht in Verbindung mit dem diagnostizierten Mammakarzinom stehen, ist folgendes

Vorgehen gewählt worden. Lediglich Operationen, welche zu einer Dauermedikation führten wie bsp. eine Strumektomie mit einer nötigen Substitution mit Schilddrüsenhormonen, hat Einzug in die Auswertung wie im Beispiel als Schilddrüsenerkrankung gefunden.

3.1.3.2. Chemotherapeutika

Jede der 110 Patientinnen verfügte über einen kompletten Datensatz bzgl. der Menge an applizierten Chemotherapeutika. Alle Angaben erfolgten in Milligramm. [Dosierung siehe Anhang]

In Arm 1 verwendete man zur Behandlung des Mammakarzinoms die Chemotherapeutika Epirubicin, Cyclophosphamid und Docetaxel. Die behandelnden Ärzte ermittelten anhand der Körperoberfläche (KOF) der jeweiligen Patientin die Dosis, die zu applizieren war. Aus den Angaben von Gewicht und Größe der jeweiligen Patientin konnte mittels der beiden Werte die Körperoberfläche errechnet werden. Dazu diente unter anderem die Dubois-Formel:

Dubois-Formel: KOF = Wurzel[P*L]*167,2

Der erstellte Therapieplan verlangte eine Verabreichung der Medikamente in acht Zyklen, wobei man jeder Patientin in den ersten vier Epirubicin und Cyclophosphamid und in den letzten vier Docetaxel applizierte.

In Arm 2 wurde die Dosierung pro Patientin auch mit Hilfe der Körperoberfläche berechnet. Hier verabreichten die Ärzte pro Zyklus Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil. Das Therapieschema beinhaltete sechs Zyklen, innerhalb derer den Patientinnen am ersten und achten Tag jeweils die gleiche Menge an Zytostatika appliziert wurde.

3.1.3.3. *Begleitmedikation*

Bei der Begleitmedikation handelt es sich um Medikamente, die nicht der direkten Bekämpfung des Mammakarzinoms dienten. Hierbei kamen unterschiedliche Arzneimittel zur Anwendung, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), der in den zwei Armen verwendeten Chemotherapeutika, zu minimieren. Dabei nutzte man unterschiedliche Medikamente, die aufgrund der besseren Übersichtlichkeit in Wirkstoffgruppen zusammengefasst wurden. In der Regel verabreichte man alle Arzneien in Tablettenform oder als Ampulle zur Injektion. Unterscheidet sich die Darreichungsform, wird darauf explizit hingewiesen.

3.1.3.4. *Personalkosten*

Ein Vergleich der Personalkosten von der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (HH-Eppendorf) mit denen des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München (MRI) erfolgt in der Sensitivitätsanalyse, die sich dem Kapitel Ergebnisse anschließt.

Hierbei ist wichtig zu erwähnen, dass anhand des

Therapieart	DOC	EC	CMF 1+8
Zeitl. Therapieaufwand pro Zyklus	541 min	562 min	483 min

Tabelle 1

Artikels aus dem Jahre 2000 von Gieseking et al. die Idee zur Ausführung dieser Arbeit entstand [Gieseking et al., 2000]. Deshalb erfolgte die Berechnung der Personalkosten wie auch der Laborkosten und der Sachkosten mittels der Daten der Uniklinik HH-Eppendorf. Ein Vergleich mit dem MRI resultiert in der Sensitivitätsanalyse, um eine eventuell unterschiedliche Kostenstruktur bzgl. der Personalkosten, der Laborkosten und der Sachkosten offen zu legen.

Wenn man die Kostenbemessung der Frauenklinik Hamburg-Eppendorf genau betrachtete, ermittelte man für die ärztlichen, pflegerischen und medizinisch-technischen Dienstleistungen unterschiedliche Stundensätze (Tab. 1; Angabe in Minuten). Diesen wurde 1,632 Nettojahresarbeitsstunden inklusive 15% Personalausfallquote zugrunde gelegt. Die durchschnittlichen Ist-Personalkosten wurden anhand der Zahlen von 1999 zuzüglich erwarteter Personalsteigerungssätze in Höhe von 1,5% auf das Jahr 2000 hochgerechnet.

3.1.3.5. *Laborkosten*

Auch die Laborkosten wurden auf der Grundlage der Berechnungen der Uniklinik HH-Eppendorf ermittelt.

Diese setzten sich wie folgt zusammen:

- großes Blutbild,
- GOT,
- GPT,
- Kreatinin,
- Harnstoff N,
- alkalische Phosphatase,
- Bilirubin gesamt,
- direktes Bilirubin,
- Natrium, Kalium, Calcium, Chlor,
- Glukose
- Tumormarker CA 125 und CA 15-3.

Insgesamt wurde eine Pauschale von 91,47 € für die erhobenen Laborparameter für die einmalige Bestimmung veranschlagt.

Unter dem Punkt der Laborleistungen wurden auch die Funktionsleistungen, die zur Diagnostik und Therapieplanung nötig waren, zusammengefasst. Diese wurden anteilig (siehe unten) berechnet und mit einer Pauschale von 619,80 € vergütet. Der Kostenaufwand der Funktionsleistungen lag um ein wesentliches höher, als für den reinen Laboraufwand zu entrichten war. Im Folgenden sind die Leistungen angegeben, die als Funktionsleistungen Einzug erhielten.

Durchgeführte Funktionsleistungen im Rahmen der Therapie des Mammakarzinoms (Ansatz siehe Klammern):

- Knochenskelettszintigraphie (60%-Ansatz)
- Herzszintigraphie (10%-Ansatz)
- Thoraxröntgenaufnahme
- Mammographie (1 Seite, 2Ebenen)
- CT-Thorax (60%-Ansatz)
- CT-Knochen (33%-Ansatz)
- CCT (10%-Ansatz)
- CT-Oberbauch (50%-Ansatz)
- Sonographie Oberbauch

- Sonographie Mamma (50%-Ansatz)
- Sonographie Lymphabflußgefässe (50%-Ansatz)
- NMR-Achsenskelett (10%-Ansatz)

3.1.3.6. *Basispflegesatz*

Die allgemeinen oder auch als nicht-medizinisch bezeichneten Leistungen umfasst der Basispflegesatz, der die Unkosten für bsp. Verpflegung und Unterkunft vergütet.

Der Basispflegesatz lässt sich in eine stationäre und ambulant/ teilstationäre Vergütung aufgliedern. Im Falle dieser Arbeit wurden aufgrund der mangelnden Dokumentation die Patientinnen, die eine ambulante oder eine teilstationäre Behandlung erhielten, unter der Rubrik ambulant vermerkt. Es lag im Gegensatz zu einer teilstationären Behandlung kein Unterschied bei einer ambulanten Therapie in Bezug auf die Vergütung zwischen der Krankenhausambulanz und der onkologische Praxis vor.

Eine Ausnahme stellte sich beim Patientengut dar, das eine teilweise ambulante und stationäre Behandlung im Laufe der Chemotherapie erhielt. Hier waren die Angaben bzgl. teilstationärer Behandlung vollständig vorhanden und wurden in der Sensitivitätsanalyse ausgewertet und diskutiert.

3.1.3.7. *Rehospitalisation*

Wie ist der Begriff „Rehospitalisation“ zu verstehen? Die Chemotherapeutika stellen ein Gift für den Körper dar. Speziell während der Applizierung und solange das Chemotherapeutikum sich im gesamten Gewebe befindet, was unter anderem von der Halbwertzeit und der Nieren- und Leberfunktion abhängig ist, wird die Mitose durch verschiedene Mechanismen und Angriffspunkte unterbunden, wodurch schnell teilendes Gewebe, wie beispielsweise die Darmschleimhaut und die Erythropoese, je nach physischer Konstitution stärker oder schwächer geschädigt wird. Genau aus diesem Grund können sich die daraus entstehenden Nebenwirkungen so nachteilig auf den Körper der jeweiligen Patientin auswirken, dass es zu einer stationären Aufnahme zwischen den Zyklen kommen muss, um Gefahr für das Leben abzuwenden. Dieser Klinikaufenthalt wird als „Rehospitalisation“ bezeichnet.

3.1.3.8. *Sachkosten / Port*

Die Sachkosten stellten die Gebühren für das Material, das für die Chemotherapie verwendet wurde, dar. Auch hier werden die Daten der Klinik HH-Eppendorf verwendet. Im Einzelnen handelte es sich um folgende – überwiegend – Einmalartikel:

- Adapter Monovette
- Cutasept-Spray
- Discofix
- Dreiwegehahn
- EDTA-Monovette
- Handschuhe
- Infusomat-Leitungen
- Heparin- und Serum-Monovette
- Portnadeln Thevex
- Schutzbrille
- Tupferrolle
- Venenpunktionsbesteck
- Venenverweilkanüle
- Mundschutz

Mit der Pauschale wurden die Ist-Materialkosten für die Chemotherapie auf Basis der Einkaufspreise im Jahre 2000 der Klinikumsapotheke Uniklinik Hamburg-Eppendorf zuzüglich Umsatzsteuer festgelegt. Zum Ansatz kam jeweils nur die tatsächliche genutzte Materialmenge. Daraus ergab sich eine Pauschale von 11,55 € pro Zyklus.

Sonstige Materialverbräuche wurden individuell dem jeweiligen Unterpunkt, also z.B. Begleitmedikation, zugeordnet.

Aus medizinischen Gründen wird den Tumorpatienten in der Regel eine Anlage eines Ports zur Applikation der Chemotherapeutika empfohlen. Es kam unter den 110 Patientinnen bei lediglich zehn zur Implantierung eines solchen. Gleichwohl waren die Frauen mit einem Port ausschließlich in dem ersten Studienarm vertreten. Deshalb gingen die Unkosten in Höhe von 350,91 € trotzdem in die Gesamtberechnung mit ein. Die Gebühren für die Applikation der Begleitmedikation wurden dennoch in der gleichen Vorgehensweise wie in der Standardtherapie (Arm 2) ermittelt.

3.2. *Methoden zur pharmaökonomischen Datenanalyse*

Sämtliche pseudorandomisierten Daten der 110 teilnehmenden Patientinnen lagen in elektronischer Form als Excel-Tabellen vor. Sie sind nach pharmaökonomischen Gesichtspunkten zur Anwendung gekommen. Im Folgenden werden die Methoden beschrieben, mit denen die Daten ausgewertet wurden.

3.2.1. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms „Microsoft Excel 2004:mac“ ausgewertet. In Excel nicht vorhandene oder numerisch problematische Funktionen wurden separat eingefügt.

3.2.1.1. *Ausschlusskriterien*

In der Studie kamen 110 Patientinnen zur Auswertung. Da sich die Studie mit den Kosten aus Krankenhaussicht beschäftigte, wurden nur Frauen berücksichtigt, die keine Behandlung bei einer onkologischen Praxis erhielten. Vier der Patientinnen wurden durch einen niedergelassenen Onkologen behandelt und fielen somit aus der Bewertung heraus (Patienten-ID → Arm 1: M0010004; Arm 2: D0260001, M0010006, M0060001). Damit reduzierte sich die gesamte Patientenanzahl auf 106, wobei in Arm 1 nur ein Patient und in Arm 2 drei Patienten keine Berücksichtigung fanden. Daraus ergab sich eine Patientenanzahl von 53 für jeden der beiden Studienarme.

3.2.1.2. *Fehlende Werte*

Im Falle von fehlenden Werten kam es zu einer unterschiedlichen Vorgehensweise. Bei der Beschreibung des Kollektivs und dem Vergleich beider Studienarmen wurde wie folgt vorgegangen.

Im Falle des Alters war bei 47 Frauen kein Registrierungsdatum zu ermitteln. Deshalb erfolgte für diese Gruppe laut Definition eine Festsetzung des Datums auf

den 1.1.2001. Anhand dieser Maßnahme wurde das Alter derer, die keine Daten aufweisen, berechnet. Bei allen anderen Frauen diente das Registrierungsdatum zur Alterserhebung. Sämtliche Geburtstage waren in der Originaldatei angegeben.

Bei den anderen Gruppen, deren Daten auszuwerten waren, waren nahezu alle Angaben komplett. Wenn die Werte nicht zur Verfügung standen, wurden sie auch nicht berücksichtigt.

Es folgt eine Liste mit der Anzahl der fehlenden Werte je Gruppe:

- Körperoberfläche: Arm 1= 1; Arm 2= 4
- Körpergröße: Arm 1= 0; Arm 2= 2
- Körpergewicht: Arm 1= 0; Arm 2= 2
- Tumorgröße: Arm 1= 2; Arm 2= 1
- Tumorgrading: Arm 1= 4; Arm 2= 3
- Menopause (ja/nein): Arm 1= 0; Arm 2= 2

Bei der Kostenbemessung der Begleitmedikation kam es im Falle von drei Patientinnen (Patienten-ID: D0280001, D0280002, D0280003) zu unzureichenden Angaben. Die Frauen verteilten sich wie folgt: Arm 1 zwei Patienten. Arm 2 ein Patient, bei dem die Angaben vollständig fehlten. Sämtliche anderen Kostenpunkte dieser Patienten waren vorhanden. Aufgrund ihres geringen Prozentsatzes an der Gesamtheit haben die fehlenden Informationen der Begleitmedikation trotzdem zur Berücksichtigung der drei Patienten geführt.

3.2.2. Signifikanztestung

In dieser Arbeit kam es zum Vergleich zweier Studienarme. Um diese vergleichen zu können und deren statistische Signifikanz zu überprüfen wird der Welch-Test für quantitativ gemessene Größen und für dichotome Werte der Chi-Quadrat-Test angewandt (Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests siehe Anhang).

Des Weiteren kam es in den meisten Fällen zur Berechnung von Mittelwerten, weshalb zusätzlich die 95%-Konfidenzintervalle und die Standardabweichung angegeben wurden.

Bei allen Tests galt als Signifikanzniveau 0,05. Als Ergebnis wurde der jeweilige zweiseitige P-Wert bzw. das 95%-Konfidenzintervall angegeben. Es erfolgte keine Korrektur für multiples Testen.

Weitere Formeln siehe Anhang.

3.2.3. Erhebung der Kosten

Diese Arbeit setzte sich mit dem Gesichtspunkt der Kosten in Bezug auf eine neue Therapieform des Mammakarzinoms auseinander und prüfte ob diese gegenüber der bis heute, üblichen Standardtherapie einen Vorteil aufwies. Bei allen Kostenpunkten handelte es sich um so genannte direkte Kosten.

Sämtliche Preisangaben werden in Euro angegeben. Die Kosten, die in der Währung Deutsche Mark angezeigt waren, wurden anhand des festen Wechselkurses (1€ entspricht 1,95583 DM) in € umgerechnet.

Größtenteils wurden Preise und Gebühren für das Jahr 2003 ermittelt. In Ausnahmefällen wie bei der Berechnung der Kosten der Begleitmedikation, der Chemotherapeutika und des Basispflegesatzes beruhen die Angaben der Medikamentenpreise auf dem Jahr (September) 2002. Das gleiche trifft für die erhobenen Applikations- und Zubereitungskosten für die

Arzneimittel und Zytostatika zu. Die Gebühren stellen Angaben der Verwaltung und der Klinikumsapotheke des MRI dar [Quelle: Frau Dr. rer. nat. Angela Ihbe-Heffinger].

Des Weiteren griff man auf Beträge der Uniklinik Hamburg Eppendorf zurück. Diese Kostenerhebungen beruhen auf dem Jahr 2000 und betreffen die Personal-, Labor- und Sachkosten [Gieseking et al., 2000].

Der Pflegesatz für beide Behandlungsschemata wurde ausschließlich in der Sensitivitätsanalyse berechnet.

In der Sensitivitätsanalyse wurden alle Arzneimittelpreise (Rote Liste) und die Laborkosten (Preisliste Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des MRI) wie oben schon erwähnt im Jahr 2003 erhoben und die Personal- und Sachkosten wurden für das Jahr 2005 ermittelt [Quelle: Verwaltung MRI].

Im Folgenden wird auf die spezifischen Eigenheiten der behandelten Kapitel eingegangen:

3.2.3.1. *Chemotherapeutika*

Die Kosten der Chemotherapeutika setzten sich zusammen aus den reinen Arzneimittelpreisen (Angabe in Milligramm, Tab. 2), die für die fünf Präparate zu entrichten waren und der patientenbezogenen Dosis (Berechnung mittels KOF), die jeweils vor Zyklusbeginn für jede Patientin ermittelt wurde. Die Menge der Dosis war in Milligramm angegeben, woraus sich der Endbetrag der Zytostatika pro Person errechnen ließ. Das 5-Fluorouracil kam zur kostenlosen Abgabe in der EC-DOC-Studie.

	Docetaxel	Epirubicin	Cyclophosphamid	Methotrexat	5-Fluorouracil
Preis pro 1mg	10,05€	1,34€	0,0035€	0,04€	kostenlose Abgabe in EC-DOC-Studie!

Tabelle 2: zu entrichtender Preis innerhalb der Studie

Die Zubereitungskosten, für die von der Krankenhausapotheke des MRI ein Arbeitspreis von 20 € je Medikament und Zyklus veranschlagt wurde, addierten sich schließlich, um den Endbetrag pro Person zu erhalten. Darin waren Personalkosten mit eingeschlossen.

Die Zubereitungskosten erhielt man wie folgt:

In der neuen Therapieform wurden für die ersten vier Zyklen je 40 € berechnet, da es zur Verabreichung von zwei Zytostatika (Epirubicin & Cyclophosphamid) kam. In den letzten vier wurden Unkosten von 20 € je Zyklus für die Zubereitung von Docetaxel veranschlagt. Dadurch ließ sich eine Gesamtbelastung von 240 € erheben.

Im Falle der Patientinnen, die die Therapie abbrachen, wurden die Zubereitungskosten anteilig nach dem jeweiligen Stand der Therapie in Bezug auf die Zyklenanzahl berechnet.

In Arm 2 fielen für die drei Chemotherapeutika (CMF) Zubereitungskosten von 60€ an, die aufgrund der zweimaligen Gabe (1. & 8. Tag) sich pro Zyklus verdoppelten. Es ergaben sich Gesamtkosten für die sechs vorgesehenen Zyklen

von 720 €. Bei den so genannten Abbrecherinnen wurde genauso verfahren wie beim ersten Arm.

3.2.3.2. *Begleitmedikation*

Die Arzneimittelpreise setzten sich zusammen aus der Menge multipliziert mit dem Preis des jeweilig verabreichten Medikamentes, das innerhalb der Chemotherapie zur Abgabe an die Patientin kam.

Die Applikationskosten stellten einen Teil des Endbetrages der Begleitmedikation dar. Die Arzneimittelpreise beinhalteten die Unkosten für die orale oder intravenöse Verabreichung, die sowohl die Vergütung des Personals, wie auch die Bemessungen für Einmalmaterial und dessen Entsorgung enthielten. Die Berechnung zur Kostenbemessung für die Applikation der Medikamente setzte sich aus zwei Posten zusammen. Zum einen lagen die Preise für eine einmalige parenterale Gabe eines Präparats bei 4,00€, die bei jeder intravenösen Verabreichung berechnet wurde. Zum anderen erhob das MRI für die orale Gabe eine Gebühr von 1,80€. Diese wurde unabhängig von der Anzahl der Gabe des entsprechenden oral verabreichten Medikamentes einmal pro Tag und maximal dreimal pro Chemotherapiezyklus berechnet. Hierbei wurde von der mehrmaligen Aufklärung der Patientinnen über die Einnahme des Arzneimittels durch das medizinische Personal ausgegangen.

3.2.3.3. *Personalkosten*

Ärztlicher Dienst	Pflegerischer Dienst	Medizinisch-technischer Dienst
47,67€	26,32€	24,96€

Tabelle 3: Stundensatz

Wenn man die Kostenbemessung der Frauenklinik Hamburg-Eppendorf genau betrachtete, ermittelte man für die ärztlichen, pflegerischen und medizinisch-technischen Dienstleistungen unterschiedliche Stundensätze (Tab. 3). Daraus ließen sich Kosten für das entsprechende Chemotherapeutikum errechnen, die pro Zyklus (Tab. 4) erhoben und dann mittels der Anzahl dieser hochgerechnet wurden.

Therapieart	DOC	EC	CMF 1+8
Personalkosten gesamt pro Zyklus	289,39 €	305,24 €	262,29 €

Tabelle 4

Die Berechnung der Personalkosten erfolgte unter einer viermaligen Addition der Kosten für Taxotere, das dem Docetaxel entsprach, und einer viermaligen Berechnung von EC. Das EC entsprach der viermaligen Gabe von Epirubicin und Cyclophosphamid, die in den ersten vier Zyklen den Patientinnen verabreicht wurden.

In der Standardtherapie erfolgte die Abgabe der drei Chemotherapeutika jeweils am ersten und achten Tag innerhalb eines Zyklus. Dadurch mussten aufgrund des nahezu doppelten Aufwandes für die medizinischen, pflegerischen und medizinisch-technischen Dienste die sechs Zyklen, wie zwölf behandelt werden. So ergab sich dann die korrekte Berechnung der Personalkosten für den zweiten Arm.

3.2.3.4. *Laborkosten*

Bei den Laborkosten, die die so genannten Funktionsleistungen mit einschlossen, wurden die tatsächlichen Kosten nicht berücksichtigt. Viel mehr ging man hier auch von einer Pauschale aus, die je nach Anzahl der Zyklen und der verabreichten Medikamente zu erheben war. Für jede einzelne Patientin ergab sich für einen der beiden Studienarme dann ein Festbetrag (Tab. 5), der sich genauso wie bei den Personalkosten errechnen ließ.

Therapieart	Taxotere	EC 90/600	CMF 1+8
Laborkosten pro durchgeführten Zyklus	348,19€	470,39€	325,18€

Tabelle 5

Ausschließlich für die Abbrecherinnen reduzierten sich die Kosten, weil die Gesamtanzahl der Zyklen nicht erreicht wurde. Der Betrag verringerte sich um die Zahl der nicht durchgeführten Umläufe.

3.2.3.5. *Basispflegesatz*

Für die Frauen, die die Behandlung ambulant oder teilstationär durchführten, wurde der Basispflegesatz mit 44,28€ pro Zyklus festgelegt. Im Gegensatz zu den Personal- und Laborkosten wurde bei der Standardtherapie (Arm 2) der Basispflegesatz lediglich einmal vergütet.

Für die stationäre Behandlung war ein Basispflegesatz pro Tag von 88,56€ zu entrichten. Auch hier gab es eine Besonderheit, die sich dadurch auszeichnete, dass in Arm 2 der Zyklus, der am ersten Tag ambulant begonnen wurde und dann am achten Tag eine stationäre Therapie erforderte, per Definition als komplett stationär gewertet wurde.

Um die Anzahl der ambulant und stationär durchgeführten Chemotherapiezyklen der Patientinnen, die beide Behandlungsformen erhielten, vergleichen zu können, mussten deren Prozentsätze errechnet werden. Dadurch wurde eine Gegenüberstellung beider Studienarme bzgl. der Behandlungsformen ermöglicht.

Lediglich bei den Patientinnen, die eine ambulante und stationäre Behandlung erhielten, ist eine teilstationäre Therapie dokumentiert worden. Diese teilstationäre Behandlungsform führte man ein, um in der Lage zu sein die hohen Unkosten für eine Chemotherapie überhaupt angemessen vergüten zu können. Im Falle einer ambulanten Behandlung wäre eine kostendeckende Behandlung für die Klinik nicht machbar gewesen.

3.2.3.6. *Rehospitalisation*

Die finanzielle Belastung für das Krankenhaus setzte sich aus zwei Posten zusammen. Für den stationären Aufenthalt war eine Pauschale von 309,00€ pro Tag zu entrichten. Dazu addierten sich Kosten, die für die notwendigen Krankenhausleistungen anfielen. Diese wurden nach der unterschiedlich durchgeführten Diagnostik, die auf den individuellen Allgemeinzustand des Patienten ausgerichtet war, berechnet und unterschieden sich daher voneinander.

Die Kosten der Rehospitalisation sind nicht in den Gesamtkosten pro Patientin aufgeführt.

3.2.3.7. *Sachkosten / Port*

Mit der Pauschale wurden die Ist-Materialkosten für die Chemotherapie auf Basis der Einkaufspreise im Jahre 2000 der Klinikumsapotheke der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zuzüglich Umsatzsteuer festgelegt. Zum Ansatz kam jeweils nur die tatsächliche genutzte Materialmenge. Daraus ergab sich eine Pauschale von 11,55€ pro Zyklus.

Sonstiger Materialverbrauch wurde dem jeweiligen Unterpunkt, also z.B. der Begleitmedikation, zugeordnet.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Kollektivs

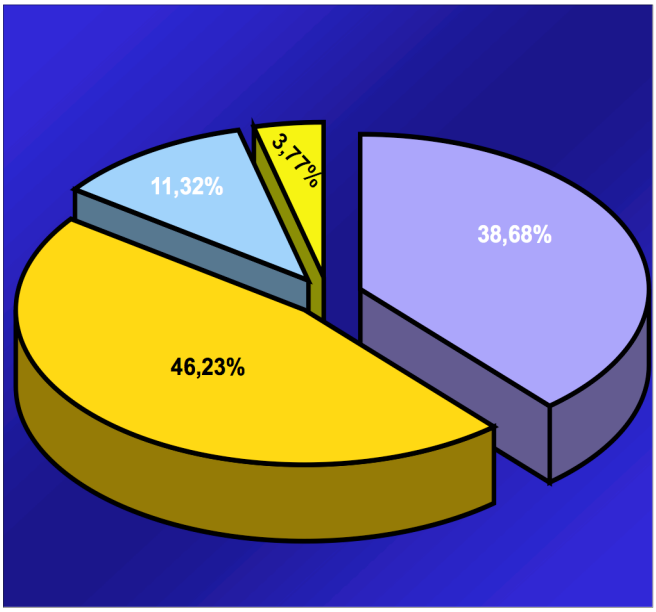


Abbildung 1: Patientenaufteilung der 2 Studiengruppen

Generell wurden alle Angaben in Prozent auf den jeweiligen Studienarm und dessen Gesamtanzahl berechnet und nicht auf die Summe der beiden Studienarme.

Lediglich für die nebenstehende Abbildung 1 wurden die Prozentangaben auf die 106 auszuwertenden Patientinnen berechnet.

Patienten Arm 1
38,68%
Abbrecher Arm1
11,32%
Patienten Arm 2
46.23%
Abbrecher Arm 2
3,77%

4.1.1. Arm 1 EC-DOC:

Die neue Therapieform, die sich durch das relativ neue Chemotherapeutika Docetaxel und Epirubicin auszeichnete, erhielten 53 Patientinnen. Die Abbruchquote dieser neuen Therapieform lag innerhalb des Studienarms bei 22,64%, was in Zahlen ausgedrückt zwölf Patientinnen entsprach.

Nach Auszählung der Daten befanden sich bezogen auf alle behandelten Frauen in Arm 1 50,94% nicht in der Menopause. Das Durchschnittsalter der zu behandelnden Frauen lag bei 50,89 Jahren (Tab. 6).

Des Weiteren wurden die Daten des Tumors analysiert. Im Rahmen der Diagnostik beschrieb man die Ausdehnung des in der Brustdrüse befindlichen Karzinoms und das durch den histopathologischen Befund ermittelte Grading. Die mittels unterschiedlicher

Untersuchungen wie beispielsweise der Mammographie oder der histopathologischen Gewebeaufarbeitung festgestellte Größe, lag bei einem Durchmesser von durchschnittlich 2,51cm. Bei der Ermittlung des Tumorgradings befanden sich alle zu behandelnden Frauen zwischen zwei und drei. Im Mittel zeigte sich ein Wert von 2,36 (Tab. 6).

Tabelle 6: Arm 1 (EC-DOC)

	MW	KI	SD	sem
Körpergröße in cm	164, 42	162,53–166,30	7,00	0,88
Körpergewicht in kg	68,99	65,92 – 72,06	11,41	1,55
Körperoberfläche in m²	1,75	1,71 - 1,79	0,15	0,02
Alter in Jahren	50,89	48,42 – 53,35	9,16	1,25

Weitere wichtige Angaben stellten das Gewicht, die Größe und die Körperoberfläche dar. Die zuletzt genannte ist unerlässlich, um die richtige Dosierung der Chemotherapeutika für die jeweilige Patientin ermessen zu können. Es lag ein durchschnittliches Gewicht von 68,99 kg in dieser Gruppe vor. Im Falle der Körpergröße ließ sich ein Wert von 164,42 cm beschreiben. Und die aus den beiden Werten zu ermittelnde Körperoberfläche betrug im Mittel 1,75 m² (Tab. 6).

Die neue Therapieform hatten zwölf Patientinnen (22,64%) aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen (Tab. 10). Dabei absolvierten sie im Mittel 5.33 Zyklen (Tab. 11).

Ein weiterer zu untersuchende Punkt stellte die körperliche und letztendlich die psychische Verfassung der zu behandelnden Frauen vor Therapiebeginn dar: zu einem Prozentsatz von 62,26% gingen die Frauen der neuen Therapieform ohne jegliche Begleiterkrankung in die Behandlung. Bei den so genannten „Abbrecherinnen“ lag dieser Wert bei lediglich 25%. Die häufigsten Beschwerden in diesem Studienarm, die die restlichen Patientinnen mit Vorerkrankung aufwiesen, waren die Hypertonie und Erkrankungen der Schilddrüse, die einen Anteil von 9,43% (5 Patienten) aufwiesen. Der Diabetes mellitus und die Allergien folgten als nächste Erkrankungen und verteilten sich zu je 3,77% (2 Patienten) auf das Patientengut. Die restlichen Krankheiten traten zu 1,89% auf, je eine Frau (Tab. 7).

Vorerkrankungen die nur einmal in Arm 1 auftraten:

- Arthrose
- Depression
- Herzrhythmusstörung
- Hysterektomie
- Inkontinenz
- Multiple Sklerose
- Nierenerkrankung
- Osteoporose
- Varikosis

Tabelle 7

4.1.2. Arm 2 CMF

In Arm 2 erhielten die Patientinnen als Behandlung Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF), die als Standardtherapie für das Mammakarzinom angewandt wurde. Es befanden sich 53 Frauen in diesem Studienarm und nur vier (7,55%) hatten die Chemo-Therapie vorzeitig abgebrochen (Tab. 10). Die vier Patientinnen, die die Therapie aus unbekannten Gründen abbrachen, hatten durchschnittlich 3,25 Zyklen durchlaufen (Tab. 11).

Mit 58,82% war der Anteil der Frauen, die noch nicht in der Menopause weilten, festzulegen. Dabei lag das Durchschnittsalter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erhebung bei 52,60 Jahren (Tab. 8).

	MW	KI 95 %	SD	sem
Körpergröße in cm	164, 69	163,01–166,36	6,11	0,78
Körpergewicht in kg	72,05	67,27 – 76,83	17,41	2,32
Körperober-fläche in m²	1,76	1,71 -1,80	0,15	0,02
Alter in Jahren	52,60	50,19 – 55,01	8,95	1,17

Tabelle 8: Arm 2 (CMF)

Bei der Standardtherapie erfolgte die gleiche Prozedur Informationen über den Tumor zu gewinnen. Dazu war eine genaue Diagnostik erforderlich, die die bereits erwähnte Mammographie, ein Thoraxröntgenbild, die Ermittlung der Tumormarker und andere Untersuchungen wie bsp. Inspektion und Palpation enthielten. Um das Malignom und seine Ausdehnung abzumessen, ist die Erhebung der Tumorgröße (Durchmesser) unabdingbar. Diese wies in der Standardtherapie einen Mittelwert von 2,36 cm auf. Das durch die Histopathologie festgestellte Tumorgrading war im Durchschnitt 2,25. Es ergab sich eine Spanne von eins bis drei in Bezug auf das Grading. Bei drei Patientinnen war keine Angabe vorhanden (Tab. 8).

Wie bereits erwähnt sind zur Behandlung des Brustkrebses die Körpergröße und das Körpergewicht aus denen sich die Körperoberfläche bsp. mit der Dubois-Formel errechnen lässt entscheidend. Im Mittel betrug die Größe aller Patientinnen in diesem Studienarm 164,69 cm. Beim Gewicht stellte sich im Durchschnitt ein Wert von 72,05 kg ein. Die Körperoberfläche, die zur Dosierung der Chemotherapeutika notwendig ist, wies einen Mittelwert von 1,76m² auf (Tab. 8).

Vorerkrankungen die nur einmal auftraten in Arm 2:

- Atemwegserkrankung
- Depression
- Diskusprolaps
- Endometriose
- Glaukom
- Herzrhythmusstörung
- Hiatushernie
- Hypercholesterinämie
- Hypotonie
- Hysterektomie
- Nierenerkrankung
- Rheuma
- Schlafstörung
- Sinusitis
- Tinnitus

Tabelle 9

Bei 50,94% der Frauen beobachtete man keine Vorerkrankungen. Bezogen auf die Patientinnen, welche sich dem Heilverfahren nicht bis zum Ende unterzogen, waren lediglich 25% ohne körperliche Beschwerden. Die häufigsten Beschwerden lagen in Form von einer Hypertonie (18,87%) vor, das entsprach zehn Frauen. Darauf folgten mit 7,55% Erkrankungen der Schilddrüse (4 Patientinnen) und mit jeweils 3,77% Asthma bronchiale, Cholezystolithiasis, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Hepatitis und Migräne (je 2 Patientinnen). Weitere Beschwerden des Patientengutes traten bei lediglich einer Frau auf. Hierbei lag der Anteil dieser Erkrankungen bei 1,89% (Tab. 9).

4.1.3. Ergebnisse

In beiden Therapieformen war die Anzahl der Patientinnen mit 53 auf dem gleich hohen Niveau. Im Gegensatz zu der Gesamtzahl der beiden Studienarme unterschieden sich diese bezüglich der Menge der „Abbrecherinnen“ deutlich. In Arm 1 lag die Quote derjenigen, die diese Therapie abbrachen, bei 22,64%. Das entsprach insgesamt zwölf Frauen. Im Falle der

Abbrecher	Arm 1	Arm 2
Anteil	22,64%	7,55%
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 10: Anteil "Abbrecher"

Standardtherapie hatten nur vier Patientinnen (7,55%) die Therapie nicht beendet. Hieraus ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Arm 1 und Arm 2 (Tab. 10).

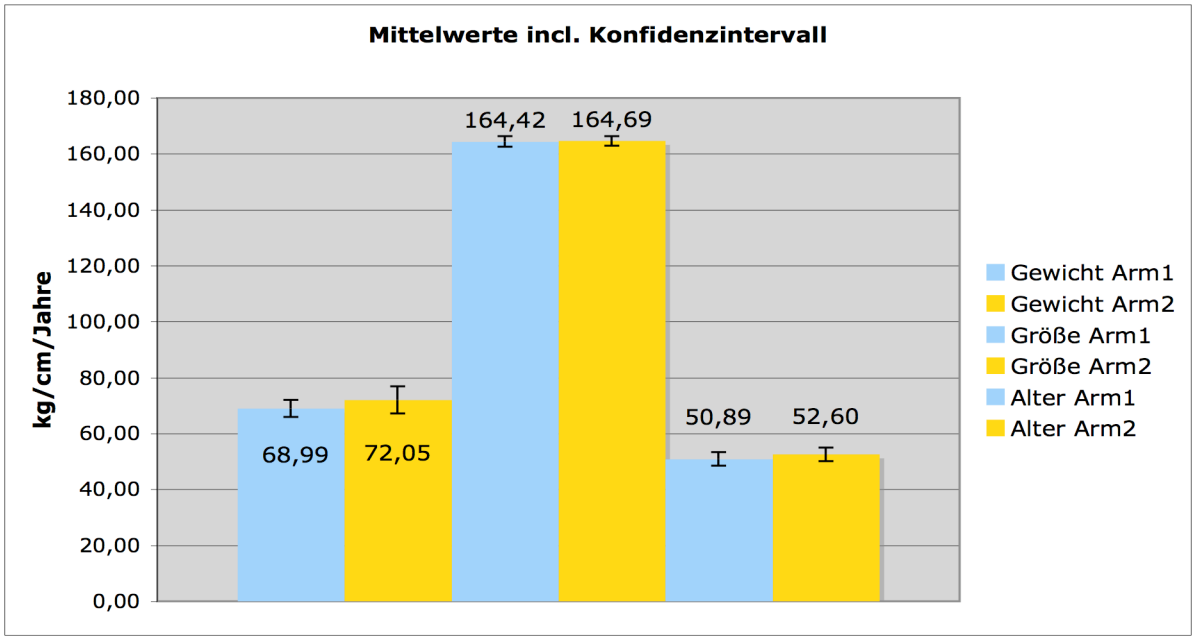


Abbildung 2

Des Weiteren stellte die Menge der absolvierten Zyklen der so genannten „Abbrecherinnen“ einen wichtigen Punkt in der Untersuchung dar. In der neuen Therapieform kam es zur Verabreichung der Chemotherapeutika innerhalb von acht und in der Standardtherapie von sechs Zyklen. In Arm 1 lag die Zyklenanzahl bei durchschnittlich 5,33 und beim zweiten Arm bei 3,25 (Tab. 11). Aufgrund der unterschiedlichen Gesamtanzahl der Zyklen beider Therapieformen war eine Umrechnung des erhobenen Mittelwertes in Prozent nötig, um eine Vergleichbarkeit beider zu ermöglichen. Nach Ermittlung des Konfidenzintervalls wurde ein signifikanter Unterschied nicht deutlich.

Zyklen	Arm 1	Arm 2
Anzahl	5,33	3,25
Prozentsatz	66,67%	54,17%
KI	34,00% - 99,33%	14,30% - 94,04%

Tabelle 11: Menge der absolvierten Zyklen bis Therapieabbruch

Wie schon erwähnt, wurden Daten bezüglich Alter, Körpergröße, Gewicht und Körperoberfläche jeder Patientin erhoben. Daraus konnte nach Berechnung der Mittelwerte und der Standardabweichung sowie des Konfidenzintervalls kein signifikanter Unterschied beobachtet werden (Abb. 2 & 3). Die gleiche Aussage war auch in Bezug auf die ermittelte Tumorgröße und das Grading des Tumors zu treffen.

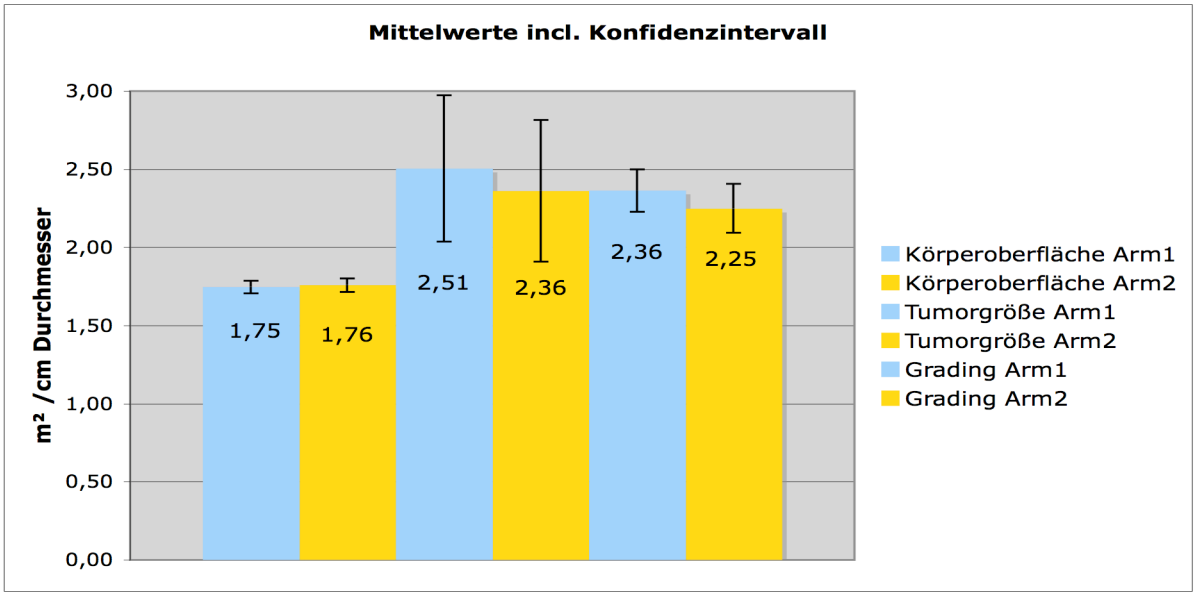


Abbildung 3

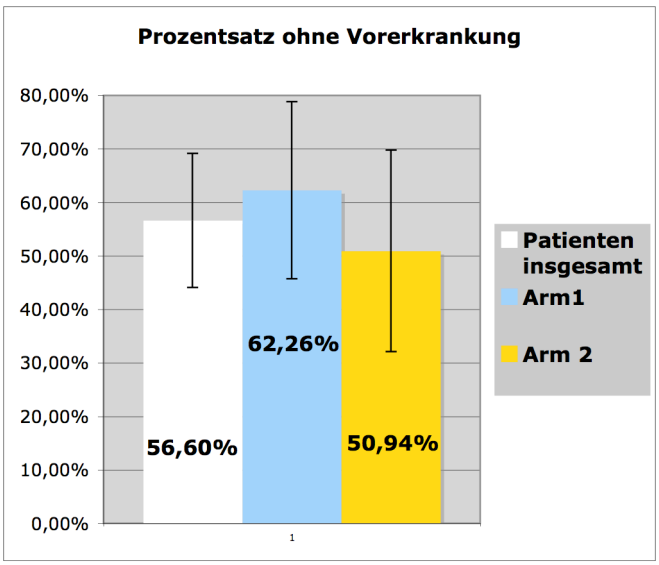


Abbildung 4: inkl. KI

Im Falle der Vorerkrankungen beobachtete man nach Auswertung aller Daten, dass insgesamt unter allen 106 Patientinnen 56,6% ohne eine weitere diagnostizierte oder schon bestehende Erkrankung die Therapie des Mammakarzinoms begonnen hatten. In den beiden Studienarmen wurde eine etwas unterschiedliche Verteilung deutlich. Im ersten Arm zeigte sich eine Quote von 62,96% und im zweiten von lediglich 50,94% (Abb. 4). Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen. In Zahlen ausgedrückt waren in Arm 1 33 und in Arm 2 27 Frauen ohne Vorerkrankung in die Therapie gegangen. Betrachtet man die „Abbrecherinnen“ beider Studienarme, dann stellte man einen Anteil von lediglich 25% fest, die keine Beschwerden aufwiesen. Das heißt eine Patientin in Arm 2 und drei Patientinnen in Arm 1 brachen ohne eine vorher bestehende Begleiterkrankung die Therapie ab.

Auf die 106 Patientinnen verteilten sich die Vorerkrankungen sehr unterschiedlich (Abb. 5). Die häufigste stellte die Hypertonie dar. Hiervon waren 15 Frauen (14,15%) zum Zeitpunkt der Therapie betroffen. Im Falle der Schilddrüsenerkrankungen, die sowohl Hyper- und Hypothyreosen wie auch Strumen (bsp. Struma diffusa) beinhalteten, wurden neun Patientinnen (8,49%) registriert. Der Diabetes fand sich bei vier Frauen (3,77%). Sämtliche anderen Krankheiten wurden bei je drei Frauen (3 Patienten = 2,83%; 2 Patienten = 1,89%; 1Patient = 0,94%) oder weniger diagnostiziert. Es bestand bei keiner der Erkrankungen zwischen Arm 1 und 2 ein signifikanter Unterschied. Unterdessen fiel auf, dass sich relativ viele Erkrankungen auf wenige Patienten verteilten. Es ist davon auszugehen, dass einige

Frauen mehrere Erkrankungen auf einmal aufwiesen wie man anhand der „chemo clear“-Datei nachweisen konnte.

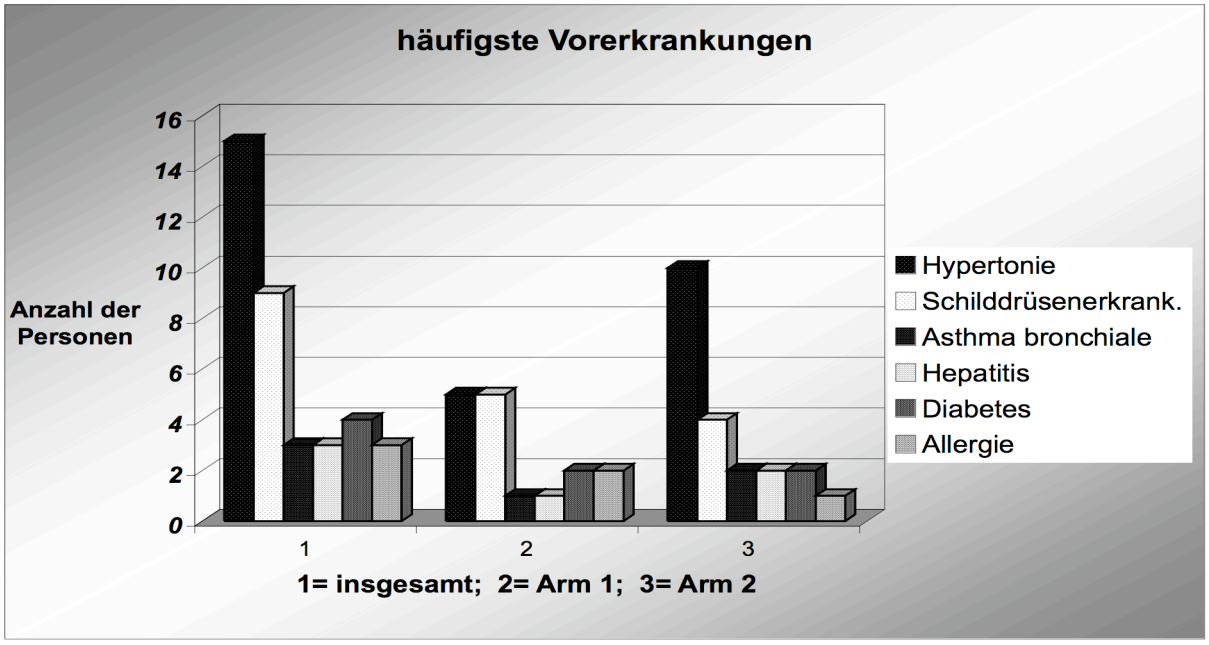


Abbildung 5

Der Status der Frauen bzgl. der Menopause wurde ebenso erhoben. Dabei befanden sich 28 (50,94%) der an der Studie teilnehmenden Frauen in der neuen Therapieform nicht in der Menopause, wohingegen in der Standardtherapie 30 (58,82%) Frauen zu zählen waren (Abb. 6). Auch in diesem Fall war kein signifikanter Unterschied zu errechnen.

Aus diesen Berechnungen war – ausgenommen die Anzahl der Abbrecher – eine Vergleichbarkeit der Patientinnen beider Studienarmen bzgl. der erhobenen Parameter gegeben.

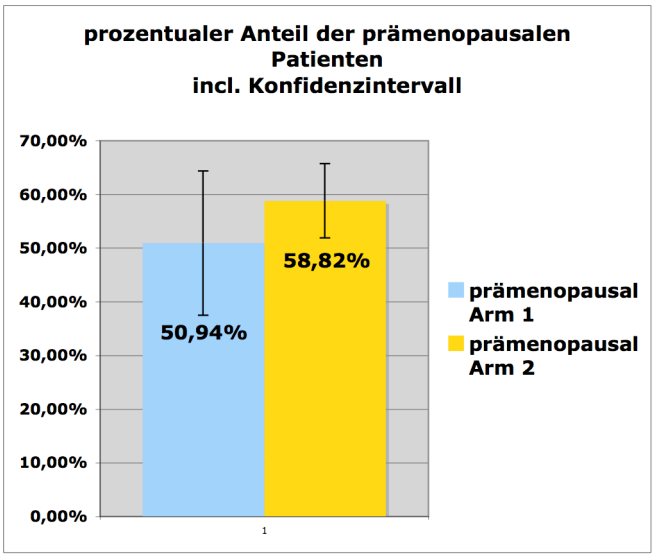
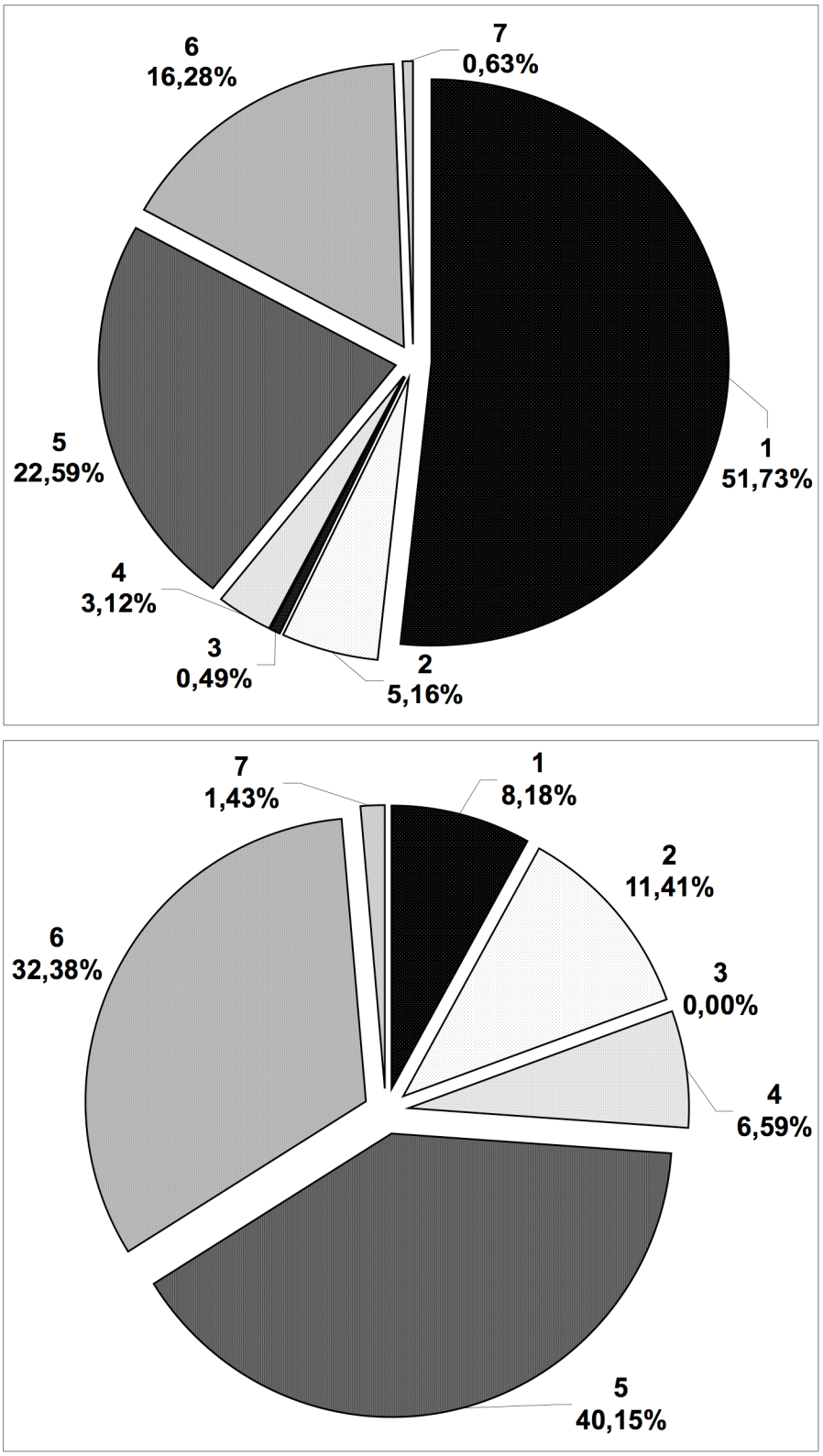


Abbildung 6

4.2. Zusammensetzung der einzelnen Kosten

Um eine Berechnung der Gesamtkosten aus Krankenhaussicht zu ermöglichen, mussten die einzelnen Posten genauer betrachtet werden.

Abbildung 7 : Kostenaufteilung der unterschiedlichen Positionen (Arm 1: oben, Arm 2: unten), Angabe der MW in Prozent



1 Chemotherapeutika
2 Basispflegesatz
3 Port
4 Begleitmedikation
5 Laborleistungen
6 Personalkosten
7 Sachkosten

4.2.1. Chemotherapeutika

In diesem Kapitel wird genauer auf die Kosten der Chemotherapeutika in der EC-DOC-Studie eingegangen. Der Anteil der Chemotherapeutika an den Gesamtkosten des jeweiligen Studienarms entsprach in der neuen Therapieform (Arm1) 51,73% und bei der Standardbehandlung (Arm 2) 8,18% (Abb. 7).

Kosten Chemo-therapeutika	Arm 1	Arm 2
MW	7001,27 €	767,10 €
KI	6425,97 € - 7576,57 €	737,41 € - 796,79 €
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 12: pro Person

Die finanziellen Belastungen der drei verabreichten Chemotherapeutika (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil) der Standardtherapie lagen bei ca. einem Zehntel der neuen Therapieform (Tab. 12). Dort wurde neben dem auch in Arm 2 abgegebenen Cyclophosphamid das Epirubicin und das in der Therapie des Mammakarzinoms relativ neue Taxan Docetaxel verabreicht. Das ermittelte Konfidenzintervall bzgl. der finanziellen Belastungen der Chemotherapeutika beider Studienarme zeigte eine geringe Streubreite. Der Kostenunterschied war statistisch signifikant.

Einen weiteren Gesichtspunkt stellten die Zubereitungskosten dar (Tab. 14). Die verschiedenen Medikamente mussten individuell an die jeweilige Patientin angepasst werden. Wenn man die Zubereitungskosten sowie die finanziellen Belastungen der Chemotherapeutika im Einzelnen pro Studienarm betrachtete, beobachtete man ebenfalls einen signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis präsentierte sich auch nach Berechnung des Prozentsatzes der Zubereitungskosten an den reinen Medikamentenpreisen (Abb. 8 & Tab. 13). Hierbei war es nicht von Belang, ob in die Berechnung alle Patientinnen des jeweiligen Studienarms eingeschlossen oder die so genannten Abbrecherinnen vernachlässigt wurden. Bei alleiniger Betrachtung des jeweiligen Studienarms unterschieden sich die Prozentsätze der Zubereitungskosten mit bzw. ohne die Abbrecherinnen. Jedoch unterschieden sich diese nicht signifikant (siehe Abb. 9 &10).

	Arm 1	Arm 2
MI	6774,48 €	74,27 €
SD	2108,95 €	13,13 €
KI	6211,99 € - 7336,97€	70,83 € - 77,71 €
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 13: reine Medikamentenkosten proPerson

Tabelle 14: Zubereitungskosten der Chemotherapeutika

	Arm 1	Arm 2
MW	226,79 €	692,83 €
SD	33,04 €	98,85 €
KI	217,98 € - 235,60 €	666,94€ - 718,72 €
P-Wert	$<10^{-6}$	

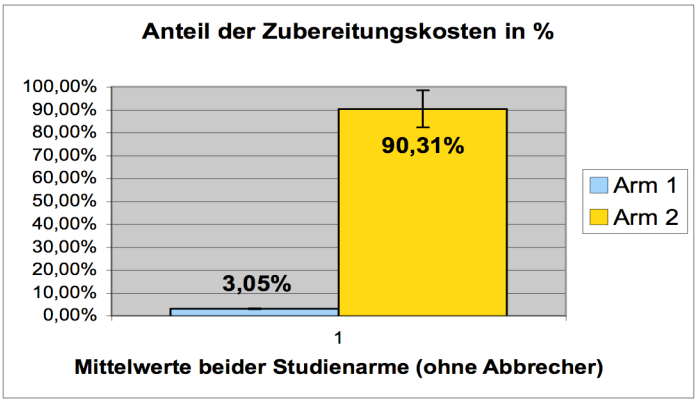


Abbildung 8: KI siehe Tabelle 15 (Seite 25)

	Arm 1	Arm 2
KI	2,94% - 3,16%	82,32% - 98,11%

Tabelle 15

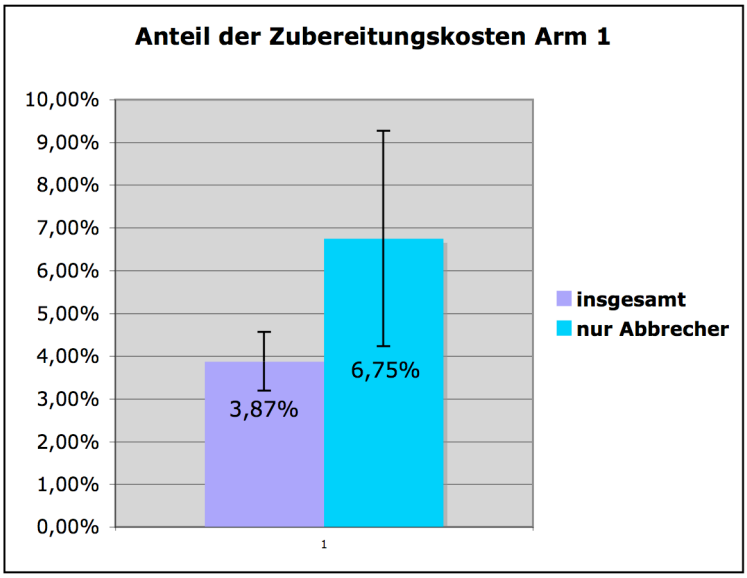


Abbildung 9

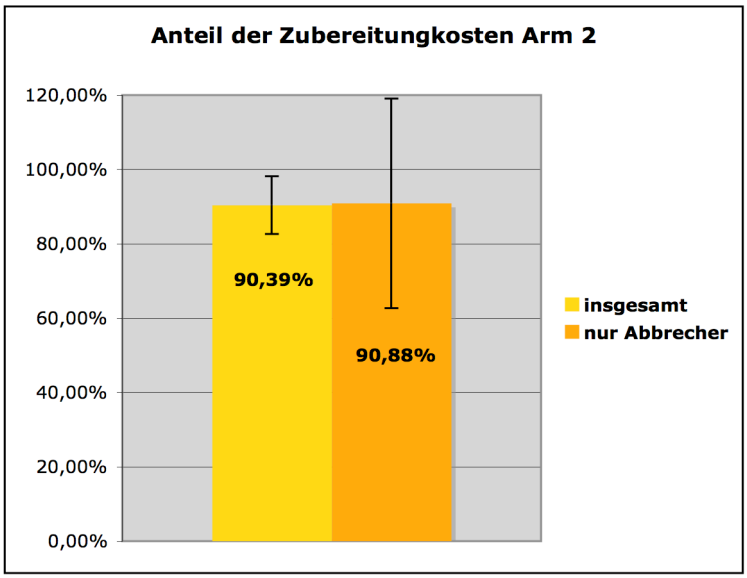


Abbildung 10

4.2.2. *Begleitmedikation*

Insgesamt wurde an alle 53 Patientinnen in der Standardtherapie Arzneimittel im Wert von 32.140,63 € verabreicht (Abb. 11). Dabei konnte ein durchschnittlicher Anteil an den Gesamtkosten von 6,59% ermittelt werden (Abb. 7). Im Mittel belief sich die finanzielle Belastung pro Patient auf 618,09 € (Tab. 16).

Im Falle der neuen Therapieform (Arm 1) fielen Gesamtausgaben für die Begleitmedikation von insgesamt 22.355,29 € an (Abb. 11, Seite 26). Man stellte im Durchschnitt einen Prozentsatz von 3,12% an den Gesamtkosten pro Patientin fest, was einer finanziellen Belastung von 421,80 € (Abb. 7, Seite 23) für die verabreichten

Arzneimittel entsprach. Es bestand eine Differenz von 196,29 € zu Gunsten des zweiten Studienarms. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (P-Wert, Tab. 16).

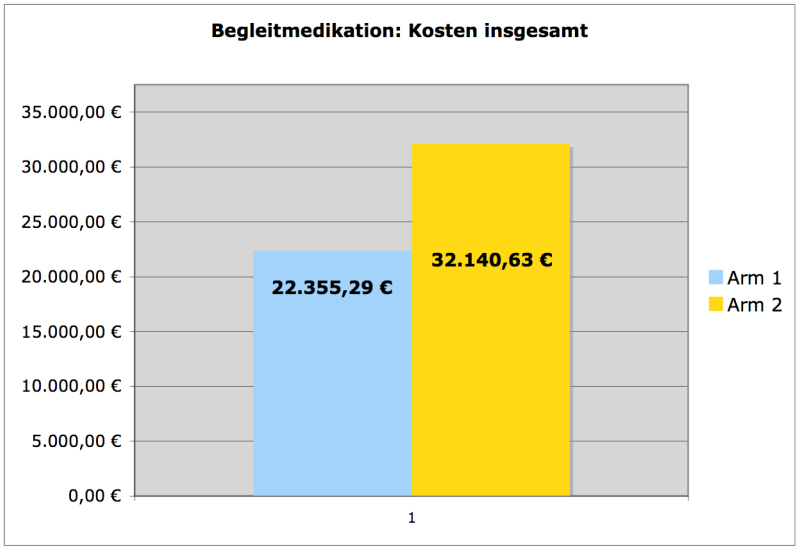


Abbildung 11

Betrachtete man ausschließlich die Patientinnen, die die Therapie bis zum Ende durchführten, stellte sich folgendes Bild dar. Hier differierte die durchschnittlich ermittelte finanzielle Belastung pro Patientin deutlicher. In Arm 1 konnten Kosten von 401,60 € und in Arm 2 von 630,65 € berechnet werden (Tab. 17). Der Kostenunterschied war statistisch signifikant, wohingegen bei alleiniger Betrachtung der „Abbrecherinnen“ sich dieses Ergebnis nicht mehr bestätigen ließ (P-Wert: 0,95; Abb. 12).

Begleitmedikation	Arm 1	Arm 2
MW	421,80€	618,09€
KI	285,64€ - 557,64€	529,12€ - 707,05€
P-Wert	0,019	

Tabelle 16: Durchschnittliche Kosten pro Patient

Trotz der ungleichen Gesamtkosten beider Studienarme, die für die Arzneimittel zu entrichten waren, unterschied sich der Anteil der Applikation an der Begleitmedikation nur geringfügig. Hingegen erkannte man nach genauerer Betrachtung, dass im Falle der reinen Applikationskosten pro Patient ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapieformen bestand. Dies zeigte sich bei den pro Patient erhobenen Geldern, die rein für die Medikamente zu entrichten waren, nicht.

Begleitmedikation	Arm 1	Arm 2
MW	401,60€	630,65€
KI	272,59€ - 530,61€	542,01€ - 719,29€
P-Wert	0,005	

Tabelle 17: Durchschnittliche Kosten pro Patient (ohne Abbruch)

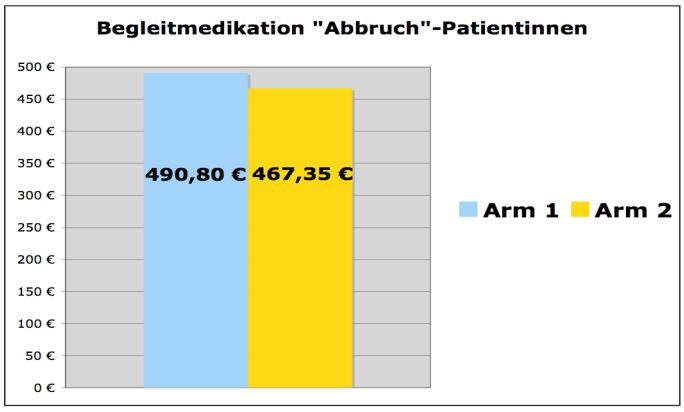


Abbildung 12: MW pro Person

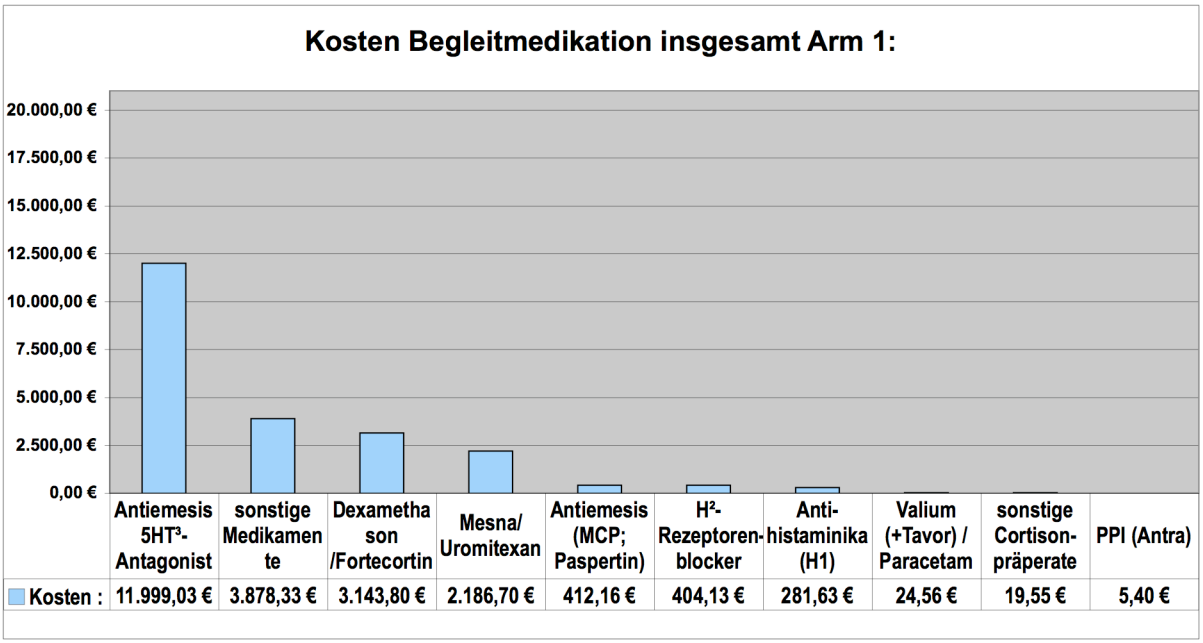


Abbildung 13: *Aufteilung der verschiedenen Arzneimittelgruppen* (Gesamtkosten)

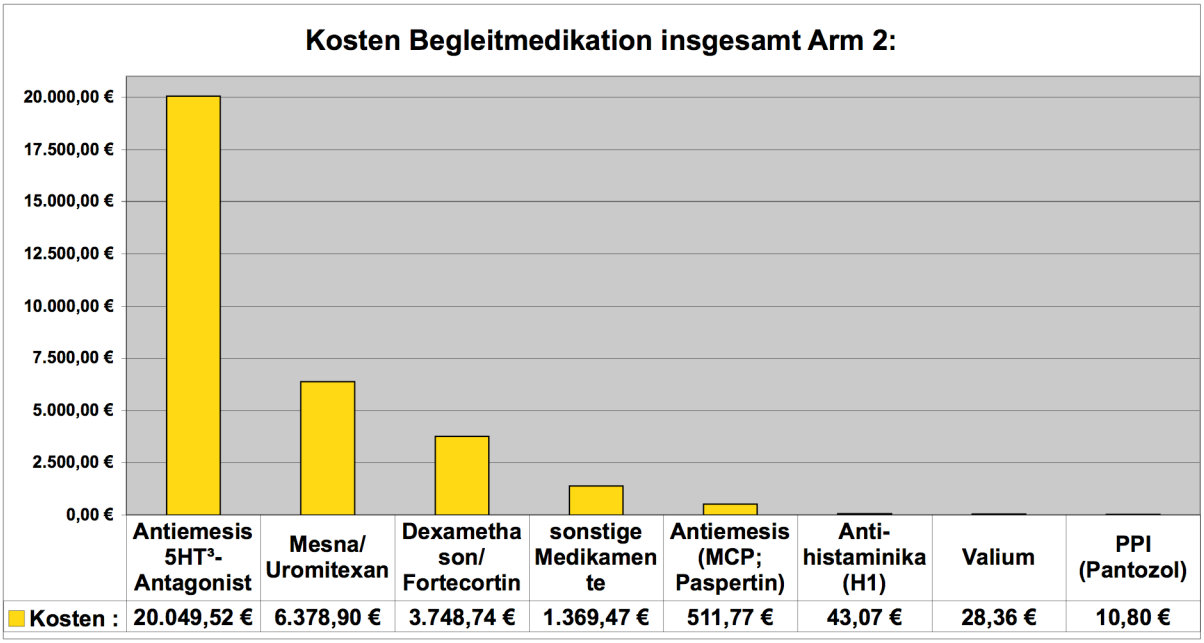


Abbildung 14: *Aufteilung der verschiedenen Arzneimittelgruppen* (Gesamtkosten)

Im Folgenden wird auf die Verteilung der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen eingegangen (Abb. 13 & 14):

5HT³-Antagonisten (Serotoninantagonisten)

Im Rahmen der Begleitmedikation machten die 5HT³-Antagonisten das größte finanzielle Volumen aus. Diese Serotoninantagonisten sprechen gegen akutes Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden, welches vornehmlich von Serotonin vermittelt wird, gut an und können die Übelkeit oder das Erbrechen bessern oder sogar beseitigen. Als Medikamente gebrauchte man in der Studie Anemet, Kevatril, Novoban und Zofran (Abb. 15 & 16). Mit

einem Anteil von 57,15% wurde das Präparat Zofran, in dem der Wirkstoff Ondansetron enthalten ist, am häufigsten an die Patientinnen in der neuen Therapieform verschrieben. Hierbei kam es in 44,96% der Fälle zur Abgabe von Tabletten. Zu 55,04% injizierte man Ampullen. In der Standardtherapie verabreichte man in 47,90% der Fälle Tabletten. Zofran hatte in Arm 2 einen Anteil an allen Serotoninantagonisten von 68,21%. Die gesamten Kosten aller verabreichten Zofran-Medikamente lagen um 6.814,68 € höher als in Arm 1.

5-HT3-Antagonisten	Arm 1	Arm 2
MW Med	196,56€	348,81€
KI	141,99€ - 251,14€	261,89€ - 435,74€
MW Appl	38,71€	68,89€
KI	30,99€ - 46,44€	60,93€ - 76,85€
MW gesamt	235,28€	417,70€
KI	173,96€ - 296,59€	329,61€ - 505,79€
P-Wert gesamt	0,001	

Tabelle 18: Kosten pro Patient

Die zweithäufigste Arznei, die zum Einsatz kam, war der Wirkstoff Tropisetron. Das unter dem Handelsname Novoban bekannte Medikament wurde zu 26,63% im ersten und 19,31%

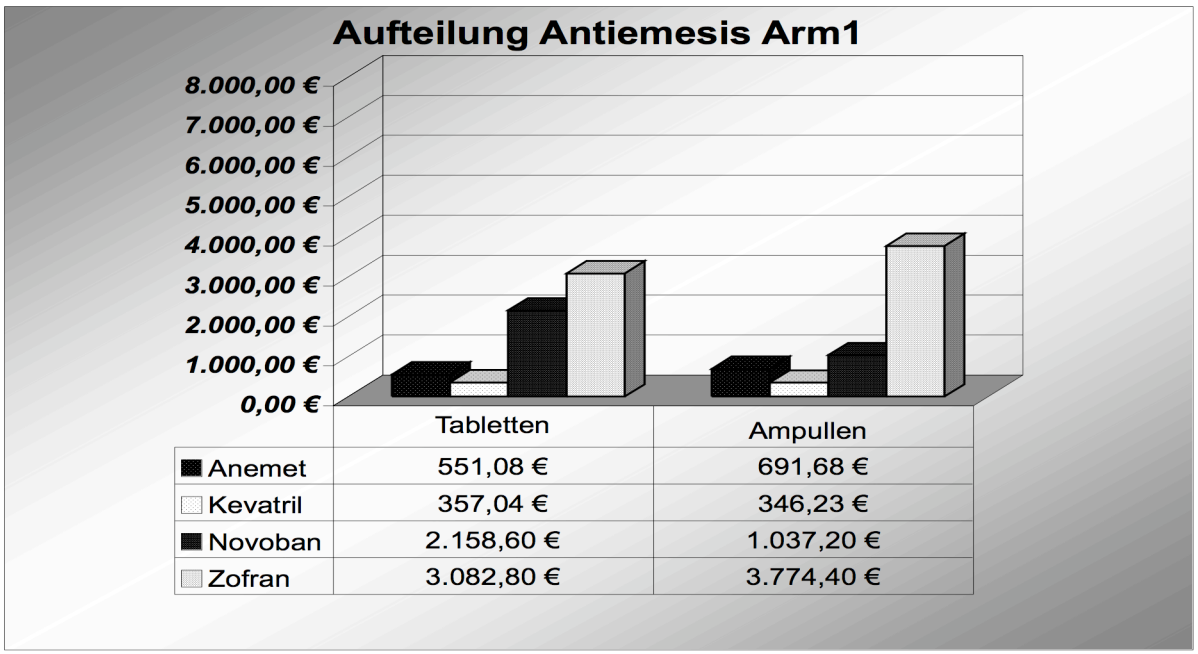


Abbildung 15: Kosten insgesamt der jeweiligen Serotoninantagonisten

im zweiten Arm an die Patientinnen der Studie ausgehändigt. In der Standardtherapie ergab sich ein um 674,80 € höherer Endbetrag. Bei der Verteilung des Arzneimittels in Form von Tabletten oder Ampullen, beobachteten wir einen geringen Unterschied. Die Tabletten wurden in Arm 1 zu einem Prozentsatz von 67,54% und in Arm 2 zu 61,31% an die Patientinnen verteilt. Der Rest wurde in Form von Ampullen verabreicht.

Als ein weiterer $5HT^3$-Antagonist wurde Anemet (Wirkstoff: Dolasetron) in der neuen Therapieform zu 10,36% und in der Standardtherapie zu 7,64% den Patientinnen verschrieben. Der Anteil der Tabletten in Arm 1 (44,34%) war deutlich größer als im anderen Studienarm (19,50%) und die Differenz betrug 252,28 € zu Gunsten des ersten Arms. Jedoch lag in der Standardtherapie der Gesamtbetrag aus Ampullen und Tabletten um 289,40 € höher.

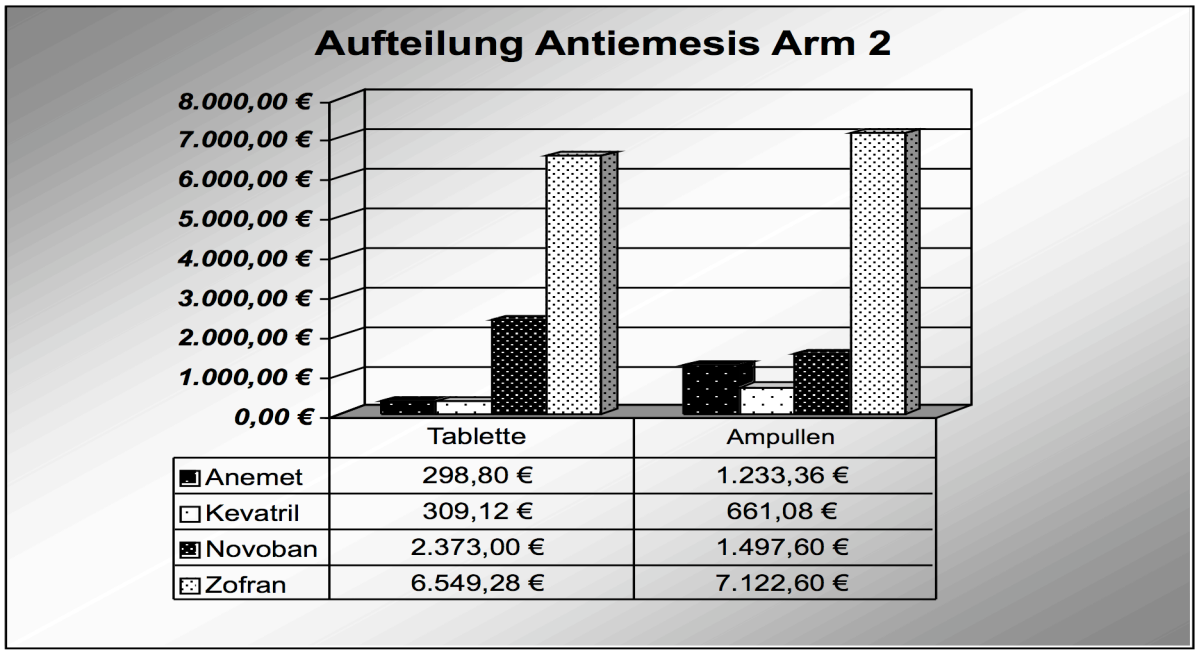


Abbildung 16: Kosten insgesamt der jeweiligen Serotoninantagonisten

Am seltensten verabreichten die Ärzte das Präparat Kevatril, welches den Wirkstoff Granisetron beinhaltet. In Arm 1 belief sich der Anteil am Gesamtvolumen der $5HT^3$-Antagonisten auf 5,86% und im Zweiten auf 4,84%. Auch bei diesem Medikament war in der neuen Therapieform eine höhere Tablettenquote von 50,77% zu ermitteln. In der Standardtherapie erfolgte die orale Abgabe in 31,86%. Im zweiten Arm war die finanzielle Belastung des Kevatril um 266,93 € größer als im anderen.

Wenn man die Kosten aller $5HT^3$-Antagonisten betrachtete, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der neuen Therapieform und der Standardtherapie (Tab. 18). Auch für die reinen Applikations- und Medikamentenkosten stellte sich dieses Ergebnis ein.

Für alle Serotoninantagonisten lag der Anteil der Applikation aufgrund der teuren Medikamentenpreise auf einem ähnlichen Niveau. Im ersten Arm betrug der Prozentsatz 16,45% und im zweiten 16,49%. Wenn man die Abbrecherinnen alleine betrachtete, betrug die Quote der Applikationskosten in Arm 1 lediglich 13,00% und in Arm 2 14,29%.

Dexamethason / Fortecortin

Dexamethason	Arm 1	Arm 2
MW Med	13,14€	14,20€
KI	10,81€ - 15,48€	9,84€ - 18,57€
MW Appl	53,74€	79,52€
KI	45,40€ - 62,09€	65,29€ - 93,74€
MW gesamt	66,89€	93,72€
KI	57,20€ - 76,58€	77,17€ - 110,27€
P-Wert gesamt	0,005	

Tabelle 19: Kosten im Einzelnen (Dexamethason)

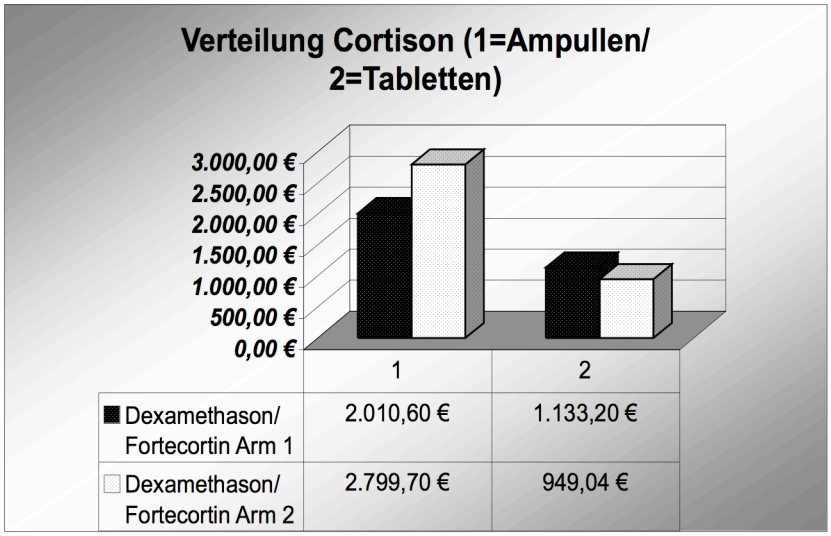
Das in Bezug auf die Finanzen am zweithäufigsten verabreichte Medikament stellte im ersten Studienarm das Cortisonderivat Fortecortin dar. Dieses synthetische Präparat beinhaltet den Wirkstoff Dexamethason, welcher keine mineralkortikoide Wirkung besitzt. Da das Wirkspektrum dieser Arznei ausgesprochen vielfältig ist, muss man den antiphlogistischen Effekt hervorheben. Dieser stellte den Grund zur Verabreichung dar, um letztendlich die eventuell durch die

Chemotherapie begünstigten Entzündungen, die sich anlässlich der Immunsuppression einstellten, einzudämmen. In der Standardtherapie lag Dexamethason aus der reinen Kostensicht lediglich an dritter Stelle. Allerdings war dort ein Gesamtbetrag von 3.748,74 € im Gegensatz zu 3.143,80 € im ersten Arm zu ermitteln (Tab. 20). Wenn man die Unkosten im Mittel pro Patient betrachtete, zeigte sich, dass sich sowohl für die Applikationsgebühren wie auch für die Arzneimittelkosten ein signifikanter Unterschied manifestierte (Tab. 19). Dies bestätigte sich ebenso für den Endbetrag aus beiden.

Dexamethason/ Fortecortin		Applikation
Arm 1	617,80 €	2.526,00 €
Arm 2	568,14 €	3.180,60 €

Tabelle 20: Zusammensetzung der absoluten Medikamentenkosten (Cortison)

In beiden Studienarmen kam das Präparat gehäuft in Form von Ampullen zur Anwendung. Dabei ließ sich ein Prozentsatz von 63,95% in der neuen Therapieform und von 74,68% in der Standardtherapie festsetzen (Abb. 17). Aufgrund des wesentlich niedrigeren Medikamentenpreises, das für das Cortison zu entrichten war, lag der Anteil der Applikationskosten viel höher als bsp. bei den 5HT³- Antagonisten. Im Falle des ersten Studienarmes konnte ein Prozentsatz von 80,35% berechnet werden. Bei der Standardtherapie kamen wir auf eine Quote von 84,84%.



Im Falle der so genannten Abbrecherinnen waren die Prozentsätze etwas niedriger. Sie machten zum einen 78,51% (Arm 1) und 74,03% (Arm 2) aus. Da der Anteil der Applikationskosten bei alleiniger Betrachtung der „Abbrecherinnen“ etwas niedriger ausfiel, lag dieser bei Berechnung der Patientinnen, die ihre Therapie bis zum Schluss vollzogen, leicht über der Quote aller Frauen beider Studienarme (ohne Abbruch: Arm 1: 80,64%; Arm 2: 85,37%).

Abbildung 17

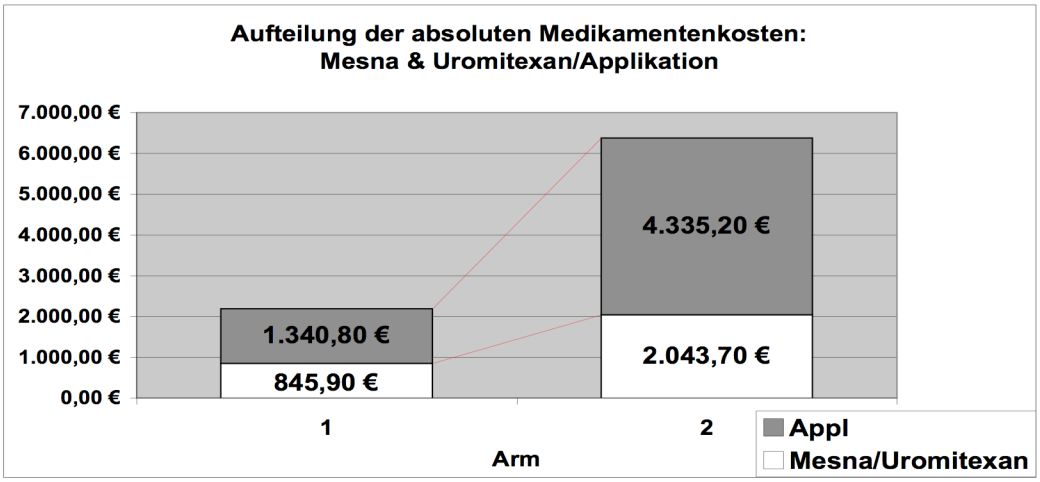
Sonstige Cortisonpräparate

Außer den beiden identischen Medikamenten Fortecortin und Dexamethason hatte es ausschließlich in der neuen Therapieform eine weitere Anwendung von Prednisolut und Solu-Decortin, die unter dem Begriff „sonstige Cortisonpräparate“ zusammengefasst wurden, gegeben. Beide Mittel waren einmalig und parenteral zur Verabreichung gekommen. Des Weiteren handelte es sich bei den zwei Medikamenten um einen Handelsnamen für den Wirkstoff Prednisolon. Der einzige Unterschied zu den oben beschriebenen Cortisonderivaten besteht in der relativen mineralkortikoiden Wirkung, die sich durch eine vermehrte Natriumretention bemerkbar macht und dadurch zu einer Volumenzunahme mit einer Blutdruckerhöhung führen kann. Einer Patientin wurde zu einem Preis von 9,50 € eine Ampulle Prednisolut appliziert und einer weiteren Patientin, die zu den Therapieabbrechern zählte, wurde zu einem Preis von 10,05 € ein Ampulle Solu-Decortin verabreicht. Die

Applikationskosten beliefen sich auf insgesamt 8,00 € und damit war ein Anteil an den Gesamtkosten der zwei Cortisonpräparaten (19,55 €) von 40,92% zu ermitteln.

Mesna/ Uromitexan

Abbildung 18: Mesna & Uromitexan



Das in Arm 1 vom finanziellen Volumen her gesehen am dritthäufigsten verschriebene Medikament stellte Mesna - oder auch Uromitexan (Handelsname) genannt - dar. Dieses Präparat fand Verwendung zur Prophylaxe und Therapie der hämorrhagischen Zystitis bei Cyclophosphamidgabe, die bei bis zu maximal 10% der Patientinnen durch die in der Leber entstandenen toxischen Metabolite (Acrolein) [Karow, Lang; 2003] zu erwarten ist. Dieses Chemotherapeutikum kam in beiden Studienarmen zur Anwendung. Bei der Standardtherapie fielen die Kosten für dieses Präparat bedeutend höher aus und betrugen 6.378,90 €. Damit rangierte dieses Arzneimittel in der Gesamtsumme nach den Serotoninantagonisten an zweiter Stelle. Hingegen konnte die finanzielle Belastung im anderen Studienarm mit 2.186,70 € festgesetzt werden und machte damit nur ein Drittel der Kosten der Standardtherapie aus (Abb. 18).

Der Anteil der Applikationskosten konnte in Arm 1 auf 61,32% festgelegt werden. Bei den Abbrecherinnen ergab sich ein geringfügig höherer Prozentsatz, der sich auf 64,20% belief (ohne Abbruch: 60,70%). In der Standardtherapie berechnete man einen Gesamtanteil an den Medikamentenkosten von 67,96%. Bei den vier Frauen, die in Arm 2 die Chemotherapie abbrachen, ermittelte man eine Quote der Applikationskosten am Endbetrag der Arzneimittel von 84,59% (ohne Abbruch 67,27%).

Mesna/ Uromitexan	Arm 1	Arm 2
MW Med	17,62€	44,43€
KI	13,88€ - 21,36€	35,30€ - 53,56€
MW Appl	27,93€	95,31€
KI	24,26€ - 31,61€	83,44€ - 105,04€
MW gesamt	45,56€	138,67€
KI	40,77€ - 50,35€	127,08€ - 150,26€
P-Wert gesamt	$<10^{-6}$	

Tabelle 21: Kosten im Einzelnen (Mesna)

Nachdem die finanziellen Belastungen der beiden Studienarme erheblich differierten, konnten wir sowohl für die reinen Applikations- wie auch Medikamentenkosten einen statistisch signifikanten Unterschied ausweisen. Das gleiche Ergebnis stellte sich im Falle der absoluten Medikamentenpreisen ein (Tab. 21).

MCP(Metoclopramid)/ Paspertin

Mit einem Gesamtbetrag von 923,93 € wird der Wirkstoff Metoclopramid an die Patientinnen der beiden Studienarme verschrieben und befindet sich aus Kostensicht an vierter Stelle der Begleitmedikation (Tab. 22). Dieses Arzneimittel, ein Dopaminantagonist, dient zur Therapie der Übelkeit und des Erbrechens. Es trägt unter anderem den Handelsnamen Paspertin. Im Besonderen wird das nach 24 Stunden auftretende Erbrechen zum Teil durch Dopamin verursacht und dadurch mit Paspertin behandelbar. Das Präparat ist nicht so gut zur Behandlung der durch die Chemotherapie verursachten Übelkeit geeignet. Das Metoclopramid bzw. Paspertin ist in Form von Tropfen, Tabletten oder als Ampulle verfügbar. Es stellte sich für die reinen Medikamenten-, die Applikations- und die gesamten Arzneimittelkosten, die pro Patient angefallen waren kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studienarmen ein (Tab. 23).

Tabelle 22: Medikamenten- & Appl.-Kosten

Gesamtkosten	Antiemesis (MCP;Paspertin®)	Applikation
Kosten Arm 1	21,16 €	391,00 €
Kosten Arm 2	26,77 €	485,00 €

Was die Applikationskosten anging, ist zu bemerken, dass sie aufgrund der sehr niedrigen Preise für Paspertin hoch lagen. Im Vergleich waren für 20 Tropfen MCP lediglich 0,02 € und für die Beratung, etc. 1,80 € zu entrichten. Dadurch erklärten sich die erheblich höheren Applikationskosten, die in der Standardtherapie 485,00 € und in der neuen Therapieform 391 € betrugen, an den Gesamtkosten die für das Paspertin zu entrichten war (siehe Tabelle 22). Der Anteil der Applikationskosten an den Medikamentenkosten ergab daher einen Wert von 94,87% für Arm 1 und 94,77% für Arm 2. Bei isolierter Untersuchung der „Abbrecherinnen“ beobachtete man einen geringen Unterschied im ersten Arm. Es ergab sich ein Prozentsatz von 94,96% (ohne Abbruch: 94,85%).

MCP/ Paspertin	Arm 1	Arm 2
MW Med	1,76€	2,28€
KI	0,87€ - 2,65€	0,82€ - 3,74€
MW Appl	32,58€	44,09€
KI	18,89€ - 46,28€	23,78€ - 64,40€
MW gesamt	36,94€	46,52€
KI	22,88€ - 51,00€	24,67€ - 68,38€

Tabelle 23: Kosten pro Patient

In der Standardtherapie verabreichte man den „Abbrecherinnen“ kein Paspertin.

Antihistaminika vom Rezeptortyp H1 und H2

Die nächste Arzneimittelgruppe, die innerhalb der Begleitmedikation Verwendung fand, waren die Antihistaminika. Es gab zwei verschiedene Medikamentengruppen. Die einen übten ihre antagonistische Wirkung auf den Rezeptortyp H1 und die anderen auf den Rezeptortyp H2 aus. Die H1-Antihistaminika weisen eine Indikation bei Allergien, histaminvermittelten Juckreiz (Pruritus) und einem anaphylaktischen Schock auf und werden in zwei weitere Kategorien unterteilt. Es gibt die neuen, die in dieser Studie nicht zum Einsatz kamen, und die klassischen H1-Rezeptorblocker. Die letzteren wendete man in Form von vier verschiedenen Präparaten an. Im ersten Arm verschrieben die behandelnden Ärzte im Wert von 281,63€ Fenistil, Tavegil und Vomex A (Abb. 18). Dabei ließ sich ein Anteil der

	Arm 1	Arm 2
MW	16,57€	10,77€
KI	13,60€ - 19,53€	0,00€ - 22,12€

Tabelle 24: H1-Antihistaminika pro Person

Applikationskosten von 81,45% ermitteln. Wie bei den anderen Medikamentengruppen ergab sich bei den Abbrecherinnen ein geringfügig höherer Prozentsatz von 84,39%. In der Standardtherapie beobachtete man, dass wenig H1-Antihistaminika verschrieben wurden. Es fielen lediglich Unkosten von 43,07 € an (Abb. 19). Der Prozentsatz der Applikationskosten befand sich mit 86,84% auf etwas höherem Niveau als in Arm 1. Ein signifikanter Unterschied trotz der sehr ungleichen Anzahl an Patientinnen, die eine Medikation mit diesen Präparaten erhielten, - zu Gunsten der neuen Therapieform - war nicht nachzuweisen.

	Antihistaminika (H1)	Appl
Kosten Arm 1	52,23 €	229,40 €
Kosten Arm 2	5,67 €	37,40 €

Tabelle 25: Medikamenten- & Appl.-Kosten

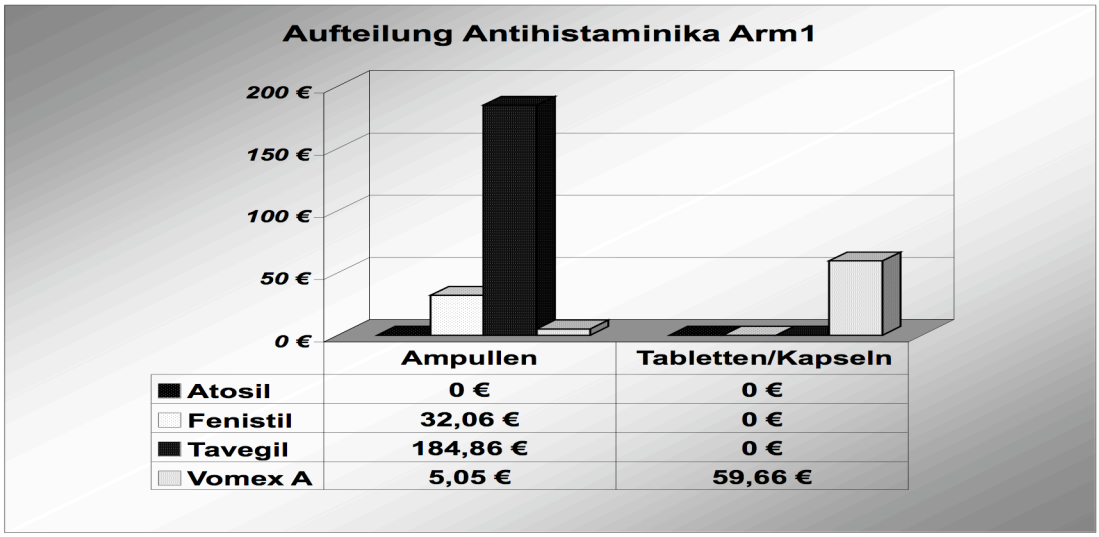


Abbildung 19: H1-Antihistaminika

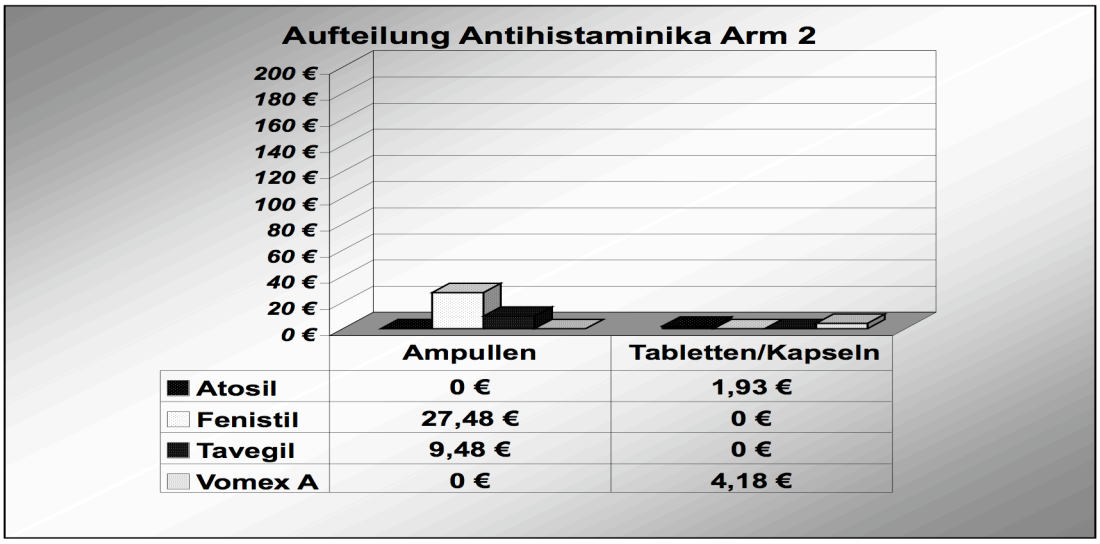


Abbildung 20: H1-Antihistaminika

Zu den Antihistaminika des Rezeptortyps H2 ist zu sagen, dass nur in der neuen Therapieform diese Medikamente zur Anwendung kamen. In der Behandlung des Mammakarzinoms mit Taxan zeigte sich, dass die H2-Rezeptorenblocker zur empfohlenen Begleittherapie zählen [Karow, 2003]. Die H2-Rezeptorenblocker bewirken eine Blockade der histaminvermittelten Säuresekretion und führen damit zu einem PH-Anstieg im Magen.

Insgesamt beliefen sich die Unkosten im ersten Studienarm auf 404,13 € (Tab. 26). Dabei kamen zwei Wirkstoffe zur Anwendung. Die Handelsnamen für die am häufigsten verschriebene Substanz Ranitidin waren Sostril, das zu 59,22 €, Zantic, das zu 33,84 €, Ranitidin, das zu 38,07 €, und Ranitic, das zu 203,04 € verabreicht wurde. Als zweiten Wirkstoff händigte man Cimetidin, welches unter der Markenbezeichnung Tagamet firmiert, aus.

Arm 1	H^2-Rezeptorenblocker	Applikation
Gesamtkosten	44,13€	360,00€
MW	3,68€	30,00€
MW (gesamt)	33,68€	

Tabelle 26: H2-Rezeptorblocker

Den Anteil der Applikationskosten am Gesamtbetrag bestimmte man mit 89,08% und im Falle der zwölf „Abbrecherinnen" rangierte dieser bei 72,62%. Daraus schloss man auf eine wesentlich höhere Quote bei den Patientinnen, die ihre Therapie regulär beendeten, und berechnete einen Prozentsatz von 90,28%.

Valium und Paracetamol

Zur Bekämpfung der Schmerzen verwendete man u.a. Paracetamol. Die Benzodiazepine, wie Valium, das den Wirkstoff Diazepam enthält, und Tavor (Wirkstoff Lorazepam), dienen der Behandlung von Schlafstörungen oder der Anxiolyse. In der Standardtherapie kam es ausschließlich zur Anwendung von Valium, das zu einem Preis von 28,36 € an die Patientinnen verteilt wurde. In der neuen Therapie des Mammakarzinoms fielen Kosten von 24,56 € an, bei denen 4,56 € auf das Medikament Paracetamol entfielen. Die Applikationskosten hatten aufgrund der günstigen Arzneimittelpreise einen ausgesprochen hohen Anteil. In Arm 1 betrug dieser 91,21% und in Arm 2 83,22%. In der Standardtherapie ergab sich eine höhere Quote, weil es hier zur Anwendung von mehreren Valiumampullen kam, die relativ gesehen teurer als die anderen Präparate waren. Eine Verabreichung an die so genannten Abbrecherinnen erfolgte nicht.

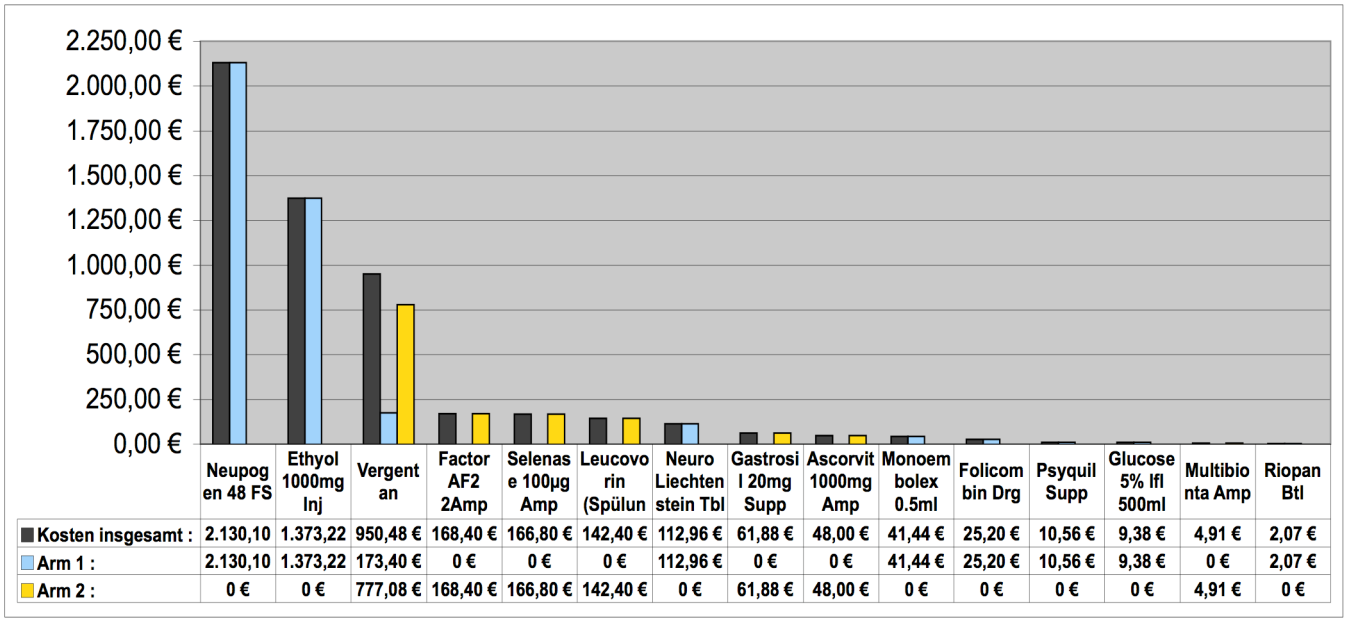
PPI (Antra/ Pantozol)

Im Rahmen der EC-DOC-Studie sind die Protonenpumpenhemmer Antra, der ausschließlich in Arm 1 angewandt wurde, und das nur in Arm 2 verwendete Pantozol kostenlos zur Verfügung gestellt worden. Dabei war die Menge an PPI trotzdem ausgesprochen klein, weil in Arm 2 nur zwei Frauen und in der neuen Therapie lediglich eine Frau diesen Magenschutz erhielten. Durch den Umstand der kostenlosen Abgabe der PPI, stellten die Applikationskosten die Gesamtkosten dar (siehe Tab. 27).

	Arm 1	Arm 2
	10,80€	5,40€

Tabelle 27: GK der PPI

sonstige Medikamente



	Neupogen 48 FS	Ethyol 1000mg Inj	Vergentan	Factor AF2 2Amp	Selenase 100µg Amp	Leucovorin (Spülun	Neuro Liechtenstein Tbl	Gastrosil 20mg Supp	Ascorvit 1000mg Amp	Monoembolex 0.5ml	Folicombin Drg	Psyquil Supp	Glucose 5% Ifl 500ml	Multibionta Amp	Riopan Btl
Kosten insgesamt :	2.130,10	1.373,22	950,48 €	168,40 €	166,80 €	142,40 €	112,96 €	61,88 €	48,00 €	41,44 €	25,20 €	10,56 €	9,38 €	4,91 €	2,07 €
Arm 1 :	2.130,10	1.373,22	173,40 €	0 €	0 €	0 €	112,96 €	0 €	0 €	41,44 €	25,20 €	10,56 €	9,38 €	0 €	2,07 €
Arm 2 :	0 €	0 €	777,08 €	168,40 €	166,80 €	142,40 €	0 €	61,88 €	48,00 €	0 €	0 €	0 €	0 €	4,91 €	0 €

Abbildung 21: Aufteilung der sonstigen Medikamente

Die sonstigen Medikamente nahmen einen sehr großen Teil der Unkosten ein. Insgesamt waren im Wert von 5.247,80 € Arzneimittel verschrieben worden. Damit lagen die übrigen Präparate nach den 5HT³-Antagonisten, dem Mesna und dem Cortison vom finanziellen Volumen an der vierten Stelle. Es kamen ganz unterschiedliche Medikamente zur Anwendung. In Arm 1 fielen Unkosten von 3.878,33 € und in Arm 2 von 2014,03 € an (Abb. 21).

Aus Kostensicht machte das Neupogen 48 FS den größten Teil an den übrigen Arzneimitteln aus. Es wurde nur an eine Patientin, die zur Gruppe der Abbrecher gehörte, in Arm 1 abgegeben. Dieses Mittel kostete 148,15 € pro Ampulle, wodurch sich die Gesamtsumme von 2.130,10 € bei einer 14-maligen Gabe erklären ließ. Dieses Präparat bezeichnet man als so genannten granulozytenkolonienstimulierenden Faktor oder kurz G-CSF und kommt zur Anwendung bei Neutropenien nach erfolgter Chemotherapie (Abb. 21).

Mit 1.373,22 € war das Ethyol in Arm 1 das zweitteuerste Arzneimittel. Es kam auch hier zu einer einmaligen Gabe bei wiederum nur einer Patientin. Der Wirkstoff Amifastin bewirkt eine Reduktion des auf Neutropenien beruhenden Infektionsrisikos bei einer Chemotherapie durch eine Kombinationsbehandlung mit Cyclophosphamid und Cisplatin (Abb. 21).

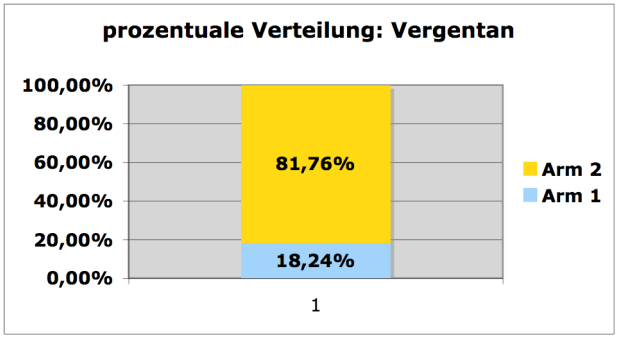


Abbildung 22: Verteilung Vergentan auf Studienarme

Das einzige Arzneimittel, das in beiden Armen verabreicht wurde, ist Vergentan. Der Wirkstoff dieses Medikamentes ist Alizaprid, welcher gegen Übelkeit und Erbrechen vor und nach Zytostatikagabe zur Anwendung kommt. Die Kosten betrugen insgesamt 950,48 € (Abb. 21). Auf die beiden Studienarme verteilte sich das wie folgt: In

Arm 1 fielen nur 173,40 € und in Arm 2 777,08 € an finanziellen Belastungen an (Abb. 22).

Im Falle des Präparates Factor AF2 kam es ausschließlich zu einer parenteralen Gabe. Auch hier behandelte man lediglich eine Patientin in Arm 2 mit diesem Medikament. Dabei schlug der Factor AF 2 mit 168,40 € zu Buche (Abb. 21). Der Grund, weshalb dieses Mittel appliziert wurde, lag in der Stabilisierung von hämatologischen Parametern während der Chemotherapie.

Zu einem Preis von 166,80 € (Abb. 21) gab man zwei zu behandelnden Frauen in Arm 2 Selenase. Dieses Medikament applizierte man intravenös. Das Arzneimittel kommt bei Selenmangel zum Zuge, der beispielsweise infolge von Maldigestion- und Malabsorptionsstörungen oder bei vollständig parenteraler Ernährung auftreten kann. Selenase ist ein Handelsname und entspricht Natriumselen. Es ist nebenwirkungsfrei.

Leucovorin stellt ein Antidot für den Folsäureantagonisten Methotrexat dar und führt nebenbei zu einer Wirkungsverstärkung des Chemotherapeutikums 5-Fluorouracil. Das Leucovorin enthält als Wirkstoff Calciumfolinat, das letztendlich Folsäure darstellt. Dieses Medikament wendete man in Arm 2 bei nur einer Patientin an. Es wurde zu einem Preis von 142,40 € an sie abgegeben (Abb. 21).

Neuro-Lichtenstein Tabletten werden bei neurologischen Systemerkrankungen durch nachgewiesenen Mangel an Vitamin B1 und B6 gegeben. Diese „Vitaminspritze“ war im Werte von 112,96 € bei ausschließlich einer Patientin des Arms 1 zur Anwendung gekommen (Abb. 21).

Ein weiteres Medikament, welches den Namen Gastrosil trägt, kam nur in Arm 2 zum Einsatz. Es handelt sich um den Wirkstoff Metoclopramid, der im Text bereits (siehe MCP/Paspertin) beschrieben wurde. Allerdings fand es hier als Prokinetika Anwendung. Die zwei Patientinnen, die man damit behandelt hat, hatten zu einem Preis von 61,38 € Gastrosil in Tropfenform erhalten (Abb. 21).

Ebenfalls in Arm 2 kam das Ascorvit als Ampulle zur Anwendung. Es beinhaltet den Wirkstoff Ascorbinsäure oder auch Vitamin C genannt. Die Kosten beliefen sich auf 48 € (Abb. 21).

Ein anderes Medikament, das lediglich in der neuen Therapieform bei zwei Patientinnen angewandt wurde, ist Monoembolex. Dieses Arzneimittel wurde in Ampullenform appliziert und stellt ein niedermolekulares Heparin zur Blutverdünnung dar. Es stellten sich insgesamt Unkosten von 41,44 € ein (Abb. 21).

Wiederum in Arm 1 stellte man einer Patientin Folicombin Dragees zur Verfügung. Es wurden finanzielle Leistungen in Höhe von 25,20 € aufgewendet (Abb. 21). Folicombin beinhaltet 40mg Eisen und 0,5mg Folsäure, die zur Substitution von Mangelzuständen als Therapie, aber auch zur Prophylaxe, gereicht werden kann.

In Arm 1 wurden des weiteren Psyquil in Tropfenform verwendet. Der Wirkstoff ist Triflupromazin, welcher zu der Gruppe der Phenothiazine zählt und damit ein Neuroleptika darstellt. Die Kosten lagen bei 10,56 € (Abb. 21).

Zu einem Preis von 9,38 € verabreichte man Glucoseinfusionen, die eine Frau in Arm 1 als Behandlung erhielt (Abb. 21).

Multibionta dient der Vitaminsubstitution bei parenteraler Ernährung, Störung der Vitaminresorption, sowie bei Lebererkrankungen. Das Vitaminpräparat wurde zu einem Preis von 4,91 € an eine Patientin in der Standardtherapie verabreicht (Abb. 21).

Riopanbeutel schlugen mit 2,07 € zu Buche (Abb. 21). In der neuen Therapieform wurde dieses Antazida nur an eine Patientin abgegeben. Der Wirkstoff Magadrat, der sich in Riopan befindet, kommt als Magenschutz zum Einsatz.

4.2.3. Personalkosten

Ein entscheidender Faktor in der Berechnung der Gesamtkosten für die Therapie des Mammakarzinoms stellten unter anderem die Personalkosten dar.

Der Anteil der Kosten für das Personal war in den beiden Studienarmen unterschiedlich ausgeprägt. Für den Arm 1 ergab sich ein durchschnittlicher Anteil der Personalkosten von 16,28% (Abb.7). Im Gegensatz dazu stellte sich eine Quote in der Standardtherapie von 32,32% an den Gesamtkosten ein (Abb. 7).

Nach der durchschnittlichen Erhebung des zeitlichen Aufwandes für die Diagnostik und Therapie des Brustkrebses durch die unterschiedlichen medizinischen Dienste ergaben sich für die zwei Chemotherapien folgende Unkosten. Für die neue Therapieform ließen sich Gesamtkosten pro Patientin von 2.378,52 € erheben. In der Standardtherapie lagen die Personalkosten bei 3.147,48 €. Die Personalkosten bei den Patientinnen, die alle Zyklen durchliefen, entsprachen einer Pauschale, die im jeweiligen Studienarm identisch war. Wenn man nun die „Abbrecherinnen“ mit einbezog, dann waren bei diesem Patientengut nur die Zyklen in die Berechnung eingegangen, die von ihnen auch beendet wurden. Demgemäß lagen die Mittelwerte unterhalb den Personalkosten für die komplette Therapie.

	Arm 1	Arm 2
MW	2.202,90€	3.038,60€
KI	2.096,59€ - 2.309,20€	2.933,65€ – 3.143,56€
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 28: Personalkosten pro Person

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Personalkosten zwischen den beiden Studienarmen (Tab. 28).

4.2.4. *Laborkosten*

Wie bei den Personalkosten stellte sich bei den Frauen - der jeweiligen Therapiegruppe -, die die Behandlung bis zum Schluss durchführen ließen, ein identischer Preis für die Laborkosten ein. In Arm 1 stellten sich finanzielle Belastungen von 3.274,32 € und in Arm 2 von 3.902,16 € ein. Bei den „Abbrecherinnen“ wurden erneut nur für die Anzahl der durchgeführten Zyklen die Unkosten erhoben. Daraus ließen sich die Mittelwerte und deren

	Arm 1	Arm 2
MW	3.057,18€	3.767,18€
KI	2.921,31€ - 3193,04€	3.637,06€ – 3.897,30€
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 29: Laborkosten pro Person

Konfidenzintervalle für alle Patienten des jeweiligen Studienarms berechnen. Diese besagten, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studienarmen bezüglich der Laborkosten bestand (Tab. 29).

Alles in allem machten die reinen Laborkosten einen geringen Teil an den absoluten Gebühren aus. Der überwiegend größte Teil war durch die Funktionsleistungen gegeben. Wie schon besprochen lag zur Berechnung dieser Gelder eine Pauschale vor. Anhand der tatsächlichen Gebühren für die Laborleistungen, die mit 91,47 € für die einmalige Bestimmung festzusetzen waren, konnte man im Vergleich zu der Pauschale der Funktionsleistungen (619,80 €) den geringen Anteil der Laborkosten ermessen.

Der Anteil, den die Laborkosten an den Gesamtkosten ausmachten, unterschied sich aufgrund der unterschiedlichen Kostenstruktur der beiden Gruppen. Der Arm 1 wies eine Quote an den Gesamtkosten des Heilverfahrens von 22,59% auf (Abb.7). Die Laborkosten stellten den drittgrößten Posten dar. Demgegenüber zeigte sich in der Standardtherapie ein Anteil von 40,07% (Abb.7), der sich als der größte Kostenfaktor in der herkömmlichen Behandlungsweise herauskristallisierte.

4.2.5. Basispflegesatz

Der Basispflegesatz ließ sich in einen stationären und einen ambulant/ teilstationären Satz für die jeweilige Behandlung aufgliedern.

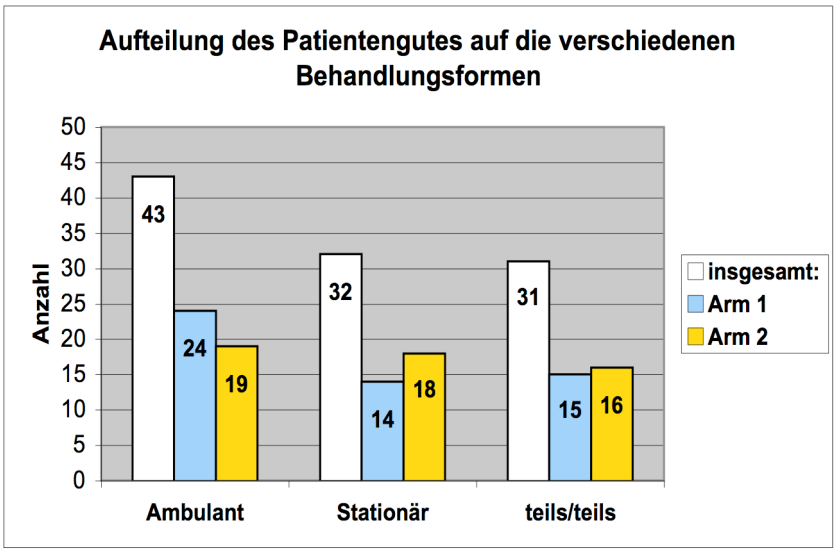


Abbildung 23

Insgesamt wurden in der EC-DOC-Studie von den 106 ausgewerteten Patientinnen 43 (40,57%) einer reinen ambulanten Therapie zugeführt. Eine komplett stationäre Behandlung erhielten 32 Frauen (30,19%). Bei 31 Patientinnen (29,25%) erfolgte eine ambulante und stationäre Behandlung (Abb. 23 & 25). In diesem speziellen Fall war davon auszugehen, dass aufgrund der Nebenwirkungen eine stationäre Einweisung zur Applikation der Chemotherapeutika dringend erforderlich war und wegen schlechter Verträglichkeit die Behandlung internistisch überwacht werden musste, um eine mögliche Gefahr für das Leben der betroffenen Patientinnen abzuwenden. Die Frauen verweilten während der kompletten Therapiedauer im Durchschnitt beider Studiengruppen 13,48 Tage im Krankenhaus. Insgesamt hatten alle 106 Frauen insgesamt 849 Tage in der Klinik zugebracht (Abb. 26).

Betrachtet man die neue Therapieform bezüglich der Behandlungsform näher, wurden von den 53 Frauen 24 (45,28%) ambulant, 14 (26,42%) stationär und 15 (28,30%) teils ambulant und stationär behandelt (siehe Abb.23&25). Dabei kam es im Falle der ambulanten Versorgung aller Betroffenen in Arm 1 zu Gesamtkosten von 10.582,92 € (Abb. 24).

Errechnete man die durchschnittlichen finanziellen Belastungen, kam ein Betrag von 264,57€

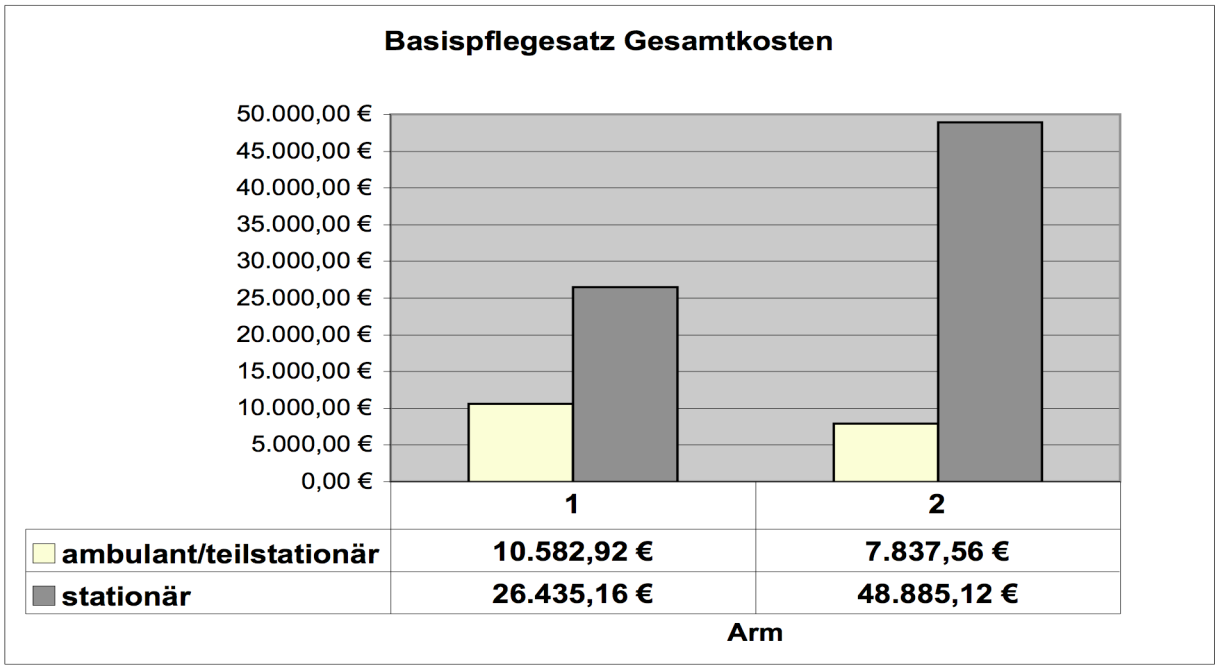


Abbildung 24

zustande (Tab. 30). In Bezug auf die stationäre Behandlung entstand alles in allem Kosten von 26.435,16 (Abb. 24). Daraus war ein Mittelwert aller in Arm 1 aufgeführten Patientinnen von 911,56 € zu ermitteln (Tab. 30). Die mittlere Verweildauer für die stationäre Behandlung im Krankenhaus lag bei 10,24 Tagen (Abb. 26). Alle Frauen der neuen Therapieform waren für einen Zeitraum von 297 Tagen im Krankenhaus gewesen. Dies machte einen Anteil an der Gesamtverweildauer aller Betroffenen von 34,98% aus. Insgesamt lagen die durchschnittlichen finanziellen Belastungen für alle 53 Frauen des ersten Arms bei 698,45 € (Tab. 30).

Folglich konnte ein Anteil an den Gesamtkosten der Therapie von nur 5,16% errechnet werden (Abb. 7). Wenn man die Patientinnen der neuen Therapieform genauer betrachtete, die sowohl stationär als auch ambulant behandelt wurden, konnte man feststellen, dass im Mittel von den 8 zu absolvierenden Umläufen 3,88 Zyklen (48,44%) in der Ambulanz und 4,13 Zyklen (51,56%) stationär durchgeführt wurden (Tab. 31).

	Arm 1	Arm 2
MW gesamt	698,45€	1070,24€
KI	540,65€ - 856,25€	674,75€ - 1465,74€
MW ambulant	264,57€	223,93€
KI	231,91€ - 297,24€	202,60€ - 245,26€
MW stationär	911,56€	1437,80€
KI	658,00€ - 1165,11€	856,36€ - 2019,24€
P-Wert	0,091	

Tabelle 30: Angabe pro Person

Zuletzt muss auf die „Abbrecher“ des EC-DOC-Arms eingegangen werden, die im Falle der ambulanten Behandlung Gesamtkosten von 1.549,80 € verursachten. Dies entspricht einem Anteil am ambulanten Gesamtbetrag von 14,64%. Die finanziellen Belastungen des Krankenhausaufenthaltes lagen bei den „Abbrecherinnen“ bei 5.667,84 €. Dies entsprach einer Quote an den stationären Gesamtkosten von 21,44%.

In der Standardtherapie erhielten von den 53 Frauen 19 eine ambulante Behandlung. Der Prozentsatz lag bei 35,85%. Die stationäre Aufnahme erfolgte bei 18 Patientinnen (33,96%). Die restlichen Frauen (16) wurden anfangs ambulant und auf Grund sich einstellender

Komplikationen stationär betreut. Es errechnete sich ein Anteil von 30,19% (Abb. 23&25). Die kompletten Kosten der ambulanten Therapie beliefen sich auf 7.837,56 € und waren damit um 2.745,36 € niedriger als in Arm 1 (Abb. 24). Allerdings wies die neue Therapieform zwei Zyklen mehr auf als die zweite Studiengruppe. Die Frauen, die ambulant und stationär therapiert wurden, wiesen eine durchschnittliche Zyklenzahl in Bezug auf ambulante Behandlung von 3,94 (65,63%) und im Falle des Stationären von 2,04 (34,38%) auf (Tab. 31). Für die ambulante Therapie ergab sich ein Mittelwert von 223,93 € pro Patientin (Tab. 30). Die Gesamtsumme für den stationären Aufenthalt belief sich auf 48.885,12 € (Abb. 24). Es ließ sich im Mittel eine finanzielle Belastung des stationären Aufenthaltes pro Patientin von 1.437,80 € ermitteln (Tab. 30). Dabei hielten sich die zu behandelnden Frauen in einem durchschnittlichen Zeitraum von 16,15 Tagen in der Klinik auf (Abb. 26). Mit einem Anteil an der Gesamtverweildauer beider Studiengruppen von 65,02% und 552 Tagen ergab sich in Arm 2 ein beträchtlich längerer Aufenthalt in der Klinik. Sieht man sich die Gesamtkosten des ambulanten und stationären Basispflegesatzes an, beliefen sie sich im Mittel auf eine Höhe von 1.070,24 € (Abb. 27 & Tab. 30). Damit lag der Anteil an den durchschnittlichen Gesamtkosten der Chemotherapie in Arm 2 bei 11,38% und war nach Labor- und Personalkosten der drittgrößte Posten (Abb. 7).

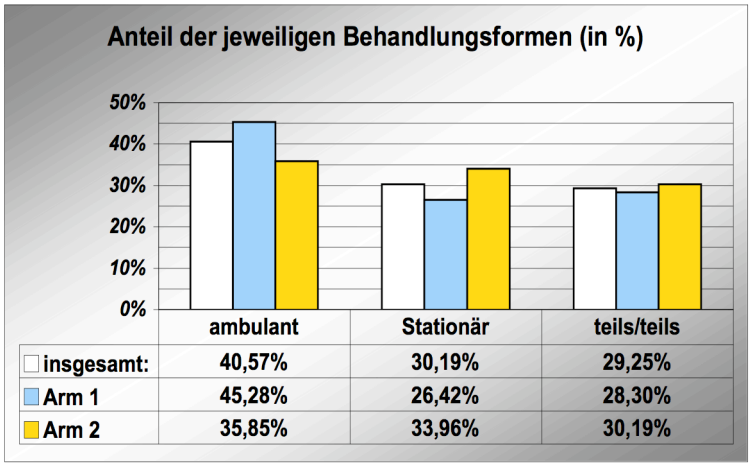


Abbildung 25

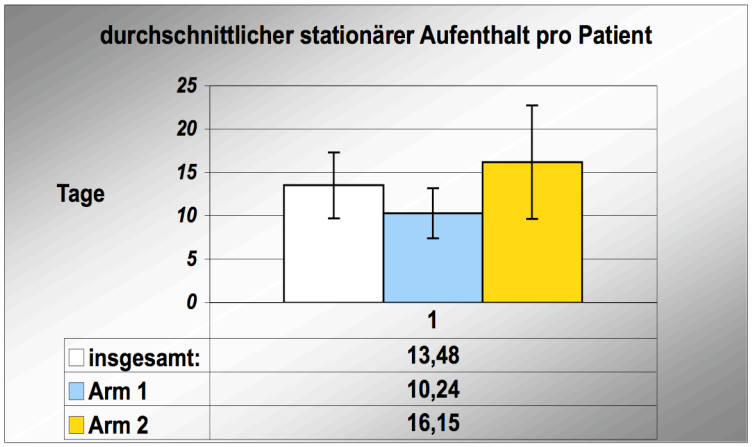


Abbildung 26: inkl. KI

Die Kostenbemessung bzgl. der Abbruchpatientinnen in Arm 2 stellte sich folgendermaßen dar: insgesamt fielen 354,24 € für die ambulante und 2.656,80 € für die stationäre Behandlung an. Demzufolge ergab sich ein Anteil der ambulanten Therapie von 4,52% und der stationären von 5,43% an den gesamten Basispflegesatz-Aufwendungen.

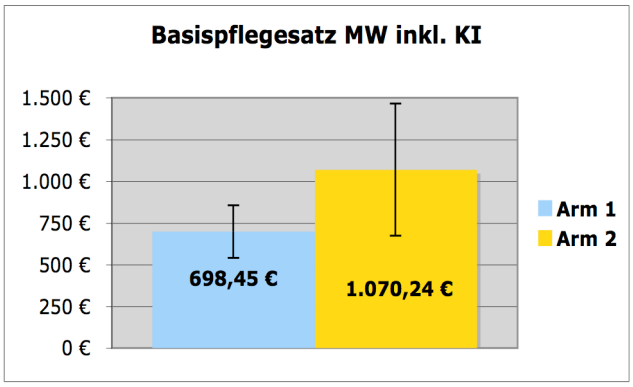


Abbildung 27

In Hinsicht auf die finanziellen Belastungen bzgl. des Basispflegesatzes, die im Falle der ambulanten, stationären und beider Behandlungsformen anfielen, ließ sich sowohl für die einzelnen Posten wie auch für den Gesamtbetrag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen nachweisen. Für den

durchschnittlichen Endbetrag (Abb. 27 & Tab. 30), der sich aus allen Behandlungsformen zusammensetzte, ergab sich ebenso kein signifikanter Unterschied. Eine wesentlich höhere Endsumme erkannte man lediglich für die Aufwendungen des stationären Aufenthaltes in der Standardtherapie, die auf ein gutes Drittel (Differenzsumme von 19.704,60 €) höher zu beziffern waren als in Arm 1. Obwohl die Kosten für die stationäre Behandlung in der Standardtherapie im Gegensatz zu den Ambulanzkosten deutlich höher waren, zeigte sich trotz der um 5,91 Tage längeren Verweildauer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen in Bezug auf die Verweildauer in der Klinik. Auch die Patientinnen, die eine teils ambulante und teils stationäre Behandlung erfuhren, wiesen keinen signifikanten Unterschied bzgl. der Anzahl der stationär durchgeführten Zyklen auf (P-Wert: 0,07). Dessen ungeachtet existierte in der neuen Therapieform eine deutlich höhere Quote an stationär durchgeführten Zyklen im Vergleich zu Arm 2. Wenn man die drei verschiedenen Behandlungsformen und deren Anzahl an Patientinnen betrachtete, stellte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ein. Hierbei sei auf die Unsicherheit der Schätzungen aufgrund des berechneten KI hingewiesen (Tab. 32).

Behandlung (teils/teils)	Arm 1		Arm 2	
	ambulant	stationär	ambulant	stationär
MW (Zyklen)	3,88	4,13	3,94	2,06
Prozentsatz der MW	48,44%	51,56%	65,63%	34,38%
KI				
min	23,95%	27,07%	42,35%	11,10%
max	72,93%	76,05%	88,90%	57,65%

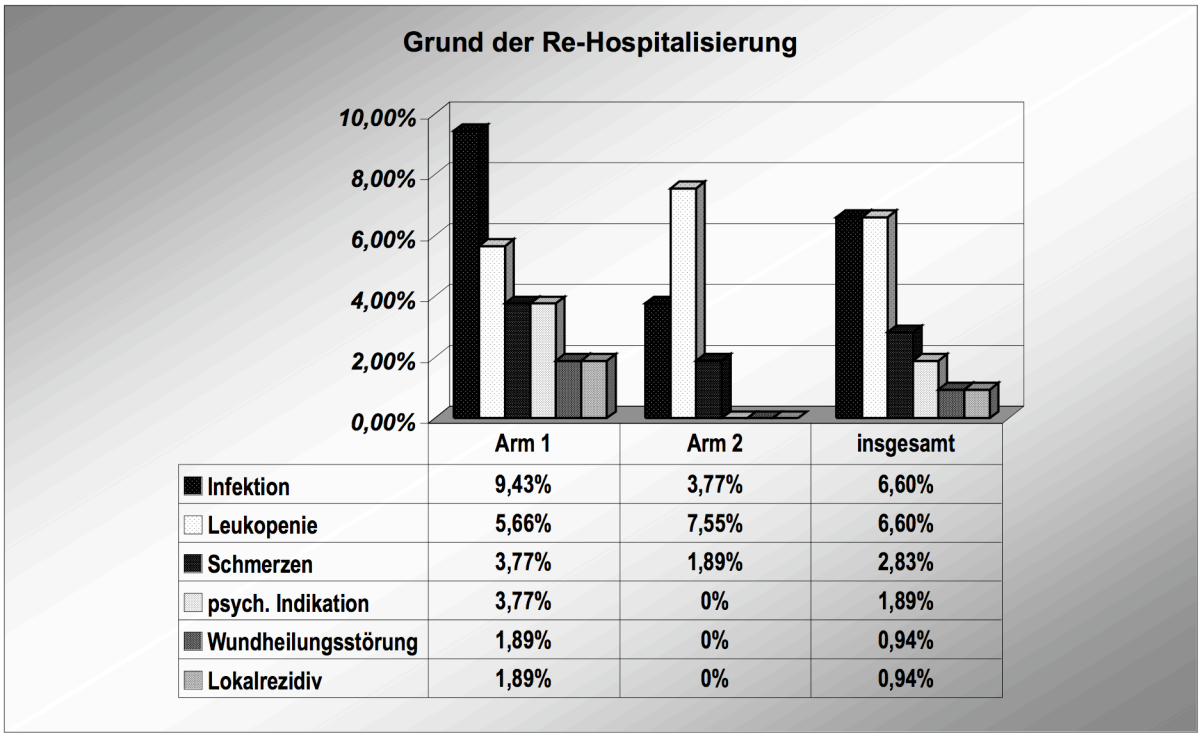
Tabelle 31: Aufteilung der ambulant und stationär erfolgten Therapie pro Patient (MW)

Anzahl der Patientinnen, die eine ambulante, stationäre oder teils/teils Behandlung erhielten (in Prozent)			
	ambulant	stationär	teils/teils
Arm 1	45,28%	26,42%	28,30%
KI	31,88% - 58,68%	14,55% - 38,28%	16,17% - 40,43%
Arm 2	35,85%	33,96%	30,19%
KI	22,94% - 48,76%	21,21% - 46,71%	17,83% - 42,55%

Tabelle 32

4.2.6. Rehospitalisation

Insgesamt wurden 12,26% der 106 Frauen (13 Patientinnen) durch die Behandlung körperlich so geschwächt, dass eine stationäre Aufnahme zwischen den Chemotherapiezyklen erforderlich wurde (Abb. 29). Einige Frauen wiesen mehrere Beschwerden gleichzeitig auf. Die beiden häufigsten Ursachen für die Klinikaufenthalte stellten Infektionen und Leukopenien dar, die im Falle der Betroffenen in 35,71% gemeinsam auftraten. Auf alle Patientinnen bezogen ergab sich für die zwei Erkrankungen ein Anteil von je 6,60% (7 Patienten). Der zweithäufigste Erkrankungsgrund waren die Schmerzen, die einer unterschiedlichen Genese unterlagen. Drei Frauen (2,83%) gaben in Kombination mit anderen Erkrankungen Schmerzen an. Ein weiterer Grund zur stationären Einweisung war bei zwei Patientinnen eine psychische Indikation. Ob es sich um Depressionen, körperlich begründbare Psychosen oder posttraumatische Belastungsreaktionen handelte, wurde nicht näher erläutert. Die beiden letzten Faktoren, die zur Aufnahme in die Klinik führten, waren die Wundheilungsstörung und das Lokalrezidiv, das bei je einer Patientin als Komplikation der Chemotherapie auftrat. Im Kollektiv machten die zwei Frauen einen Anteil von je 0,94% aus (Abb. 28).



	Arm 1	Arm 2	insgesamt
Infektion	9,43%	3,77%	6,60%
Leukopenie	5,66%	7,55%	6,60%
Schmerzen	3,77%	1,89%	2,83%
psych. Indikation	3,77%	0%	1,89%
Wundheilungsstörung	1,89%	0%	0,94%
Lokalrezidiv	1,89%	0%	0,94%

Abbildung 28

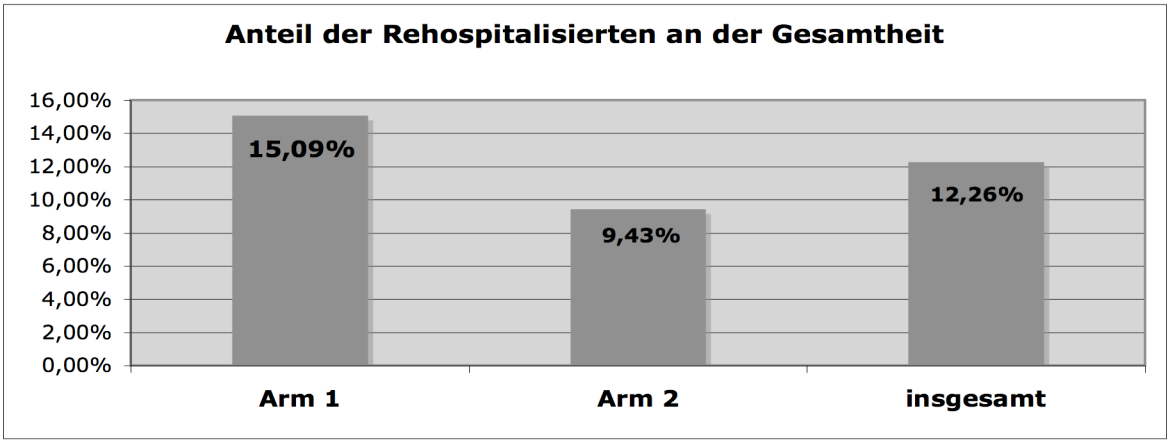


Abbildung 29

KI	Kosten stationärer Aufenthalt	Kosten der Krankenhausleistungen	Gesamtkosten
Arm 1	940,44€ - 2690,31€	26,28€ - 434,26€	1163,42€ - 2927,87€
Arm 2	1418,55€ - 2443,95€	352,12€ - 791,99€	2070,94€ - 2935,67€
P-Wert			0,39

Tabelle 33: MW siehe Abb. 31

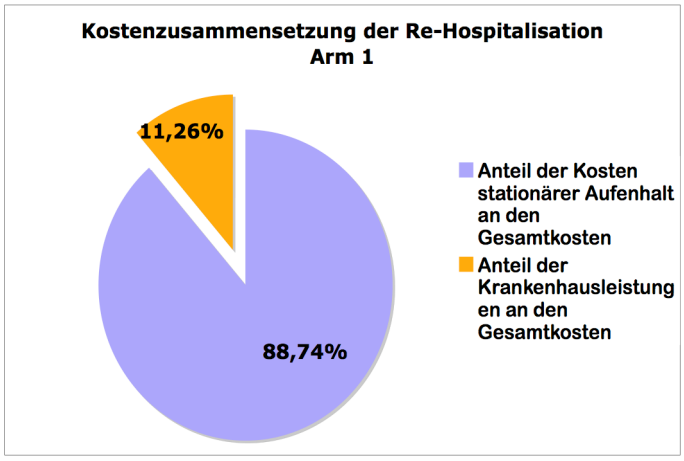


Abbildung 30

In der neuen Therapieform waren 15,09% (8 Patientinnen) der 53 Frauen von einer zwischen den Zyklen bedingten stationären Aufnahme betroffen (Abb. 29). Dabei konnte ein Anteil der „Abbrecherinnen“ von 37,50% ermittelt werden (Abb. 33). Mit einem Anteil von 9,43% waren die Infektionen der häufigste Anlass für eine Behandlung in der Klinik. Dies entsprach einer Anzahl von 5 Patientinnen. Mit deutlichem Abstand war die Leukopenie mit 5,66% (3 Frauen) als zweithäufigster Einweisungsgrund zu nennen. Mit je zwei Betroffenen und einer Quote von 3,77% waren die Schmerzen und die psychische Indikation der drittgrößte Posten, der zu einer Rehospitalisierung führte. Bei je einer Patientin (1,89%) dieser Studiengruppe trat zum einen eine Wundheilungsstörung und zum anderen ein Lokalrezidiv auf (Abb. 28).

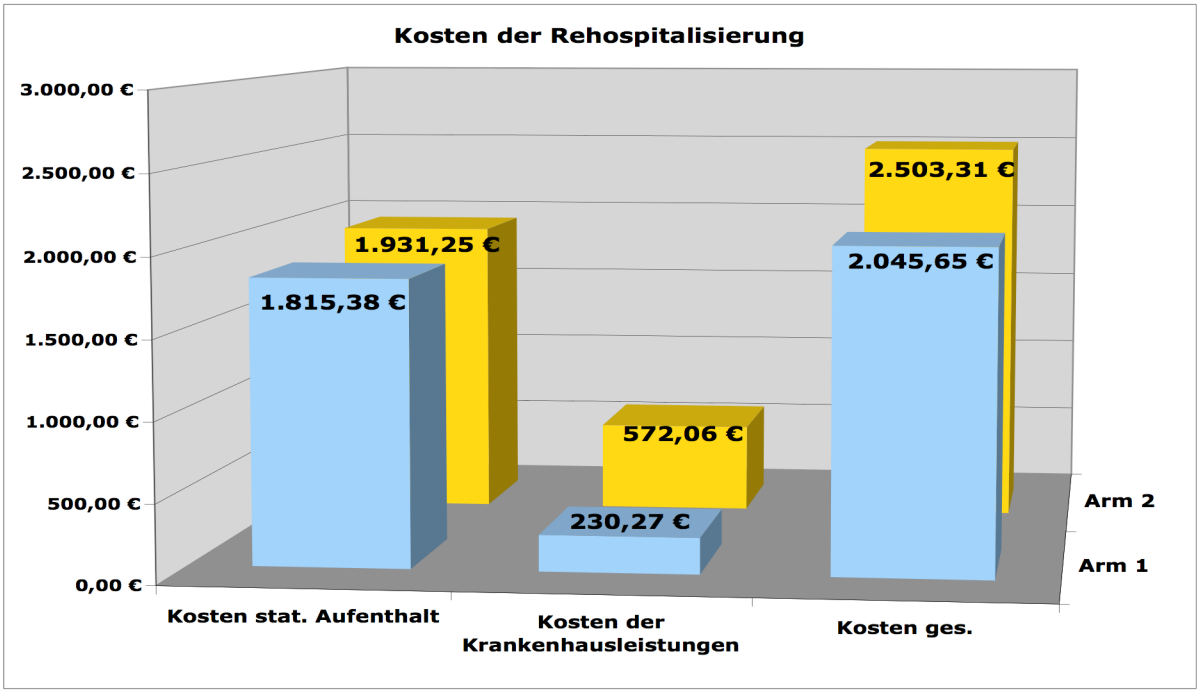
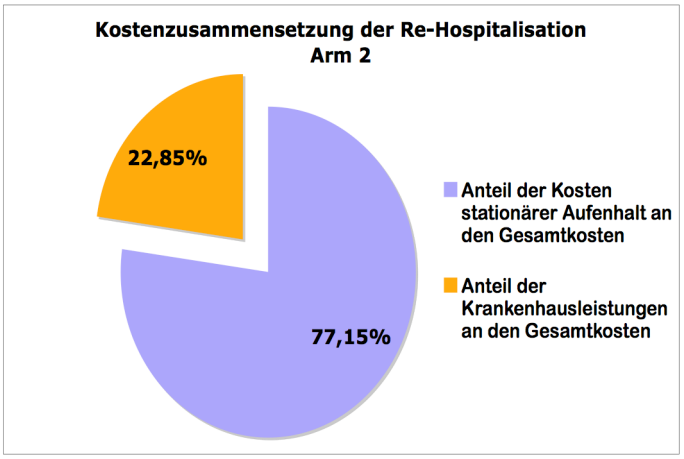


Abbildung 31: MW pro Person

Abbildung 32



Mit einem errechneten durchschnittlichen Klinikaufenthalt von 6,44 Tagen lagen die Patientinnen infolge der eben genannten Komplikationen im Krankenhaus (Abb. 34). In Bezug auf die Kosten wurden zwei Posten berücksichtigt. Der Erste stellte die Unkosten für den stationären

Aufenthalt dar. Dabei fielen Durchschnittsbelastungen von 1.815,38 € für je eine der sieben Patientinnen an. Zusätzlich zu den eben genannten Unkosten gesellten sich noch Gebühren, die für Krankenhausleistungen zu erbringen waren. Hier ließ sich ein Mittelwert von 230,27 € ermitteln. Insgesamt trat für die Patientinnen, die sich einer stationären Behandlung unterziehen mussten, eine mittlere finanzielle Belastung in Höhe von 2.045,65 € auf (Abb. 31). Wenn man die Kosten auf alle Frauen des ersten Arms umschlug, dann ließ sich ein Betrag pro Patientin von 308,78 € errechnen. Alles in allem fielen finanzielle Belastungen von 16.365,18 € an, bei denen der Anteil der Kosten des stationären Aufenthalts bei 88,74% lag (Abb. 30).

In der Standardtherapie verzeichneten die Kliniken einen Anteil der Frauen, die sich eines ungeplanten Klinikaufenthaltes unterziehen mussten, von 9,43%. Dies entsprach fünf Frauen (Abb. 29). Darunter ergab sich bei den „Abbrecherinnen“ eine Quote von 40% (Abb. 33). Am häufigsten kam es in Arm 2 zu Leukopenien, die mit 7,55% bei vier Patientinnen auftraten. Im Gegensatz zu der neuen Therapieform, stellten die Infektionen mit 3,77% (entspricht 2 Patientinnen) den zweitgrößten Posten dar. Wie auch in Arm 1 kam es in der Standardtherapie zu einer Kombination aus einer Grunderkrankung und den dadurch verursachten Schmerzen. Dabei bestand der Unterschied zu der anderen Studiengruppe darin, dass nur eine Patientin darunter litt. Es ergab sich ein Anteil für die Standardtherapie von 1,89%. Die restlichen Erkrankungen, die im ersten Studienarm auftraten, waren in diesem nicht gegeben (Abb. 28).

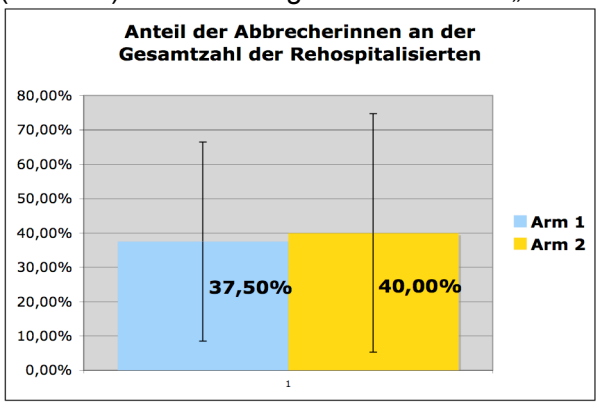


Abbildung 33: inkl. KI

In Arm 2 konnte ein durchschnittlicher Zeitraum, in dem sich die Patientinnen in der Klinik aufhielten, von 8,40 Tagen ermittelt werden (Abb. 34). Die durchschnittlichen Kosten für den stationären Aufenthalt lagen bei 1.931,25 € (77,15% an Gesamtkosten). Im Falle der Gebühren für die Krankenhausleistungen fielen durchschnittlich 572,06 € an. Dies entsprach einem Anteil an den Gesamtkosten von 22,85%. Alles in allem ließ sich im Mittel eine Summe für die fünf betroffenen Patientinnen von 2.503,31 € ermitteln (Abb. 31&32). Bei einem Gesamtbetrag von 10.013,22 €, die sich insgesamt durch die Behandlung der Betroffenen ergab, ließ sich bei Einbeziehung aller 53 Frauen der Studiengruppe ein Mittelwert von 178,81 € errechnen.

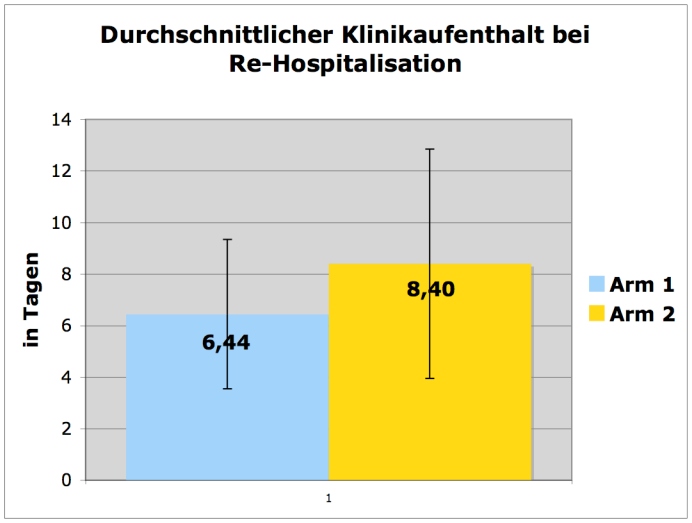


Abbildung 34: inkl. KI

Nach der Berechnung der Mittelwerte, der Standardabweichung, der Konfidenzintervalle, sowie des P-Werts konnten die verschiedenen erhobenen Daten mit einander verglichen werden. Es zeigte sich bzgl. der Kosten für die „Extra“-Behandlung kein signifikanter

Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Im Falle des Einweisungsgrundes beobachtete man, dass drei Erkrankungen der neuen Therapie in Arm 2 nicht erfasst wurden. Es handelte sich um die Wundheilungsstörung, die psychische Indikation und das Lokalrezidiv. Ansonsten resultierte aus der Anzahl der rehospitalisierten Patientinnen und deren Einweisungsdiagnose kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studienarmen. Auch für die Gesamtanzahl der zu behandelnden Patientinnen des jeweiligen Arms stellte sich dieses Ergebnis ein. Ein und dasselbe konnte auch über den Anteil der Abbrecherinnen an der Gesamtzahl der hospitalisierten Patientinnen gesagt werden. Identisch verhielt es sich auch mit der Verweildauer der betroffenen Frauen in der Klinik. Dort ist der Mittelwert in Arm 2 um 1,96 Tage höher. Dem ungeachtet war auch hier kein signifikanter Unterschied feststellbar (P-Wert: 0,3).

4.2.7. Sachkosten / Port

Die Sachkosten stellten ausschließlich den Materialverbrauch dar, der zur Applizierung der Chemotherapeutika notwendig war. Es kam auch hier eine Pauschale zur Anwendung, die unabhängig vom Studienarm auf 11,55€ pro Zyklus festgelegt wurde. Dadurch ließ sich ein Endbetrag für Patienten des ersten Studienarms von 92,40€ ermitteln. Für die Abbrecherinnen des ersten Arms wurden die nicht absolvierten Umläufe nicht berücksichtigt. Daraus resultierte für die 53 Patientinnen ein knapp unter dem Festbetrag liegender Mittelwert, der mit 85,43€ zu bestimmen war (Tab. 34). Es konnte ein durchschnittlicher Anteil der Sachkosten an der Summe aller finanziellen Belastungen in Arm 1 von 0,63% errechnet werden.

In der Standardtherapie offenbarte sich aufgrund der zweimaligen Gabe der Zytostatika innerhalb eines Zyklus, dass die Pauschale mit 138,60 € teurer war als in Arm 1. Durch die Patientinnen, die ihre Therapie vorzeitig beendeten, erhielt man einen Durchschnittswert von 133,81 € (Tab. 34). Daraus konnte ein Anteil am durchschnittlichen Gesamtbetrag der Therapie bestimmt werden, der in Arm 2 auf 1,42% festzusetzen war. Beim zweiten Studienarm handelte es sich aus Kostensicht um den kleinsten Posten in der Therapie des Mammakarzinoms.

Sachkosten	Arm 1	Arm 2
MW	85,43€	133,81€
KI	81,23€ - 89,62€	129,18€ - 138,43€
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 34: Kosten pro Patient

In Bezug auf die Sachkosten stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapieformen ein.

Bei zehn Patientinnen wurde ein so genannter Port gelegt. Darüber verabreichten die Ärzte die Chemotherapeutika und einige Medikamente (Ampullen), die man ansonsten über einen intravenösen Zugang gegeben hätte. Dieser Port wurde von der chirurgischen Abteilung des MRI zu einem Fixbetrag von 350,91 € der jeweiligen Patientin implantiert. In der Standardtherapie nahm keine der teilnehmenden Frauen eine solche Behandlung entgegen.

In Arm 1 erhielt man einen prozentualen Anteil der im Mittel erhobenen Kosten eines Ports an der durchschnittlichen Gesamtsumme der Behandlung von 0,49%. Im Falle der 53 Frauen der ersten Studiengruppe ließ sich ein Anteil von 18,87% erheben, die sich einen Port implantieren ließen. Wenn man alle 106 Patienten berücksichtigte, stellte sich ein Prozentsatz von 9,43% ein.

4.3. Diskussion

Betrachtete man die durchschnittlich berechneten Gesamtkosten pro Patientin der jeweiligen Therapieform, zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Wenn man die einzelnen Posten der Standardtherapie bzgl. der Personal-, Labor- (incl. Funktionsleistungen) und Sachkosten, sowie der Gebühren für die Begleitmedikation und den Basispflegesatz, mit dem anderen Studienarm verglich, so stellte man höhere finanzielle Belastungen fest (Abb. 35 &36). Lediglich im Falle des zu letzt genannten Kostenpunkts konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen nicht bestätigt werden. Allerdings wurde deutlich, dass auch diese Kosten (Arm 2) zum Teil erheblich über denen der anderen Behandlungsmethode lagen, wie sich das bsp. im Falle der Gelder, die für den stationären Aufenthalt zu entrichten waren, zeigte.

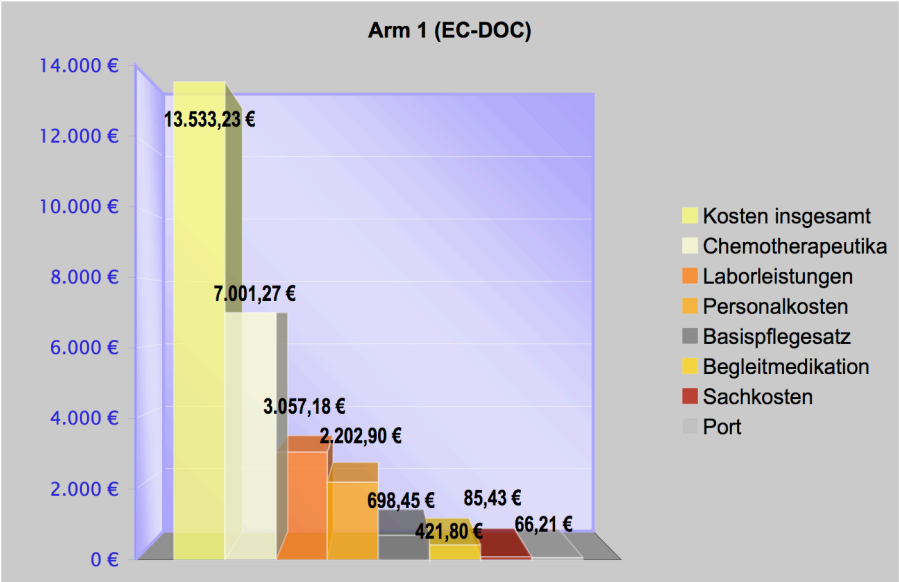


Abbildung 35: MW pro Person

Obwohl sich ein Kostenvorteil des ersten Arms in den soeben erwähnten Punkten einstellte, machte die alleinige finanzielle Belastung durch dessen Chemotherapeutika, die um ein Vielfaches höher zu beziffern war als in Arm 2, diesen Kostenvorteil zunichte. Die Differenz zwischen den reinen Kosten für das jeweilige Chemotherapieschema lag im Durchschnitt bei 6.234,17 €. Trotz des größeren personellen und materiellen Aufwandes in der Standardtherapie, der durch die zweimalige Applikation der Zytostatika bedingt war, resultierte insgesamt ein finanzieller Profit von 4.149,87 € gegenüber dem neuen Therapieverfahren (Tab 35).

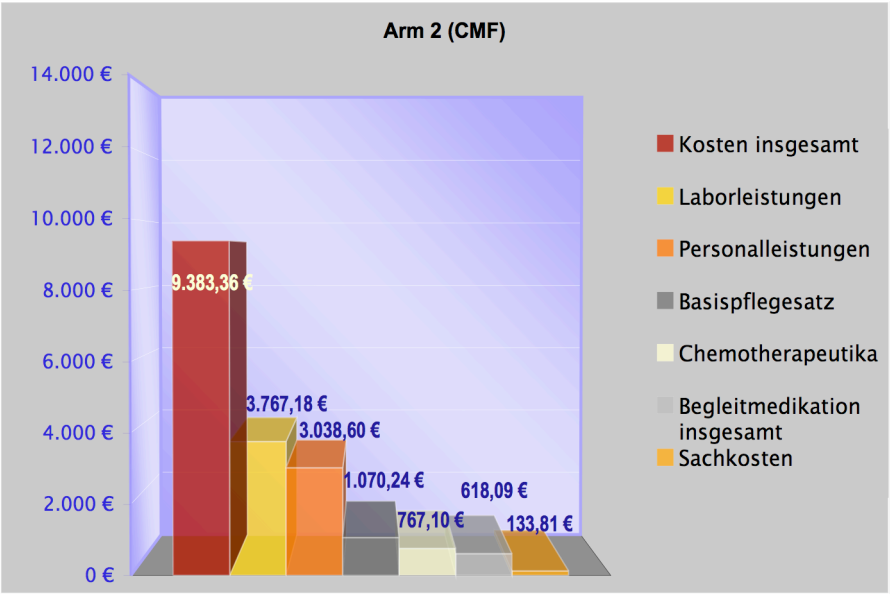


Abbildung 36: MW pro Person

Das EC-DOC-Therapieschema war im Wesentlichen durch die sehr hohen Kosten für das Epirubicin (EC) und im Besonderen für das Docetaxel (DOC) gekennzeichnet. Mit Milligrammpreisen in Arm 1 von 1,34 € (EC) und 10,05 € (DOC) bewegten sich hingegen die

Preise für die Zytostatika des zweiten Arms im Bereich von wenigen Cent. Aufgrund der Gabe im Bereich von mehreren Gramm über alle Zyklen erklärte sich die im Ganzen hohe Differenz bzgl. des Gesamtbetrages der zwei verschiedenen Therapieformen.

Ob die Abbrecherinnen das Ergebnis zu Gunsten des einen oder anderen Studienarms beeinflussen konnte, war nicht eindeutig zu klären. Ein signifikanter Unterschied bzgl. der Anzahl der Abbrecherinnen bestand. Allerdings muss diese Feststellung mit Vorsicht behandelt werden, denn zu dem Zeitpunkt, als die Zahlen von der Studiengruppe EC-DOC generiert wurden, waren nur komplette Datensätze vorhanden. Dass heißt, alle erfassten Frauen hatten die Therapie vorzeitig oder regulär beendet. Dabei kann es möglich sein, ungewollt einen zu hohen oder zu niedrigen Anteil von Abbrecherinnen ausgewertet zu haben. Hier muss man die komplette Auswertung der EC-DOC-Studie abwarten, um eine definitive Aussage zu treffen. Indes stellte man fest, dass aus Kostensicht bei nicht Beachtung der Abbrecher ein ebenso eindeutiger bzw. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen bestand.

	Arm 1	Arm 2
MW	13533,23€	9383,36€
KI	12660,61€ - 14405,86€	8869,63€ - 9897,09€
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 35: Gesamtkosten pro Person (MW)

Der Unterschied in der Höhe der Aufwendungen der Laborleistungen beruhte auf den verschiedenen UAW, die aufgrund der ungleichen Wirkungsweise der Kombinationstherapie aus drei Chemotherapeutika in den zwei Studienarmen entstand. Deshalb waren durch das Klinikum HH-Eppendorf die Labor- und Funktionsleistungen auf die unterschiedlichen Chemotherapieregime abgestimmt und standardisiert, so dass dadurch ein Divergenz bzgl. der reinen Pauschale zwischen den zwei Studienarmen zum tragen kam. Durch die Erhebung der Laborparameter war die Beurteilung des Status quo des Gesundheitszustandes vor, während und nach der Behandlung möglich. Damit konnten etwaige, notwendige medizinische Maßnahmen ergriffen werden, um den toxischen Effekt der Zytostatika auf beispielsweise das Knochenmark zu mildern oder gar zu eliminieren.

Dessen ungeachtet erfolgte in Arm 2 die Applizierung der Chemotherapeutika innerhalb eines Zyklus zweimal. Daher musste beispielsweise zur Kontrolle der Blutwerte eine zweimalige Blutabnahme stattfinden, um die UAW durch die Zytostatikagabe beurteilen zu können. Somit wurde dem erhöhten Arbeitsaufwand mittels der zweimaligen Berechnung der Laborleistungen Rechnung getragen. Dieser Zustand des vermehrten Arbeitsaufwandes beim CMF-Regime kam auch bei den Personal- und den Sachkosten zum Tragen.

Ein weiteres Problem in der Vergleichbarkeit der zwei Studienarme bestand bei den Kosten des Ports. Da in der Standardtherapie keine Patientin sich einen Port legen ließ, zeigte sich darin ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen. Vernachlässigte man diese Gebühr und behandelte die Patientinnen des ersten Arms als ob sie diese Portimplantierung nie erfuhren, beobachtete man keine Veränderung des signifikanten Ergebnisses in Bezug auf die durchschnittlich erhobenen Gesamtkosten der beiden Arme (Tab. 36). Der durchschnittliche Endbetrag änderte sich in der neuen Therapieform um lediglich 66,21 €. Wichtig zu erwähnen, ist die Tatsache, dass die Kosten der Applikation in Arm 1 höher lagen als dies tatsächlich der Fall war. Sowohl die

Tabelle 36: Berechnung Gesamtkosten Arm 1 ohne Port

ohne Port	Arm 1	Arm 2
MW	13467,02€	9383,36€
KI	12599,48 – 14334,56	8869,63€ - 9897,09€

Verabreichung eines Medikamentes, wie auch die Entnahme von bsp. Blut aus dem Port gestaltete sich einfacher. Es wurde weniger an Material verbraucht, weshalb die Kosten zur Verabreichung von Arzneimitteln in Arm 1 niedriger ausfallen müssten, als in dieser Arbeit ermittelt wurde.

Die Kosten der Begleitmedikation wurden je nach Medikamentenpreis erheblich durch die Applikationskosten bestimmt. Bei den bsp. relativ neuen $5HT^3$-Antagonisten beobachtete man einen niedrigen Anteil der Applikationskosten am Endbetrag der Medikamente. Hingegen stellte sich dies beim Metoclopramid genau umgekehrt dar.

Auch wenn sich in Bezug auf die Begleitmedikation kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studienarmen einstellte, offenbarte sich ein deutlich höherer Verbrauch an Serotonin-($5HT^3$)-Antagonisten in Arm 2. In diesem speziellen Fall wurde ein signifikanter Unterschied bzgl. der Medikamentenkosten aufgezeigt. Ohne der Toxizitätsanalyse vorgreifen zu wollen, war ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Patientenanzahl, die unter Übelkeit litten gegeben (P-Wert: $<10^{-6}$). Das heißt, dass in Arm 1 weniger Patientinnen ohne Übelkeit während der Dauer der Chemotherapie auskamen als in Arm 2. Dies kann nun bedeuten, dass die Prophylaxe in der Standardtherapie besser und vor allem mit einer intensiveren Arzneimittelgabe in Verbindung zu bringen war.

Im Falle des Cortisons Dexamethason kam es zu einer vermehrten, intravenösen Anwendung in Arm 2. Dies zeigte sich in einer um 789,10 € höheren Gesamtsumme der applizierten Ampullen zu Gunsten der Standardtherapie, wobei sich die gesamten Applikationskosten beider Studienarmen nicht signifikant unterschieden (P-Wert: 0,1).

Eine spezielle Eigenheit beobachtete man bei der Gabe des Arzneimittels Mesna. Dieses Mittel kam in weit höherem Maße in der Standardtherapie zum Einsatz. Die Gesamtkosten in Arm 2 lagen um ca. zwei Drittel (Kostenübersicht siehe Kapitel Begleitmedikation) über denen des ersten Studienarms. Das war durch die größere Menge an Cyclophosphamid bedingt, die mit insgesamt zwölf Gramm für alle sechs Zyklen um acht Gramm höher dosiert wurde als in der neuen Therapieform. Infolgedessen wurde erheblich mehr Uromitexan in Arm 2 verabreicht, um die Nebenwirkung – gemeint ist die hämorrhagische Zystitis - des Cyclophosphamid zu mindern. In Arm 1 wurden lediglich vier Gramm Cyclophosphamid - ein Drittel des zweiten Arms - für alle acht Zyklen verschrieben. Aus den unterschiedlichen Mengen an Cyclophosphamid war ersichtlich, dass zur Bekämpfung der hämorrhagischen Zystitis eine ebenso differente Menge an Mesna zu verabreichen war. Dadurch ließ sich der Unterschied von 4.648,20 € bzgl. der Summe aller Mesna-/Uromitexanpräparate zu Gunsten der Standardtherapie erklären, zumal die Preise für Tabletten oder Ampullen auf zehn Milligramm berechnet sich für Mesna und Uromitexan nicht unterschieden.

5. Sensitivitäts- und Toxizitätsanalyse

5.1. Vergleich der reinen Chemotherapiekosten MRI ← → onkologische Praxis

In den vorangegangenen Kapiteln beschäftigte man sich mit den Kosten aus der Krankenhaussicht. Dieses Kapitel der Sensitivitätsanalyse handelt von der Darstellung der Kosten für die Chemotherapeutika, die für eine Behandlung des Mammakarzinoms anfielen, wenn die Vergütung anhand der in der Roten Liste (Stand 2003) abgedruckten Preise einer öffentlichen Apotheke erfolgen würde.

Die Berechnung der Preise für die Zytostatika erfolgte in der gleichen Art und Weise wie es in dieser Arbeit schon unter Kapitel 3.2.1.2. beschrieben ist. Um eine bessere Gegenüberstellung zu gewährleisten, ging man von den gleichen Zubereitungskosten aus, die von der Apotheke des MRI im Jahre 2003 in Rechnung gestellt wurden.

Die angegebene Preissteigerungsrate bezogen auf den Marktpreis in der Roten Liste errechnete sich wie folgt:

$$\text{Preissteigerungsrate} = 1-\left(\frac{\text{Preis MRI}}{\text{Preis Rote Liste}}\right); \quad \text{Angabe in \%}$$

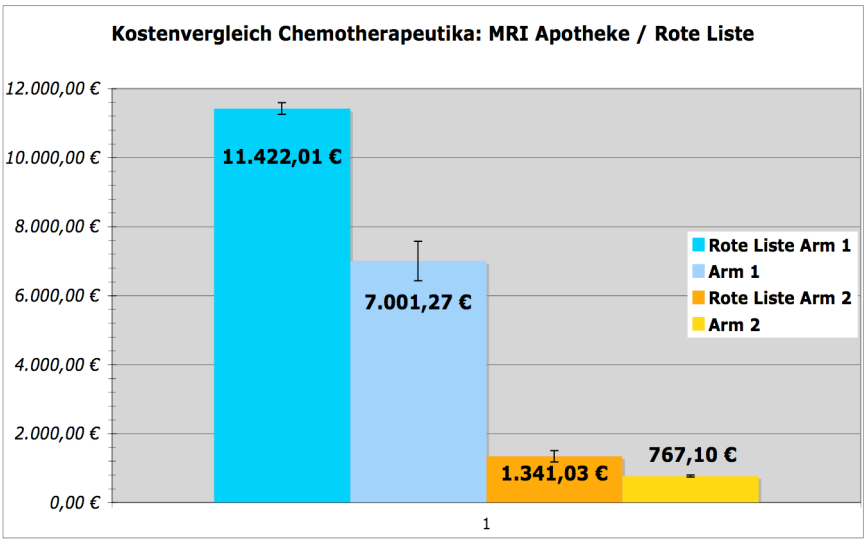


Abbildung 37: MW pro Person; inkl. KI

Aufgrund der größeren Patientenzahl und der daraus resultierenden höheren Absatzmenge konnte die Krankenhausapotheke Medikamente zu wesentlich günstigeren Konditionen einkaufen als dies einer onkologischen Praxis möglich war. Daher findet eine Gegenüberstellung der beiden Einrichtungen statt.

In der EC-DOC-Studie wurde das 5-Flourouracil kostenlos an die Patientinnen verabreicht. Des Weiteren zeigte sich im Vergleich zur Roten Liste, dass auch alle anderen Zytostatika im Rahmen der Forschungsarbeit zu günstigeren Bedingungen an die Patientinnen abgegeben wurden. Dadurch stellte sich ein anderes Preisgefüge für die Zytostatika unter Berechnung der Preise der Roten Liste dar. Ihre Milligrammpreise bewegten sich in einer Spanne von 0,0078 € (5-Fluorouracil) bis zu 14,06 € (Docetaxel) (Abb. 38). Damit waren das 5-Fluorouracil zu 100% und das Docetaxel zu 28,52% teurer als die Preise der Apotheke des MRI. Verglich man die durchschnittlich erhobenen Zytostatikakosten der Apotheke des MRI mit den Preisen der Roten Liste, erkannte man einen prozentualen Anstieg, der in Arm 1 38,70% und in Arm 2 42,80% betrug. Es

entstanden pro Person im Mittel Gesamtkosten von 11.422,01 € für die neue Therapieform und 1.341,03 € für die Standardtherapie (Abb. 37). Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Studienarmen blieb somit bestehen (P-Wert: $<10^{-6}$).

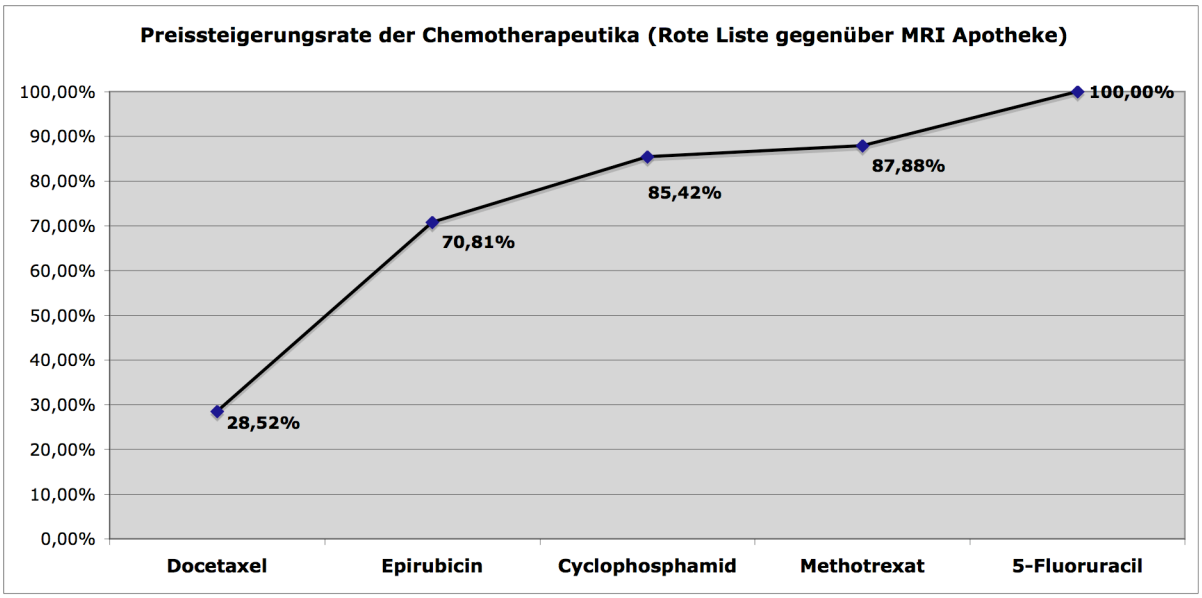


Abbildung 38

Diskussion:

Es zeigte sich eindeutig, dass die Preise der öffentlichen Apotheke erhebliche Mehrkosten im Gegensatz zu der einer Krankenhausapotheke verursachten. Durch die Nicht-Berücksichtigung des 5-Fluorouracil in der Standardtherapie (kostenlose Abgabe innerhalb der EC-DOC-Studie) ergab sich ein Anteil der Chemotherapeutikakosten des zweiten am ersten Arm von 10,96% (KI: 2,55%-19,37%). Dieser Anteil lag bei der Berechnung mittels der Preise der Roten Liste – inklusive dem 5-Fluorouracil – bei 11,74% (KI: 3,05%-20,35%). Dass heißt, dass sich ein finanzieller Mehraufwand von 89,57 € erheben ließ, der nahezu vollständig durch die Berücksichtigung des 5-Fluorouracils bedingt war. Durchschnittlich wurde es in Arm 2 in einer Gesamtsumme von 94,03 € an die Patientinnen abgegeben. Da es sich mit einem Milligrammpreis von 0,0078 € um das günstigste aller Zytostatika handelte, war die Mehrbelastung durch dieses Zytostatika als gering zu erachten. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Berechnungsvarianten mit (Rote Liste) und ohne (Apotheke MRI) 5-Fluorouracil.

Das Docetaxel war sowohl in der EC-DOC-Studie wie auch in der Roten Liste mit Abstand das teuerste Zytostatikum. Was sich erkennen ließ, war ein wesentlich geringerer Aufschlag, den eine öffentliche Apotheke für diese Arznei zu entrichten hatte. Im Gegensatz dazu beobachtete man bei den günstigeren Medikamenten wie Cyclophosphamid oder Methotrexat einen prozentualen Anstieg, der weit über dem des Docetaxel lag. Dies könnte zum einen mit der Verfügbarkeit des neuen halbsynthetischen Präparates Docetaxel zu tun haben. Zum anderen ist dieses Produkt erst seit 1996 auf dem Markt, weshalb das Pharmaunternehmen an einer Refinanzierung seiner Entwicklungskosten interessiert sein müsste. Dadurch könnte erklärbar sein, wieso die Preisspanne in diesem Falle wesentlich geringer ausfiel als bei den älteren Chemotherapeutika.

In einem Artikel beschrieb F. Gieseking et al. im Jahr 1999 das Einsparpotenzial, welches möglich wäre, wenn eine Krankenhausapotheke Ambulanzen mit Medikamenten versorgen

dürfte. Dem gegenüber stand das Rezeptierungsgebot aus dem Jahre 1999 (§ 14 Abs. 4 des Apothekengesetzes). Folglich durfte eine Arzneimittelversorgung durch eine Krankenhausapotheke im Rahmen ambulanter Behandlungen – dazu zählt auch die Chemotherapie des Mammakarzinoms – nicht stattfinden [Gieseking et al., 1999]. Nach der Abänderung dieses Paragraphen, der als Gesetzesentwurf des Deutschen Bundestages am 14.4.99 eingereicht wurde, stand der Nutzung des beschriebenen Einsparpotenzials nichts mehr im Wege [Deutscher Bundestag, 1999].

Auch in dieser Arbeit konnte man ähnlich hohe Einsparpotenziale ermitteln, wie sie in dem Artikel von F. Gieseking et al. für die Zytostatika EC, DOC und CMF beschrieben sind (Tab. 37). Der bedeutsamste Unterschied bestand mittlerweile darin, dass sich diese günstigeren Preise der Krankenhausapotheke nun im Rahmen einer ambulanten Therapie auch nutzen ließen.

Einsparpotenzial in %	Taxotere	EC 90/600	CMF
MRI	28,52	71,30	88,54
Hamburg-Eppendorf	34	52	82

Tabelle 37: Therapieschema (mg/1,7m^2 KOF)

In Tabelle 37 ist das prozentuale Einsparpotential, welches sich durch die Preise der Krankenhausapotheke im Vergleich zu den Preisen der Roten Liste erzielen ließen, dargelegt. Hierbei erfolgte die Generierung der Zahlen durch F. Gieseking et al. (Uniklinik Hamburg-Eppendorf) im Jahre 1997. Die Werte des MRI stammten aus dem Jahre 2003. Hier zeigte sich, dass außer beim Taxotere (Docetaxel) bei den anderen beiden Chemotherapeutika im Jahre 2003 sich ein größeres Einsparpotential erzielen ließ als beim Hamburger Pendant im Jahre 1997. Weshalb das Docetaxel im Jahre 1997 einen niedrigeren Preis aufwies, war leider nicht zu klären, da in dem Artikel von Gieseking et al. lediglich Prozentangaben im Vergleich zum Preis der Roten Liste vorzufinden waren.

5.2. Vergleich der Labor-, Personal- und Sachkosten MRI ← → Hamburg/Eppendorf

Laborkosten:

Die Laborkosten des MRI setzten sich anders zusammen als die der Uniklinik Hamburg-Eppendorf. Es waren nur Patientinnen einbezogen, die ihre Chemotherapie ausschließlich durch die gynäkologische Abteilung des MRI erhalten hatten.

Weitere Festlegungen wurden wie folgt berücksichtigt:

- Es wurden nur die Laboruntersuchungen beachtet, die innerhalb des Zeitraumes sieben Tage vor und 21 Tage nach Beginn der Chemotherapie angeordnet wurden
- Ausschließlich Laboruntersuchungen des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie des MRI wurden berücksichtigt; keine Fremdinstitute!
- Sämtliche Blutentnahmen wurden als Notfall-Labor behandelt; 20% Aufschlag je Parameter
- Vollständige Durchführung der Therapie; keine Abbrecherinnen!
- Folgende Parameter wurden untersucht:
    - Schilddrüsendiagnostik: freies T_3 und T_4; Thyreoglobulin
    - Tumormarker zur Verlaufskontrolle: CEA, CA 19-9, Ca 125, Ca 15-3

- Serumchemie: Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff-N, AP, Bilirubin gesamt, Gamma-GT, GPT, GOT, Pseudocholinesterase, alpha-Amylase, Lipase, LDH, Harnsäure, Eiweiß gesamt
- Hämatologie: kleines oder großes Blutbild
- Gerinnung: Quick, aPtt, Fibrinogen

Alle hier aufgeführten Parameter wurden nicht bei jeder Blutentnahme berücksichtigt. Es wurden nur die Laborwerte erhoben, die vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wurden. Zur Bestimmung der Laborkosten standen zehn Patientinnen zur Verfügung. Dabei befanden sich zwei Frauen in Behandlung bei einem niedergelassenen Onkologen. Infolgedessen wurden sie von der Auswertung ausgeschlossen, weil es um die Berechnung aus der Sicht des Krankenhauses MRI und dessen Labor ging. Es waren je vier Patientinnen in Arm 1 bzw. in Arm 2. Bei diesen Acht bestimmte man in dem vordefinierten Zeitraum sämtliche durchgeführten Laboruntersuchungen und errechnete den daraus resultierenden individuellen Endbetrag. Schließlich kam es zur Kostenerhebung für den jeweiligen Studienarm und man errechnete aus der Summe den Mittelwert. Dieser lag in Arm 1 bei 265,28 € und in Arm 2 bei 467,55 € (Tab. 38). Diese Kosten wurden schließlich auf einen Therapiezyklus heruntergerechnet und auf alle 106 Patientinnen angewandt, um einen Vergleich mit den Zahlen der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf zu ermöglichen.

Laborkosten MRI	Arm 1	Arm 2
MW	245,63€	452,24€
KI	233,68€ - 257,59€	437,05€ – 467,43€
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 38: MW pro Person

Es ist wichtig zu erwähnen, dass auch die Laborkosten des MRI so genannte Funktionsleistungen enthielten. Aufgrund der Toxizität des Epirubicin, welches als UAW cardiotoxisch wirkt, wurde bei jeder Patientin ein Herzecho vor der Behandlung durchgeführt, um denkbare Vorschädigungen des Herzens auszuschließen. Diese Unkosten in Höhe von 11,41 € wurden von der medizinischen Klinik des MRI [Quelle Verwaltung MRI; 2003] erhoben und der gynäkologischen Abteilung des MRI in Rechnung gestellt. Alle anderen Funktionsleistungen wie bsp. Oberbauchsonographie, Rö-Thorax oder Skelett-Szintigraphie hatten nicht unmittelbar mit der Chemotherapie zu tun. Sie stellten Untersuchungen dar, um Aussagen in Bezug auf Staging und Operabilität des diagnostizierten Mammakarzinoms zu treffen.

Nachdem der Welch-Test für die Laborkosten errechnet wurde, stellte sich zwischen den beiden Studienarmen ein signifikanter Unterschied ein. Die Kosten der Patientinnen der neuen Therapieformen verweilten weit unter denen der Standardtherapie. Wenn man die finanziellen Belastungen in Betracht zog, die sich aus den Zahlen der Universitätsklinik HH-Eppendorf ergaben, stellte man ebenfalls einen signifikanten Unterschied zu der Bemessung mit den Gebühren des MRI fest. Mit einem ermittelten P-Wert für den ersten Arm von $<10^{-6}$ und für den zweiten Arm von $<10^{-6}$ erkannte man das die Erhebung der Laborkosten erheblich differierten.

Personalkosten:

Die Personalkosten des MRI beinhalteten anteilig die Vergütung des behandelnden Arztes sowie der Pflegekräfte. Darin eingeschlossen war nicht nur die finanzielle Belastung für die Applikation der Zytostatika, sondern auch die Abgabe der Begleitmedikamente. Darüber hinaus addierten sich anteilig Gelder für Teilzeitkräfte, die für die Organisation, die Dokumentation und die Abrechnung im Rahmen der EC-DOC-Studie verantwortlich waren.

Die Gehälter der Beteiligten stellten Personaldurchschnittskosten ab dem Jahr 2004 dar [Bayerisches Staatsministerium der Finanzen (2004): Schreiben des Bayerischen Staatsministeriums der Finanzen zu Personaldurchschnittskosten im öffentlichen Dienst vom 17.8.2004]. Des Weiteren wurden interne Daten der Frauenklinik und der Krankenhausapotheke des MRI (Stand Januar 2005) verwendet und um die Daten des bayerischen Finanzministeriums ergänzt.

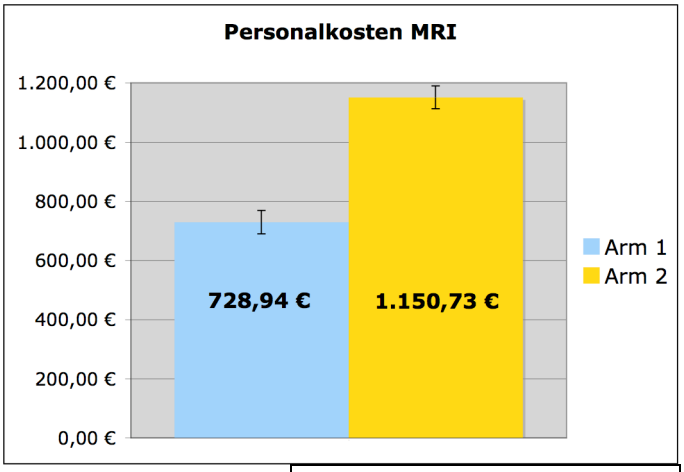


Abbildung 39: inkl. KI

Durch all diese Angaben wurde ein Preis ermittelt, der pro Applikation die Personalkosten für beide Chemotherapien darstellte. Er betrug 99,14 €. Somit konnte man die Kosten für die beiden Studienarme berechnen.

In der neuen Therapieform belief sich der Endbetrag für alle acht durchgeführten Zyklen auf 793,12 €. Im Falle der Standardtherapie kam es zur zweimaligen Verabreichung der Zytostatika innerhalb eines Zykluses. Dadurch ergab sich bei vollständiger Durchführung aller sechs Umläufe eine Summe von 1189,68 €. Allerdings befanden sich die durchschnittlich erhobenen Personalkosten beider Studienarme infolge der Berücksichtigung der Abbrecherinnen unter den ermittelten Fixkosten. Für den Arm 1 ließ sich ein mittlerer Betrag pro Patientin von 728,94 € und für den Arm 2 von 1150,73 € errechnen (Tab. 39). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Personalkosten MRI	Arm 1	Arm 2
MW	728,94€	1150,73€
SD	147,86€	143,58€
KI	689,13€ - 768,74€	1112,08€ - 1189,39€
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 39

Personalkosten HH-Eppendorf	Arm 1	Arm 2
	2.202,90€	3038,60€

Tabelle 40: MW pro Person

Wenn man die Personalkosten des MRI (Tab. 40) mit denen des Uniklinikums HH-Eppendorf gegenüberstellte, ließen sich für das Uniklinikum HH-Eppendorf (Tab. 39) eindeutig höhere finanzielle Belastungen ausmachen. Es stellte sich im ersten Arm eine 3,02-fache und im zweiten eine 2,64-fache Preissteigerung ein. Mittels des P-Wertes für den jeweiligen Studienarm konnte zwischen den erhobenen Personalkosten der beiden Kliniken ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (in beiden Fällen P-Wert: $<10^{-6}$).

Sachkosten:

Die Sachkosten des MRI stellten Entgelte für verwendetes Einmalmaterial zur Applikation der Zytostatika dar. Wie auch bei den Personalkosten wurde jede Gabe mit einem Einheitspreis vergütet, der sich aus Einzelpreisen der verwendeten Waren zusammensetzte.

Diese sind im Folgenden aufgelistet:

• 1-mal Infusionssystem	• 2-mal Spritzen steril 2ml

• 1-mal Infusomatleitung	• 1-mal Spritzen steril 5ml
• 1-mal Butterfly grün	• 1-mal Ohrthermometerhülse
• 1-mal Verschlusskonus blau	• 1-mal Krankenunterlagen klein
• 1-mal Dreiwegehahn blau	• 1-mal Kanülenfixierverband
• 1-mal Pflasterverband steril	• 1-mal Kanülenfixierpflaster
• 1-mal Multiadapter	• 0,1-mal Pflasterrolle Leukosilk
• 1-mal Monovette Gerinnung	• 1-mal Kompresse steril
• 1-mal Monovette Serum	• 0,02-mal Mefix Fixiervlies
• 1-mal Monovette EDTA	• 5-mal Handschuhe Latex
• 1-mal Venenverweilkanüle Gr.18	• 5-mal Zytostatikahandschuhe
• 1-mal Venenverweilkanüle Gr. 20	• 5-mal Kompressen unsteril
• 1-mal Mandrin Gr.18	• 0,01-mal Tupfer Zellstoff unsteril
• 1-mal Mandrin Gr.20	• 1-mal OPSTE IV 3000 geschlitzt

Die Preise der aufgelisteten Materialien wurden anhand interner Daten der Frauenklinik und des Zentrallagers des MRI (Stand November 2005) ermittelt. Aus dieser Auflistung ließ sich ein Endbetrag für das gesamte Einmalmaterial bestimmen. Daraufhin konnte ein einheitlicher Preis für eine Gabe der verabreichten Zytostatika von 7,91€ errechnet werden.

Für die acht Umläufe der neuen Therapieform ergab sich eine Gesamtsumme von 63,28€. Im Falle der Standardtherapie, bei der innerhalb eines Zyklus zweimal die gleiche Dosis an Chemotherapeutika verabreicht wurde, konnten Fixkosten für die sechs Zyklen von 94,92€ berechnet werden. Die Mittelwerte befanden sich wie bsp. bei den Personalkosten unter den eben angegebenen Endbeträgen. In Arm 1 befanden sich diese bei 58,59€ und in Arm 2 bei 91,81€, da die Frauen, die die Therapie nicht beendeten, geringere Gesamtkosten bzgl. des Materials aufwiesen (Tab. 41). Es zeigte sich durch den P-Wert $<10^{-6}$ ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsformen. Im Vergleich zu der Berechnung mit den Preisen der Uniklinik Hamburg-Eppendorf (Tab. 42) bestätigte sich auch ein signifikanter Unterschied zwischen dem jeweiligen Studienarm. Der Betrag der Sachkosten des MRI war niedriger als der des Uniklinikums HH-Eppendorf anzusetzen (in beiden Fällen P-Wert: $<10^{-6}$).

Sachkosten MRI	Arm 1	Arm 2
MW	58,89€	91,81€
SD	10,59€	11,46€
KI	55,74€ - 61,44€	88,73€ - 94,90€
P-Wert	$<10^{-6}$	

Tabelle 41: pro Person

Tabelle 42

Sachkosten HH-Eppendorf	Arm 1	Arm 2
	85,43€	133,81€

Diskussion:

Alle drei soeben abgehandelten Kostenpunkte waren anhand der Berechnung mit den Preisen des MRI deutlich günstiger als die der Universitätsklinik HH-Eppendorf. Die Laborkosten setzten sich aus den Laborleistungen und den Funktionsleistungen zusammen. Im Falle der Ersteren wurden einige Blutwerte in der Klinik HH-Eppendorf nicht erhoben. Dazu zählten Parameter der Gerinnung (Quickwert, aPtt, Fibrinogen), der Tumormarker (CEA, CA 19-9), der Leber- und Gallenwerte (gamma-GT, Pseudocholinesterase, AP, Eiweiß gesamt), der Pankreaswerte (alpha-Amylase, Lipase) und Glukose- sowie LDH-Werte. Indes fanden zwei Blutwerte (Chlor und direktes Bilirubin) bei der Laborbestimmung ausschließlich

in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf Berücksichtigung. Wichtig zu erwähnen ist, daß im MRI je nach Bedarf ein kleines oder großes Blutbild angefordert wurde, wohingegen im anderen Krankenhaus immer ein großes Blutbild bestimmt wurde. Ob dies trotz der Schwere der Erkrankung unbedingt jedes Mal notwendig war, ist hier nicht zufrieden stellend zu klären.

Die Funktionsleistungen waren in der Universitätsklinik HH-Eppendorf wesentlich umfangreicher und schlossen apparative Untersuchungen ein, die nicht unmittelbar mit der Chemotherapie in Verbindung standen. Es handelte sich um diagnostische Verfahren im Rahmen des Staging, der Suche nach Metastasen und der Operabilität des Mammakarzinoms. Aus diesem Grund war die Mehrbelastung für das Universitätsklinikum HH-Eppendorf höher anzusiedeln als im MRI. Die Preise des MRI lagen insgesamt für die Labor- und Funktionsleistungen in Arm 1 um 91,97% und in Arm 2 um 88,40% unter denen der Klinik HH-Eppendorf. Eine Vergleichbarkeit war daher schwer möglich, weil in dieser Arbeit ausschließlich auf Kosten der Chemotherapie eingegangen wurde und Kosten der Diagnostik und der Operation des Tumors nicht zur Disposition standen.

Die Personalkosten des MRI waren in Arm 1 um 64,46% und in Arm 2 um 62,13% günstiger als die der Klinik HH-Eppendorf. Die Stundensätze des ärztlichen, pflegerischen und medizinisch-technischen Dienstes des Klinikums HH-Eppendorf waren gegeben [Gieseking et al., 2000]. Dennoch war trotz der Angabe des zeitlichen Aufwandes für die verschiedenen Leistungen des Personals (bsp. Aufklärung der Patientin, Dokumentation der gewonnenen Daten, etc.) ein Vergleich mit den Kosten der Belegschaft des MRI nicht durchführbar, weil keine genaue Auflistung der Anteile der verschiedenen Dienste an der Behandlung des Mammakarzinoms zu eruieren war.

Bei den Sachkosten des MRI wurden günstigere Preise erzielt. Obwohl die Zusammensetzung des verwendeten Materials der beiden Krankenhäuser sich nicht zwingend unterschieden, lag in Arm 1 der durchschnittliche Preis der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf um 31,42% und in Arm 2 um 31,39% über dem des MRI. In wie weit der höhere Betrag der Klinik HH-Eppendorf mit eventuell günstigeren Einkaufspreisen des MRI für das Einmalmaterial zu tun hatte, konnte nicht zur Zufriedenheit geklärt werden. Das heißt, entweder sind die Preise in den fünf Jahren trotz der Inflation gesunken oder das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf musste sein Material bei einem anderen Anbieter zu höheren Beträgen einkaufen als das MRI.

5.3. Vergleich der Kosten „Begleitmedikation“ MRI ← → Rote Liste

Die Begleitmedikation wies zum Teil einen erheblichen Anteil an den Gesamtkosten der Chemotherapie auf. Wie schon im Falle der finanziellen Belastungen der Chemotherapeutika wird auch in diesem Kapitel eine Gegenüberstellung der Vergütungen durch die öffentliche Apotheke mit der Krankenhausapotheke des MRI erfolgen.

Genauso wie bei den Chemotherapeutika wurden Preise aus der Roten Liste 2003 verwendet. Die Applikationskosten wurden in gleicher Weise erhoben, wie dies in Kapitel 3.2.3.2. beschrieben ist. Damit war ein Vergleich mit den Ergebnissen aus der Berechnung der Angaben mit Preisen der Roten Liste möglich und aussagekräftig.

In der Excel-Datei "Costingbegmed Statistik" (Quelle: Dr. rer.nat. Angela Ihbe-Heffinger, Apotheke MRI) waren Preise der Apotheke des MRI für den Wirkstoff Mesna und dessen Handelsnamen Uromitexan angegeben. Da lediglich Uromitexan in der Roten Liste

aufgeführt war, ermittelte ich für dieses Präparat den Milligrammpreis getrennt nach Ampullen und Tabletten, um damit aus dem Mittelwert den Arzneimittelpreis für die unterschiedlichen Dosierungen des Mesna zu errechnen.

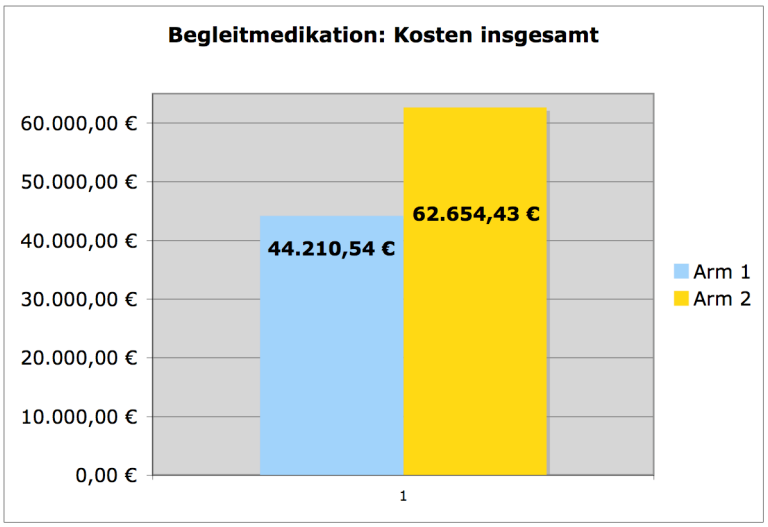


Abbildung 40

Lediglich in Ausnahmefällen war in der Roten Liste [Rote Liste, 2003] im Gegensatz zur Klinikapotheke ein identischer oder sogar günstigerer Betrag für die Medikamente festzustellen. Die Anzahl der preiswerteren Präparate betrug fünf. Sie lagen zu einem Prozentsatz von 8,33% (Atosil Lsg. 10 gtts) bis zu 574,29% (Tagamet 400mg Amp) unter den Preisen der Klinikapotheke des MRI. Bei den im Betrag unveränderten Arzneien waren deren sechs aufzulisten. Dort wurde der Klinikapotheke kein Nachlass gewährt. Es handelte sich bis auf ein Medikament (Leucovorin; Preis acht Euro) ausschließlich um Arzneien die günstiger als einen Euro waren. Ansonsten befanden sich bei den insgesamt 42 Medikamenten – unterschiedliche Dosierungen wurden nicht berücksichtigt - die restlichen über dem Preis der Apotheke des MRI.

Dabei konnte eine Preissteigerungsrate von minimal 1,66% für die Anemet (12,5 mg) Ampulle und von maximal 100% für bsp. eine Antra (20 mg) Tablette ermittelt werden. Im Falle der zu letzt genannten Tablette kommt es in der EC-DOC-Studie bekanntlich zu einer kostenlosen Abgabe dieses PPI, woraus sich die 100%ige Steigerung erklärt.

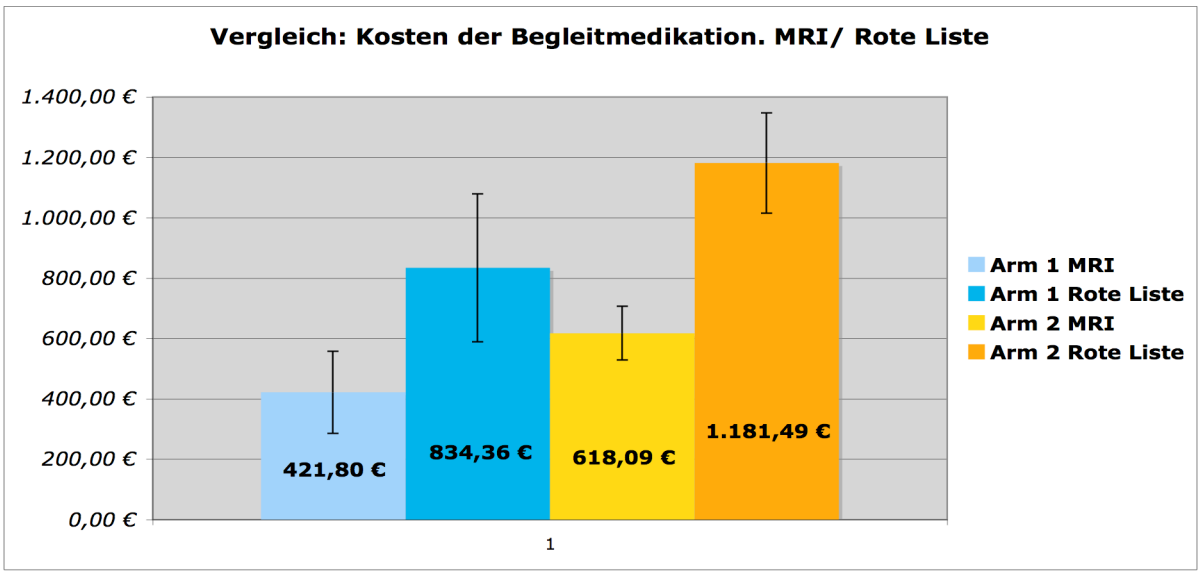
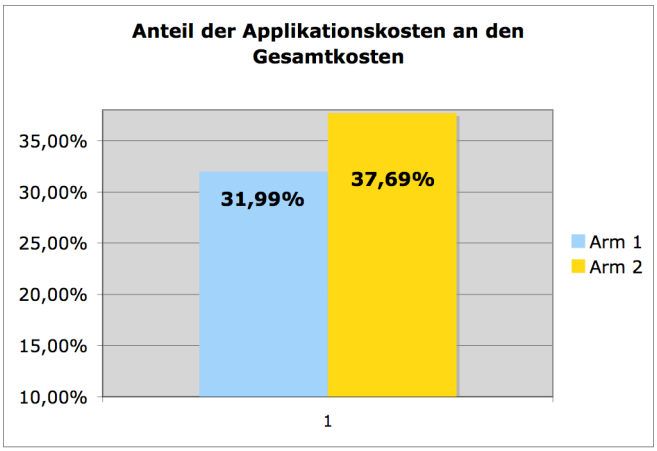


Abbildung 41: MW inkl. KI

Zwischen den beiden Studienarmen erkannte man auch nach Berechnung mit den Preisen der Roten Liste, daß sich ein signifikanter Unterschied bzgl. der durchschnittlichen Kosten der Begleitmedikation einstellte (P-Wert: 0,02). Stellte man die zwei Werte des gleichen Studienarms gegenüber, die sich mit den Preisen der Krankenhausapotheke des MRI und

der Roten Liste errechnen ließen, erkannte man einen signifikanten Unterschied im ersten Arm (P-Wert: 0,005). In Arm 2 stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Berechnungsarten ein (P-Wert: $<10^{-6}$).

Im Vergleich zur Berechnung der Medikamente mittels der Tarife der Klinikapotheke des MRI verkleinerte sich der Anteil der Applikationskosten aufgrund der wesentlich höheren Marktwerte, denen eine öffentliche Apotheke unterlag. Der durchschnittliche Anteil der neuen Therapieform betrug 16,18% und in der Standardtherapie 19,33% (Abb. 42). Wie schon erwähnt, setzten sich die Kosten der Begleitmedikation aus den reinen Arzneimittelpreisen und den entsprechenden Vergütungen für die Applikation zusammen. Da die Erhebung der Applikationskosten in der gleichen Weise stattfand wie dies im Falle der Kostenbemessung in Kapitel 4.2.2. erfolgte, konnte der Focus auf die reinen Medikamentenkosten geworfen werden. Mit einem P-Wert von 0,08 ließ sich keine Signifikanz zwischen den zwei Studienarmen nachweisen. Es resultierte das gleiche Ergebnis für die Arzneimittel wie im Falle der Berechnung mit den Preisen der Apotheke des MRI, obwohl der P-Wert, der sich mittels der MRI-Preise errechnen ließ, mit 0,2 deutlich höher lag.



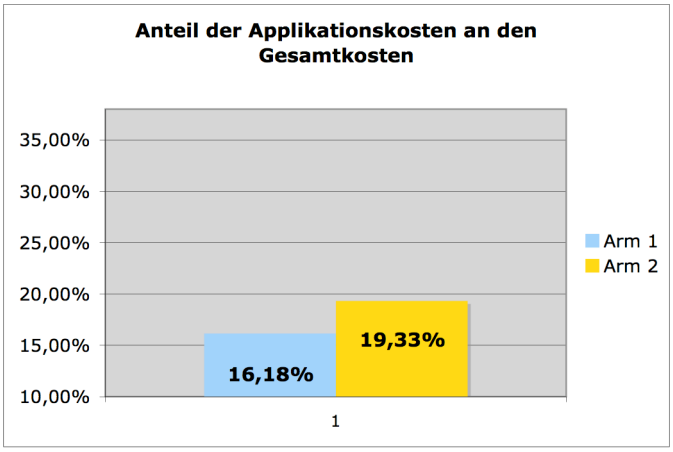
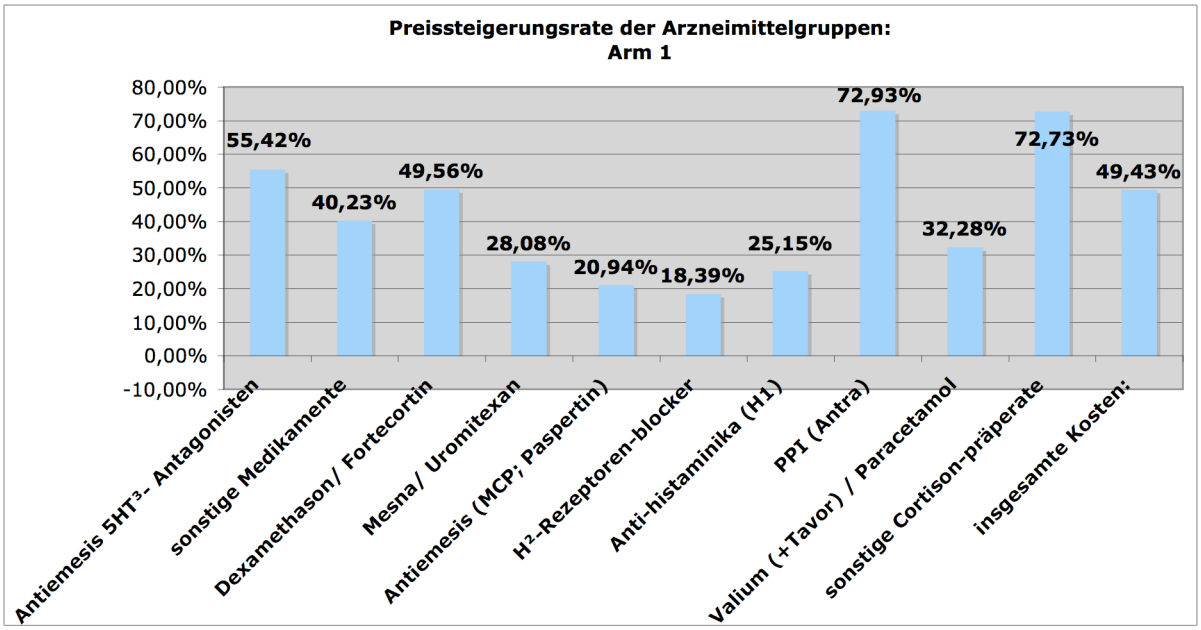


Abbildung 42: links MRI; rechts Rote Liste

Abbildung 43



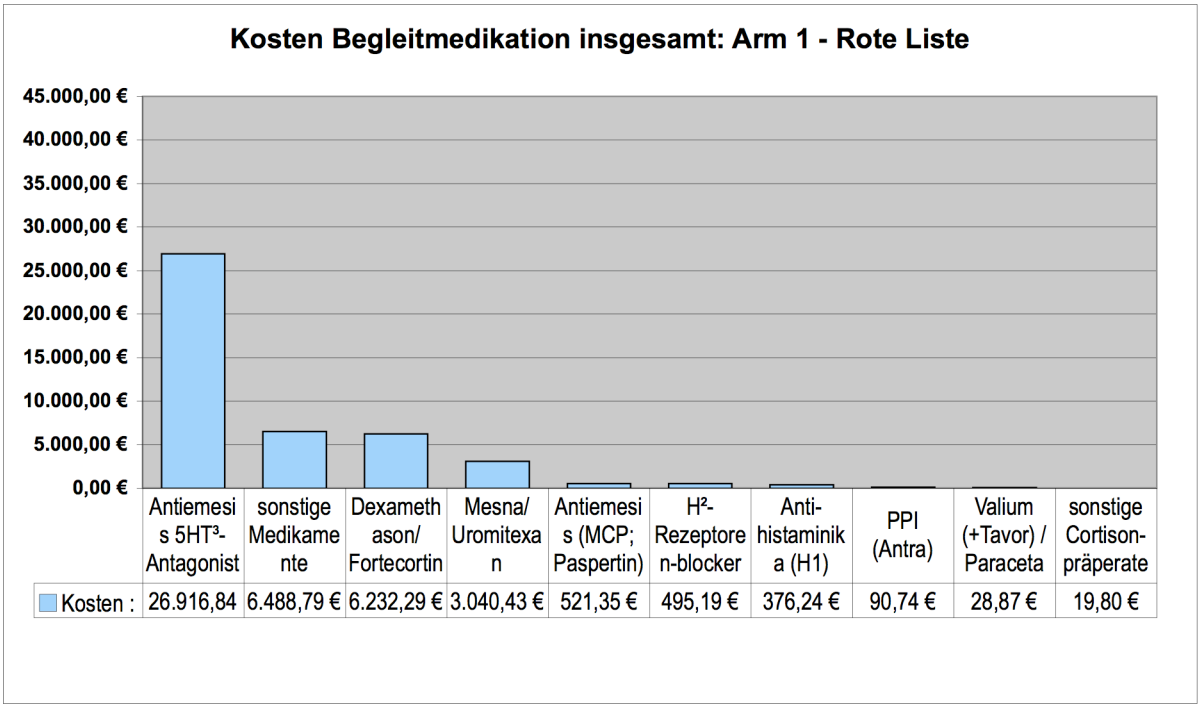


Abbildung 44

Die eben schon erwähnte Preissteigerungsrate, die sich für die Gesamtkosten ergab, setzte sich im Falle der einzelnen Arzneimittelgruppen sehr unterschiedlich zusammen. In Arm 1 konnte eine Steigerungsrate der Medikamente in einer Spanne von 1,26% (sonstige Cortisonpräparate) bis hin zu 72,93% (PPI) festgestellt werden (Abb. 43). Im Falle der PPI kam es aufgrund der gleich gebliebenen Applikationskosten nicht zu einer 100%igen Preissteigerung. Die durchschnittliche Steigerung der Kosten der Begleitmedikation in Arm 1 betrug 49,43%.

Ein ähnliches Bild ergab sich auch im Falle der Standardtherapie. Die Spanne der Preissteigerungsrate konnte mit minimal 17,55% für die H1-Antihistaminika und maximal 54,66% für die Serotoninantagonisten bestimmt werden. Aus diesen Werten wurde eine durchschnittliche Steigerung der Kosten der Begleitmedikation von 48,70% ermittelt. Auch in Arm 2 führten die Applikationskosten zu einer Dämpfung der Preissteigerungsrate (Abb. 45).

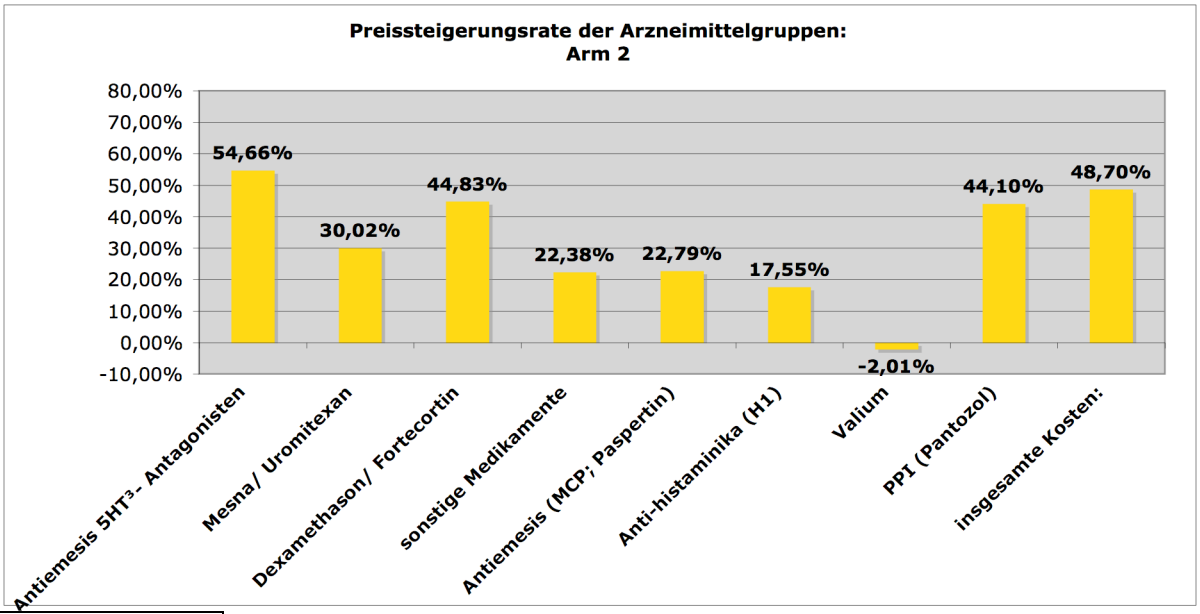


Abbildung 45

Auf eine Besonderheit war im Falle der verabreichten Valiumpräparate in Arm 2 hinzuweisen. Diese fielen durch einen günstigeren Preis in Bezug auf die Valiumampulle (5mg) und einen gleich gebliebenen bei der 5mg Diazepamampulle (gleicher Wirkstoff) auf. Durch die größere Menge dieser 5mg Valiumampulle, die im Preis mit 16,33% unter dem der

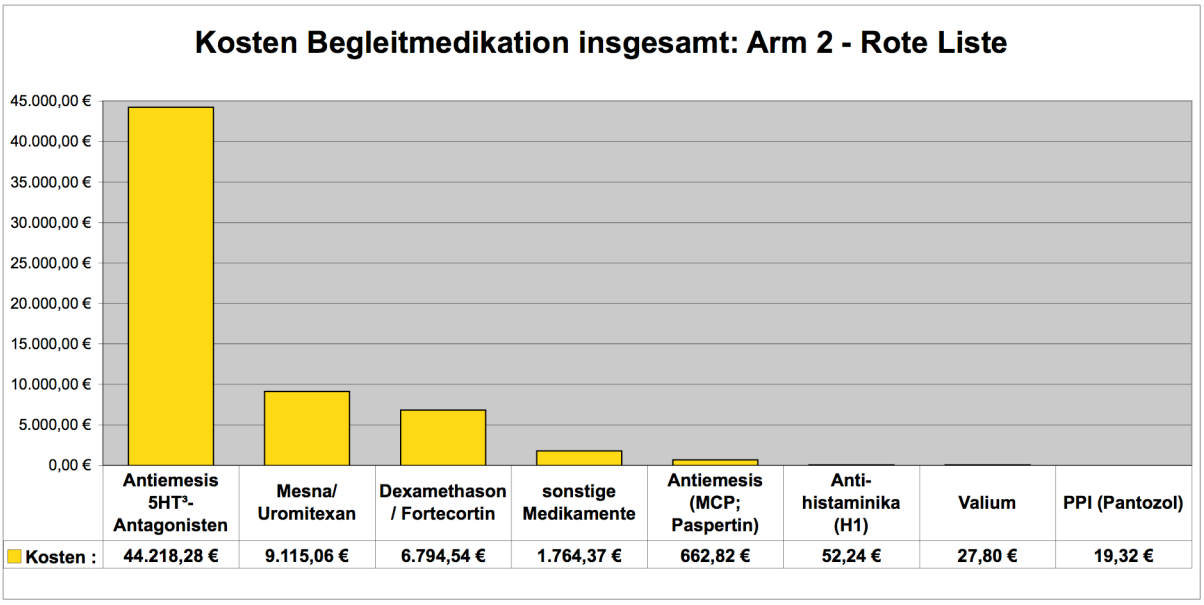


Abbildung 46

Apothekenpreisliste des MRI lag, konnten die weit teueren Diazepam Präparate (Dosis: 10mg Amp & Tbl; 66,67% Steigerung gegenüber der Preise der Apotheke des MRI) nicht wesentlich zur Kostensteigerung beitragen. Dadurch war – im Gegensatz zu der Berechnung mit den Preisen der Apotheke des MRI – dieser Posten als einziger um 2,01% günstiger (Abb. 45).

Tabelle 43: Kosten 5-HT3-Antagonisten pro Patient		
	Arm 1	Arm 2
MW	527,78€	901,65€
KI	396,43€ - 659,13€	741,57€ - 1061,73€

Es wird hier nur kurz auf die verschiedenen Arzneimittelgruppen eingegangen. Die 5-HT^{3-} Antagonisten machten auch bei der Berechnung mittels der Roten Liste den größten Anteil an verabreichten Medikamenten aus (Abb. 44&46). Der signifikante Unterschied zwischen den zwei Studienarmen blieb mit einem P-Wert von 0,0006 bestehen (Tab. 43). Auch in der Betrachtung der beiden unterschiedlichen Berechnungsarten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Arm 1 mit einem P-Wert von 0,0002. Das gleiche Ergebnis stellte sich auch für den Arm 2 mit einem P-Wert von $<10^{-6}$ ein.

Des Weiteren kam es in der neuen Therapieform zur Anwendung der Cortisonpräparate Fortecortin und Dexamethason. Die Gesamtsumme befand sich erheblich unter denen der Serotoninantagonisten (Abb. 44&46). Im Gegensatz zu der Berechnung mit den Preisen der Krankenhausapotheke des MRI stellte sich mit den Preisen der Roten Liste zwischen Arm 1 und Arm 2 kein statistisch signifikanter Unterschied (P-Wert: 0,059; Tab. 44) ein. Zu dieser Begebenheit kam es nicht nur durch die

Tabelle 44: Kosten Dexamethason/Fortecortin pro Patient		
	Arm 1	Arm 2
MW	132,60€	169,86€
KI	114,69€ - 150,51€	135,27€ - 204,46€

Tatsache, daß die Vergütung der beiden Präparate höher war, sondern das Fortecortin war bei einem durchschnittlich ermittelten Milligrammpreis bzgl. der Tabletten um 25,32% (0,10 €) und bzgl. der Ampullen um 34,18% (0,16 €) teurer als die entsprechenden Dexamethasonpräparate – trotz gleichen Wirkstoffes. In der Preisangabe der Apotheke des MRI waren beide Arzneien nahezu gleich teuer (Ausnahme Fortecortin 1,5mg; Milligrammpreis 0,32). Da der Anteil des Fortecortin in Arm 1 bei 74,48% und in Arm 2 bei 87,64% lag, war die Preissteigerung und letztendlich damit das Ergebnis erklärbar. Des Weiteren verabreichte man im ersten zu 59,63% und im zweiten Studienarm zu 75,10% Fortecortinampullen, die einer deutlicheren Preisanhebung unterlagen als dies bei den Tabletten der Fall war. Man ermittelte eine Preissteigerungsrate für die Ampullen von 88,10% im Gegensatz zu 70,07% für die Tabletten. Somit waren die Ampullen von der Apotheke des MRI günstiger als die Tabletten. Dieser Zustand kehrte sich bei den Fortecortinpräparaten, die durch eine öffentliche Apotheke feilgeboten werden, um. Bei den seltener verabreichten Dexamethasonarzneien ließ sich eine gleich hohe Preissteigerungsrate nachweisen (Ampullen: 82,52%; Tabletten: 73,28%)

Das Präparat Mesna (Handelsname: Uromitexan), das zur Vermeidung der hämorrhagischen Zystitis zur Abgabe kam, wies besonders in der Standardtherapie einen hohen Anteil an den Gesamtkosten der Begleitmedikation auf (Abb. 44&46). Deshalb überraschte es nicht einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen nach der Berechnung mit den Preisen der Roten Liste auszumachen (Tab. 45). Mit einem P-Wert von $<10^{-6}$ wurde dies bestätigt. Wenn man die beiden Berechnungsarten miteinander verglich, stellte sich in Arm 1 (P-Wert: $<10^{-6}$) und in Arm 2 (P-Wert: $<10^{-6}$) je ein signifikanter Unterschied zu der Berechnung mit den Preisen der MRI-Apotheke ein.

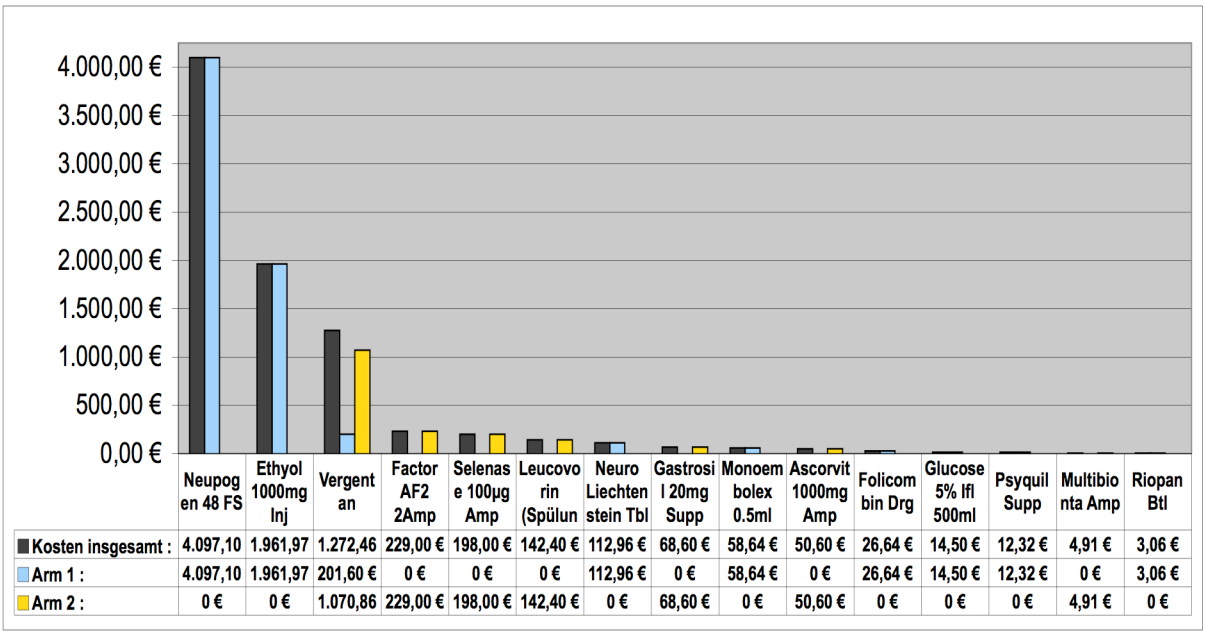
Tabelle 45: Kosten Mesna/Uromitexan pro Patient

	Arm 1	Arm 2
MW	63,34€	198,15€
KI	56,88€ - 69,80€	179,55€ - 216,75€

Ein weiterer Wirkstoff, der an die Patientinnen abgegeben wurde, hieß Metoclopramid (Handelsname: Paspertin, MCP). Er gehört zur Gruppe der Dopaminantagonisten und diente als weiteres Mittel zur Antiemesisprophylaxe bzw. -reduzierung. Die Preissteigerung der verschiedenen Arzneien, die durch die Rote Liste erfolgte, war unterschiedlich stark ausgeprägt. Alle Dosierungen waren in einer Spanne von 71,43% bis 85,71% teurer. Lediglich das in der 20 ml Ampulle angebotene Arzneimittel Paspertin hatte als einziges Präparat einen um 65,77% günstigeren Preis. Allerdings wurde diese Arznei in einer so geringen Menge verschrieben, daß es lediglich die Preissteigerungsrate des vollständig verabreichten Metoclopramid dämpfte. Trotzdem beobachtete man bei den zwei Berechnungsarten von Arm 1 (Apotheke MRI, Rote Liste) mit einem P-Wert von 0,48 und von Arm 2 mit einem P-Wert von 0,52 keinen signifikanten Unterschied. Die Gesamtkosten der beiden Studienarme (Abb. 44&46), die mit den Preisen der Roten Liste berechnet wurden, differierten nicht wesentlich und damit stellte sich mit einem P-Wert von 0,46 auch kein signifikanter Unterschied ein.

Im Falle der sonstigen Medikamente zeigte sich trotz der wesentlich höheren Gesamtkosten in der neuen Therapieform kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studienarmen (P-Wert: 0,27) (Abb. 44, 46&47). Die Preissteigerungsraten waren sehr unterschiedlich ausgeprägt. Insgesamt lagen sie in Arm 1 bei durchschnittlich 40,23% und in Arm 2 bei 22,38%. Dennoch wurde zwischen den zwei Berechnungsarten kein signifikanter Unterschied für den Arm 1 (P-Wert: 0,60) und für den Arm 2 (P-Wert: 0,55) beobachtet. Da

die Medikamente zum Teil an nur eine Patientin abgegeben wurde, war ein Vergleich bzgl. der einzelnen Präparate der beiden Studienarme nicht sinnvoll.



	Neupogen 48 FS	Ethyol 1000mg Inj	Vergentan	Factor AF2 2Amp	Selenase 100µg Amp	Leucovorin (Spülun	Neuro Liechtenstein Tbl	Gastrosil 20mg Supp	Monoembolex 0.5ml	Ascorvit 1000mg Amp	Folicombin Drg	Glucose 5% Ifl 500ml	Psyquil Supp	Multibionta Amp	Riopan Btl
Kosten insgesamt :	4.097,10	1.961,97	1.272,46	229,00 €	198,00 €	142,40 €	112,96 €	68,60 €	58,64 €	50,60 €	26,64 €	14,50 €	12,32 €	4,91 €	3,06 €
Arm 1 :	4.097,10	1.961,97	201,60 €	0 €	0 €	0 €	112,96 €	0 €	58,64 €	0 €	26,64 €	14,50 €	12,32 €	0 €	3,06 €
Arm 2 :	0 €	0 €	1.070,86	229,00 €	198,00 €	142,40 €	0 €	68,60 €	0 €	50,60 €	0 €	0 €	0 €	4,91 €	0 €

Abbildung 47: Aufteilung der Gesamtkosten der sonstigen Medikamente (insgesamt, Arm 1, Arm 2)

Diskussion:

Es wurde eindeutig ein Vorteil in der Preisgestaltung bei der Klinikapotheke gegenüber der öffentlichen Apotheke festgestellt. Dabei stellten die Kosten für die Begleitmedikation bei der Berechnung mit den Preisen der Roten Liste [Rote Liste, 2003] eine Mischkalkulation aus den Applikationskosten und den reinen Arzneimittelpreisen dar. Ferner ist zu erwähnen, daß es zu unterschiedlich hohen Preisaufschlägen – nicht zu vergessen die Präparate, die zum gleichen oder niedrigeren Preis zur Verfügung standen - innerhalb der Arzneimittelgruppen kam und sich die Preissteigerungsrate aus vielen verschiedenen Bausteinen zusammensetzte.

Daß sich die Gesamtsumme der Begleitmedikation im Gegensatz zum Gesamtbetrag, der sich mittels der Preise der Klinikapotheke MRI errechnete, erheblich vergrößerte, ist aufgrund der fast durchgängig teureren Arzneimittel nicht verwunderlich. In Arm 1 wurde ein Gesamtbetrag für die Begleitmedikation von 44.210,54 € und in Arm 2 von 62.654,43 € ermittelt (Abb. 40). Damit lag eine Preissteigerungsrate in der neuen Therapieform von 49,43% und in der Standardtherapie von 48,70% vor.

5.4. Toxizität der neuen Therapie Arm 1 inkl. Schweregradverteilung

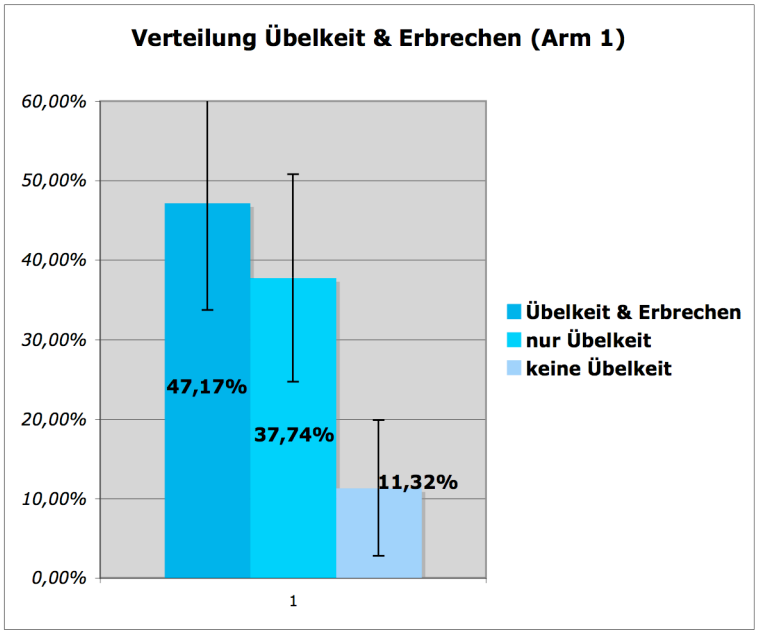
Was ist unter dem Begriff „Toxizität“ zu verstehen? Jedes der in der Studie angewandten Zytostatika stellt ein so genanntes Zellgift dar, welches zur Störung der Zellteilung bei vor allem sich schnell teilendem Gewebe führt. Damit kommt es zu einem Wachstumsstillstand des tumorösen Gewebes, was letztendlich in der Apoptose der Zelle mündet. Allerdings sind auch die gesunden Zellverbände von diesem Eingriff in die Mitose betroffen. Dadurch

entstehen typische Nebenwirkungen der Zytostatika, die im Rahmen der EC-DOC-Studie genau protokolliert wurden. Zu den Geweben, die stark auf diesen Mechanismus reagieren, gehören unter anderem das Knochenmark und dessen blutbildende Funktion, sowie der Gastrointestinaltrakt. Andere Beeinträchtigungen hängen von dem jeweiligen Chemotherapeutikum ab und sind im Anhang unter Nebenwirkungen aufgelistet. Wichtig zu erwähnen ist, daß durch die Reaktion des Körpers auf die Zytostatikagabe entweder eine Dosisreduktion der Chemotherapeutika nach einem vorgegebenen Schema oder sogar ein Therapieabbruch erforderlich war.

Es wurden die unterschiedlichsten Parameter erhoben, die im Folgenden beschrieben sind. Alle Parameter wurden anhand Ihrer Ausprägung in verschiedene Schweregrade eingeteilt, deren Anzahl in Klammer angegeben ist. Die Definition der Schweregrade erfolgte durch die EC-DOC-Studiengruppe (siehe Anhang: NCI-Toxizitätskriterien):

- Allergie (4 Schweregrade)
- Alopezie (2 Schweregrade)
- Arthralgien/Myalgien (3 Schweregrade)
- Bilirubin (2 Schweregrade)
- Diarrhoe (3 Schweregrade)
- Dysurie (2 Schweregrade)
- Erbrechen (4 Schweregrade)
- Fieber; nicht infektionsbedingt (2 Schweregrade)
- Hämorrhagische Cystitis (2 Schweregrade)
- Haut (4 Schweregrade; Ekzem, etc.)
- Hämoglobin (2 Schweregrade)
- Herzfunktion (3 Schweregrade)
- Infektion (3 Schweregrade)
- Leukopenie (4 Schweregrade)
- Mukositis (3 Schweregrade)
- Neurologische Symptome (3 Schweregrade)
- Ödeme (3 Schweregrade)
- Schmerzen (4 Schweregrade)
- Thrombopenie (3 Schweregrade)
- Transaminasen/GOT & GPT (3 Schweregrade)
- Übelkeit (3 Schweregrade)

Abbildung 48: inkl. KI



Die Dokumentation der Toxizität führten die behandelnden Ärzte und Krankenschwestern durch. Dabei wurden die Beschwerden, die sich durch die Zytostatikagabe einstellten, pro Zyklus festgehalten. Des Weiteren wurde der jeweilige Schweregrad bestimmt.

In der neuen Therapieform (EC-DOC) erkannte man zahlreiche Beschwerden, die im Zusammenhang mit der Einnahme der Chemo-

therapeutika standen (Abb. 49). Die häufigste Nebenwirkung war mit 333 Nennungen die Alopezie, die zu einem Prozentsatz von 67,66% nur leicht ausgeprägt war. Die restlichen Patientinnen, die unter dieser Symptomatik zu leiden hatten, wiesen den höheren Schweregrad mit ausgeprägtem Haarverlust auf. Lediglich 5,66% (3 Patienten) der zu behandelnden Frauen hatten keinen Haarverlust.

Die Übelkeit wurde am zweithäufigsten von den Patientinnen genannt. Es kam in 206 Fällen zu diesem Leiden. Lediglich 11,32% der Patientinnen (Arm 1) zeigten keine Übelkeit während der gesamten Dauer der Chemotherapie. Im Falle der restlichen Frauen klagten 68,93% über leichte, 29,13% über mittlere und 1,94% über schwere Übelkeit. Oft vergesellschaftete sich die Übelkeit mit Erbrechen, weshalb nur 37,74% der Patienten ausschließlich unter der Übelkeit litten (Abb. 48).

Wie schon in diesem Kapitel erwähnt, stand das hämatopoetische System im besonderen Fokus. Als häufigste Nebenwirkung der Chemotherapeutika in diesem Bereich war die Leukopenie zu nennen, die 202-mal diagnostiziert wurde. In 24,75% der Fälle beobachtete man einen leichten Schweregrad bei den zu behandelnden Frauen. Die beiden Schweregrade zwei und drei traten zu jeweils 35,64% und 32,67% auf. Lediglich 6,93% der Patientinnen wiesen den höchsten Schweregrad auf. Zehn Frauen (18,87%) hatten keine zu behandelnde Leukopenie.

Die reduzierte Hämoglobinkonzentration folgte mit 159 Nennungen. Hier kam es zur Angabe von zwei Schweregraden. Beim leichteren der beiden wurde ein Prozentsatz von 86,79% und beim schwereren von 13,21% bestimmt. Bei 22 Patientinnen (41,51%) konnte eine Verminderung des Hämoglobins nicht festgestellt werden.

Die fünfthäufigste Nebenwirkung stellten die Schmerzen dar, die 124-mal zur Angabe kamen. Dabei verteilten sie sich zu 62,4% auf die leichte, zu 28% auf die mittlere, zu 8,8% auf die schwere und zu 0,8% auf die schwerste Form. Neun Patienten gaben keine Schmerzen an, was einem Prozentsatz von 17% entsprach.

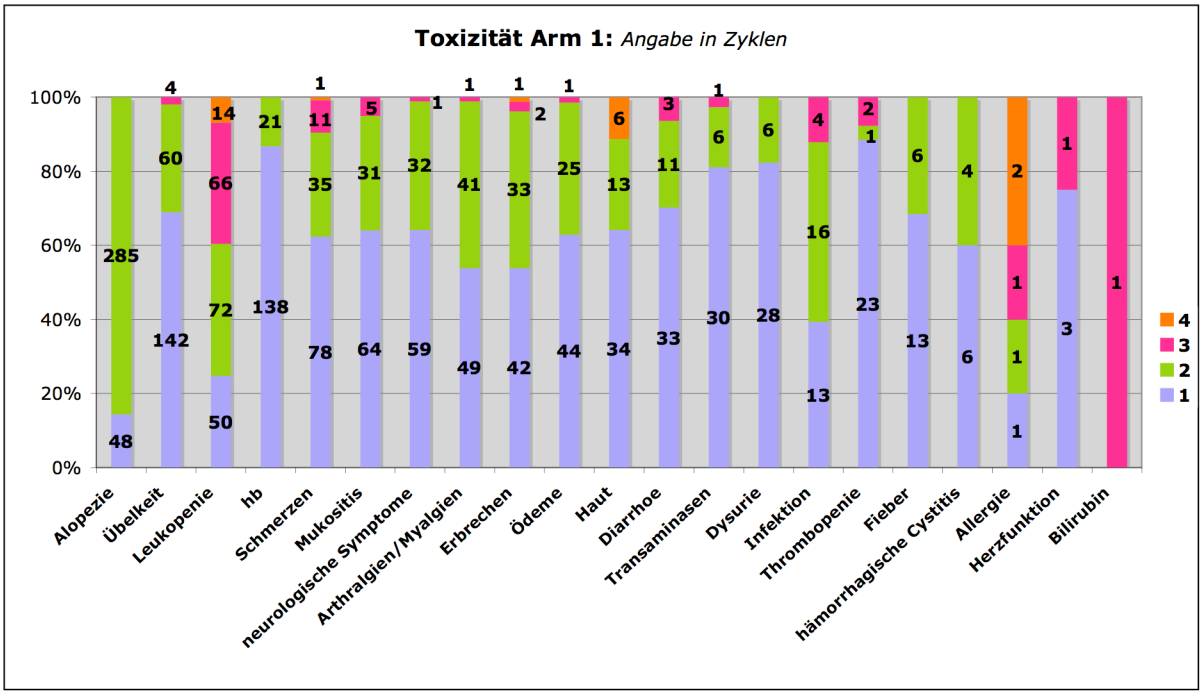


Abbildung 49: Schweregradangabe rechts in Legende; sortiert nach Häufigkeit *(von links)*

Die Mukositis trat 100-mal auf. Bei 64% der Patientinnen bestand diese Schleimhautentzündung des Mund- und Rachenraums in einer leichten, bei 31% in einer

mittleren und in 5% in einer schweren Form auf. Dabei zeigten 33,96% (18 Patienten) der 53 Frauen in Arm 1 keinerlei Symptome einer Mukositis.

Es wurden auch neurologische Symptome von den Patientinnen angegeben, die 92-mal auftraten. Die verschiedenen Merkmale die zur Erhebung kamen, sind im Anhang (NCI-Toxizitätskriterien) angegeben. Zu 64,13% bestanden diese Symptome in einer leichten, in 34,78% in einer mittleren und in 1,09% in einer schweren Ausprägung. Im Falle von 18 Patientinnen (33,96%) existierten keine Symptome.

Zwei weitere Beschwerden, welche zu den grippeähnlichen Symptomen gezählt wurden, waren die Myalgie und Arthralgie. Pro Zyklus kam es bei den 53 Patientinnen des ersten Arms 91-mal zur Nennung dieser Leiden. Ferner waren 53,85% der Beschwerden geringen, 45,05% mittleren und 1,1% großen Umfanges. 21 der Patientinnen (39,62%) des ersten Arms deklarierten keinerlei Beschwerden.

Bei 47,17% der Patienten des ersten Arms entwickelte sich als Folge der Übelkeit ein Zustand des Erbrechens. Es kam zu 78 Angaben, wobei 53,85% leichtes, 42,31% mittleres, 2,56% schweres und 1,28% massives Erbrechen zu Protokoll gaben. In Folge der Wirkung der Chemotherapeutika kam es bei 26 Frauen (49,06%) während der Therapie zu keinem Erbrechen. Ein alleiniges Auftreten des Erbrechens ohne Übelkeit beobachtete man nicht.

Im Falle der Ödeme kam es zu 70 Nennungen. Es stellte sich eine Verteilung bzgl. der Schweregrade von 62,86% mit nur leichten, 35,71% mittleren und 1,43% massiven Ödementwicklungen ein. Eine Ödementwicklung war bei 28 Frauen (52,83%) gar nicht vorhanden.

Hautveränderungen wurden 53-mal festgestellt. Dabei entwickelten die betroffenen Frauen zu 64,15% nur leichte, zu 24,53% mittlere und zu 11,32% sehr schwere Erythme bzw. Dermatitiden. Im Falle von 29 Patientinnen (54,72%) diagnostizierte man keine Hautveränderungen.

Ein weiteres Problem, was sich durch die Behandlung mit den Zytostatika ergab, war die Diarrhoe. Bei 75% der zu behandelnden Frauen, die unter dieser Beschwerde litten, bestand nur leichter und bei 25% starker Durchfall. Eine mittlere Ausprägung der Symptomatik wies keine der Patientinnen auf. 52,83% der Behandelten (28 Patienten) in Arm 1 hatten keinerlei Probleme mit der Diarrhoe.

In 37 Fällen kam es zu einer Erhöhung der Transaminasen GOT und GPT. Bei einem Großteil (81,08%) der Patientinnen beobachtete man lediglich einen geringfügigen Anstieg dieser zwei Parameter. Bei 16,22% waren diese mittel stark und bei 2,7% stark angestiegen. Allerdings zeigte sich bei 37 Patientinnen (69,81%) keine Erhöhung der Transaminasen.

Die Dysurie fand man bei 14 Patientinnen (26,42%) vor, die 34-mal unter dieser Beschwerde zu leiden hatten. In einer leichten Form waren 82,35% und in der schweren 17,65% der Nennungen von dem Zustand des schmerzhaften Wasserlassens betroffen.

Infektionen diagnostizierten die behandelnden Ärzte in 33 Fällen. Es wurde zu 39,39% die leichte, zu 48,48% die mittlere und zu 12,12% die schwere Form bestimmt. Die Infektionen standen in 90,91% mit einer Leukopenie in Zusammenhang. Dabei erkannte man bei 58,49% (31 Patienten) keine infektiöse Komplikation.

Die am seltensten aufgetretene hämatopoetische Beschwerde stellte sich bei den Thrombozyten ein, bei denen 26-mal eine Erniedrigung verzeichnet wurde. Diese Thrombopenie war in 88,46% nur als leicht, in 3,85% als mittel und in 7,69% als schwer zu bezeichnen. Aufgrund der geringen Anzahl der Nennungen überraschte die hohe Anzahl der Nichtbetroffenen von 42 Patientinnen (79,25%) nicht.

Das unabhängig von einer Infektion aufgetretene Fieber wurde 19-mal genannt. Hier wurden zwei Schweregrade festgelegt, bei dem der leichtere einen Anteil von 68,42% aufwies. Von dieser Nebenwirkung waren 16 Frauen (30,19%) betroffen.

Die Manifestation einer hämorrhagischen Cystitis erfolgte in zehn Fällen, wobei nur fünf Patientinnen (9,43%) dieser Beschwerde unterlagen. 60% wiesen lediglich eine leichte und 40% eine schwere Ausprägung auf.

Ein fünfmaliges Auftreten beobachtete man im Falle der Allergie. Diese Erkrankung war ausschließlich in der neuen Therapie zu diagnostizieren. Dabei entfielen je 20% auf den leichten und die zwei mittleren Schweregrade. Die schwerste Gattung verbuchte einen 40%-igen Anteil. Insgesamt entwickelten nur 3 Frauen eine Allergie, was zu einem ermittelten Anteil von 7,55% führte.

Die Einschränkung der Herzfunktion trat viermal auf. Dabei wurde eine leichte Ausprägung in 75% der Fälle und in 25% eine schwere Beeinträchtigung festgestellt. Der Anteil der Betroffenen lag bei 5,66% und entsprach drei Patientinnen.

Eine Bilirubinerhöhung wurde lediglich einmal bei einer Patientin (1,89%) diagnostiziert. Dieser Anstieg musste als schwer eingeordnet werden und zeigte sich nur im ersten Arm.

5.5. Toxizität der Standardtherapie Arm 2 inkl. Schweregrad-verteilung

Für die Standardtherapie galten die gleichen Auswertungskriterien, die für den ersten Arm schon beschrieben wurden. Auch die Einteilung der Schweregrade für die unterschiedlichen Parameter fand in der gleichen Weise statt. Dabei wurden die Beschwerden, die sich durch die Zytostatikagabe einstellten, ebenfalls pro Zyklus festgehalten (Abb.50).

Auch in Arm 2 wurde die Alopezie als häufigste Nebenwirkung bestimmt, die zu 167-mal beobachtet wurde. Dabei wurden elf Frauen (20,75%) vom Haarverlust verschont. Eine geringe Alopezie offenbarten 67,66% der betroffenen Patienten und einen vollständigen Haarverlust lediglich 32,34%.

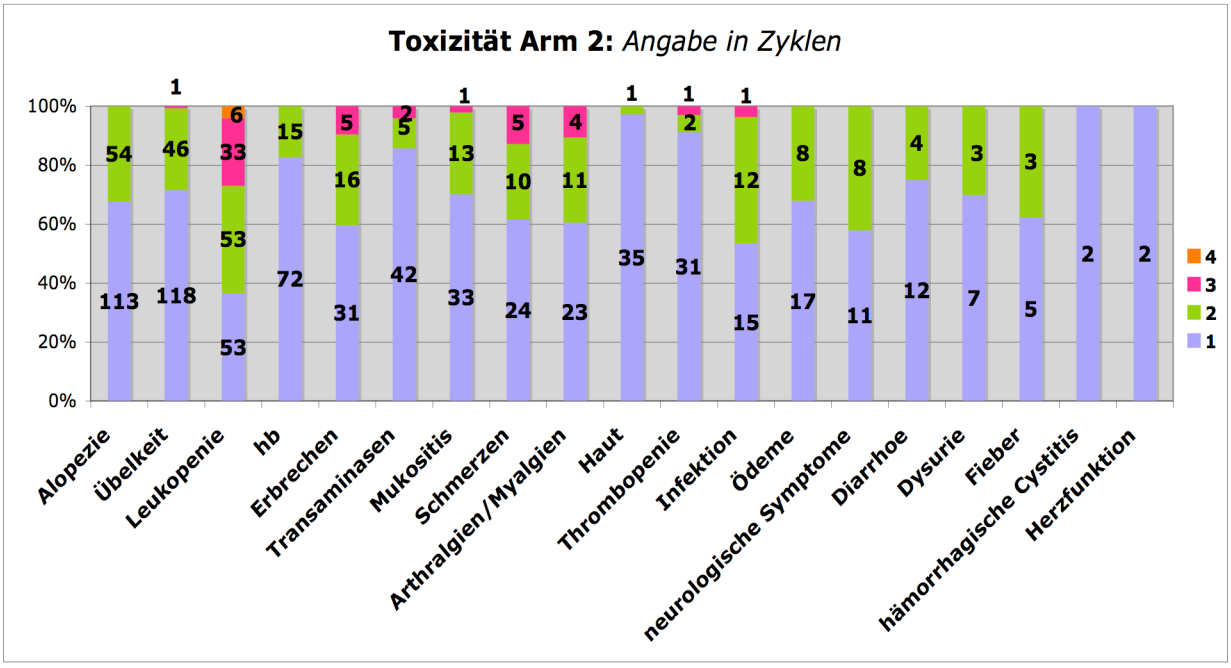


Abbildung 50: Schweregradangabe rechts in Legende; sortiert nach Häufigkeit (von links)

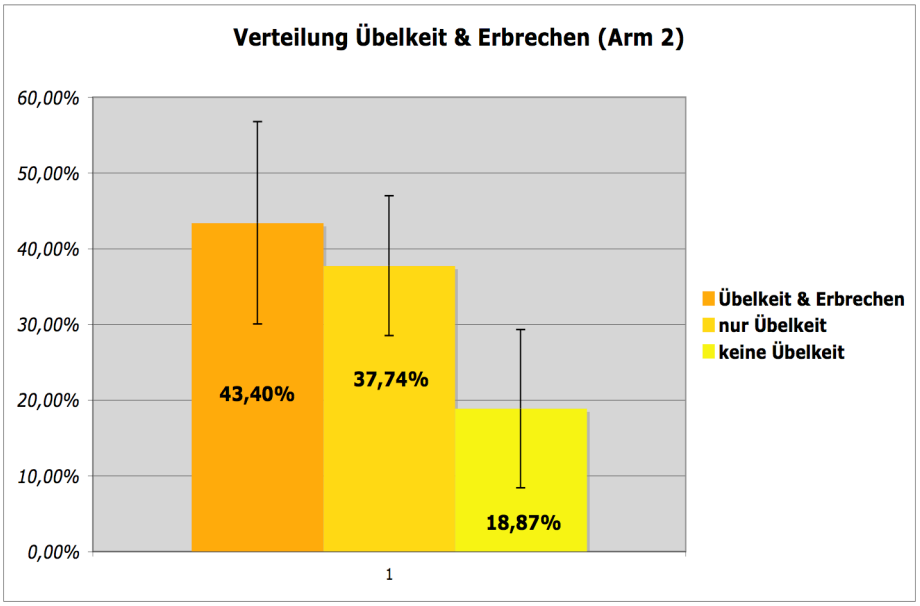


Abbildung 51: inkl. KI

Am zweithäufigsten stellte mit 165 Nennungen die Übelkeit ein Problem für die Patientinnen dar. Bei ihnen diagnostizierte man die leichte Form in 71,52%, die mittlere in 27,88% und die schwere in 0,61% der Fälle. Lediglich 18,87% (10 Patienten) der 53 Frauen des zweiten Arms gaben kein Gefühl der Übelkeit an. Auch bei diesem Leiden war eine Verbindung mit dem Erbrechen gegeben. Der Anteil derjenigen, die ausschließlich über eine Übelkeit berichteten, lag bei 37,74%. Dies entsprach 20 Patientinnen (Abb. 51).

Wie auch schon in Arm 1 zeigte sich die Leukopenie als die zahlreichste Komplikation bzgl. des hämatopoetischen Systems. Mit 145 Nennungen war es die dritthäufigste Nebenwirkung in der Standardtherapie. Die Leukopenie diagnostizierten die Ärzte bei einem Anteil von 36,55% für die zwei leichteren, von 22,76% für die nächst höheren und von 4,14% für die schwerste Ausprägung. Hingegen wurde bei 13 Frauen (24,53%) keine Erniedrigung der Leukozyten nachgewiesen.

Mit 87 Nennungen kam eine reduzierte Hämoglobinkonzentration zur Angabe, welche in zwei Schweregrade eingeteilt wurden. Der Leichtere der beiden wies einen Prozentsatz von 82,76% auf und der Schwerere von 17,24%. Bei 25 Patientinnen (47,17%) bestand keine Verminderung des Hämoglobins.

Das Erbrechen war eine Beschwerde, die 52-mal von den Patientinnen angegeben wurde. Auch in der Standardtherapie stellte die Emesis eine Folge der Übelkeit dar und trat mit ihr in 43,4% (23 Patienten) zusammen auf. Ein alleiniges Auftreten des Erbrechens wurde auch in Arm 2 nicht registriert. Im Falle der zu behandelnden Frauen wurde bei 59,62% leichtes, bei 30,77% mittelleichtes und bei 9,62% mittelschweres Erbrechen ermittelt. Dagegen berichtete keine der Patientinnen über eine schwere Form der Emesis. Von den 53 Patientinnen, die im zweiten Arm zusammengefasst waren, zeigten 56,6% (30 Patienten) keine Anzeichen von Erbrechen.

In 49 Fällen konnte eine Erhöhung der Transaminasen GOT und GPT im Blut der Patienten ermittelt werden. Dabei traten in 85,71% ein leichter, in 10,2% ein mittlerer und in 4,08% ein schwerer Anstieg der beiden Parameter auf. Bei der Mehrzahl der Frauen (31 Patienten; 58,49%), die die Standardtherapie erhielten, war keine Steigerung von GOT und GPT im Blut zu erkennen.

Als Folge der Chemotherapie entwickelte sich bei 41,51% der Frauen eine Mukositis, die insgesamt in 47 Zyklen zur Ausprägung kam. Es entfielen 70,21% der Angaben auf die leichte, 27,66% auf die mittlere und 2,13% auf die schwere Form dieser Entzündung der Mund- und Rachenschleimhaut.

Die Patientinnen gaben 39-mal Schmerzen unterschiedlichster Stärke an. In 61,54% waren diese als leicht, in 25,64% als mittelleicht und in 12,82% als mittelschwer zu bezeichnen. In ihrer schwersten Ausprägung berichtet keine der Patientinnen von Schmerzen. In der Standardtherapie berichteten 32 Frauen (60,38%) völlig schmerzfrei zu sein.

Das häufigste grippeähnliche Symptom stellte mit 38 Nennungen die Arthralgien und Myalgien dar. Diese Gelenk- und Muskelschmerzen waren in 60,53% leicht, in 28,98% mittel und in 10,53% schwer ausgeprägt. Von den 53 Patienten des zweiten Arms berichteten 39 (73,58%) in dieser Hinsicht beschwerdefrei zu sein.

In 36 Fällen kam es zu Hautproblemen, die bei 12 Patientinnen (22,64%) auftraten. Es zeigte sich, daß bei 97,22% lediglich leichte und bei 2,78% mittelleichte Irritationen zu diagnostizieren waren. Die zwei Schweregrade mittelschwer und schwer beobachteten die Ärzte in diesem Studienarm nicht.

Wie man schon im ersten Arm erkannte, stellte die Thrombopenie auch in der Standardtherapie mit 34 Angaben die seltenste Komplikation des hämatopoetischen Systems dar. Der Rückgang der Thrombozyten ist zum Großteil (91,18%) nur leicht ausgeprägt. Auf die mittlere Ausprägung entfielen 5,88% und auf die schwere 2,94%. Von einer Thrombopenie waren 37 Frauen (69,81%) nicht betroffen.

Ähnlich wie bei den Beschwerden Übelkeit und Erbrechen bestand bei den Infektionen ein Zusammenhang mit der Leukopenie. Die Infektion wurde 28-mal genannt und die Ärzte diagnostizierten diese Erkrankung bei 20 Patientinnen (37,74%) des zweiten Arms. Mit einem Prozentsatz von 53,57% lag eine leichte, mit 42,86% eine mittlere und mit 3,57% eine schwere Infektion vor. Dieses Leiden war in 85% als Folge einer Leukopenie anzusehen. Bei den 53 Patientinnen wiesen lediglich drei eine Infektion ohne eine Leukozytenerniedrigung auf. Bei 33 Frauen (62,26%) konnte keine Infektion beobachtet werden.

Ein Problem der Zytostatika ergab sich in der Ödembildung (25 Nennungen). Diese war in 68% nur leicht und in 32% mittelstark ausgeprägt. Der höchste Schweregrad wurde in Arm 2 nicht nachgewiesen. Aufgrund der geringen Anzahl an Nennungen, bestand bei 79,25% der Patienten kein Ödem.

Die neurologischen Symptome waren nur 19-mal zur Angabe gekommen. Dabei konnte in 57,89% die leichte und in 42,11% die mittlere Form dieser Nebenwirkung registriert werden. Auch in diesem Fall wurde die höchste Ausprägung bei niemandem festgestellt. Von den Patientinnen des zweiten Arms zeigten sich 86,79% (entspricht sieben Frauen) keine neurologischen Symptome.

Die Diarrhoe wurde 16-mal beobachtet und es betraf insgesamt neun Patientinnen (16,98%). Es stellte sich in 75% eine leichte und in 25% eine mittlere Form des Durchfalls ein. Wie in den vorangegangenen Abschnitten gab es keinen Patienten mit starker Diarrhoe.

Die nächste Nebenwirkung stellte die Dysurie dar, die 10-mal diagnostiziert wurde. Lediglich bei fünf zu behandelnde Frauen (9,43%) existierten Symptome dieser Erkrankung. Die leichte Form wurde in 70% und die schwere Form in 30% nachgewiesen.

Das Fieber, welches nicht durch eine Infektion bedingt war, wurde achtmal diagnostiziert, wobei 62,5% eine leichte und 37,5% eine starke Temperaturerhöhung anzeigten. Davon waren insgesamt fünf Patientinnen (9,43%) betroffen.

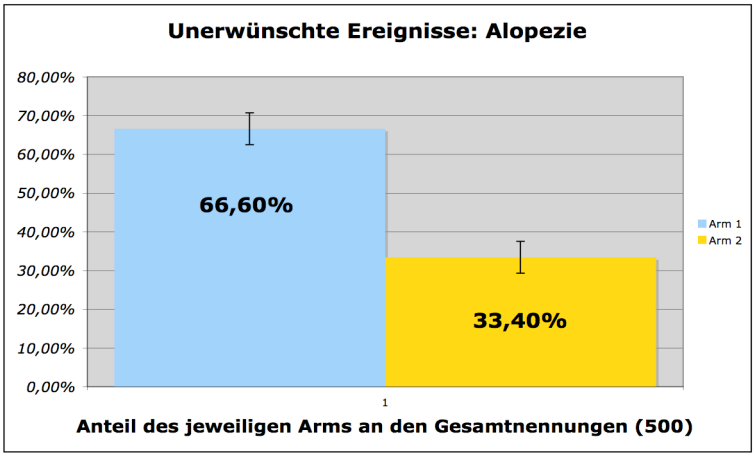
Die beiden letzten Nebenwirkungen kamen je zweimal zur Angabe. Es handelte sich zum einen um die hämorrhagische Cystitis, die in beiden Fällen nur leicht ausgeprägt war. Diese Erkrankung diagnostizierte man bei zwei Patientinnen (3,77%). Zum anderen ist die

Einschränkung der Herzfunktion zu nennen. Sie beobachtete man bei nur einer Patientin (1,89%) und trat in leichter Form während zweier Zyklen auf.

5.6. Gegenüberstellung der beiden Studienarme in Bezug auf ihre Toxizität

Die Toxizität der verwendeten Chemotherapeutika machte die Gabe von Arzneimitteln notwendig, die mittels Begleitmedikation diese eindämmen sollte. Trotz der Verabreichung von Medikamenten, wie bsp. der Serotoninantagonisten zur Minderung der Übelkeit, stellte die Toxizität für einige Patientinnen beider Studienarme einen limitierenden Faktor dar. Zum einen war durch die UAW für die betroffenen Frauen eine Reduzierung der Dosis der Zytostatika unabdingbar, um ihren reduzierten körperlichen Allgemeinzustand nicht weiter zu verschlechtern und eine mögliche Gefährdung für das Leben der Patientin abzuwenden. Zum anderen konnte ein vollständiger Abbruch der Therapie nötig werden, da häufig mehrere Nebenwirkungen oder gegebenenfalls nur eine zu einem geschwächten Allgemeinzustand führte, der selbst bei Reduzierung der Dosis den Körper so geschwächt hätte, daß eine Gefahr für das Leben der Patientin nicht ausgeschlossen werden konnte. Somit war die einzig medizinisch vertretbare Entscheidung der Abbruch der Behandlung. Ein Beispiel dafür ist in dem Zustand einer schweren Leukopenie zu sehen, bei der das Abwehrsystem des Körpers nicht mehr adäquat auf Erreger und einer daraus resultierenden Infektion reagieren konnte. Eine zusätzliche Schädigung der Leukopoese durch die Zytostatika wäre für die Patientin dann nicht zu überstehen gewesen.

Abbildung 52: inkl. KI



In diesem Kapitel befassen wir uns ausschließlich mit der Gegenüberstellung der verschiedenen Toxizitäten der beiden Studienarme, um eventuelle Unterschiede zwischen den Studienarmen darzulegen.

Alopezie	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	50	42
Prozentsatz	94,34%	79,25%
KI	84,35% - 98,82%	68,33% - 90,16%

Tabelle 46

Die am häufigsten von den Patientinnen angegeben Nebenwirkung war die Alopezie. Der Anteil der neuen Therapieform an der insgesamt 500-maligen Registrierung des Haarausfalls lag mit 66,4% wesentlich höher als in der Standardtherapie (33,6%; Abb. 52). Es zeigte sich in dieser Hinsicht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Studienarmen (P-Wert: $1{,}88*10^{-6}$). Da die Angaben über die Alopezie keinen Rückschluß über die Anzahl der betroffenen Frauen gab, mußte gezeigt werden wie viele von den 106 Patientinnen unter diesem unerwünschten Ereignis tatsächlich litten. Man erkannte, daß in der Standardtherapie weniger Frauen den

Haarausfall aufwiesen als in Arm 1 (Tab. 46) und ein signifikanter Unterschied zu beobachten war (P-Wert: $<10^{-6}$)

Unter der Hämopoese waren drei Parameter zu finden, die häufig zu Problemen bei den zu behandelnden Frauen führten. Im Besonderen beobachtete man, daß insgesamt in 347 Zyklen eine Leukopenie unter den 106 Patientinnen zu diagnostizieren war. In Arm 1 wurde ein Anteil an der Gesamtzyklenzahl von 58,21% bestimmt. In der Standardtherapie ergab sich ein Wert von 41,79% (Abb. 53). Es war kein signifikanter Unterschied zu beobachten (P-Wert: 0,96). Hingegen waren auch im Falle der Leukopenie nicht alle Patientinnen betroffen. In der Standardtherapie wurde bei 39 Frauen - im Gegensatz zu 43 in Arm 1 - eine derartige Blutbildveränderung beobachtet (Tab. 47). Es zeigte sich in Hinsicht auf die Anzahl der betroffenen Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen Arm 1 und 2 (P-Wert: $<10^{-6}$).

Leukopenie	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	43	39
Prozentsatz	81,13%	73,58%
KI	70,60% - 86,15%	61,72% - 85,45%

Tabelle 47

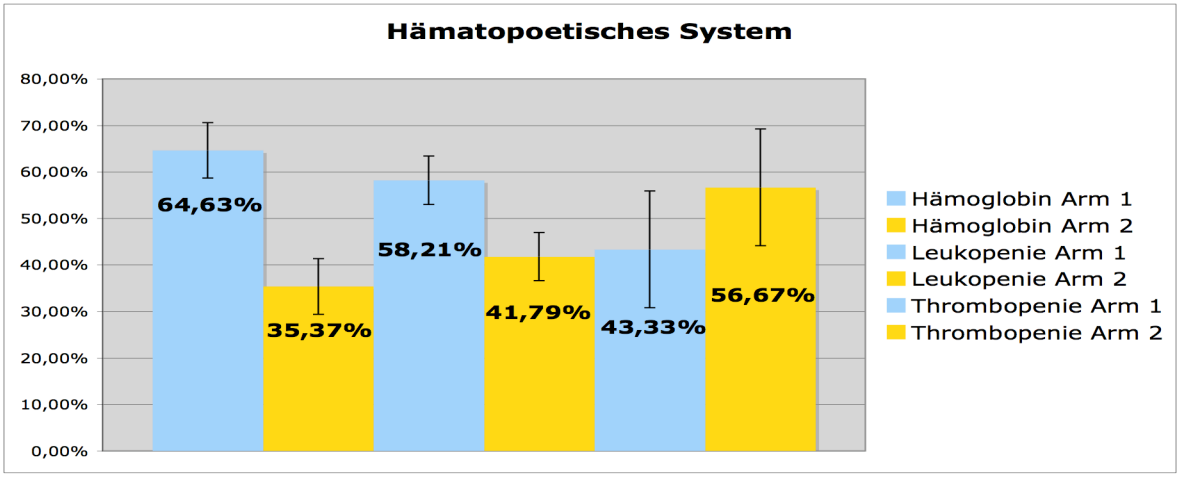


Abbildung 53: Verteilung der Angaben auf die 2 Studienarme; incl. KI

Die zweithäufigste Laborauffälligkeit in Bezug auf das hämatopoetische System war mit insgesamt 246 Nennungen das Hämoglobin. Auch im Falle dieses Parameters traf man dessen Rückgang häufiger auf Seiten des ersten Studienarms an, dessen Prozentsatz 64,63% betrug. In der Standardtherapie lag der Anteil an der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse bzgl. des Hämoglobins bei 35,37% (Abb. 53). Aus diesen Werten konnten die Konfidenzintervalle berechnet werden. Ein signifikanter Unterschied konnte beobachtet werden (P-Wert: 0,032). Wenn man die Patientenzahl des jeweiligen Studienarms betrachtete, lag diese in der neuen Therapieform um drei Patienten höher als in der Standardtherapie (Tab. 48). Nach Berechnung der Quote der betroffenen Frauen, die einer Hämoglobinreduzierung unterlagen, ist zu entnehmen, daß es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen bzgl. dieser Laborauffälligkeit gibt (P-Wert: $<10^{-6}$).

Hämoglobin	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	31	28
Prozentsatz	58,49%	52,83%
KI	45,22% - 71,76%	39,39% - 66,27%

Tabelle 48

Am seltensten trat eine Absenkung der Thrombozytenzahl ein. Dies war auf die längere Lebenszeit (7 – 12 Tage) der Thrombozyten zurückzuführen, wohingegen die Leukozyten - speziell die Granulozyten - lediglich eine Überlebensdauer von zwei bis drei Tagen vorweisen können.

Thrombopenie	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	11	16
Prozentsatz	20,75%	30,19%
KI	9,84% - 31,67%	17,83% - 42,55%

Tabelle 49

Dadurch waren die Thrombozyten weniger anfällig auf die Wirkung der Chemotherapeutika. Dennoch diagnostizierten die Ärzte in der Standardtherapie bei 16 und in der neuen Therapieform hingegen bei 11 Patientinnen eine Thrombopenie (Tab. 49). Insgesamt konnte bei diesen Frauen innerhalb von 60 Zyklen eine Erniedrigung der Thrombozyten im Blutbild nachgewiesen werden. Dabei erkannte man, daß in Arm 2 zusätzlich zu der größeren Menge an betroffenen Patienten auch der Anteil an den Gesamtzyklen mit 56,67% höher anzusiedeln war als in Arm 1 (43,33%; Abb. 53). Durch Berechnung der Konfidenzintervalle ergab sich kein signifikanter Unterschied (P-Wert: 0,21). Im Falle der Patientenzahl stellte sich ein signifikanter Unterschied ein (P-Wert: $<10^{-6}$).

Die Infektion wurde 61-mal genannt. Obwohl unerwünschte Ereignisse auftraten, die häufiger diagnostiziert wurden, war der Zusammenhang mit der Leukopenie offensichtlich geworden, weshalb an dieser Stelle die Infektion thematisiert wird. In der Standardtherapie mussten 20 Patientinnen sich aufgrund einer Entzündung behandeln lassen. Nebenbei lag die Anzahl in der neuen Therapieform (EC-DOC) mit 22 um zwei höher (Tab. 50). Der Anteil des ersten Arms am Auftreten der Infektionen wurde mit 54,1% und in Arm 2 mit 45,9% bestimmt. Hierbei war ein signifikanter Unterschied bzgl. eines Auftretens einer Infektion zwischen den beiden Studienarmen zu beobachten (P-Wert: 0,00075). Betrachtete man die Anzahl der Frauen mit einer Entzündung, zeigte sich auch hier ein signifikanter Unterschied (P-Wert: $<10^{-6}$).

Infektionen	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	22	20
Prozentsatz	41,51%	37,74%
KI	28,24% - 54,78%	24,69% - 50,79%

Tabelle 50

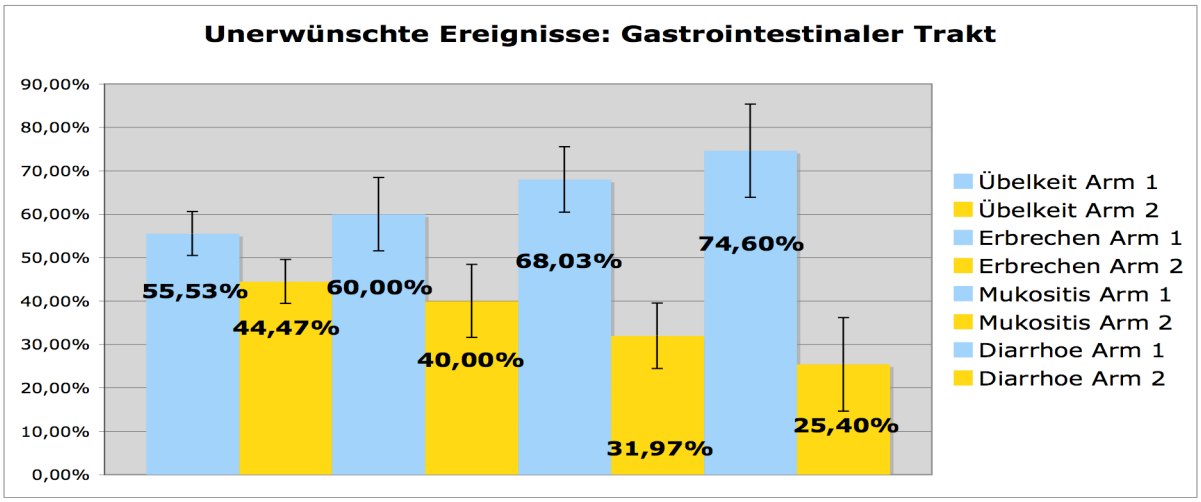


Abbildung 54: : Verteilung der Angaben auf die 2 Studienarme; inkl. KI

Im Falle der sehr häufig genannten Beschwerden des gastrointestinalen Trakts, war die Übelkeit zahlenmäßig die meist genannte Nebenwirkung der Chemotherapie. Hier kommt es zu 371 Angaben, wovon 55,53% auf den Arm 1 und 44,47% auf den Arm 2 entfielen (Abb. 54). Durch die Ermittlung des Konfidenzintervalls für beide Arme war kein signifikanter Unterschied zu beobachten (P-Wert: 0,3). Diese Nebenwirkung wurde von 47 Personen des ersten Arms und von 43 des zweiten Arms angegeben. Anhand des P-Wertes konnte ein signifikanter Unterschied dargestellt werden ($<10^{-6}$).

Die Problematik des Erbrechens zeigte ein differentes Bild, obwohl ein Zusammenhang bzgl. der Übelkeit belegbar war. Es wurden wesentlich weniger Ereignisse (130) beobachtet und eine eindeutigere Verteilung mit 60% zu Gunsten des ersten Studienarms aufgezeigt. Der Arm 2 wies eine Quote von 40% auf (Abb. 54). Trotz des ausgeprägten Abstandes zwischen den beiden Behandlungsformen zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied (P-Wert: 0,36). In Bezug auf die Anzahl der Patientinnen (Tab. 51), die unter dem Erbrechen zu leiden hatten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (P-Wert: $<10^{-6}$).

Erbrechen	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	27	23
Prozentsatz	50,94%	43,40%
KI	37,48% - 64,40%	30,05% - 56,74%

Tabelle 51

Mit der Häufigkeit von 147 Angaben registrierten die behandelnden Ärzte eine Mukositis. Dabei kam diese Entzündung des Mund-Rachenraums und des gastrointestinalen Traktes (GIT) wesentlich öfter in Arm 1 (68,02%) zum Vorschein als in Arm 2 (31,98%; Abb. 54). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Therapieformen erkennen (P-Wert: 0,55). Dabei unterschied sich die Menge der Betroffenen erheblich. In der neuen Therapieform herrschte die Mukositis bei 35 und in der Standardtherapie bei nur 22 Frauen vor (Tab. 52). Ein signifikanter Unterschied war zwischen den zwei Studienarmen nachzuweisen (P-Wert: $<10^{-6}$).

Mukositis	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	35	22
Prozentsatz	66,04%	41,51%
KI	53,29% - 78,79%	28,24% - 54,78%

Tabelle 52

Das mit 61 Nennungen am seltensten beobachtete unerwünschte Ereignis des GIT, war die Diarrhoe. Der Durchfall befiel in 74,6% der Fälle Patienten des ersten Arms. In der Standardtherapie wurde an der Gesamtzahl der Angaben lediglich eine Quote von 25,4% festgestellt (Abb. 54). Ein signifikanter Unterschied bzgl. der durchschnittlichen Zyklendauer der Diarrhoe ließ sich nicht beobachten (P-Wert: 0,085). Man konnte auch anhand der Zahl der unter Durchfall leidenden Frauen ersehen, daß in Arm 1 die erheblich größere Anzahl eine solche Beschwerde aufzeigte. In der Standardtherapie befiel nur neun und in der neuen Therapie 25 Patienten die Diarrhoe (Tab. 53). Anhand der unterschiedlichen Patientenanzahl an der jeweiligen Gesamtmenge beider Studienarme, war ein signifikanter Unterschied zu registrieren (P-Wert: $<10^{-6}$).

Diarrhoe	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	25	9
Prozentsatz	47,17%	16,98%
KI	33,73% - 60,61%	6,87% - 27,09%

Tabelle 53

Unter dem Punkt grippeähnliche Symptome wurden die Beschwerden Arthralgien/Myalgien sowie das „nicht-infektionsbedingte“ Fieber zusammengefasst. Die

Ersteren traten in 129 Zyklen auf. Der Anteil an der Gesamtzyklenzahl lag deutlich auf der Seite von Arm 1 und es ließ sich ein Prozentsatz von 70,54% bestimmen. In der Standardtherapie wurde ein Prozentsatz von 29,46% bestimmt (Abb. 55). Hier bestand kein signifikanter Unterschied (P-Wert: 0,17) bzgl. der durchschnittlichen Zyklendauer. Diese 129 Fälle verteilten sich auf 32 Frauen im ersten Arm und 14 Frauen im zweiten Arm (Tab. 54). Dabei beobachtete man einen statistisch signifikanten Unterschied (P-Wert: $<10^{-6}$).

Arthralgien/Myalgien	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	32	14
Prozentsatz	60,38%	26,42%
KI	47,21% - 73,55%	14,55% - 38,28%

Tabelle 54

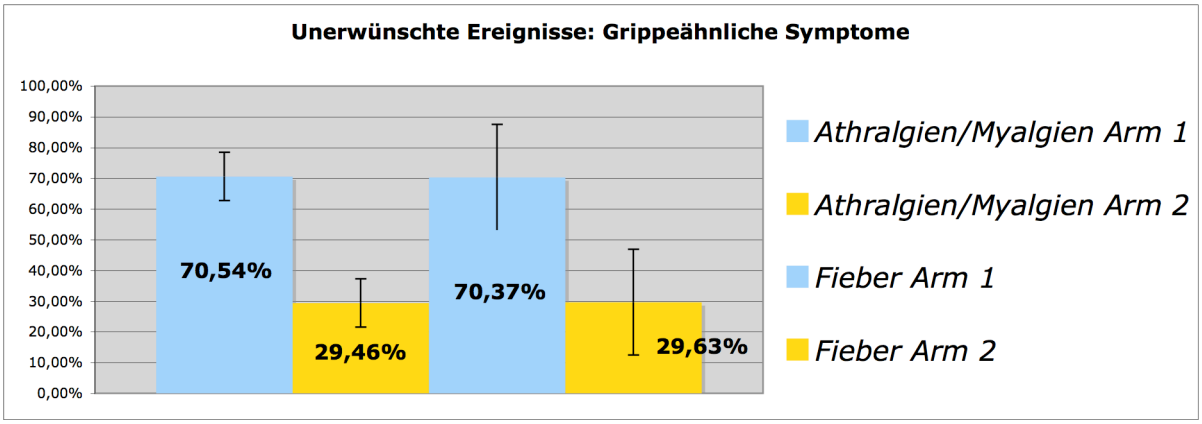


Abbildung 55: inkl. KI

Das „nicht-infektionsbedingte“ Fieber wurde nur 27-mal von den Patienten angegeben. Auch dieses grippeähnliche Symptom trat wesentlich häufiger in Arm 1 (70,37%) auf. Für die Standardtherapie lag ein Prozentsatz von 29,63% vor (Abb. 55). Es stellte sich kein signifikanter Unterschied bezogen auf die durchschnittliche Zyklendauer zwischen den zwei Studienarmen ein wie dies bei den Arthralgien und Myalgien zu erkennen war (P-Wert: 0,08). Ferner stellte man in Bezug auf die Anzahl der Patienten, die sich mit einer erhöhten Temperatur auseinandersetzen mußten, fest, daß 16 Frauen (30,19%) in Arm 1 und im Vergleich gerade einmal fünf (9,43%) in Arm 2 Fieber dies aufwiesen (Tab. 55). Es ließ sich ein signifikanter Unterschied nachweisen (P-Wert: $<10^{-6}$).

Nicht infektions-bedingtes Fieber	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	16	5
Prozentsatz	30,19%	9,43%
KI	17,83% - 42,55%	1,56% - 17,30%

Tabelle 55

Eine Nebenwirkung der Zytostatika waren unter anderem auch Schmerzen, die 164-mal von den Ärzten registriert wurden. Der Anteil der Zyklen, währenddessen es zum Auftreten der Schmerzen kam, lag deutlich auf Seiten des ersten Therapiearms, der in 76,22% der Fälle im Gegensatz zu 23,78% in Arm 2 diese Nebenwirkung aufwies (Abb. 56). Hier beobachtete man bzgl. der durchschnittlichen

Schmerzen	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	44	21
Prozentsatz	83,02%	39,62%
KI	72,91% - 93,13%	26,45% - 51,79%

Tabelle 56

Zyklendauer, bei der Schmerzen auftraten, zwischen den beiden Studienarmen einen signifikanten Unterschied (P-Wert: 0,019). Von diesen Schmerzen waren in Arm 1 44 und in Arm 2 dagegen nur 21 Patienten betroffen (Tab. 56). Dies entsprach einer Quote für die neue Therapie von 83,02% und für die Standardtherapie von 39,62%. Es konnte ein signifikanter Unterschied ermittelt werden (P-Wert: $<10^{-6}$).

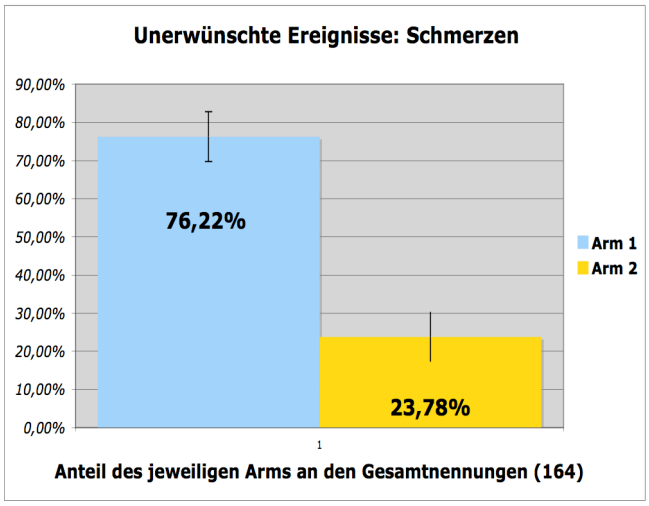


Abbildung 56: inkl. KI

Eine weitere Problematik der Chemotherapeutika beruhte auf neurologischen Symptomen, denen die Patienten ausgesetzt waren. Die 106 Patientinnen gaben 111-mal Schwierigkeiten in diesem Bereich an, wobei 82,88% auf den Arm 1 und 17,22% auf den zweiten Arm entfielen (Abb. 57). Die durchschnittliche Zyklendauer, in der die neurologischen Beschwerden bestanden, unterschied sich in beiden Studienarmen gering, was sich in keinem signifikanten Unterschied zeigte (P-Wert: 0,24). Auch in Bezug auf die betroffenen Patienten ließ sich eindeutig nachweisen, daß in Arm 1 wesentlich mehr Frauen unter der neurologischen Symptomatik zu leiden hatten als in Arm 2. In der neuen Therapie registrierten die Ärzte 35 (66,04%) Patientinnen und in Arm 2 nur sieben (13,21%; Tab. 57). Obendrein stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen ein (P-Wert: $<10^{-6}$).

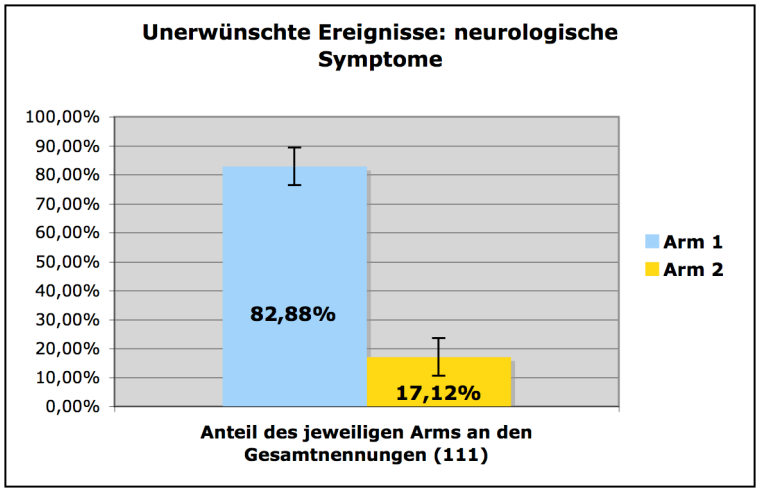


Abbildung 57: inkl. KI

Neurolog. Symptome	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	35	7
Prozentsatz	66,04%	13,21%
KI	53,29% - 78,79%	4,09% - 22,32%

Tabelle 57

Eines der spezifischen Probleme des Epirubicin (Arm 1) bestand in der Kardiotoxizität. Es kam insgesamt sechsmal zur Störung der Herzfunktion. Der erste Arm wies einen Anteil von 66,67%

Herzfunktion	Arm 1	Arm 2
KI	1,18% - 15,65%	0,05% - 10,10%

Tabelle 58: KI des Anteils der Patientenanzahl

und der zweite von 33,33% auf (Abb. 59). Dabei war ein signifikanter Unterschied zu beobachten (P-Wert: 0,038). In der Standardtherapie diagnostizierte man bei einer Patientin (1,89%) und in der neuen Therapieform bei deren drei (5,66%) eine Störung der Herzfunktion (Tab. 58). Ein signifikanter Unterschied konnte mittels der Konfidenzintervalle ausgeschlossen werden.

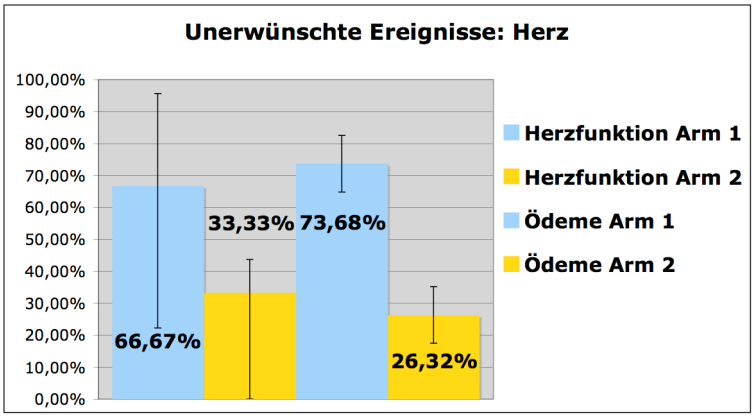


Abbildung 58: inkl. KI

In 95 Zyklen kam es zum Auftreten von Ödemen, die sich mit 73,68% auf Arm 1 und 26,32% auf den Arm 2 verteilten (Abb. 59). Es zeigte sich durch die Berechnung der beiden Konfidenzintervalle, daß kein signifikanter Unterschied vorlag (P-Wert: 0,49). Ein anderes Ergebnis stellte sich bei der Anzahl der betroffenen Frauen ein. Bei der ersten Therapieform erkannte man bei 25 und bei der zweiten bei nur 11 Frauen die Ausbildung von Ödemen (Tab. 59). Die zwei Konfidenzintervalle deuten zwischen beiden Studienarmen auf einen signifikanten Unterschied hin.

Ödeme	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	25	11
Prozentsatz	47,17%	20,75%
KI	33,73% - 60,61%	9,84% - 31,67%

Tabelle 59

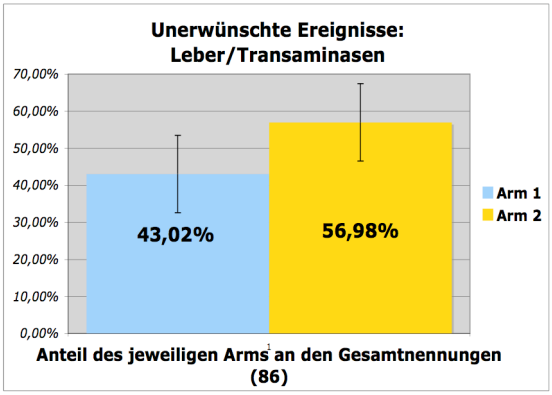


Abbildung 59: inkl. KI

Die Leberwerte setzen sich aus den Transaminasen GOT und GPT sowie dem Bilirubin zusammen. Die beiden Parameter GOT und GPT waren in 86 Fällen im Blut erhöht und daran wurde in Arm 1 ein Anteil von 43,02% und in Arm 2 von 56,98% festgemacht (Abb. 60). Diese Laborveränderung traf in Arm 1 16 (30,19%) und in Arm 2 22 Frauen (41,51%; Tab. 60). Die zwei Konfidenzintervalle deuten auf einen signifikanten Unterschied hin (P-Wert: Zyklendauer, 0,038; Patientenanzahl, $<10^{-6}$).

Beim Bilirubin kam es bei der Bestimmung im Blut in nur einem Fall zur Erhöhung dieses Laborparameters. Mit einem Anteil von 1,89% an der Gesamtzahl der 53 Patientinnen bestand diese Veränderung ausschließlich in der neuen Behandlungsform.

Transaminasen	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	16	22
Prozentsatz	30,19%	41,51%
KI	17,83% - 42,55%	28,24% - 54,78%

Tabelle 60

Die Haut war ebenso von unerwünschten Ereignissen durch die Zytostatika gekennzeichnet. Es wurden 89 Angaben zu Hauterkrankungen gemacht, wobei auf den ersten Arm 59,55% und den zweiten 40,45% entfielen (Abb. 61). Die Konfidenzintervalle

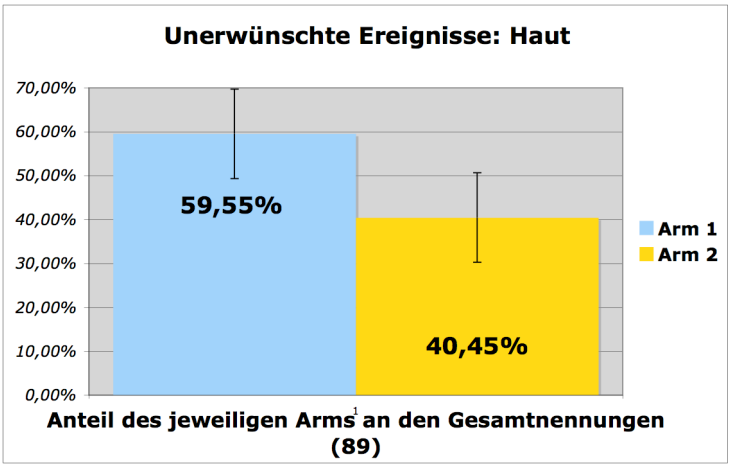


Abbildung 60: inkl. KI

wiesen auf eine Signifikanz zwischen den Studienarmen hin (P-Wert: 0,005). In der neuen Therapieform diagnostizierten die behandelnden Ärzte bei 24 (45,28%) und in der Standardtherapie bei zwölf Frauen (22,64%) ein Erythem oder in schweren Fällen eine Dermatitis (Tab. 61). Ferner war ein signifikanter Unterschied zu beobachten (P-Wert: $<10^{-6}$).

Haut	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patientinnen	24	12
Prozentsatz	45,28%	22,64%
KI	31,88% - 58,68%	11,37% - 33,91%

Tabelle 61

Im Falle des Harntrakts kam es zum Auftreten von zwei verschiedenen Nebenwirkungen, die von den Patientinnen angegeben wurden. Das häufigste unerwünschte Ereignis des Harntrakts stellte mit einer 44-maligen Nennung die Dysurie dar. Hierbei ergab sich ein Anteil des ersten Arms von 77,27% und des zweiten von 22,73% (Abb. 62). Ein signifikanter Unterschied zeichnete sich nicht ab (P-Wert: 0,46). In Anbetracht dieser Verteilung verwunderte es nicht, daß die Anzahl in Arm 1 mit 14 (26,42%) deutlich höher anzusiedeln war als in Arm 2 mit lediglich fünf Frauen (9,43%), die unter einer Dysurie litten (Tab. 62). Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (P-Wert: $<10^{-6}$).

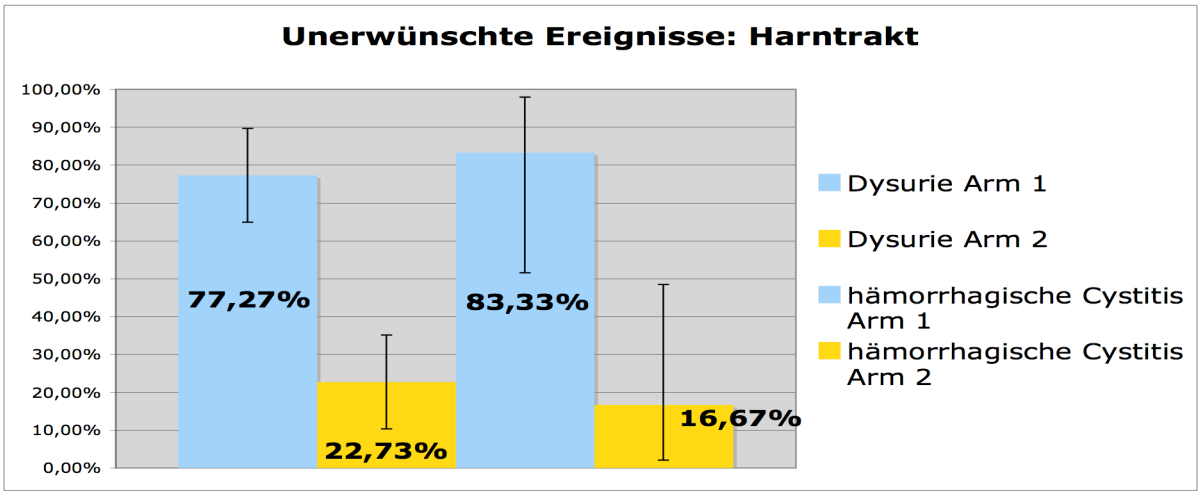


Abbildung 61: inkl. KI

Dysurie	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patientinnen	14	5
Prozentsatz	26,42%	9,43%
KI	14,55% - 38,28%	1,56% - 17,30%

Tabelle 62

Ein weiteres Problem, was sich vor allem durch die Gabe des Cyclophosphamid entwickeln konnte, existierte in der hämorrhagischen Cystitis. Durch die Verabreichung des

Wirkstoffs Mesna traten nur 12-mal Beschwerden auf. Der erste Arm wies einen Anteil von 83,33% und der zweite von 16,67% auf. Diese Beschwerden verteilten sich auf fünf Frauen (9,43%) in Arm 1 und zwei (3,77%) in Arm 2 (Tab. 63). Lediglich für die Verteilung der Patientenanzahl (P-Wert: $<10^{-6}$) auf die beiden Arme wurde ein signifikanter Unterschied herausgearbeitet, der sich für die Verteilung der Zyklenanzahl (P-Wert: 1) nicht bestätigen ließ.

Hämorrhagische Cystitis	Arm 1	Arm 2
Anzahl der Patienten	5	2
Prozentsatz	9,43%	3,77%
KI	1,56% - 17,3%	0,46% - 13%

Tabelle 63

Die Allergie wurde lediglich fünfmal im ersten Arm beobachtet. Die Angaben verteilten sich auf vier Patientinnen, daß heißt lediglich eine Patientin ist in zwei Zyklen einer allergischen Reaktion ausgesetzt gewesen.

5.7. Diskussion Toxizität

Die Alopezie war die am häufigsten aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkung pro Zyklus. 79,25% aller Frauen des zweiten Studienarms hatten Haarausfall, wovon zwei Drittel nur eine moderate Ausprägung des Haarausfalls angaben. Bei Mc Ardle et al. waren im Laufe der Chemotherapie mit CMF 48% von der Alopezie betroffen. Davon hatten 12% einen leichten und 36% einen vollständigen Haarausfall zu beklagen [Mc Ardle et al., 1981]. Es ließ sich beobachten, daß die Alopezie in Arm 2 wesentlich häufiger vertreten war, hier jedoch mit leichtem Haarausfall. Dieser eklatante Unterschied der Werte von Mc Ardle et al. zu denen des zweiten Studienarms ist um so erstaunlicher, weil die Dauer der Abgabe der Zytostatika bei Mc Ardle et al. über einen längeren Zeitraum (1 Jahr) erfolgte. Hingegen stützte sich bei Mc Ardle et al. die Untersuchung auf lediglich 33 Patientinnen, weshalb eine größere Ungenauigkeit der Ergebnisse nicht auszuschließen und wohl wahrscheinlich war. Obwohl sich die Dosierung der Chemotherapeutika anhand des Schemas von Bonadonna orientierte – wie dies auch in Arm 2 geschah – , bestand ein Unterschied in der Menge des Cyclophosphamids (300mg/m^2 zu 600mg/m^2 in Arm 2) [Mc Ardle et al., 1981]. In wie weit dies Einfluß auf die Alopezie nahm, konnte man nicht zur Zufriedenheit klären. Durch die geringere Dosis erklärte sich zwar der geringere Anteil der an Alopezie Leidenden, aber nicht der höhere Anteil des ausgeprägten Haarverlusts insgesamt unter den Betroffenen.

Das in Arm 2 angewandte CMF-Regime hatte als unerwünschte Arzneimittelwirkung nicht nur den Haarausfall zur Folge, der sicherlich für die ein oder andere betroffene Frau psychologisch schwer zu verkraften war. Dennoch standen aufgrund der Schwere der Erkrankung andere Nebenwirkungen der Zytostatika, die zu einer Einschränkung des körperlichen Wohlbefindens oder der Gesundheit führten, für die Klinikärzte im Vordergrund.

Die Nausea und die in Verbindung stehende Emesis lagen bzgl. der Nennungen pro Zyklus an zweiter Stelle in Arm 2. In der Studie von Mc Ardle et al. geben 88% der Frauen, die man mit dem CMF-Regime behandelte, Übelkeit und Erbrechen an. Dieser Wert deckte sich in Bezug auf die Nausea nahezu mit dem in Arm 2. Die sieben Prozent Differenz zu Gunsten des zweiten Arm kam unter Umständen durch die bessere Begleitmedikation (Serotoninantagonisten) in der heutigen Zeit zustande, da die Untersuchung von Mc Ardle et al. aus dem Jahre 1981 stammte. Das Erbrechen war indessen bei Mc Ardle et al. nicht gesondert aufgeführt, weshalb hier kein Vergleich gezogen werden konnte. [Mc Ardle et al., 1981].

Eine schwerwiegende UAW der Zytostatika war die Leukopenie, die in 85% der Fälle bei Patientinnen [Mc Ardle et al., 1981] diagnostiziert wurde. Hier erhob man in Arm 2 einen

ähnlich hohen Wert von 75,47%. Eine Erniedrigung der Leukozyten im Blut auf einen Wert von 3,9 bis $2,0*10^9$/l bestimmte man bei 73% (Schwergrad 1+2). Im Falle der Studie von Mc Ardle et al. belief sich der Prozentsatz ebenfalls auf 73%. Allerdings ist der Anteil bei Mc Ardle immer auf die Gesamtzahl der Patienten bezogen, so daß der korrekte Wert 85% lautete und damit höher als in Arm 2 war. In dieser Arbeit hatten 26% (Schweregrad 3+4) eine Leukozytenkonzentration unter $2,0*10^9$/l, gegenüber 12% (korrekt: 14%) in der Studie von Mc Ardle et al. [Mc Ardle et al.; 1981]. Trotz der etwas unterschiedlichen Aufteilung zeigte sich doch eine Gemeinsamkeit. Auffällig war bei Mc Ardle et al. der hohe Anteil an der leichten Form der Leukopenie. Indessen verweilte die Quote der schweren Leukopenie in Arm 2 auf einem höheren Niveau. Welche Ursache dafür verantwortlich war, konnte nicht eindeutig ausgemacht werden. Zum einen sprach die längere Dauer der Chemotherapie bei Mc Ardle et al. dagegen und zum anderen ist die niedrigere Dosierung des Cyclophosphamids aufgrund der fast doppelt so langen Gabe des Präparates auch kein einleuchtender Grund.

Im Falle des taxanhaltigen Docetaxel war die häufigste UAW ebenfalls die Alopezie. In der Studie von Jones et al., in der Docetaxel mit dem Paclitaxel verglichen wurde, wurde auf den Haarverlust nicht eingegangen [Jones et al, 2005].

Hingegen beschrieb er bei 95,9% der Patientinnen, die mit Docetaxel behandelt wurden, eine Neutropenie im Blut diagnostiziert zu haben. Von allen Patientinnen fand sein Team bei 93,3% die beiden höchsten Schweregrade vor. Ein durch die Neutropenie verursachtes Fieber im Docetaxel-Arm beobachtete Jones et al. lediglich bei 14,9% der Patienten [Jones et al., 2005]. Im ersten Studienarm dieser Arbeit lag der Anteil der Frauen mit Leukopenie bei 81,13%. Die Neutropenie für sich war nicht dokumentiert. Warum die Differenz zwischen dem Arm 1 und den Daten von Jones et al. so weit auseinander lagen, konnte unter Umständen an der Monotherapie bei Jones et al. festgemacht werden. Außerdem kam in der EC-DOC-Studie (Arm 1) das Docetaxel in lediglich vier Zyklen pro Patientin zur Anwendung. Letztendlich erkannte man in Arm 1 einen Trend, der zu einer stärkeren Senkung der Leukozyten beim Docetaxel führte als dies der Fall bei dem zweiten Studienarm dieser Arbeit war. Dennoch war der Anteil der beiden höchsten Schwergrade in der EC-DOC-Studie (Arm 1) mit 39,60% der Betroffenen bei weitem nicht so hoch wie bei Jones et al. Dagegen liegt die Quote des neutropenischen, also des nicht-infektionsbedingtem, Fiebers in Arm 1 um das doppelte höher (30,19%) als bei Jones et al. Mit dem höheren Alter der Patientinnen und einem Anteil von 94,2% von Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom bei Jones et al. kann dies sicher nicht vollständig erklärt werden [Jones et al., 2005].

Eine weitere hämatologische Komplikation bei Jones et al. stellte die Thrombozytopenie dar, die in 52,3% vorkam [Jones et al., 2005]. Auch hier lag die Vermutung nahe, daß die in Arm 1 mit lediglich 20,75% aufgetretene UAW aufgrund der niedrigeren Gesamtdosis nicht so stark in Erscheinung trat. Ansonsten diagnostizierte Jones et al. lediglich zwei nicht hämatologische Nebenwirkungen, die er bei über 10% der Patientinnen feststellte. Es handelte sich um die Asthenie und die Stomatitis. Ferner belegte er eine größere Toxizität des Docetaxel gegenüber dem Paclitaxel [Jones et al., 2005]. In Bezug auf die Mukositis/Stomatitis wurde in Arm 1 bei 66% der Patientinnen eine solche UAW bemerkt. Leider waren keine genauen Zahlen aus Jones et al. zu entnehmen, so daß eine Gegenüberstellung nicht erfolgte.

5.8. Kostenbetrachtung mit und ohne Pflegesatz

Bisher beschäftigte sich diese Arbeit ausschließlich mit den Kosten aus der Sicht des Krankenhauses. Das heißt, daß die Klinik für sämtliche Aufwendungen, die im Kapitel drei ausgiebig abgehandelt wurden, in Vorleistung treten musste.
Das Krankenhaus musste mit der Krankenkasse prospektiv ein zu erwartendes Budget für das folgende Kalenderjahr aushandeln. Dieser Etat wurde dann mittels des Pflegesatzes, den die Klinik für jeden Patienten erhielt, der einer Behandlung zugeführt wurde, im Sinne einer Abschlagszahlung abgegolten. Mit diesem Pflegesatz mußten alle notwendigen ärztlichen, pflegerischen und medizinisch-technischen Leistungen abgedeckt werden. Des Weiteren waren Investitionsgüter, die einer Nutzungsdauer von unter drei Jahren unterliegen, ebenso durch den Pflegesatz abgedeckt. Investitionsgüter mit einer längeren Nutzungsdauer wurden durch den Anspruch auf Pauschalförderung extra vergütet, sofern sich die Klinik im Krankenhausplan des jeweiligen Bundeslandes befand. Eine zusätzliche Einnahme zum Pflegesatz erhielten die Krankenhäuser durch Fallpauschalen und Sonderentgelte, die in den jeweiligen Katalogen für bestimmte Behandlungen aufgeführt waren und der Pflegesatz sich gleichzeitig um einen definierten Prozentsatz verringerte [Bundespflegesatzverordnung §14, 2000].

Pflegesatz für die internistische Onkologie (Berechnung der stationären Leistungen pro Tag):	
Ambulant	419,00€ (enth. 2fachen Basispflegesatz)
Teilstationär	645,28€ (1,8-fache des stationären Pflegesatzes, enthält 1fachen Basispflegesatz)
Stationär	214,74€

Tabelle 64

Zu dem Pflegesatz gesellte sich noch der Basispflegesatz, der allgemeine oder auch als nicht-medizinisch bezeichnete Leistungen umfasste. Damit wurden die Unkosten für bsp. Verpflegung und Unterkunft vergütet.

Diese Vergütung der Krankenhäuser regelte die Bundespflegesatzverordnung (siehe Anhang). Dort wurden die verschiedenen Arten von Krankenhausleistungen und deren Abrechnungsmodalitäten definiert, sowie das Verfahren der Pflegesatzberechnung zwischen den Vertragsparteien festgelegt.

	Arm 1	Arm 2
MW	5294,35€	6518,92€
SD	2192,53€	6313,26€
KI	4704,08€ - 5884,63€	4819,52€ - 8218,32€
P-Wert	0,1865	

Tabelle 65: Berechnung Pflegesatz

Anhand des ausgehandelten Budgets für ein Jahr ist die Klinik in die Lage versetzt, die tatsächlichen Unkosten unter Umständen so zu gestalten, daß sie einen Überschuß erwirtschaftet. Allerdings kann beispielsweise durch mangelndes Verhandlungsgeschick oder durch ein stark verändertes Behandlungsaufkommen dem Krankenhaus ein Verlust erwachsen.

In der EC-DOC-Studie behandelten Ärzte aus verschiedenen Zentren in Deutschland die 106 Patienten, die zur Auswertung standen. Um ein einheitliches Bild zu gewährleisten, wurde bei der Berechnung des Pflegesatzes im Rahmen dieser Arbeit auf den der interdisziplinären internistischen Onkologie des MRI (Quelle: Verwaltung MRI; Stand: 09/2002; Tab 64) zurückgegriffen. Der dann pro Patient ermittelte Endbetrag stellte die Einnahme der Klinik für die jeweilige Behandlung dar. Der ambulante Pflegesatz wurde zur Vergütung der Chemotherapie des Mammakarzinoms nicht berücksichtigt, weil er die Therapiekosten nicht decken würde [Quelle: Verwaltung MRI]. Daher wurde für alle Frauen der Betrag für die teilstationäre Behandlung verwendet und im Falle der stationären

Einweisung dessen Satz pro Tag Aufenthalt multipliziert. So setzte sich der Betrag des Pflegesatzes zusammen. Des Weiteren war anzumerken, daß keine Fallpauschalen oder Sonderentgelte mit einbezogen wurden.

Da die Gelder, die sich durch den Pflegesatz pro Patientin erzielen ließen, von den Krankenkassen an die Klinik auszuzahlen waren, wurden sie von den Gesamtkosten der Chemotherapie abgezogen. Dadurch erhielt man den Betrag mit der das Krankenhaus einen Gewinn oder Verlust verzeichnete. In der neuen Therapieform ergab der durchschnittlich zu ermittelnde Pflegesatz einen Betrag von 5.294,35 € pro Patientin. Im Falle der Standardtherapie brachte im Mittel eine Patientin dem Krankenhaus 6.518,92 € ein (Abb. 63 & Tab. 65). Nachdem die Konfidenz-intervalle berechnet waren, fand man keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Studienarmen vor. Mit einem P-Wert von 0,187 bestätigte sich dieses Ergebnis.

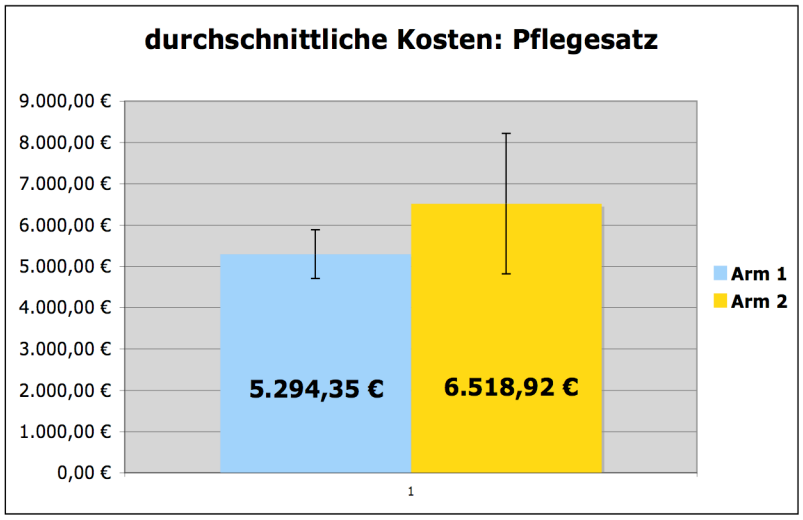


Abbildung 62: MW pro Person

Die Gesamtkosten von Arm 1 wiesen einen durchschnittlichen Kostenaufwand pro Patientin von 13.533,23 € auf. Nach Abzug des Pflegesatzes verblieben im Mittel 7.540,26 €, die zu Lasten des MRI gingen (Abb. 64 & Tab. 66). In Arm 2 konnten niedrigere Gesamtkosten pro Person ermittelt werden, die sich auf 9.383,36 € beliefen. Trotz des etwas höheren Pflegesatzes in Arm 2 verblieb auch dort eine finanzielle Belastung für die Klinik von durchschnittlich 1.794,20 € (Abb. 64 & Tab. 66). Allerdings waren diese Unkosten in der Standardtherapie um 5.726,06 € niedriger und belasteten somit den Krankenhausetat weniger als die neue Therapieform. Nachdem die Konfidenzintervalle für die Gesamtkosten berechnet waren, erkannte man einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Dieses Ergebnis ließ sich anhand des P-Wertes von $<10^{-6}$ bestätigen. Des Weiteren muss darauf hingewiesen werden, daß bei dieser Konfiguration keine Fallpauschalen oder Sonderentgelte berücksichtigt wurden, da im Jahre 2003 diese für die Chemotherapie nicht zur Verfügung standen. Das bedeutet im Endeffekt, daß die Kosten der Chemotherapie komplett über den Pflegesatz gedeckt werden musste. Der Verlust, der sich durch die Chemotherapie einstellte, musste bsp. mittels der vorausgegangenen Operation, bei der eine Fallpauschale und möglicherweise Sonderentgelte anfielen, minimiert werden. War das nicht möglich, dann blieb die Therapie des Mammakarzinoms mittels der Chemotherapeutika defizitär.

	Arm 1	Arm 2
MW	7540,26€	1794,20€
SD	2880,44€	6285,01€
KI	6764,78€ - 8315,74€	102,14€ - 3486,27€
P-Wert	$5{,}68*10^{-8}$	

Tabelle 66: Gesamtkosten pro Person abzgl. Pflegesatz

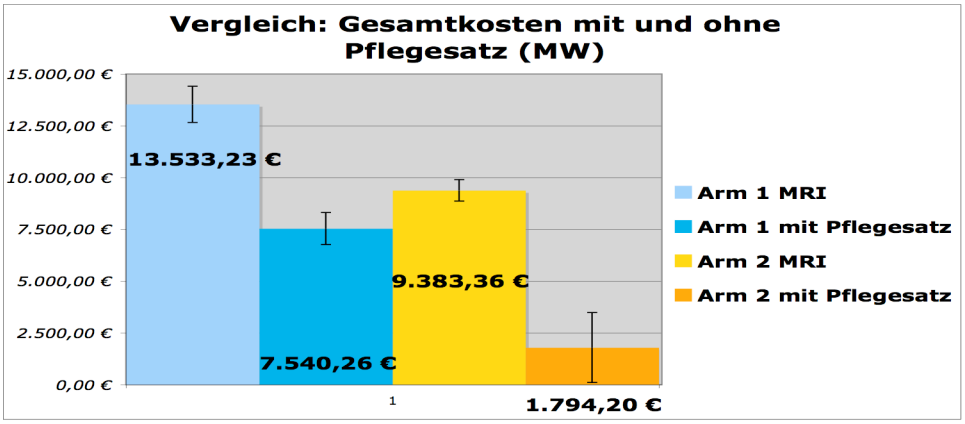


Abbildung 63: inkl. KI

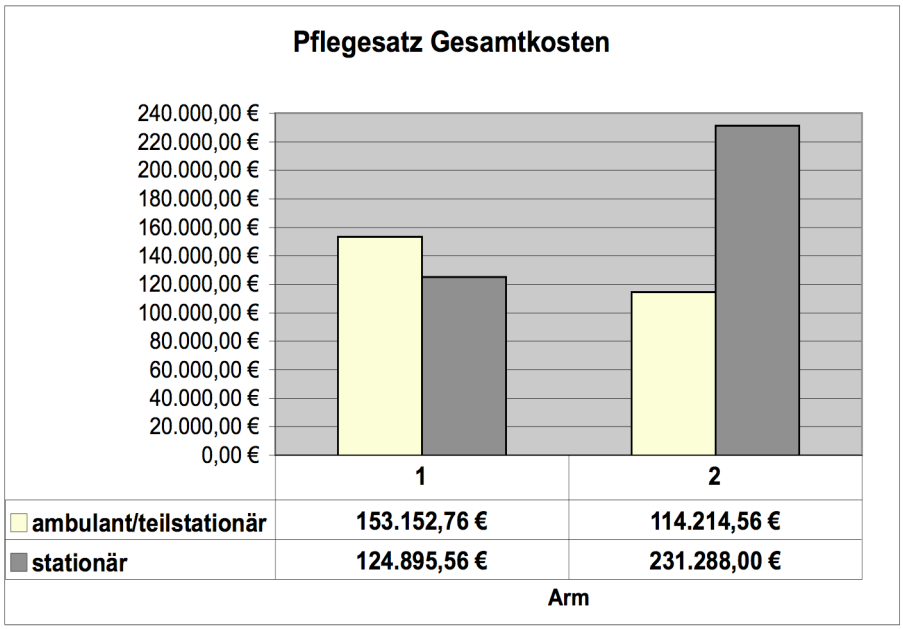


Abbildung 64

Ein weiterer Punkt, der Erwähnung finden musste, waren die Unkosten der teilstationären und stationären Behandlung im Vergleich. Diese Gegenüberstellung fand schon bei der Besprechung des Basispflegesatzes statt. Die gesamte Vergütung, die dem Krankenhaus durch die Krankenkasse zu erstatten war, machte in Arm 1 278.048,32 € und in Arm 2 345.502,56 € aus (Abb. 65). Im Bereich der teilstationären Behandlung unterschieden sich die durchschnittlichen Kosten der beiden Studienarme nur geringfügig um 565,55 € zu Gunsten der neuen Therapieform (Tab. 67). Die ermittelten Konfidenzintervalle und der errechnete P-Wert (0,0667) zeigten keinen signifikanten Unterschied (Tab. 67).

Behandlungsform		MW	SD	KI	P-Wert
Arm 1	Ambulant	3828,82€	1629,00€	3323,72€ - 4333,92€	0,0667
	Stationär	4306,74€	3301,71€	3105,07€ - 5508,42€	0,11
Arm 2	Ambulant	3263,27€	938,27€	2952,43€ - 3574,12€	0,0667
	Stationär	6802,59€	8184,12€	4051,65€ – 9553,52€	0,11

Tabelle 67

Die durchschnittlichen Beträge der stationären Behandlung differierten deutlicher. Es stellte sich zwischen den zwei Therapieformen eine Differenz von 2.495,85 € zu Gunsten des zweiten Arms ein (Tab. 67). Trotz dieser Divergenz war nach Berechnung der Konfidenzintervalle keine Signifikanz darstellbar, die sich auch mit einem P-Wert von 0,11 bestätigte (Tab. 67).

6. Diskussion

6.1. Allgemeines

Welchen Sinn hat eine Wirtschaftlichkeitsanalyse? In den Vereinigten Staaten, Kanada und Großbritannien begann man vor einigen Jahren mit der Erforschung dieser Thematik. Durch zahlreiche Studien versuchte man dem Bedürfnis gerecht zu werden, die finanziell begrenzten Ressourcen des Gesundheitssystems besser zu nutzen, weil nicht Etats anderer Bereiche der Volkswirtschaft (z.B. Bildung, Verteidigung) zu Gunsten des Gesundheitsbudgets gekürzt werden können. In Deutschland wird die Begrenztheit der Mittel durch den im SGB (Soziales Gesetzbuch V) fixierten Grundsatz der Beitragsstabilität deutlich. Aus diesem Grund muß für jede neue Behandlungsform nicht nur die Effektivität im medizinischen Sinne nachgewiesen werden, sondern auch die Effizienz [Schulenberg, Schöffski, 1994].

Dazu gibt es laut Hillner unterschiedliche Formen der Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen. Eine dieser ist die Kostenanalyse, die idealerweise der Gesellschaft eine Perspektive geben soll, wie man innerhalb eines begrenzten Gesundheitsbudgets der Bevölkerung eine Behandlung zukommen lässt, die eine optimale Versorgung für das jeweilige Individuum ermöglicht. Die Problematik dieser Perspektive besteht laut Hillner in dem gegensätzlichen Handeln der Krankenhausärzte, deren Focus auf das Wohl der Patienten gerichtet ist. Sie versuchen dem Patienten die beste Behandlung zukommen zulassen, egal welchen Effekt eine solche Entscheidung auf die finanziellen Ressourcen hat [Hillner, 1996].

Auch auf Deutschland bezogen ist diese Analysenform wichtig, um aus gesundheitspolitischer Sicht Aussagen zu treffen, welche Behandlungsformen in Zukunft für einen privat und speziell einen gesetzlich Versicherten in Frage kommen oder nicht. Ferner kann die effizienteste Therapie gewählt werden, um für die Gesellschaft den größten Nutzen zu erzielen. Daß heißt, welche Behandlungsmethode ist in der Relation zu den Kosten und bsp. der Lebensdauer die beste. In den Ergebnissen einer Kostenanalyse liegt die Chance mit den Ressourcen ein Optimum an Behandlungsqualität für den Einzelnen zu erzielen.

Eine weitere Wirtschaftlichkeitsuntersuchung stellt die reine Kostenanalyse dar, wie sie in dieser Arbeit vorliegt. Wie Prof. Dr. Graf v.d. Schulenburg et al. erklärt, stellt diese Art die einfachste Form dar. Sie liefert dem Kostenträger einige Informationen darüber, was eine bestimmte Behandlung kostet. Aufgrund dieses Wissens lässt sich allerdings noch keine Entscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie treffen [Schulenberg, Schöffski, 1994].

Ein besonderes Interesse gilt den Behandlungsmethoden, die eine hohe finanzielle Belastung aufweisen, wie dies bei bösartigen Tumorerkrankungen der Fall ist, an denen in der Bundesrepublik Deutschland 200.000 Personen im Jahr versterben [Schulenberg, Schöffski, 1994]. Bei den Frauen stellt das Mammakarzinom eines der häufigsten Malignome dar. Laut dem Statistischen Bundesamt war dies die zweithäufigste Diagnose der vollstationär entlassenen weiblichen Patienten im Jahre 2003 [Statistisches Bundesamt, 2005]. In 156.205 Fällen wurde das Mammakarzinom diagnostiziert und war damit die am weit verbreiteste bösartige Erkrankung der Frau. Darüber hinaus ist der Brustkrebs in den westlichen Ländern insgesamt die häufigste Krebstodesursache. Allein in Deutschland verstarben an dieser Erkrankung im Jahre 2004 17.592 Patientinnen [Statistisches Bundesamt, 2005]. Im Jahr 1994 wurden für die Behandlung des Mammakarzinoms insgesamt 2,1 Milliarden € (für ambulante, stationäre und rehabilitative Maßnahmen, sowie

für Medikamente) aufgewendet [Statistisches Bundesamt, 2005]. Daraus kann man ersehen wie wichtig es ist, die Kosten der Behandlung zu ermitteln, um damit die effektivste und kostengünstigste Therapie zu ermöglichen. Unabhängig davon wird in westlichen Ländern nur ungefähr 0,5% des Gesundheitsetats für onkologische Therapien ausgegeben [Kranich et al., 1995].

Die Erfahrungen aus der Praxis zeigen, daß keine onkologische Behandlung mit nur einem Chemotherapie-Regime auskommt. Es besteht ungefähr ein halbjährlicher Wechsel bzgl. der Zytostatikaregime bei der Therapie des Mammakarzinoms. Ferner werden immer mehr kostenintensive Substanzen zur Behandlung angewandt, was die finanzielle Situation speziell der Krankenkassen nicht entschärft. Laut F. Gieseking et al. soll daher das Ziel sein, eine Mischkalkulation anzustreben, in der alle Therapieregime Verwendung finden. Dadurch wird ermöglicht, daß die finanzielle Belastung durch die innovativen Substanzen nicht ins Unermessliche steigt [Gieseking et al., 1999].

Eine weitere Problematik, die Gieseking et al. anspricht, stellt unter der Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes die Finanzierbarkeit der neuen Behandlungsmöglichkeiten für die Kliniken dar. Sie ist schlichtweg im Jahre 1999 nicht gegeben, weil die eben angesprochenen innovativen Zytostatika, die aufwendigen Therapieschemata und die aktuellen Diagnoseverfahren nach den damaligen Erstattungsrichtlinien einfach zu teuer sind. Gieseking und sein Team zeigen auf, daß mit dem damaligen Abteilungspflegesatz der Gynäkologie am Uniklinikum Hamburg-Eppendorf nicht einmal die Arzneimittelkosten gedeckt werden können. Auch der Basispflegesatz für ambulante Behandlung ist hierfür zu niedrig. Eine weitere Feststellung ist, daß die damaligen Erstattungsmargen im Jahre 1999 sich an dem klassischen CMF-Schema orientieren und damit sind taxanhaltige Zytostatika, die eine immer wichtigere Rolle einnehmen, nicht zu finanzieren. Im Artikel kommen die Autoren zu dem Schluss, daß nur unter den Bedingungen einer teilstationären Behandlung eine innovative Chemotherapie wirtschaftlich und kostendeckend für die Klinik durchführbar ist. Ansonsten bestünde die Gefahr einer Verschlechterung der medizinischen Versorgung für die Bevölkerung [Gieseking et al., 1999]. Diese Form der Abrechnung mit den Krankenkassen ist seit einigen Jahren möglich und das MRI praktiziert dies auch wie man es an der Berechnung der „Hotelkosten“ (Basispflegesatz) und des Pflegesatzes in dieser Arbeit ersehen kann.

6.2. Kosten anderer Studien im Vergleich

Ein Vergleich der unterschiedlichen Kostenpunkte mit den Untersuchungen von F. Gieseking et al. der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf findet in den Kapiteln drei und vier ausgiebig statt. Die Schlußfolgerungen können in der Diskussion nachgelesen werden. Allerdings beschäftigt man sich im allgemeinen Teil der Literaturrecherche näher mit einem Artikel von Gieseking et al. aus dem Jahr 1999, in dem ebenfalls sämtliche Kostenpunkte für die Chemotherapieregime CMF und EC-DOC aufgeführt sind [Gieseking et al., 1999]. Die dort aufgeführten Ergebnisse der einzelnen Posten stellen die Basis für den im Jahre 2000 erschienenen Artikel dar. Die ermittelten Unkosten für Arzneimittel (inklusive der Zytostatika), Personal, Labor, Funktionsleistungen, etc. werden von Gieseking et al. an die veränderte Situation des Jahres 2000 angepasst [Gieseking et al., 2000]. Dabei bleiben bsp. im Falle der Angaben zur Arbeitszeit der beteiligten Dienste (ärztlich, pflegerisch, medizinisch-technisch) und die Pauschalen für Funktions- und Laborleistungen unverändert. Hingegen erhöhen sich die Materialkosten, die durch die Applikation der Zytostatika anfielen, geringfügig im Laufe eines Jahres um 3,28%. Die von Gieseking et al. ermittelten

Personalkosten steigen in einem Jahr um ca. 2,15% und ein signifikanter Unterschied zwischen den Personalkosten von 1999 bzw. 2000 kann nicht beobachtet werden (Tab. 68). Bei den Sachkosten beobachtet man einen Anstieg beim Docetaxel um 15,56% und bei der CMF-Behandlung um 18,70%. Hingegen reduzieren sich die Kosten des Epirubicin um 16,15%. Im Falle der Laborleistungen erhöhen sich die Preise um weniger als 0,5%, weshalb sich auch in diesem Falle kein signifikanter Unterschied zeigt (Tab. 68). Alle diese Angaben beziehen sich auf eine Behandlung. Trotz der zum Teil großen Preissteigerung, die sich innerhalb eines Jahres eingestellt hat, kann ein signifikanter Unterschied zwischen den gleichen Studienarmen bzgl. deren Kosten nicht festgestellt werden.

P-Wert	Personal	Labor
Arm 1	0,52	0,42
Arm 2	0,38	0,72

Tabelle 68: Vergleich der Kosten von Gieseking et al. 1999 mit 2000

Des Weiteren muss man konstatieren, daß die Preissteigerungsrate in Bezug auf die beiden Studienarmen die Inflationsrate des Jahres 2000 mit 1,4% [Statistisches Bundesamt, 2005] um ein mehrfaches - speziell die Sachkosten - überschreitet. Da die Zusammensetzung der Sachkosten sich nicht verändert hat, ist hier wohl eine Preiserhöhung des Materials oder ein vermehrter Verbrauch dessen anzunehmen. Bei den Laborleistungen beläuft sich der Anstieg der Pauschale auf einem sehr niedrigen Niveau und kann als nahezu gleich betrachtet werden. Die Personalkosten verteuern sich geringfügig. Hierbei ist zu erwähnen, daß eine Tariferhöhung im Öffentlichen Dienst erst im August 2000 erfolgt ist. Daher kann sie bei Erscheinung des Artikels von Gieseking et al. im Juli 2000 nicht berücksichtigt worden sein. Die Tariferhöhung im Jahre 1999 ereignete sich schon im April [Bispinck, 2000]. Der Artikel von Gieseking et al. erschien im Oktober des gleichen Jahres, was zur Annahme berechtigt, daß die im April stattgefundene Tariferhöhung bereits eingepreist ist. Hier liegt die Vermutung eines erhöhten Personalbedarfs nahe, der eventuell erst im Artikel des Jahres 2000 in vollem Umfang beschrieben wird und die Steigerung der Kosten im Vergleich der Studie aus dem Jahre 1999 erklärbar macht.

Eine Gegenüberstellung der ausgewerteten Daten mit anderen Studien gestaltet sich schwierig. Zum einen gibt es wenig reine Kostenanalysen. Zum anderen handelt es sich um Studien, die entweder schon einige Jahre alt sind, andere Chemotherapieregime anwenden oder eine komplette Kostenübersicht – Diagnostik, Staging, Operation, Chemotherapie – über die Behandlung des Mammakarzinoms bieten.

Im Jahre 1988 hat Løber et al. [Løber et al., 1988] Kosten für die adjuvante Chemotherapie bei prämenopausalen Brustkrebspatientinnen in Dänemark bestimmt. Er betrachtet unterschiedliche Behandlungen. Unter anderem beleuchtet er bei 422 Frauen das CMF-Regime. Hierbei kommt es zu einer anderen Dosierung der Zytostatika pro Quadratmeter KOF und die Chemotherapeutika werden über 12 Zyklen in einem Zeitraum von 12 Monate verabreicht. Für dieses Therapiejahr ermittelt Løber et al. Gesamtkosten pro Patientin von umgerechnet 1.929,65 €. Dabei sind durchschnittlich 958,66 € für die Zytostatika enthalten, in denen sowohl das verwendete Material und die benötigte Arbeitskraft – sprich die durchschnittliche Arbeitszeit – eingeschlossen sind. Für die körperliche Untersuchung eruiert er einen Betrag von 318,31 €, der anteilig die Arbeitszeit des Arztes und der Schwester sowie einer Sekretärin beinhaltet. Zu guter letzt ermittelt Løber et al. Laborkosten in Höhe von 653,20 €. In diesem Kostenpunkt sind Funktionsleistungen (Ultraschall der Knochen, Röntgen Thorax und weiterer Knochen) im

Werte von 351,27 € enthalten, so daß die reinen Laborkosten sich auf 301,93 € belaufen [Løber et al., 1988].

Eine sehr wichtige Problematik der durchgeführten Studie von Løber et al. besteht natürlich in dem Alter der Arbeit. Die Daten und damit auch die Kostenerhebung wurden im Jahre 1987 erstellt. Dadurch ist eine objektive Beurteilbarkeit der Gesamtkosten nicht gegeben. Dennoch kann man versuchen anhand einer jährlichen Inflationsrate den Endbetrag der Therapie auf ein heutiges Niveau anzuheben. Wenn man unter der hypothetischen Annahme einer jährlich 5%-igen Inflationsrate ausgeht, dann erhält man einen Gesamtbetrag der Behandlung im Jahre 2003 von 4.212,18 € (bei bsp. einer 2,5%igen Inflationsrate beläuft sich der Endbetrag auf 2.864,58 €). Ob man allerdings über diesen langen Zeitraum von einer so hohen Inflationsrate in Dänemark ausgehen kann, ist sehr ungewiss.

Einzelne Posten wie die Laborkosten kann man gegenüberstellen, da eine Auflistung der durchgeführten Untersuchungen vorhanden ist. In dem zweiten Studienarm dieser Arbeit können Kosten von 467,55 € festgelegt werden. Unter der Annahme der schon erwähnten Inflationsrate (5% pro Jahr) kann man Unkosten für die Laborleistungen von Løber et al. von 448,22 € errechnen. Damit lägen die dänischen Laborleistungen auf einem ähnlich hohen Niveau wie die des MRI, obwohl einige Laborparameter wie bsp. die Schilddrüsendiagnostik, die Elektrolyte (Natrium und Kalium), das GPT und andere in der dänischen Studie fehlen. Im Falle der finanziellen Belastung der Chemotherapeutika belaufen diese sich hochgerechnet auf das Jahr 2003 pro Patient auf einen Betrag von 1.423,14 €. Da die Zyklusdauer bei Løber et al. doppelt so lange veranschlagt war, müssten die Kosten ungefähr doppelt so hoch sein wie die des MRI in nur 6 Zyklen. Mit einem durchschnittlichen Betrag pro Patient von 767,10 € in Arm 2 würde dies auch der Fall sein.

Ein weiteres Problem der Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit sind fehlende Kostenpunkte in der Studie von Løber et al., die er zum Teil auch selbst anspricht. Dabei sind Unkosten bsp. durch etwaige Krankenhausaufenthalte oder die nötige Begleitmedikation zur Behandlung der UAW nicht berücksichtigt. Diese beiden Punkte würden die Kosten sicherlich um ein Vielfaches steigern und möglicherweise annähernd die in Arm 2 ermittelten Gesamtkosten der Chemotherapie (CMF) erzielen.

Eine Kosteneffektivitätsanalyse ist von entscheidender Bedeutung, um eine gesundheitspolitische Aussage über eine Therapieform zu treffen. In Norwegen hat Norum sich die Frage gestellt, ob das CMF-Schema in der Behandlung des Mammakarzinoms „Kosten-effektiv“ ist [Norum, 2000]. Dabei ermittelt er Arzneimittelkosten, die die Zytostatika und die Begleitmedikation (Serotoninantagonist und Cortisonderivat) enthalten, von umgerechnet 1.171 €. Dazu addieren sich Kosten für die pharmazeutische Zubereitung der Chemotherapeutika und die dafür benötigten Arbeitskräfte (Onkologe, Pflegekraft) von 1.515 €. Sicherlich sind diese Leistungen und deren Unkosten nicht direkt vergleichbar mit denen dieser Arbeit. Die Zyklendauer liegt bei Norum um drei höher als dies im Falle des CMF-Schemas am MRI praktiziert wird. Die Dosierung der drei Zytostatika wird identisch mit der des MRI angegeben. Jedoch veranschlagt Norum bzgl. der Kostenbemessung der Chemotherapeutika anstatt der 600mg Cyclophosphamid bzw. Fluorouracil und der 40mg Methotrexat eine höhere Dosis (900mg bzw. 60mg) der Zytostatika. Zusätzlich weist die Begleitmedikation in dieser Arbeit einen wesentlich größeren Umfang auf und damit ergibt sich eine finanzielle Belastung, die um ein vielfaches höher ist als die der norwegischen

Studie [Norum, 2000]. Daher ist eine Gegenüberstellung der Kosten des norwegischen Artikels mit denen des zweiten Studienarms dieser Arbeit nur schwer möglich.

Interessant sind die indirekten Kosten, die von Norum als so genannter Produktionsausfall bezeichnet wird. Hierbei wendet er zwei Methoden an. Im ersten Fall fällt ein Endbetrag der Therapie des Mammakarzinoms von 9.114 € an, der mittels der Methode „human capital approach“ bestimmt wurde. Im zweiten Fall errechnet er eine Gesamtsumme von 3.447 €, die anhand der „friction-cost“-Methode herbeigeführt wurde. Durch die zwei Methoden kalkuliert Norum auch die Kosten, die durch den Gewinn eines Lebensjahres durch die Therapie anfallen. Sie belaufen sich auf 3.720 € (human capital approach) bzw. 1.406 € (friction-cost approach) pro gewonnenes Lebensjahr. Zu guter letzt erkennt Norum an, daß das CMF-Schema Kosten-effektiv ist [Norum, 2000].

Ferner beschreibt Norum, daß Patienten, die sich einer adjuvanten Chemotherapie unterziehen, auf ein Ergebnis mit möglicherweise geringem Gewinn für deren Gesundheit bzw. Lebensverlängerung vorbereitet sein müssten. Deshalb erachtet er es als dringend notwendig, eine Risiko-Nutzen-Analyse durchzuführen bevor eine adjuvante Chemotherapie generell für alle Patienten angewendet wird [Norum, 2000]. Diese Aussage unterstreicht wie in Zukunft die Einführung einer neuen Therapieform – egal ob Chemotherapien oder andere Behandlungen wie bsp. die der Hypertonie – gestaltet werden könnte, um ein möglichst vielschichtiges, breit gefächertes und effektives Gesundheitssystem zu gewährleisten.

In einem wissenschaftlichen Artikel aus dem Jahre 2004 beschäftigen sich Norum & Holtum mit den Kosten der Chemotherapie mit den Zytostatika Cyclophosphamid, Epirubicin und Fluorouracil (CEF). Das bereits seit den 70-iger Jahren bekannte CMF-Regime wurde im Laufe der 90-iger Jahre durch den Austausch des Methotrexats durch das Epirubicin mehr und mehr ersetzt. Daher stellt sich die Frage, in wie weit eine Kosteneffektivität der neuen Zytostatikakombination CEF im Vergleich zum CMF-Schema gegeben sei. Es kam zu einer retrospektiven Auswertung von internationalen Studien der Jahre 1998 bis 2004, die dann in Relation mit der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms in Norwegen und deren Kosten gebracht wird. In Bezug auf die Studien zeigt sich eine durchschnittliche Steigerung der Fünf-Jahres-Überlebenszeit zu Gunsten des CEF-Regime von drei bis sieben Prozent. Hingegen stellen die Autoren fest, daß eine Verbesserung der Lebensqualität während der Chemotherapie mit CEF – gegenüber dem „alten“ CMF-Regime – nicht besteht [Norum &Holtum, 2004].

Anhand von bereits behandelten Patientinnen des Universitätsklinikums Nordnorwegen kam es zur Auswertung von Durchschnittswerten – bsp. Körperoberfläche – , um die Kosten der Chemotherapie pro Patientin im Mittel zu ermessen. Die ermittelten Gesamtkosten einer Therapie mit CEF beinhalten Unkosten für die Medikamente (Zytostatika und Begleitmedikation), die Ambulanz, die Verwaltung und den Transport zur Klinik und zurück. Es werden zwei verschiedene Berechnungsarten bzgl. der Medikamente verwandt. Zum einen rechnen die Autoren mit den Klinikpreisen und zum anderen mit den Preisen, die in einer norwegischen Apotheke zu begleichen wären – vergleichbar mit der Roten Liste. Dadurch erhalten sie für die Chemotherapie mit CEF einen durchschnittlichen Gesamtbetrag pro Patientin von 3.278 € respektive 3.850 € (friction-cost approach). Hierbei zeigt sich, daß allein die Medikamente einen Anteil von 39% bzw. 48% an den Gesamtkosten haben. Allein das Epirubicin ist zu dreiviertel für die Medikamentenkosten verantwortlich. Der Aufenthalt in der Klinik zur Applikation der Zytostatika macht einen Anteil von 11 - 13% aus [Norum & Holtum, 2004]. Hierbei ist eine Vergleichbarkeit der Zahlen von Norum & Holtum zu dieser

Arbeit nicht gegeben, da unterschiedliche nationale Vorraussetzungen bestehen. Des Weiteren wurden durch sie Zahlen generiert, die sich anhand einer fiktiven Durchschnittspatientin orientieren. Eine Studie mit realem Patientengut erfolgte nicht, auch wenn angefügt werden muss, daß die Werte – bsp. Körperoberfläche, Alter – zur Berechnung der Kosten mit Hilfe eines Pools von 5.000 Frauen, die an Brustkrebs erkrankten, berechnet wurden. Damit haben die gewonnen Ergebnisse sicherlich Relevanz. Der wichtigste Grund der fehlenden Vergleichbarkeit beruht in der Erhebung der Unkosten des CEF-Regime, die sich zum Teil deutlich von denen in Deutschland unterscheiden. Trotzdem sollte das Ergebnis nicht unterschlagen werden, daß Norum & Holtum wie bereits in dem oben genannten Artikel von Norum im Jahre 2000 auch dem CEF-Regime eine Kosteneffektivität bescheinigt. Zusätzlich stellen sie einen deutlich erhöhten Nutzen der CEF-Chemotherapie des Mammakarzinoms bei Frauen unter 50 Jahren fest, der sich auf die Rezidivhäufigkeit und die Todeswahrscheinlichkeit bezieht.

Eine Kosten-Nutzen Analyse von Kattlove et al. ermittelt die finanzielle Belastung des Mammakarzinoms für das Screening mittels der Mammographie, für den chirurgischen Eingriff inklusive einer anschließenden Bestrahlung, für die adjuvante Chemotherapie und für die Nachbehandlung. Nebenbei wird der Nutzen der verschiedenen Behandlungsmethoden für Frauen mit niedrig- bzw. hoch-malignem Mammakarzinom sowie für Frauen jünger bzw. älter als 50 Jahre bestimmt. Für die Chemotherapie mittels des CMF-Schemas legt Kattlove et al. für neun Zyklen einen Betrag pro Patient von 2.111 € fest. Darin sind die Kosten für die Zytostatika, deren Zubereitung, die Begleitmedikation, dem Material, dem Personal, Blutzellprodukte und den ärztlichen Leistungen enthalten [Kattlove et al., 1995]. Auch dieser Betrag liegt bei weitem unter den 4.141,99 €, die in Arm 2 mit den Preisen des MRI zu errechnen sind.

Kattlove et al. kann für Frauen mit Brustkrebs unter 50 Jahre durch die Behandlung mit Zytostatika eine Senkung der Mortalität von 25% und für Frauen über 50 Jahre von 12% feststellen. Des Weiteren beobachtet er und sein Team, daß sich der Nutzen der Chemotherapie für den Patienten erhöht, je fortgeschrittener der Tumor und seine Ausbreitung (bsp. Lymphknotenbefall) war. Grundsätzlich ist für Kattlove et al. eine Behandlung mit Zytostatika eines früh diagnostizierten Mammakarzinoms – speziell bei Frauen mit einem erhöhtem Risiko eines Rezidivs – die Behandlung der Wahl [Kattlove et al., 1995].

Das Docetaxel ist derzeit zugelassen für die Anwendungsgebiete bei operablem, nodal positivem Mammakarzinom – in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid – , bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zur Erstbehandlung – in Kombination mit Doxorubicin – und bei Versagen einer Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [EMEA; 2005]. Darüber hinaus wird es u.a. zur Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms und des Prostatakarzinoms eingesetzt, auf die hier nicht näher eingegangen wird [EMEA, 2005].

In einer randomisierten Phase III-Studie, die 429 vorher unbehandelte Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom umfasst, stellt man Doxorubicin in Kombination mit Docetaxel (AT-Arm) dem Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid (AC-Arm) gegenüber. Dabei ist im AT-Arm die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung statistisch erheblich länger als im AC-Arm (37,3 Wochen gegenüber 31,9 Wochen) [Nabholtz et al., 2003]. Des Weiteren berichtet die European Medicines Agency über eine offene,

multizentrische randomisierte Studie für adjuvante Chemotherapie, in der man Patientinnen mit operablem, nodal positivem Mammakarzinom untersucht hat. Die Daten zeigen eine signifikant längere krankheitsfreie Überlebenszeit bei dem Taxotere (Docetaxel)/ Doxorubicin/ Cyclophosphamid (TAC)-Arm im Vergleich zum Cyclophosphamid/Doxorubicin/5-Fluorouracil (FAC)-Arm bei einem Follow-up von 55 Monaten. Ferner ist die Rückfallquote in einem Zeitraum von fünf Jahren bei mit TAC behandelten Patientinnen geringer als bei den mit FAC behandelten (25% gegenüber 32%). Bei dem Patientengut mit ein bis drei positiven Lymphknoten wie es auch in der EC-DOC-Studie zur Untersuchung stand, scheint laut den Ergebnissen der eben genannten Studie TAC gut zu wirken [EMEA, 2005].

Trotz der fehlenden Gegenüberstellung des Docetaxel/Epirubicin/Cyclophosphamid mit dem CMF-Regime kann eine Überlegenheit der neuen taxanhaltigen Therapie belegt werden. Auch ein Vergleich unter den Taxanen deutet auf einen Vorteil des Docetaxel gegenüber dem Paclitaxel hin. In einer randomisierten kontrollierten Multicenterstudie (Phase-III Studie) zwischen den Jahren 1994 bis 2001, die beide Taxanregime direkt miteinander vergleicht und bei der 449 Patientinnen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenen Brustkrebs teilnahmen, sprechen 32% auf die Behandlung mit Docetaxel an, dagegen lediglich 25% auf Paclitaxel [Jones et al., 2005]. Daneben ist die Dauer des Ansprechens sowie die Zeit bis zur Progression unter Docetaxel signifikant länger (7,5 versus 4,6 bzw. 5,7 versus 3,6 Monate). Die mittlere Überlebenszeit ist in der Docetaxelgruppe signifikant länger als in der Paclitaxelgruppe (15,4 versus 12,7 Monate) [Jones et al., 2005]. Dabei ist wichtig zu erwähnen, daß bei Jones et al. lediglich je ein Therapieschema (Dosis: Docetaxel 100mg/m^2 gegen Paclitaxel 175mg/m^2 jeweils bezogen auf KOF) miteinander verglichen wird [Jones et al., 2005].

In dem Editorial von Hudis zur Jones-Studie weist er auf die fehlende Gegenüberstellung des Docetaxel mit anderen Paclitaxel-Regimen hin, die nachweislich der Dosierung von Paclitaxel in der Studie von Jones et al. überlegen sind. Ferner richtet er einen Appell an die Kollegen, in dem er allgemein auf die notwendige Effizienz bzgl. der durchzuführenden Studien hinweist und deren schnelle Durchführung einfordert. Bei Jones et al. mahnt Hudis den langen Zeitraum der Studie von 11 Jahren an, in dem sehr viele Änderungen in der Behandlung des Brustkrebses erfolgten und sich daher die Relevanz des positiven Ergebnisses verkleinere. Trotzdem erachtet Hudis die Arbeit von Jones et al. als bedeutsam [Hudis, 2005].

Eine kanadische Studie des Jahres 2003 beschäftigt sich mit einem der ursprünglichen Verwendungszwecke der Taxane: Anwendung bei Versagen einer Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Hierbei beschreiben die Autoren Verma & Ilersich, daß in Kanada Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die bereits eine Vorbehandlung mit Anthrazyklinen erhielten, eine Heilbehandlung mit Taxanen – Paclitaxel, Docetaxel – bekommen. Im Besonderen wird der Fokus auf das Docetaxel gerichtet. In einer Schweizer Studie wird ein deutlicher Vorteil durch Ergänzung der Docetaxel-Monotherapie mittels eines Präparats namens Xeloda (Wirkstoff: Capecitabin) bzgl. Ansprechrate des Tumors auf die Zytostatika, der Zeit bis zu einem erneutem Ausbruch des Tumors und der Überlebenszeit gegenüber der alleinigen taxanhaltigen Therapie festgestellt. Deshalb führen Verma & Ilersich eine Kosten-Effektivitäts-Analyse anhand von 511 Patientinnen durch, um

das Ergebnis der Schweizer Studie zu überprüfen und möglicherweise eine Empfehlung für die Durchführung der neuen Chemotherapie in Kanada abzugeben. Die Wirkung des Capecitabin beruht in seiner Umwandlung anhand eines speziellen Enzyms im Tumorgewebe zu 5-Fluorouracil. Dies soll im Gegensatz zum reinen 5-Fluorouracil zu geringeren systemischen Belastungen für den Körper führen. [Verma & Ilersich, 2003]

Die durchschnittlichen Kosten pro Patientin im Falle der Docetaxel-Monotherapie belaufen sich auf 12.833 Kanadische Dollar (CA$). Darin enthalten sind die Unkosten für die Zytostatika, die Infusion, den stationären Aufenthalt – aufgrund von Nebenwirkungen – , die zusätzlichen ärztlichen Konsultationen außerhalb der Klinik und die Behandlung der unerwünschten Ereignisse. Die Kombinationstherapie weist einen Betrag pro Patientin von 13.659 CA$ auf. Im Einzelnen liegen die Kosten der Zytostatika mit Docetaxel und Capecitabin um 992 CA$ höher, als im Monotherapiearm. Hingegen liegen die finanziellen Aufwendungen für den stationären Aufenthalt infolge der Nebenwirkungen der Chemotherapie bei der Docetaxel-Monotherapie um 271 CA$ höher. Die ärztlichen Konsultationen, die ebenfalls infolge der Nebenwirkungen notwendig wurden, sind ambulant und schlagen, bezogen auf die Kombinationstherapie, mit einem Mehrpreis von im Mittel 111 CA$ zu Buche. Die Kosten für die Infusionen, sowie die ambulanten Therapiekosten sind nahezu identisch. Die beiden Autoren legen die unterschiedliche Menge an verabreichten Docetaxel in den beiden Studienarmen dar und lassen erkennen, daß bei Verwendung der um 25% niedrigeren Konzentration des Docetaxels in der Kombinationsbehandlung sich die Gesamtkosten im Rahmen der Monotherapie auf 10.419 CA$ reduzieren. Trotzdem muss in Anbetracht des Überlebensplus von drei Monaten zu Gunsten der Kombinationstherapie und deren geringen Zusatzkosten eine Kosten-Effektivität dieser neuen Behandlungsform bestätigt werden [Verma & Ilersich, 2003].

Aus Sicht der nationalen Gesundheitsbehörde Großbritanniens fertigten Brown et al. eine retrospektive Studie im Jahre 2001 an, die sich mit den Kosten und dem Nutzen einer Chemotherapie bei fortgeschrittenen Mammakarzinom auseinandersetzt. Der Nutzen der Chemotherapie ist unter anderem die Ansprechrate der Behandlung auf den Tumor, die in drei Stufen eingeteilt wird (stable, progressive, terminal disease), und zum anderen die teilweise oder komplette Rückbildung von UAW´s. Des Weiteren wird zur Bewertung des Nutzens der Zytostatikabehandlung der so genannte „quality-adjusted-life-year“ (QALY; deutsch: Qualitätskorrigiertes Lebensjahr) angegeben [Brown et al., 2001].

Der Fokus der Studie von Brown et al. liegt auf den beiden Taxanen Docetaxel und Paclitaxel, sowie dem Vinorelbin. Zur Auswertung der Kosten wurden statistische Erhebungen verschiedener Datenbanken Großbritanniens – bsp. zur Ermittlung von Körperoberfläche oder Laborkosten – verwendet und mittels dieser und den Ergebnissen aus randomisierten Phase-III-Studien – bsp. Dosierungen der Zytostatika und UAW´s der Zytostatika – die Ausgaben für eine Behandlung mit dem jeweiligen Zytostatikum bezogen auf Großbritannien angefertigt. Es werden die Medikamenten- und die Hospitalisierungskosten, sowie die Gebühren für eine ambulante Versorgung der Patientinnen einbezogen. Zusätzlich berücksichtigt Brown et al. Durchschnittsbeiträge für notwendige apparative Untersuchungen. Des Weiteren ermittelten die Verfasser der Studie die Beträge für verschiedene Stadien des Fortschreitens der Erkrankung (early progressive disease, late progressive disease, stable disease, terminal disease) [Brown et al., 2001].

Die finanziellen Belastungen für einen Docetaxel- (1.150 Englische Pfund) bzw. einen Paclitaxelzyklus (1.122 Englische Pfund) unterscheiden sich nur geringfügig voneinander. Im

Gegensatz zu den beiden eben genannten Zytostatika, wird für das Vinorelbin ein Betrag pro Zyklus von 441 Englische Pfund (£) beschrieben. Hier muss man darauf hinweisen, daß die beiden Taxane über eine Dauer von sechs Zyklen verabreicht werden und sich damit Gesamtkosten ausschließlich für die Chemotherapeutika von 6.900 £ (Doc) respektive 6.732 £ (Paclitaxel) ergeben. Hingegen wird beim Vinorelbin eine Abgabe über zwölf Zyklen vorgeschrieben [Brown et al., 2001]. Da sich diese Arbeit mit dem eben genannten Zytostatikum nicht beschäftigt, sei lediglich erwähnt, daß das Docetaxel gegenüber dem Vinorelbin kosteneffektiv ist und sich ein deutlicher Gewinn für die Gesundheit darstellen lässt.

Insgesamt kommt die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms pro Patient im Falle des Docetaxel auf 7.817 £. Die Behandlung mit dem Paclitaxel beläuft sich auf eine Gesamtsumme von 7.645 £. Der so genannte QALY-Wert liegt im Falle des Docetaxel bei 0,7347 und beim Paclitaxel bei 0,6485. Das bedeutet, daß für zusätzliche Kosten von 172 £ für die Chemotherapie mit Docetaxel sich ein um 0,0862 höherer QALY-Wert im Vergleich mit der Paclitaxelbehandlung erzielen lässt. Dies entspricht einem Gewinn für den Patienten von 31 Tagen in guter Gesundheit. Eine angeschlossene Sensitivitätsanalyse bzgl. der Kosten zeigt, daß sich der Vorteil des Behandlungskonzeptes mit dem Zytostatikum Docetaxel je nach Modell entweder verkleinert oder vergrößert. Daraus resultiert trotz der höheren finanziellen Belastung ein größerer Gewinn für die Gesundheit durch das Docetaxel, sowie eine Kosteneffektivität gegenüber dem Paclitaxel. Eine weitere Sensitivitätsanalyse, die sich auf einen kleineren bzw. größeren Nutzen des Docetaxel gegenüber dem Paclitaxel fokussiert, verändert nicht den Vorteil der Docetaxeltherapie [Brown et al., 2001].

Brown et al. sehen in Ihrer Re-Analyse mittels der Daten älterer Phase-III-Studien eine Aktualisierung deren Ergebnisse an das Preisniveau des Jahres 2001. Die Autoren verwendeten lediglich Daten von bereits erfolgten Studien. Eine Erhebung anhand eines eigenen Patientenguts ist nicht erfolgt, weshalb sie ein Qualitätsdefizit ihrer Erhebungen – trotz aller Vorsichtsmaßnahmen die sie getroffen haben – feststellen. Die Problematik besteht in der Tatsache, daß eine direkte Gegenüberstellung der beiden Taxane in den ausgewählten Studien nicht vorkommt. Dessen ungeachtet kann dieses Studienmodell im Falle einer akkuraten Validierung und unter Einbezug von Experten zum Verständnis von sozioökonomischen Faktoren, die mit der Chemotherapie in Verbindung stehen, beitragen. Im besondern trifft dies bei fehlenden direkten Gegenüberstellungen zweier Präparate zu [Brown et al., 2001].

Insgesamt erachten Brown et al. das Docetaxel im Vergleich zu anderen Zytostatika als das Arzneimittel, welches in Bezug auf die Behandlung des metastasierten Brustkrebs, die Ansprechrate des Tumors auf die Zytostatikabehandlung und die Überlebenszeit am besten erhöht, sowie die Tumorprogression reduziert [Brown et al., 2001].

In Neuseeland wurde im Jahre 1998 eine pharmaökonomische Studie durch Lamb und Wiseman initiiert, die sich mit den beiden am Markt befindlichen Taxanen Docetaxel und Paclitaxel beschäftigt. Die beiden Autorinnen stellen unter anderem fest, daß in der Regel eine Monotherapie eines fortgeschrittenen Mammakarzinoms einer Kombinationsbehandlung in Bezug auf Ansprechrate des Tumors auf die Zytostatikatherapie unterlegen ist [Lamb & Wiseman, 1998]. Diese Äußerung kann anhand der oben genannten Studie von Verma und Ilersich aus dem Jahre 2003 bestätigt werden. Allerdings beschreiben Lamb und Wiseman eine Ausnahme im Falle der Docetaxel-Monotherapie gegenüber der Kombinationsbehandlung mit den Zytostatika Mitomycin und Vinblastin. In einer Phase-III-

Multicenter-Studie wird eine höhere Ansprechrate des Tumors zu Gunsten des Taxans (30% zu 12%) ermittelt. Des Weiteren liegt der durchschnittliche Überlebenszeitraum beim Docetaxel bei 11,4 Monaten gegenüber 8,7 Monaten bei der Mitomycin-Vinblastin-Behandlung. Auch im Falle der Zeit bis zum Fortschreiten des Brustkrebses kann die taxanhaltige Monotherapie mit 19 Wochen eine um acht Wochen höhere Ausbeute verbuchen [Lamb & Wiseman, 1998].

Gegenüber den Anthrazyklinen – bsp. Epirubicin – sprechen auch die Autoren Lamb und Wiseman dem Docetaxel eine größere Ansprechrate und längerem Zeitraum bis zum Fortschreiten des metastasiertem Brustkrebs zu. Hierbei sei es erfolgreich im Rahmen einer Erst- oder Zweittherapie eingesetzt worden [Lamb & Wiseman, 1998].

Ein weiterer Punkt, den die beiden neuseeländischen Autorinnen ansprechen, ist die Nebenwirkung in Folge der Docetaxelbehandlung. Hierbei ergibt sich die Neutropenie als wichtigster, dosislimitierender Faktor. Bei 90% der Patientinnen reduziert sich die Anzahl der neutrophilen Granulozyten innerhalb von fünf bis zu zwölf Tagen nach Erhalt der Zytostatika. Lediglich in 15% benötigen die betroffenen Frauen eine stationäre und/oder antibiotische Therapie. Weitere UAW´s sind Flüssigkeitsretentionen (periphere Ödeme, Gewichtszunahme), Überempfindlichkeitsreaktionen (Typ 1) und Hautveränderungen (Eruptionen mit meist begleitendem Pruritus), die mittels einer präventiven Cortisonbehandlung gemildert oder vermieden werden können. Trotz der Begleitmedikation mit Cortison entwickeln 15,7% der Patientinnen Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ 1, die in der Regel nach sofortiger Unterbrechung der intravenösen Docetaxelgabe nach einigen Minuten verschwinden. Bei 58,5% der Patienten kommt es zum Auftreten von Hautveränderungen, die in 6% der Fälle zur Desquamation führen. Ferner werden UAW´s wie periphere Neuropathie, Alopezie, Asthenie, Nausea und Diarrhoe mit der Docetaxelgabe in Verbindung gebracht [Lamb & Wiseman, 1998].

Die Autorinnen Lamb und Wiseman beschreiben, daß Neurotoxizität (0-8% Docetaxel gegenüber 9% Paclitaxel), sowie Arthralgie und Myalgie (0-12% Docetaxel gegenüber 16% Paclitaxel) bei einer Paclitaxelbehandlung vorkommen. Beim Docetaxel treten eben genannte UAW´s seltener oder gar nicht auf. Hingegen scheinen Flüssigkeitsretentionen (4,8% -7% gegenüber 0% bei Paclitaxel) und eine mit Fieber einhergehende Neutropenie (16,4-22% Docetaxel gegenüber 2-17% Paclitaxel) speziell bei der Docetaxeltherapie vorzuliegen. Hautreaktionen werden wesentlich häufiger mit der Docetaxelbehandlung in Verbindung gebracht [Lamb & Wiseman, 1998].

Zusammenfassend stellt sich in der Kosten-Nutzen-Analyse heraus, daß Docetaxel einen Gewinn in Bezug auf den Nutzen – gemeint sind hier die Ansprechrate und die Zeit bis zum Fortschreiten des Krebses – gegenüber Paclitaxel im Falle der Behandlung eines metastasierten Brustkrebses aufweist. Die dafür höher zu entrichtenden Kosten seien aber innerhalb eines zu akzeptierenden Bereichs im Rahmen der Gesundheitsversorgung [Lamb & Wiseman, 1998].

Aus diesen Informationen lässt sich schon erkennen, daß die Therapie mit Docetaxel mittlerweile als Standardtherapie des Mammakarzinoms anzusehen ist, obwohl Valero und Hortobagyi in einem Editorial zur Veröffentlichung der Nabholtz et al. Studie einen Vergleich mehrerer Studien mit taxanhaltigen Chemotherapieregimen anführen, bei denen lediglich von sechs Studien zwei – darunter die Studie von Nabholtz et al. – eine signifikante Verlängerung bsp. der Lebenszeit gegenüber herkömmlichen anthrazyklinhaltigen (bsp. Epirubicin) Therapieregimen nachweisen. Deshalb drängen Valero und Hortobagyi auf

weitere Forschung, um optimale und effektivere Dosierungen, Therapiepläne, -sequenzen und Kombinationen der verschiedenen Zytostatika (taxanhaltige, anthrazyklinhaltige und andere) zu ermitteln [Valero, Hortobagyi, 2003]. Valero und Hortobagyi halten die taxanhaltigen Präparate wie Docetaxel und Paclitaxel für eine gute neue Option, ausgewählte Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, die einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie nicht zugänglich sind, dieser Behandlung zuzuführen [Valero, Hortobagyi, 2003].

Reine Kostenanalysen bzgl. der neuen Therapieform mit dem taxanhaltigen Docetaxel sind kaum zu finden. Solche wie die von Gieseking et al. sind nicht zahlreich publiziert worden. Umso mehr findet man die so genannten Kosteneffektivitätsanalysen über die Behandlung des Mammakarzinoms vor. Aber auch dort gestaltet es sich schwer, Studien miteinander zu vergleichen. Was sich zeigen lässt, ist die immer weitergehende Diversifizierung der Zytostatikatherapie des Mammakarzinoms. Dadurch entsteht das Problem, daß viele Studien unterschiedliche Ansätze verfolgen und eine Vielfalt sich abzeichnet, in der eine Adaption der Therapie auf bestimmte Gesundheitssysteme nur inadäquat erfolgen kann. Trotz alle dem erhält man in Deutschland einen Ausgangspunkt zum Aufbau von neuen Studien beispielsweise, um eine Kostenbestimmung als Grundlage für weitere Kosteneffektivitäts-Analysen durchzuführen.

7. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 110 Patientinnen der EC-DOC-Studie, bei denen ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde, ausgewertet. Hierzu standen Datensätze in Form von Exceltabellen der einzelnen Patienten zur Verfügung. Diese Daten wurden durch die Krankenhausapotheke des MRI zur Verfügung gestellt.

Im Mittelpunkt stand eine Kostenanalyse der beiden Studienarme aus der Sicht des Krankenhauses. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Frauen, die für die Auswertung zur Verfügung standen, auf 106. Die Behandlung des Brustkrebses unterschied sich in der Applikation der Zytostatika.

Ein weiterer Punkt ist die Gegenüberstellung der Personal-, Labor- und Sachkosten zweier unterschiedlicher Kliniken (Uniklinik Hamburg Eppendorf & MRI), der Vergleich der Belastungen durch die Begleitmedikation im Falle der Berechnung mit Preisen einer öffentlichen Apotheke und einer Krankenhausapotheke und eine Toxizitätsanalyse bzgl. der zwei andersartigen Chemotherapeutika. Zuletzt wurde die Kostendeckung durch den Pflegesatz, den das Krankenhaus mit den Krankenkassen für ein Jahr aushandelt, überprüft.

Es stellten sich folgende Ergebnisse nach Auswertung der generierten Daten ein:

- Kollektivbeschreibung:

  Eine Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppe war gewährleistet, da:
  - für das Alter (Arm 1: 50,89 Jahre; Arm 2: 52,60 Jahre), die Körpergröße, die -oberfläche und das -gewicht im Mittel kein Unterschied darstellbar war.
  - die durchschnittliche Ausdehnung des Tumors und dessen festgestelltes Grading nahezu identisch waren.
  - die Anzahl der Frauen, die sich in der Menopause befanden oder eine Vorerkrankung aufwiesen, unwesentlich differierten.

  Lediglich in der Anzahl der Abbrecherinnen bestand ein signifikanter Unterschied.
- Gesamtkosten der beiden Therapieformen:

Der durchschnittlich berechnete Endbetrag pro Person zeigte deutlich, daß die neue Therapieform (Arm 1) um das 1,44-fache teurer war, als die Standardtherapie.

- Die Kosten der Chemotherapeutika inkl. deren Zubereitung war insgesamt in Arm 1 um ca. ein neunfaches höher.
- Die Aufwendungen für das Personal (1,38-fache Preissteigerungsrate), das Labor incl. der Funktionsleistungen (1,23-fache Preissteigerungsrate) und des Materials (Sachkosten; 1,57-fache Preissteigerungsrate) lagen in der Standardtherapie höher. Entscheidend für diese Tatsache war der größere Arbeitsaufwand, weil in Arm 2 die Applikation der Zytostatika zweimal pro Zyklus erfolgte.
- Auch die Kosten für die Begleitmedikation (1,47-fache Preissteigerungsrate) und den Basispflegesatz (1,53-fache Preissteigerungsrate) waren in Arm 2 höher angesiedelt. Allerdings wurde eine Signifikanz zwischen den beiden Studienarmen in beiden Fällen nicht nachgewiesen.
- Ergänzung Begleitmedikation:
  Die aus Kostensicht am meisten verabreichten Arzneimittel waren die 5-HT^3-Antagonisten, die in Arm 1 einen Anteil von 53,67% und in Arm 2 von 62,38% ausmachten.
  Dexamethason lag an zweiter Stelle in der neuen Therapieform und wies einen Anteil von 14,06% auf; darauf folgte mit einem Prozentsatz von 9,78% der Wirkstoff Mesna
  In der Standardtherapie registrierte man eine umgekehrte Rangfolge: Mesna hat einen Anteil von 19,85% und Dexamethason von 11,66%
- Ergänzung Vorerkrankung:
  Die häufigste Erkrankung, die vor Beginn der Chemotherapie vorlag, war mit einem Anteil von 14,15% aller an der EC-DOC-Studie teilnehmenden Frauen die Hypertonie. An zweiter Stelle rangierten die Schilddrüsenerkrankungen mit einem Anteil von 8,49%.
  56,6% der Patientinnen wiesen keine Vorerkrankungen auf.

- Gegenüberstellung der Personal-, Labor- und Sachkosten der Uniklinik Hamburg-Eppendorf mit denen des MRI:

  Wenn man die Preise der Uniklinik Hamburg-Eppendorf zur Berechnung ansetzte, waren sämtliche Vergütungen für Personal, Labor und das Material (Sachkosten) deutlich teurer als die des MRI. Dies ließ sich auch mittels des Welch-Tests bei allen drei Posten nachweisen und ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Berechnungsarten. (Preissteigerungsrate wurde im Vergleich zu den Kosten des MRI angegeben)
  - Personalkosten: Arm 1 → 3,02-fache Preissteigerungsrate; Arm 2 → 2,64-fache Preissteigerungsrate
  - Laborkosten (incl. Funktionsleistungen): Arm 1 → 12,45-fache Preissteigerungsrate; Arm 2 → 8,33-fache Preissteigerungsrate
  - Sachkosten: Arm 1 → 1,46-fache Preissteigerungsrate; Arm 2 → 1,46-fache Preissteigerungsrate

- Vergleich der Kosten einer Öffentlichen Apotheke (Preise der Roten Liste) mit der Krankenhausapotheke des MRI in Bezug auf die Preise der Chemotherapeutika und der Begleitmedikation:

  Aufgrund der deutlich besseren Konditionen der Krankenhausapotheke, die eine wesentlich größere Menge an Arzneimittel benötigte, lagen die Preise deutlich unter

denen einer öffentlichen Apotheke. (Preissteigerungsrate wird im Vergleich zu den Kosten der MRI-Krankenhausapotheke angegeben)

- Chemotherapeutika:
  - die Preissteigerungsrate der reinen Medikamentenpreise in Arm 1 betrug 39,33%
  - die Preissteigerungsrate der reinen Medikamentenpreise in Arm 2 betrug 88,55%

  Der signifikante Unterschied zwischen den zwei Studienarmen blieb auch mit dem durchschnittlich errechneten Endbetrag pro Patientin bestehen.
- Begleitmedikation:
  - die Gesamtkosten der Medikamente stiegen in Arm 1 um 49,43% und in Arm 2 um 48,7%
  - bei den Serotoninantagonisten zeigte sich eine Preissteigerungsrate von 55,42% in der neuen Therapieform und in der Standardtherapie von 54,66%.
  - die Arznei Cortison (Dexamethason & Fortecortin) war in Arm 1 um 49,56% und in der Standardtherapie um 44,83% teurer.
  - Uromitexan verteuerte sich in Arm 1 um 28,08% und in Arm 2 um 30,02%

- Toxizitätsanalyse beider Studienarme:

  Aufgrund der ungleichen Zusammensetzung der zwei Chemotherapien bzgl. der Zytostatika, beobachtete man Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Auftreten der Nebenwirkungen. Es wurden zwei Posten begutachtet, die Priorität genossen. Zum einen wurde die Verteilung der Angaben auf die zwei Therapieformen bestimmt und zum anderen die Anzahl der Patienten, die über solch unerwünschte Wirkungen klagten.
  - Die häufigste Nebenwirkung war die Alopezie:

    In Arm 1 wiesen 94,34% und in Arm 2 79,25% der Patienten einen teilweisen oder vollständigen Haarverlust auf.
  - Weitere unerwünschte Ereignisse, die am zweit- und dritthäufigsten zu beobachten waren, stellten die Übelkeit und die Leukopenie dar. In Arm 1 trat die Übelkeit bei 88,68% und in Arm 2 bei 81,13% auf. Die Reduzierung der Leukozyten wurde bei 81,13% in der neuen Therapieform und bei 75,47% in der Standardtherapie nachgewiesen.
  - Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen in Bezug auf die Patientenanzahl, bei denen eine Nebenwirkung diagnostiziert wurde, bestand bei:
    - Alopezie
    - Arthralgien und Myalgien
    - Diarrhö
    - Dysurie
    - Erbrechen
    - Vermindertem Hämoglobin
    - Hämorrhagische Zystitis
    - Haut
    - Infektion
    - Leukopenie
    - Mukositis
    - „nicht-infektionsbedingtem“ Fieber
    - neurologischen Symptomen
    - Ödemen
    - Schmerzen
    - Thrombopenie
    - Übelkeit
  - Ein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Behandlungsformen ließ sich bei der Häufigkeit der Nebenwirkung pro Zyklus darstellen bei:

- Alopezie
- Vermindertem Hämoglobin
- Haut
- Herzfunktion
- Infektion
- Schmerzen

- Ergänzung Übelkeit/Erbrechen:
  Alle Patientinnen, die unter Erbrechen zu leiden hatten, gaben eine zuvor aufgetretene Übelkeit an.
- Ergänzung Leukopenie/Infektion:
  Von den 106 Frauen diagnostizierten die behandelnden Ärzte bei 34,91% sowohl eine Leukopenie wie auch eine dadurch entstandene Infektion. Dies entsprach 37 Patienten. Lediglich fünf Frauen (4,72%) wiesen eine Infektion ohne Leukopenie auf.

- Kostendeckung durch den Pflegesatz:
  Eine Kostendeckung durch den von den Krankenkassen an die Klinik zu zahlenden Pflegesatz war im Falle beider Studienarme nicht gegeben. Da die durchschnittliche finanzielle Belastung pro Patient in Arm 1 deutlich größer ausfiel, musste das Krankenhaus einen höheren Verlust in Kauf nehmen als dies in Arm 2 der Fall war.
  - Kostendeckung des Pflegesatzes an den Gesamtkosten: Arm 1: 39,12%; Arm 2: 69,47%

8. Literaturverzeichnis

Zeitschriftenartikel:

1. R. Bispinck, WSI-Tarifarchiv
   Eine Bilanz des Tarifjahres 1999: Abschied von falscher Bescheidenheit, Deutliche Reallohnsteigerungen – Streit um Lohnpolitik im Bündnis für Arbeit – Rente mit 60
   Information zur Tarifpolitik des Wirtschafts- und Sozialwissenschaftlichen Instituts (WSI) in der Hans-Böckler-Stiftung (2000)
2. R. E. Brown, J. Hutton, A. Burrell
   Cost Effectiveness of Treatment Options in Advanced Breast Cancer in the UK
   Pharmacoeconomics 19 [11] (2001), Seite 1091-1102
3. Deutscher Bundestag; 14.Wahlperiode
   Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Apothekengesetzes
   Gesetzesentwurf des Bundesrates (14.04.99), Drucksache 14/756
4. A.P.F. Ehlers, O. Sude
   Versorgungsforschung – Allheilmittel zur Behebung der finanziellen und strukturellen Probleme im Gesundheitswesen
   Münchner ärztliche Anzeigen
   93. Jahrgang, Nummer 20 (1.Oktober 2005); Seite 3-4
5. D.P. Figgitt, L.R. Wiseman
   Docetaxel – An Update of its Use in Advanced Breast Cancer
   Drugs 59(3) (2000); Seite 621 - 651
6. F. Gieseking, K. Leppek, B. Ramthun, M. Baehr, F. Jänicke
   Finanzierbarkeit gynäkologisch/ onkologischer Therapien
   Teilstationäre Chemotherapiebehandlungskosten bei Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen – Schwerpunkt Mammakarzinom
   Gynäkologe (2000); Seite 508-513
7. F. Gieseking, K. Kummerfeldt, B. Ramthun, M. Baehr, F. Jänicke
   Ermittlung der teilstationären Behandlungskosten für Chemotherapien bei Patientinnen mit gynäkologischen Karzinomen, Schwerpunkt Mammakarzinom
   Geburtsh. U. Frauenheilk. 59 (1999); Seite 136-143
8. B.E. Hillner
   Economic and Cost-Effectiveness Issues in Breast Cancer Treatment
   Seminars in Oncology Vol. 23 (1996), Seite 98-104
9. C. Hudis
   Testing Chemotherapy for Breast Cancer: Timing is Everything
   J Clin Oncol 23 (2005), Seite 5434-5436
10. S.E. Jones, J. Erban, B. Overmoyer, G.T. Budd, L. Hutchins, E. Lower, L. Laufman, S. Sundaram, W.J. Urba, K.I. Pritchard, R. Mennel, D. Richards, S. Olsen, M.L. Meyers, and P.M. Ravdin
    Randomized Phase III Study of Docetaxel compared with Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer
    J Clin Oncol 23 (2005), Seite 5542-5551
11. H. Kattlove, A. Liberati, E. Keeler, R.H. Brook,
    Benefits and Costs of Screening and Treatment for early Breast Cancer, Development of a Basic Benefit Package
    JAMA Vol. 273 (1995); Seite 142-148

12. A.L. Kranich, G. Gastl, E. Druckery, F. Porzsolt
Symposium on health economics in oncology
Freiburg, Germany, June 1995
Cancer Res Clin Oncol (1995), Seite 691-693
13. H.M. Lamb, L.R. Wiseman
Docetaxel – A Pharmacoeconomic Review of its Use in the Treatment of Metastatic Breast Cancer
Pharmacoeconomics 14 [4] (1998), Seite 447-459
14. J. Løber, J. Sogaard, H.T. Mouridsen, J. Jorgensen
Treatment Costs of Adjuvant Cytotoxic Therapy in Premenopausal breast Cancer Patients
Acta Oncologica 27 (1988); Seite 767-771
15. C.S. McArdle, K.C. Calman, A.F. Cooper, A.V.M. Hughson, A.R. Russell and D.C. Smith
The social, emotional and financial implications of adjuvant chemotherapy in Breast Cancer
Br. J. Surg. 68 (1981), Seite 261-264
16. J.M. Nabholtz, C. Falkson, D. Campos, J. Szanto, M. Martin, S. Chan, T. Pienkowski, J. Zaluski, T. Pinter, M. Krzakowski, D. Vorobiof, R. Leonard, I. Kennedy, N. Azli, M. Murawsky, A. Riva, und P. Pouillart
Docetaxel and Doxorubicin compared with Doxorubicin and Cyclophosphamid as First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results of a Randomized, Multicenter, Phase III Trial
J Clin Oncol 21 (2003), Seite 968-975
17. J. Norum
Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, Fluorouracil (CMF) in Breast Cancer
Acta Oncologica Vol. 39 (2000), Seite 33-39
18. J. Norum & M. Holtum
Adjuvant Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamid in early Breast Cancer: Is it cost-effective?
Acta Oncologica Vol.44 (2005), Seite 735-741
19. J.-M. Schulenburg, O. Schöffski
Ökonomische Evaluation onkologischer Therapie
Münch. Med. Wschr. 136 (1994), Seite 217-220
20. V. Valero, G.N. Hortobagyi
Are Anthracycline-Taxane Regimens the New Standard of Care in the Treatment of Metastatic Breast Cancer?
J Clin Oncol 21 No 6 (2003), Seite 959-962
21. S. Valero, A. L. Ilersich
Population-based Pharmaeconomic Model Adopting Capecitabine/Docetaxel Combination Treatment for Anthracycline-Pretreated Metastatic Breast Cancer
Oncologist 8 (2003), Seite 232-240

Letztes Zugriffsdatum: 25. Februar 2009

Internetseiten (letztes Zugriffsdatum: 10. Februar 2006):

17. http://www.spiegel.de/wirtschaft/0,1518,367264,00.html
    Internetseite von Spiegel-Online, 2005
    - Kassen zahlen mehr für Arzneimittel, Teure Medizin
18. http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab5.php
    Internetseite des Statistischen Bundesamtes Deutschland, ©2005
    - Tabelle: Gesundheitsausgaben nach Leistungsarten in den Jahren 2001 bis 2003;
    Aktualisiert am 15. März 2005
19. http://www.destatis.de/indicators/d/vpi120jd.htm
    Internetseite des Statistischen Bundesamtes Deutschland, ©2005
    - harmonisierter Verbraucherindex (Inflationsrate)
    Aktualisiert am 10. Februar 2006
20. http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php#an
    Internetseite des Statistischen Bundesamtes Deutschland, ©2005
    - Tabelle: Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2004
    Aktualisiert am 17. November 2005
21. http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/taxotere/taxotere.htm
    Internetseite der European Medicines Agency
    Ausschuß für Arzneispezialitäten; Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht: Taxotere
    - http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/taxotere/058895en6.pdf
      Scientific Discussion, ©2005
    - http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/taxotere/058895de1.pdf
      Abstract, ©2005

Buchbeitrag:

22. T. Karow, R. Lang
    Allgemeine und Spezielle Pharmakologie; Vorlesungsorientierte Darstellung
    ©2003 by Thomas Karow, Seite 670
23. Rote Liste Service GmbH
    Rote Liste 2003
24. V. Harms
    Biomathematik, Statistik und Dokumentation
    1998 Verlag Harms, 7. überarbeitete Auflage

9. Anhang

- Auszüge der Wirkung und Nebenwirkung der Chemotherapeutika:

  - Docetaxel:
    - Wirkung: stellt ein so genanntes Spindelgift dar → Mitosehemmung
    - Nebenwirkung: Knochenmarksdepression, Überempfindlichkeitsreaktion (im Sinne einer allergischen Reaktion bis hin zu einem anaphylaktischen Schock)
  - Epirubicin:
    - Wirkung: blockieren der Matrizenfunktion (phasenunspezifisch)

- Nebenwirkung: Kardiotoxizität (Herzrhythmusstörungen bis hin zur Kardiomyopathie mit begleitender Herzinsuffizienz)

- Cyclophosphamid:
  - Wirkung: Alkylierung von Nukleinsäuren (abnorme Basenpaarungen, Vernetzung von DNA- und RNA-Strängen); phasenunspezifisch; zytotoxischer Effekt nur während der DNA-Replikation
  - Nebenwirkung: - Myelotoxizität
    - akut: hämorrhagische Zystitis
    - chronisch: Blasenfibrose bis hin zum Urothelkarzinom

    → zum Harntrakt: Verursachung durch Metabolite des Cyclophosphamids
- Methotrexat:
  - Wirkung: Folsäureantagonist (Hemmung der Nukleinsäuresynthese; Purin, Thymin)
  - Nebenwirkung: Panzytopenie (megaloblastäre Anämie), Hypotension, Thrombophlebitis, Paresen, Epilepsien, zerebrale Dysfunktionen, Diarrhö, Stomatitis, Nausea, Hämatemesis, toxisches Megakolon
- 5-Fluorouracil:
  - Wirkung: komplexe Hemmung der Nukleinsäuresynthese (ausschließlich: Pyrimidine); Wirkungsverstärkung durch u.a. Tetrahydrofolsäure
  - Nebenwirkung: Dosislimitierende Myelotoxizität (Leukopenie, Agranulozytose), Nausea, Emesis, Diarrhö, Mukositis, selten Kardiomyopathie

Sämtliche Informationen sind aus der Roten Liste 2003 [Rote Liste, 2003] und der „Tox-Info“ der toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik des MRI entnommen.

- Toxizitätskriterien (Unerwünschte Ereignisse), EC-DOC-Studie (Datensatz zum 13.05.02):

Schweregrad	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Allergie	Keine	Vorüber-gehendes Arzneimittel-fieber <38 °C	Urtikaria, Arzneimittel-fieber ≥38°C, leichter Broncho-spasmus	Serumkrank-heit, Broncho-spasmus, parenterale Medikation	Anaphylaxie
Alopezie	Kein Haarverlust	Geringer Haarverlust	Ausgeprägter oder totaler Haarverlust	-	-
Blutparameter/ Blutbild					
Hämoglobin g/dl (mmol/l)	Keine Ver-änderung	<normal bis >10,0 (<normal–6,2)	< 10,0 bis 8,0 (<6,2 – 4,9)	-	-
Leukopenie (10^9/l)*	Keine	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
Thrombopenie (10^9/l)*	keine	75 - normal	50,0 – 74,9	25,0 – 49,9	
Grippeähnliche Symptome					
Arthralgien/ Myalgien	keine	geringe	Bewegungsei nschränkung	arbeits-unfähig	-

Fieber (nicht infektions-bedingt)	kein	37,1–38,0 °C	38,1–40,0 °C	>40,0 °C < 24 Stunden	> 40,0 °C > 24 Stunden od. Fieber verbunden mit Hypotension
Herzfunktion	kein	Asymptomatisch, Abfall der links-ventrikulären Ejektions-fraktion um <20% des Ursprungs-volumens	Geringe kongestive Herz-insuffizienz, auf Therapie ansprechend		
Infektion	keine	Geringe, nicht behandlungs bedürftig	Mäßig-gradige p.o. Antibiose	Schwere, i.v. antibiotische, anti-mykotische od. stat. Therapie	
Harntrakt					
Dysurie	keine	Geringer Schmerz	Schmerzen od. Brennen beim Wasser-lassen, kontrollierbar durch Pyridium	Nicht kontrollierbar durch Pyridium	-
Hämorrhag-ische Zystitis	keine	Blut mikro-skopisch sichtbar	Blut makro-skopisch sichtbar	Blasen-spülung erforderlich	Cystektomie od. Transfusion erforderlich
Haut	Keine Ver-änderung	Gestreute makuläre od. papulöse Eruption od. asymptomatisches Erythem	Gestreute makuläre od. papulöse Eruption od. Pruritus od. andere assoziierende Symptome	Generalisierte makulöse Symptomatik, papulöse od. vesikuläre Eruption	Exfoliative Dermatitis od. ulzerierende Dermatitis
Leber					
Bilirubin	Keine Erhöhung	< 1,5*N	1,5 – 3,0*N		
Transaminasen (GOT/GPT)	Keine Erhöhung	<= 2,5*N	2,6 – 5,0*N	5,1 – 20,0*N	

Magen-Darmtrakt					
Diarrhoe	Keine	Vermehrt (2 – 3 Stühle pro Tag)	Vermehrt(4–6Stühle pro Tag) od. nächtliche Stühle,mäßige Krämpfe	Vermehrt (7 – 9 Stühle pro Tag) od. Inkontinenz, schwere Krämpfe	-
Erbrechen	kein	1*Tag	2 – 5*Tag	6-10*Tag	>10*Tag oder parenterale Substitution
Mukositis	keine	Schmerzlose Erytheme, Ulzera od. mildes Wundsein	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme od. Ulzera; Feste Speisen möglich	Schmerzhafte Erytheme, Ödeme od. Ulzera; Flüssig-nahrung erforderlich	-
Übelkeit	keine	Nahrungsaufnahme möglich	Nahrungsaufnahme reduziert, Essen jedoch möglich	Nahrungsaufnahme nicht möglich, behandlungsbedürftig	
Neuro-logische Symptome	keine	Verlust der tiefen Sehnenreflexe, milde Parästhesien	Geringer od. mäßiger objektiver Verlust, mäßiggradige Parästhesien	Schwerer objektiver sensibler Verlust od. Parästhesien mit Funktions-einbußen	
Ödeme	keine	1+ od. nur abendliches Auftreten	2+ od. Auftreten während des gesamten Tages	3+	
Schmerzen	keine	geringe	mäßige	schwere	unerträgliche

- Gesundheitsausgaben in Deutschland [Statistisches Bundesamt, 2005]:

Gesundheitsausgaben nach Leistungsarten Millionen €			
Gegenstand der Nachweisung	**2001**	**2002**	**2003**
Leistungsarten insgesamt	227 788	234 967	239 703
Prävention/ Gesundheitsschutz	10 329	10 728	11 096
Allgemeiner Gesundheitsschutz	4 124	4 291	4 396
Gesundheitsförderung	3 466	3 584	3 743

Früherkennung von Krankheiten	1 582	1 639	1 679
Gutachten und Koordination	693	722	761
Ärztliche Leistungen	59 783	60 913	62 278
Grundleistungen	19 153	19 410	19 811
Sonderleistungen	30 204	30 850	31 579
Laborleistungen	5 796	5 929	6 059
Strahlendiagnostische Leistungen	4 630	4 724	4 828
Pflegerische/ therapeutische Leistungen	51 902	53 934	54 746
Pflegerische Leistungen	42 106	43 269	43 778
Therapeutische Leistungen	8 802	9 632	9 918
Mutterschaftsleistungen	994	1 033	1 050
Ausgleich krankheitsbedingter Folgen	4 467	4 688	4 823
Unterkunft/ Verpflegung	14 664	14 891	14 953
Waren	60 479	62 370	64 142
Arzneimittel	35 004	36 591	37 547
Hilfsmittel	12 076	12 308	12 746
Zahnersatz	6 014	5 876	6 179
Sonstiger medizinischer Bedarf	7 385	7 596	7 669
Transporte	3 616	3 828	3 968
Verwaltungsleistungen	11 928	12 645	13 155
Forschung/ Ausbildung/ Investitionen	10 619	10 988	10 542
Forschung	2 365	2 514	2 513
Ausbildung	1 735	1 861	1 866
Investitionen	6 519	6 614	6 163
Nachrichtlich:			
Gesamtgesundheitsausgaben (OECD)	223 689	230 592	235 324
Laufende Gesundheitsausgaben (OECD)	217 169	223 978	229 161
Einkommensleistungen	67 687	67 425	65 264
			Aktualisiert am 15. März 2005

- Harmonisierter Verbraucherindex Deutschland [Statistisches Bundesamt, 2005]:

  Veränderung zum Vorjahr in %
  Gesamtindex:

2005	1,9	2000	1,4
2004	1,8	1999	0,6
2003	1,0	1998	0,6
2002	1,4	1997	1,5
2001	1,9	1996	1,2

Aktualisiert am 10.02.2006

- 95%-Konfidenzintervall, weitere verwendete Formeln (Punkt 2.2.2., Seite 14):

  Stellte sich ein negativer Wert für den Vertrauensbereich ein, wurde der exakte Vertrauensbereich nach der Fisher-Formel berechnet [Harms, 1998].

Bei quantitativ ermittelten Werten kam folgende Formel zur Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls zur Anwendung:

u = MW - 1,96*sem o = MW + 1,96*sem	Erläuterung: u = untere grenze des Konfidenzintervalls (KI) o = obere Grenze des KI

Im Rahmen von relativen Häufigkeiten wurden die Berechnungen folgendermaßen durchgeführt:

u = q-1,96* $\sqrt{\frac{q*(1-q)}{n}}$; o = q+1,96* $\sqrt{\frac{q*(1-q)}{n}}$; [Erläuterung: q = Prozentsatz]

- Chi-Quadrat-Test: Tabelle für dichotome Werte bei großen Fallzahlen für den Vergleich von Arm 1 und Arm 2 (Freiheitsgrad: 1):

ja/nein	P-Wert	Chi-Quadrat-Wert
Menopause	0,420	0,652
Abbruch	0,030	4,711
Begleiterkrankung	0,240	1,383
Hypertonie	0,334	0,932

- Dosierung der Chemotherapeutika pro m^2 KOF in der EC-DOC-Studie;
  Angaben in Klammer → Dauer:
  - Docetaxel: 100mg (4 Zyklen)
  - Epirubicin: 90mg (4 Zyklen)
  - Cyclophosphamid: 600mg (6Zyklen)
  - Methotrexat: 40mg (6 Zyklen)
  - 5-Fluorouracil: 600mg (6 Zyklen)