

Aus dem Universitätsklinikum Rostock
Orthopädische Klinik und Poliklinik
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram Mittelmeier

**KLINISCHE VERLAUFSBEOBACHTUNG ZWEIER MEDIKAMENTE ZUR
PRÄVENTION EINER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE BEI PATIENTEN MIT
HÜFT- ODER Kniegelenkersatzoperation
MIT DEM ZIEL EINER KOSTEN-NUTZEN-EVALUATION**

DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOCTOR RERUM HUMANORUM

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

VORGELEGT VON
KAREN HEIDORN
GEBOREN AM 7. MAI 1973 IN BERLIN
IN ROSTOCK AM 31. OKTOBER 2011
VERTEIDIGT AM 20. JUNI 2012

Dekan: Prof. Dr. med. Emil Christian Reisinger

Gutachter 1: Prof. Dr. med. Wolfram Mittelmeier

Gutachter 2: Prof. Dr. Ing. Günther Kundt

Gutachter 3: Prof. Dr. rer. oec. Thomas Wilke

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Epidemiologie.....	3
1.2 Gesundheitspolitik in Deutschland.....	10
1.3 Kosten-Nutzen-Analyse.....	13
1.4 Lebensqualität und Gesundheit.....	14
1.5 Compliance	16
1.6 Zahlungsbereitschaft.....	16
1.7 Preisentstehung in Deutschland	17
1.8 Perspektiven im Gesundheitswesen.....	18
2 Zielsetzung	21
3 Patienten, Material, Methoden	22
3.1 Patienten.....	22
3.2 Material	23
3.3 Methoden	24
3.4 Statistik	32
4 Ergebnisse.....	35
4.1 PACT-Q [®] -Score	37
4.2 Morisky Score	42
4.3 Prozesskostenanalyse	45
4.4 Kosten-Nutzen-Analyse.....	47
4.5 Strukturumfrage	49
4.6 Zahlungsbereitschaft.....	50
5 Diskussion	52
6 Zusammenfassung.....	68
7 Literaturverzeichnis, Zitatnachweis	
8 Anhang	
Selbständigkeitserklärung	
Lebenslauf	
Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
ACCP	American College of Chest Physicians
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen med. Fachgemeinschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit und Soziales
DF	Durchstechflaschen
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis related group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FS	Fertigspritzen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesundheitskrankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International classification of diseases
INEK	Institut für Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for health and clinical excellence
NV	Normalverteilung
OUK	Stationen in der orthopädischen Klinik Rostock
PACT-Q	Perception of anticoagulant treatment questionnaire
PRO	Patient reported outcome questionnaire
PTT	Partial Thromboplastin Time
QALY	Quality-adjusted life-years (qualitätskorrigierte Lebensjahre)
SGB	Sozialgesetzbuch
SPSS	Statistik Analysesoftware
TEP	Totalendoprothese
TVT	Tiefe Venenthrombosen
VTE	Venöse Thrombembolien
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

„Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity.“¹ – so definierte die WHO bereits 1946 Gesundheit und zeigt schon damals, dass bezüglich der Gesundheit nicht nur körperliches und geistiges Wohlbefinden, sondern auch soziale Aspekte eine entscheidende Rolle im Heilungsprozess spielen. Auf diese Weise rücken immer mehr Begriffe wie Lebensqualität, Compliance und andere Begrifflichkeiten aus dem gesundheitsökonomischen Sektor in den gesellschaftlichen, aber auch politischen Vordergrund und sorgen für Diskussionen. Denn die Definition von Lebensqualität scheint zu ethischen Widersprüchen zu führen. So ist Lebensqualität doch etwas sehr individuelles, von persönlichen Erfahrungen und Vorstellungen geprägt. Daher scheint es schier unmöglich, einen für alle Patienten gültigen Maßstab zu finden. Die Gesundheitsökonomie hat sich dennoch zur Aufgabe gemacht, die immer knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitssektor gerecht zu verteilen. Ziel ist es, den maximalen Nutzen zu ziehen aus Neuentwicklungen sowohl im diagnostischen als auch im therapeutischen Sinne. Die Behandlung einer Thrombose hat einen Krankenhausaufenthalt zur Folge, somit sind die Behandlungskosten einer Thrombose hoch und mindern außerdem die Lebensqualität der Betroffenen. Dagegen ist eine Thromboseprophylaxe mit relativ geringem Kostenaufwand und Umstand für den Patienten möglich.

1.1 Epidemiologie

In der Allgemeinbevölkerung liegt die jährliche Inzidenz symptomatisch tiefer Venenthrombosen ohne Thromboseprophylaxe bei 90 bis 130 auf 100.000 Einwohner. Dies entspricht im Mittel 0,1% und variiert in Abhängigkeit von Definition, Alters- und Geschlechtsverteilung, ethnischer Zugehörigkeit und dem Vorhandensein variabler Risikofaktoren. Bei Patienten mit Hüft- oder Kniegelenkersatz liegt die Inzidenz^{2,3} einer symptomatisch tiefen Venenthrombose ohne Thromboseprophylaxe zwischen 40 bis 60%. Hierbei besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen elektiven und frakturbedingten Eingriffen. Bei allen Patienten mit operativen Eingriffen, Verletzungen oder akuten Erkrankungen soll gemäß Leitlinien^{4,5,6} vom 10.03.2010 das Risiko venöser Thromboembolien bedacht werden. Die Indikationsstellung zur venösen Thromboembolieprophylaxe soll risikoadaptiert und individuell erfolgen. Patienten mit großen

¹ WHO 2009

² Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy 1994

³ Westrich et al. 2000

⁴ AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2011

⁵ Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy 1994

⁶ Westrich et al. 2000

orthopädischen Eingriffen an der Hüfte sollen neben Basismaßnahmen eine medikamentöse Prophylaxe erhalten. Die Patienten mit Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen sind grundsätzlich der Hochrisikogruppe zuzuordnen. Daher ist eine weitere Stratifizierung anhand von Lebensalter, Komorbidität und anderen Risikofaktoren ohne Relevanz für die Prophylaxe von venösen Thromboembolien.

In den Leitlinien für die Thromboseprophylaxe – mit Aktualisierung im März 2010 – wird eine Prophylaxedauer bei totaler Endoprothese des Hüftgelenkes von 28 bis 35 Tagen und bei totaler Endoprothese des Kniegelenkes von 11 bis 14 Tagen empfohlen. Dies geschieht unter Berücksichtigung der Risikofaktoren, die eine Verlängerung der Thromboseprophylaxe vorsehen.

In Deutschland wurden laut statistischem Bundesamt⁷ im Jahr 2009 insgesamt 213.174 primäre Hüftendoprothesen (OPS-301/5-820) sowie 159.137 primäre Knieendoprothesen (OPS-301/5-822) implantiert. Gemäß des letzten veröffentlichten Qualitätsberichts von 2008 des Universitätsklinikums Rostock⁸ wurden in der Orthopädie 325 künstliche Hüften eingesetzt sowie 197 künstliche Knie (Rang 5). Ohne Einnahme von Thromboseprophylaktika würden daraus für das Jahr 2009 deutschlandweit Thrombosefälle von ca. 187.000 resultieren, allein in Rostock bezogen auf das Jahr 2008 wären es ca. 260 Fälle.

Allgemeine Arzneimittel zur Thromboseprophylaxe

Die Blutgerinnung wird im menschlichen Organismus über ein kompliziertes System gesteuert. Unter anderem spielen der so genannte Faktor Xa und das Thrombin eine wichtige Rolle. Während Standard-Heparin aufgrund seiner Moleküllänge beide Faktoren zu hemmen vermag, wirken die niedermolekularen Heparine insbesondere über die Blockierung des Faktors Xa. Neuere Arzneimittel können selektiv jeweils einen der beiden Faktoren beeinträchtigen. Aus der Wirkung leitet sich immer die Nebenwirkung ab. Diese ist bei den Arzneimitteln zur Thromboseprophylaxe die Blutungsneigung. Sie sind in vorliegender Beobachtungsstudie dann relevant, wenn die Blutungen einer Intervention bedürfen und Kosten verursachen. In seltenen Fällen kann es bei der Gabe von unfraktioniertem bzw. fraktioniertem Heparin zu einer allergischen Reaktion vom Typ II kommen. Sie bewirkt eine Verminderung der Thrombozyten und kann lebensbedrohlich werden. Bei allen subkutan zu verabreichenden Arzneimitteln kann es gelegentlich zu Reaktionen an der Injektionsstelle kommen, d.h. es kann zur Rötung, Verhärtung oder zu kleinen Blutergüssen kommen.

⁷ Statistisches Bundesamt 2009

⁸ Universitätsklinikum Rostock AöR 2009

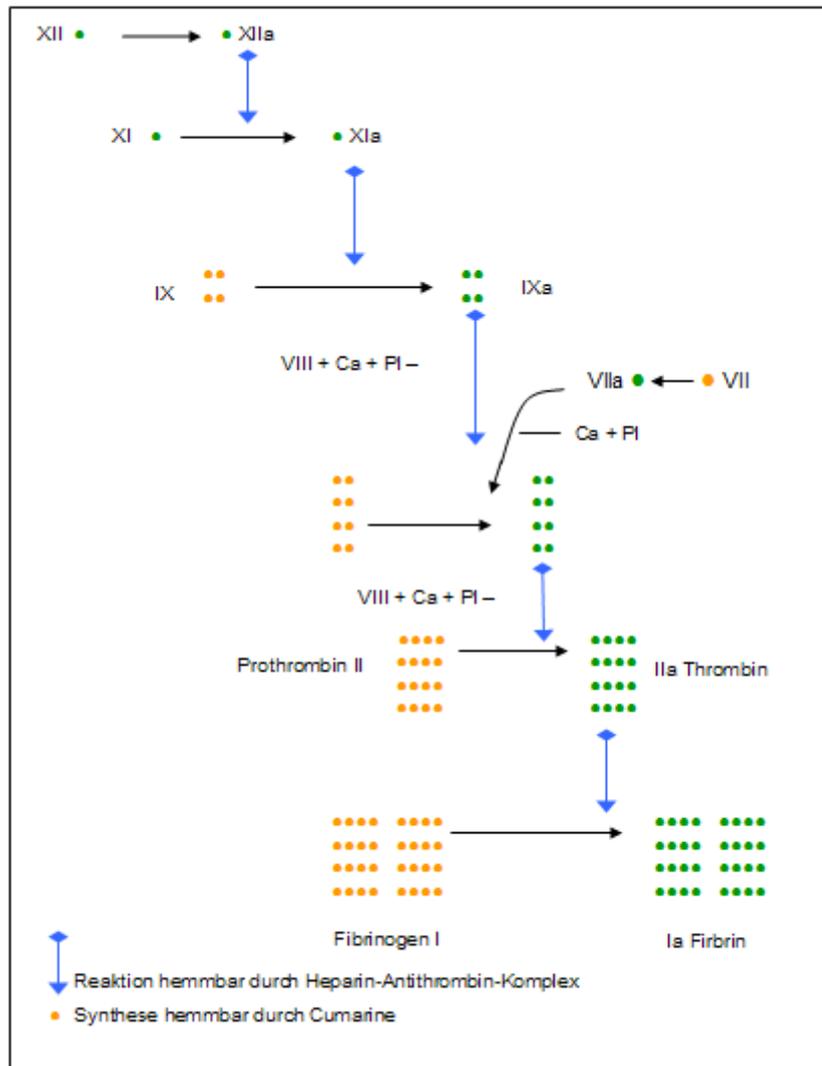


Abb. 1 Gerinnungskaskade im menschlichen Organismus

Bei Knie- und Hüftgelenkersatz-Operationen verändert sich das Blutgerinnungssystem derart, dass sehr leicht Blutgerinnsel entstehen. Somit werden bei diesen Patienten üblicherweise Arzneimittel aus der pharmakotherapeutischen Gruppe der antithrombotischen Mittel eingesetzt. In den Leitlinien für die Thromboseprophylaxe wird eine Prophylaxedauer bei primärer Hüftgelenkersatzoperation von 28 bis 35 Tagen und bei primärer Kniegelenkersatzoperation von 11 bis 14 Tagen empfohlen. Dies geschieht unter Berücksichtigung von Risikofaktoren, die eine Verlängerung der Thromboseprophylaxe vorsehen.

Aus der Wirkung ergibt sich die häufigste Nebenwirkung, nämlich Blutungsereignisse, die bis zu Blutungskomplikationen führen und lebensbedrohliche Auswirkungen haben können. Als Maßnahme zur Behandlung der Komplikation ist ein Antidot verfügbar.

Unfraktionierte Heparine

Heparin findet man in körpereigenen Mastzellen und basophilen Granulozyten. Es hat eine Molekülmasse, die zwischen 3.000 bis 30.000 Dalton liegen kann. Heparin hat die chemische Struktur eines polyanionischen Polysaccharids, bestehend aus den Molekülen Uronsäure und Glucosamin⁹. Heparine wurden erstmalig 1916 aus tierischen Leberzellen isoliert. Im Jahr 1935 wurden erste Studien am Menschen durchgeführt, ab 1937 war Heparin als Arzneimittel verfügbar. Somit ist der Arzneistoff einer der ältesten und die Medizin verfügt inzwischen über jahrzehntelange Erfahrungen im Bereich der klinischen Anwendung. Eine Vielzahl an unfraktionierten Heparinen ist inzwischen generisch weltweit erhältlich.

Fraktionierte Heparine

Niedermolekulare Heparine werden mit unterschiedlichen Verfahren aus Standard- bzw. unfraktioniertem Heparin gewonnen und haben eine Molekülmasse von 4.000 bis 6.000 Dalton. Standard-Heparin und unfraktioniertes Heparin, auch niedermolekulares Heparin genannt aufgrund seiner durch chemische Aufspaltung erlangten geringeren Molekülmasse, werden für ähnliche Indikationen im Klinikalltag eingesetzt. Hier zeigen niedermolekulare Heparine klinische Vorteile wie zum Beispiel die längere Halbwertszeit und die damit verbundene Option auf eine einmal tägliche Gabe (HWZ Standard-Heparin: 2,2 Stunden, HWZ Certoparin-Natrium: 4,4 Stunden). Auch ein intensives Monitoring über die Messung der Prothrombinzeit (PTT) wird beim Einsatz der fraktionierten Heparine nicht benötigt. Allerdings sind die fraktionierten Heparine in der Regel teurer und ein Monitoring kann nur über die kostenintensive Bestimmung des Faktors Xa erfolgen. Eine vollständige Möglichkeit der Antagonisierung mit Protaminsulfat ist bei Überdosierung verglichen mit unfraktioniertem Heparin nicht gegeben¹⁰.

Enoxaparin-Natrium

Das im Universitätsklinikum Rostock durch die Arzneimittelkommission als Standard gelistete niedermolekulare Heparin ist zurzeit das unter dem Handelsnamen bekannte Clexane[®]. Der Arzneistoff wurde von der Firma Sanofi-aventis in den 70-er Jahren entwickelt und erhielt 1989 die deutsche Marktzulassung. Enoxaparin zählt zu den antithrombotischen Mitteln und innerhalb derer zu den niedermolekularen Heparinen. Das Arzneimittel wirkt überwiegend gerinnungshemmend über die Hemmung des Faktors Xa. Es ist zur Prophylaxe und zur Therapie tiefer Beinvenenthrombosen zugelassen, sowie zur Therapie der instabilen Angina Pectoris und des Myokardinfarktes. Das subkutan zu applizierende Medikament ist in der Darreichungsform als Durchstechflasche oder als Fertigspritze mit Sicherheitskanüle erhältlich. Das

⁹ Mutschler 2008, S. 514

¹⁰ Mutschler 2008, S. 515

Dosierungsintervall der untersuchten Indikation ist einmal täglich. Die Halbwertszeit von Enoxaparin beträgt 4,4 Stunden¹¹.

Spezielle Antikoagulantien der Beobachtungsstudie

Certoparin-Natrium

In der orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock wird Certoparin-Natrium als Standard zur Thromboseprophylaxe eingesetzt. Entwickelt wurde der Arzneistoff in den achtziger Jahren von der Firma Novartis, im Jahr 1990 zugelassen und erhielt unter dem Handelsnamen Mono-Embolex[®] Zugang zum Deutschen Arzneimittelmarkt. Certoparin-Natrium gehört zur Gruppe der antithrombotischen Mittel, den so genannten niedermolekularen Heparinen. Das Arzneimittel wirkt gerinnungshemmend, überwiegend aufgrund der Hemmung des Faktors Xa. Dieser Faktor spielt zu Beginn der Gerinnungskaskade eine gerinnungsregulierende Rolle. Certoparin-Natrium ist zugelassen zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen mit mittlerem oder hohem thromboembolischen Risiko, zur Primärprophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall und zur Prophylaxe venöser thromboembolischer Ereignisse nicht-chirurgischer Patienten mit einem erhöhten Risiko für tiefe Beinvenenthrombose sowie bei Immobilisation aufgrund einer akuten Erkrankung. Es ist erhältlich in der Darreichungsform Durchstechflasche, aber auch als Fertigspritze mit Sicherheitskanüle. Appliziert wird subkutan. Das Dosierungsintervall der untersuchten Indikation ist einmal täglich. Die Halbwertszeit von Certoparin-Natrium beträgt 4,3 Stunden¹².

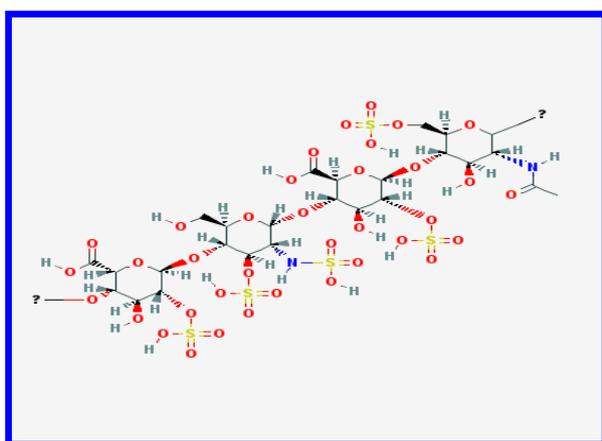


Abb. 2a Certoparin-Natrium
Molekülstruktur



Abb. 2b Certoparin-Natrium
Sicherheitsfertigspritze Mono-Embolex

¹¹ sanofi-aventis 2000

¹² Novartis Pharma GmbH 1990

Rivaroxaban

Rivaroxaban wurde von der Firma Bayer um die Jahrtausendwende entwickelt und im Oktober 2008 über die Europäische Behörde zugelassen. Unter der Handelsbezeichnung Xarelto[®] ist der Arzneistoff bekannt. Er wird in der orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock neuerdings als Standard Certoparin-Natrium eingesetzt. Rivaroxaban gehört als Faktor Xa Hemmstoff gemäß der pharmazeutischen Eingruppierung zur Klasse der so genannten „andere antithrombotische Mittel“. Das Arzneimittel ist ausschließlich oral verfügbar und wirkt selektiv gerinnungshemmend über die Hemmung des Faktors Xa.

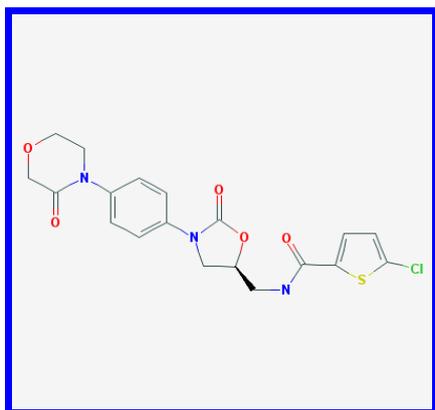


Abb. 3a Rivaroxaban
Molekülstruktur



Abb. 3b Rivaroxaban
Darreichungsform Tablette

Es ist zugelassen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation. Auf Grund der Neuheit der Darreichungsform zählte 2010 Rivaroxaban zu den innovativen Arzneimitteln. Es ist als Filmtablette verfügbar. Das Dosierungsintervall sieht eine einmal tägliche Gabe vor. Die Halbwertszeit beträgt 7-11 Stunden¹³.

Der Einsatz von Rivaroxaban wurde im Technology Appraisal Report des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) auch unter dem Aspekt der Kosteneffizienz als valide Option der VTE-Prophylaxe empfohlen¹⁴.

Bei Patienten mit elektiven Kniegelenkersatzoperationen haben große Phase III Studien die Wirksamkeit und Sicherheit einer 10- bis 14-tägigen postoperativ eingeleiteten Prophylaxe mit Rivaroxaban im Vergleich zum Prophylaxebeginn mit Enoxaparin prä- oder postoperativ belegt^{15,16,17}. Ein vergleichbares Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil ist hinreichend in den Leitlinien belegt.

¹³ Bayer Pharma AG 2008

¹⁴ Stevenson et al. 2009

¹⁵ Eriksson et al. 2008

¹⁶ Kakkar et al. 2008

Andere Arzneistoffe zur Thromboseprophylaxe

Dabigatran

Ein weiteres orales Antithrombotikum, welches in innovativer Darreichungsform zur Verfügung steht, ist das Dabigatran, auch als Pradaxa[®] im Markt bekannt. Entwickelt wurde der Arzneistoff von der Firma Boehringer Ingelheim in den Jahren von 1992 bis 1996. Studien am Menschen wurden in den späten neunziger Jahren durchgeführt, weshalb der Arzneistoff erst 2008 auf den deutschen Markt gelangte. Er zählt zu den direkten Faktor II Hemmstoffen (Thrombinhemmern) und wirkt damit in einer späten Stufe im Gerinnungssystem. Das Dosierungsintervall sieht eine einmalige Gabe von zwei Kapseln täglich vor. Die Halbwertszeit beträgt 14-16 Stunden¹⁸.

Apixaban

Apixaban ist ein von der Firma Pfizer entwickelter Arzneistoff, der erst 2011 unter dem Handelsnamen Eliquis[®] seine Zulassung auf dem deutschen Markt erhielt. Neben den bereits abgeschlossenen Zulassungsstudien, sind zahlreiche weitere Studien mit dem Arzneistoff noch nicht geschlossen. Apixaban ist wie Rivaroxaban ein Faktor Xa Antagonist¹⁹. Weitere orale Antikoagulantien zur Thromboseprophylaxe sind in der Pipeline.

Typische Nebenwirkungen der eingesetzten Arzneistoffe in Anlehnung an die Fachinformation:

Rivaroxaban (Xarelto[®])

1. häufig ($\geq 1\%$ bis $\leq 10\%$): postoperative Blutungen, Übelkeit, Fieber, periphere Ödeme, Anstieg der Gamma-GT, Transaminasenanstieg
2. gelegentlich ($\geq 0,1\%$ bis $\leq 1\%$) Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Tachykardie, Hämatome, Gastrointestinale Blutungen, Hypotonie, Nasenbluten, Verstopfung, Durchfall, abdominale Schmerzen, Dyspepsien, trockener Mund, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Schmerzen in den Extremitäten, Einschränkung der Nierenfunktion, Anstieg von Lipasen, Amylasen, Bilirubin, LDH, alkalischen Phosphatasen²⁰.

Certoparin-Natrium (Mono-Embolex[®])

1. häufig ($\geq 1\%$ bis $\leq 10\%$): Blutungen an Haut, Schleimhäuten, Wunden, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt, Hämatome an der Injektionsstelle

¹⁷ Lassen et al. 2008

¹⁸ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 2008

¹⁹ Pfizer Deutschland GmbH 2011

²⁰ Bayer Pharma AG 2008

- gelegentlich ($\geq 0,1\%$ bis $\leq 1\%$): Leichte Thrombozytopenie mit Thrombozytenwerten zwischen 100.000/ μl und 150.000/ μl , bei Patienten mit Schlaganfall können parenchymale zerebrale Blutungen auftreten

Mögliche intra- und postoperative Komplikationen

Knochen- oder Gelenkinfektionen sind wegen der vorbeugenden Gabe von Antibiotika und den keimarmen Bedingungen im Operationssaal selten. Sollten sie dennoch auftreten, machen sie unter Umständen einen erneuten Eingriff erforderlich. In seltenen Fällen muss die Endoprothese ausgetauscht oder entfernt werden. Ist die Muskulatur nach der Operation noch zu schwach oder werden postoperativ unbedachte Bewegungen ausgeführt, kann es zur Luxation kommen und es wird eine ergänzende Behandlung notwendig.

Mit geringer Wahrscheinlichkeit kann während der Operation der Hüftgelenkspfannenboden oder der Oberschenkelschaft brechen. Infolge dessen ist eine Fixierung mit Platten oder Schrauben notwendig. Sehr selten werden Organe im kleinen Becken, Blutgefäße oder Nerven verletzt. Eine sofortige Re-Operation ist dann eventuell erforderlich. Bei Schädigung eines Nervs, können Gefühlsstörungen, Nervenschmerzen oder Lähmungen des Beins verbleiben.

Wenn durch die Erkrankung des Gelenkes die Elastizität der umgebenden Weichteile, Bänder und Muskulatur deutlich verändert ist oder die Gelenkresektion zu Knochensubstanzverlust geführt hat, können gelegentlich die Beinlängen nach der Operation unterschiedlich ausfallen. Eine Absatzerhöhung an Schuhen oder spezielle Einlegesohlen verschaffen hier Abhilfe. Bei manchen Patienten entsteht Ossifikation, die das Gelenk beeinträchtigen kann. Wie nach jedem operativen Eingriff können Wundheilungsstörungen und Nachblutungen auftreten. Durch die Veränderung der Blutgerinnung können sich Thrombosen bilden, die zu Embolien führen.

Arzneimitteltherapie verursacht Kosten. In Zeiten knapper Ressourcen sind es neben den Ärzten weitere medizinübergreifende Fachexperten aus der Volkswirtschaft, Pharmazie, Soziologie und Psychologie, die Fragen zu Gesundheit und therapeutischen Maßnahmen beantworten müssen, aus den jeweiligen Perspektiven betrachtet.

1.2 Gesundheitspolitik in Deutschland

Die Bedeutung von Wirtschaftlichkeitsanalysen nimmt in Deutschland, wie auch in anderen europäischen Ländern zu. Volkswirtschaftlich betrachtet kann nur das verbraucht werden, was produziert worden ist. Der Beitragssatz zur gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland hat sich in den letzten Jahren zwischen 13 und 15 Prozent des Einkommens stabil gehalten. Politische Entscheidungsträger müssen erkennen, wo die Bedürfnisse der Bürger liegen und wo die Grenze ihrer Belastbarkeit ist. Außerdem müssen sie bewerten, in welchem Verhältnis das vorhandene Gesamtbudget auf unterschiedliche Bereiche (Sicherheit, Bildung, Gesundheit etc.)

aufgeteilt werden soll. Ein gutes Zusammenspiel unterschiedlicher Perspektiven für Entscheidungen ist zwingend notwendig²¹. Bullinger stellte 1991 außerdem fest, dass die Messung der Lebensqualität in Deutschland nicht sehr beliebt ist. Zum einen seien derartige Untersuchungen in klinischen Studien ausgespart. Andererseits gäbe es Barrieren in der Entwicklung von lebensqualitätsbezogenen Evaluationen, welche konzeptionelle, methodologische, praktische und politische Fragestellungen beinhalten. Jede einzelne Fragestellung ist durch spezifische Problemfelder gekennzeichnet und durch laufende Annäherung an Problemlösungen, die interdisziplinäre Überlegungen erfordern. Die Unbeliebtheit der Lebensqualitätsmessung, unspezifische wie spezifische, wird in der grundsätzlich unterschiedlichen Betrachtungsweise der verschiedenen Berufsgruppen vermutet sowie in der noch nicht optimierten Zusammenarbeit von Ärzten, Pharmazeuten, Ökonomen und Psychologen. Zu gesundheitspolitischen Diskussionen sollten aber gleichermaßen Ärzte, Pflegekräfte, Therapeuten sowie oben genannte Berufsgruppen und Patienten aufgefordert werden.

„Zwei Schritte vor und einen zurück!“²² – so beschreiben Schöffski und v. d. Schulenburg in ihrem Vorwort zur dritten Auflage „Gesundheitsökonomische Evaluationen“ das Prinzip, welches im Gesundheitswesen häufig Anwendung gefunden hat. Gesetzlich verankert sind gesundheitsökonomische Evaluationen vor der Zulassung eines neuen Medikamentes in Deutschland noch immer nicht. Zahlreiche Reformgesetze wurden in immer kürzer werdenden zeitlichen Abständen verabschiedet. Durch sie wurden einzelne Umsetzungen zur besseren Steuerbarkeit der Ausgaben für Arzneimittel und Maßnahmen erreicht.

Allerdings wurden Institutionen wie der Bundesausschuss (G-BA) und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geschaffen, die eine Nutzenbetrachtung in Deutschland durchführen sollen. Durch das Arzneimittelneuordnungsgesetz sollen sie als Grundlage politischer Entscheidungen für oder gegen die Finanzierung einer medizinischen Maßnahme oder eines neuen Arzneimittels dienen. Gegründet wurde das IQWiG 2003 im Rahmen des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG). Es wird jeweils beauftragt vom G-BA. Wo im Gesetzesentwurf die Idee der Kosten-Nutzen-Bewertung bereits schriftlich fixiert war, blieb tatsächlich im Ergebnis nur die reine Nutzenbewertung. Der G-BA betrachtete zwar die Kosten einer Maßnahme, nicht aber das Verhältnis der Kosten zum Nutzen. Ein weiteres Institut, das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) hat seine Expertise in der Planung und Durchführung von so genannten „Health Technology Assessment“- (HTA-) Studien für Gesundheitsleistungen. Aber auch hier kommt es zu keiner Kosten-Nutzen-Betrachtung. Bis 2007 konnte die Pharmaindustrie die Preise für Arzneimittel ohne staatliche Einflussnahme festlegen. Es existierte ausschließlich eine indirekte Form der Preisregulierung

²¹ Bullinger und Hasford 1991a

²² Schöffski 2008, S. V

über die Erstattungshöchstbeträge. Das Festbetragssystem umfasst allerdings bis heute nicht den gesamten Markt. Betroffen ist das Segment der generischen Arzneimittel, wohingegen Innovationen und patentgeschützte Medikamente von der Regelung unberührt bleiben. Durch das GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GMG-WSG) 2007 wurde mit der Einführung der Erstattungshöchstbeträge für festbetragsfreie Arzneimittel ein weiterer Schritt in Richtung staatliche Regulierung vollzogen. Ganz aktuell erfolgte ab Januar 2011 eine entscheidende Novellierung durch das Arzneimittelneuordnungsgesetz (AMNOG). Politisch gefordert ist seit dem eine Preissteuerung patentgeschützter Arzneimittel. Durch die nun gesetzlich beschriebene Aufgabe einer schnellen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) sollen Medikamente, die für die Patienten keinen neuen Nutzen gegenüber vorhandenen Therapien haben, von echten Innovationen unterschieden werden. Bei der Abwägung kann sich der G-BA auf die Expertise des IQWiG stützen. Ist ein Zusatznutzen nachgewiesen und vom IQWiG bestätigt, wird das Institut eine Kosten-Nutzen-Bewertung vornehmen, die als Grundlage der Preisverhandlung zwischen Kostenträgern und Herstellern dient. Ist kein Zusatznutzen erkennbar, kann der Hersteller auf Nachfrage und eigene Kosten eine Kosten-Nutzen-Bewertung nachschalten, um zu erreichen, dass sein Produkt zumindest verordnungsfähig wird (www.iqwig.de).

Waren gesundheitsökonomische Evaluationen weltweit vor zwanzig Jahren noch eher die Ausnahme^{23,24,25,26}, so kann man feststellen, dass allein durch die gesetzlichen Veränderungen die Nachfrage nach entsprechenden Studien vor einem politischen Hintergrund zunimmt. Notwendig ist es, Scores, Methoden und Instrumente, die in interdisziplinärer Zusammenarbeit entstehen^{27,28,29,30}, zu beherrschen, bevor Untersuchungen durchgeführt oder bereits publizierte Untersuchungen diskutiert und als Entscheidungsgrundlage herangezogen werden sollen^{31,32}.

Eine derartige Beurteilung findet sich in Kosten-Nutzwert-Analysen. Hier wird der Nutzwert einer Innovation oder Durchführung einer Diagnostik bzw. Therapie in Beziehung zu den verbleibenden Lebensjahren gesetzt. Die daraus resultierenden Quality adjusted life years (QALYs) werden anschließend mit monetären Einheiten versehen, um so Vor- oder Nachteile bezüglich der Belastung des Gesundheitssystems herauszustellen. Derartige Evaluationen finden vor allem im europäischen Ausland wie England statt, dort eingesetzt vom National Institute for

²³ Greenhalgh et al. 2003

²⁴ Gill und Feinstein 1994

²⁵ Jefferson et al. 2000

²⁶ Weinstein 2006

²⁷ Birch und Gafni 1992

²⁸ Drummond 1987

²⁹ Greenhalgh et al. 2003

³⁰ Gill und Feinstein 1994

³¹ Drummond 1987

³² Drummond und Stoddart 1984

Health and Clinical Excellence (NICE) als Transparenz förderndes Mittel. Die Messung von Lebensjahren in Geldeinheiten wird kritisiert und das Verfahren als „inhärent altenfeindlich, sexistisch, rassistisch und voller Vorbehalte gegen chronisch Kranke und Behinderte gesehen [...], denn selbst die komplette Remission einer anderen Krankheit würde bei ihnen nicht zu perfekter Gesundheit führen³³. Es zeigt, dass die Methoden für pharmakoökonomische Studien nicht ausgereift sind und viel Spielraum für Neuentwicklungen geben. Mit dieser Arbeit wird eine neue Herangehensweise zur Bewertung der Lebensqualität im Rahmen eines weiteren Studientyps nämlich einer Kosten-Nutzen-Evaluation aufgezeigt.

Im Fokus der vorliegenden Beobachtungsstudie stehen Lebensqualität und die Patientencompliance. Nur in der Gesamtbetrachtung kann abschließend bewertet werden, ob ein innovatives Medikament trotz gleicher oder höherer Kosten dem System einen relevanten Vorteil bietet, der sich direkt oder indirekt auch in Kosteneinsparungen und Effizienz zeigt. Im Rahmen der Versorgung von Patienten nach einer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation stellt sich die Frage, wie eine innovative orale Antikoagulation, unter der Annahme einer identischen Effektivität und Sicherheit im Vergleich zur bislang zur Verfügung stehenden Thromboseprophylaxe mittels subkutan appliziertem nieder-molekularem Heparin, zu bewerten ist. Auch die erforderlichen interventionellen Maßnahmen bei beiden Therapieoptionen werden untersucht. Zur Vorbereitung einer Kosten-Nutzen-Evaluation für obige Fragestellung ist das primäre Ziel, im Universitätsklinikum Rostock eine Erhebung über Compliance, Zufriedenheit und Lebensqualität der Patienten bezüglich der Thromboseprophylaxe durchzuführen und zu bewerten, wobei auch entstehende direkte und indirekte Kosten in die Ergebnisrechnung eingehen sollen.

1.3 Kosten-Nutzen-Analyse

Bei einer Kosten-Nutzen-Analyse findet eine Erfassung, Bewertung und anschließende Gegenüberstellung aller relevanter Kosten- und Nutzen-Komponenten in Geldeinheiten statt. Sie setzen sich zusammen aus direkten, indirekten und intangiblen Kosten bzw. Nutzen.

Gelingt die Bewertung aller Kosten und Nutzen in Geldeinheiten, kann man sie zusammenführen und vergleichen. Sie ist eine sehr aussagekräftige Form der Bewertung und wird schon sehr lange in der Ökonomie als Entscheidungsbasis zur Bereitstellung öffentlicher Güter angewendet. Die Schwierigkeit besteht darin, sämtliche Faktoren, vor allem Aspekte wie Lebensqualität und Lebensverlängerung, monetär zu bewerten³⁴. Wichtig einzuhalten bei der Erhebung der Kosten sind: Transparenz, Detailgenauigkeit, Verständlichkeit, Sorgfalt und die Diskussion der

³³ Greenhalgh et al. 2003, S. 193

³⁴ Schöffski 2008

erkennbaren Schwachstellen^{35,36}. Im Rahmen einer Kosten-Nutzen-Analyse wird nicht selten eine Prozesskostenanalyse durchgeführt. Mit Hilfe von Prozesskostenanalysen werden Prozesse bzw. im medizinischen Sinne Maßnahmen im Benchmark verglichen. Ziel einer Prozesskostenanalyse ist, möglichst detailliert die Einzelleistungen sowie Sachkosten zu benennen und zu bewerten. Alle Maßnahmen, die unmittelbar oder mittelbar mit dem Hauptprozess in Zusammenhang stehen, werden als Leistungen aufgeschlüsselt und deren Einzelkosten ausgewiesen. Somit lassen sich die Maßnahmen auch in ihren Teilleistungen vergleichen oder Unterschiede erkennen (eventuell Länderunterschiede, andere Gesundheitssysteme etc.). Ebenso lassen sich Kostentreiber ermitteln, welches als Basis für Kosteneinsparungen dienen kann, allerdings ohne negative Rückkopplung auf die notwendigen Prozesse³⁷. Bei Prozesskostenrechnungen ist aus Sicht eines Krankenhauses erstrebenswert, die Einzelkosten auszuweisen, um die Budgetierung auf die einzelnen Kostenstellen fair vorzunehmen. Es wird immer Kosten geben, die nur partiell und nicht zufrieden stellend in Leistungsprozesse aufgeschlüsselt werden können. Diese Kosten werden als Overhead nach frei definierten Schlüsseln aufgeteilt und stellen eine Grenze der Prozesskostenrechnung dar.

1.4 Lebensqualität und Gesundheit

Lebensqualität ist eine Messgröße in der Gesundheitsökonomie und hat in den vergangenen zwei Jahrzehnten in großem Maß an Bedeutung gewonnen. Als Zielkriterien werden nicht mehr nur die klassischen medizinischen Parameter bewertet wie reduzierte Symptomatik oder verlängerte Lebenszeit, sondern ebenso Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auf den Patienten, auch außerhalb der Klinik gewinnen an Aussagekraft. Für diese Entwicklung sind verschiedene Gründe zu nennen: Zum einen die neue Definition von Gesundheit, in der gemäß WHO-Definition³⁸ auch psychische und soziale Komponenten mit berücksichtigt sind. Weiterhin die veränderte Bevölkerungsstruktur mit älteren Personen und resultierender erhöhten Häufigkeit chronischer Erkrankungen, deren Effekte auf den Lebenszusammenhang zu untersuchen sind. Als letztes ist der Paradigmenwechsel der Gesundheitspolitik zu nennen: von der Ausgaben- hin zur Ergebnisorientierung.

Die Definition des Begriffes der Lebensqualität ist schwierig und bleibt unscharf. Ihre Bewertung ist vielschichtig und multifaktoriell. Ziel der Lebensqualität als Outcomeparameter in der Pharmakoökonomie ist, Werte zu ermitteln, die miteinander verglichen werden können. Verschiedene Lebensqualitätsmessungen sind in den vergangenen drei Jahrzehnten erarbeitet

³⁵ Sheldon 1996

³⁶ Buxton et al. 1997

³⁷ Drummond et al. 2006

³⁸ WHO 2009

und angewendet worden. Sowohl allgemeingültige Methoden^{39,40}, als auch spezielle unter Berücksichtigung urologischer^{41,42}, kardiologischer⁴³, internistischer⁴⁴ und onkologischer⁴⁵ Fragestellungen, für den Indikationsbereich Arthrose⁴⁶, in der Herzchirurgie⁴⁷ und in der Psychiatrie^{48,49}. Der SF-36 zählt zu den Messinstrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsmessung und ist ein so genanntes Profilinstrument^{50,51}. Vier Komponenten der Verfassung werden direkt vom Patienten abgefragt: das psychische Befinden, die körperliche Verfassung, die sozialen Beziehungen und die Funktionalität des Alltags. Man bezeichnet Instrumente wie den SF-36 als „generic instrument“, da es die gesundheitsbezogene Lebensqualität von der Bevölkerung krankheitsübergreifend erfasst. Er misst Gesundheit subjektiv aus der Perspektive des Patienten unabhängig vom objektiv gemessenen Gesundheitszustand. Er besteht aus 8 Domänen mit 2-5-stufigen Items. Inzwischen ist er in verschiedenen Variationen verfügbar (SF12, SF6D, SF8). Da der SF-36 als indikationsunabhängiges Instrument gilt, ist er nur für die Erfassung der allgemeinen Lebensqualität geeignet, ohne Bezug zu einer speziellen Erkrankung einer Bevölkerungsgruppe zu haben.

Während die Kosten eindeutig in Einheiten bzw. Euro oder Dollar definiert sind, ist es bei der Bewertung des Nutzens schwieriger. Man benötigt hier ein spezielles Instrument, welches die Effekte der Lebensqualität bezogen auf medizinische Leistungen messen kann. Ein solches Messinstrument erlaubt einen Ergebnisvergleich und kann als Grundlage für eine Entscheidung für oder gegen eine Therapie oder ein Verfahren dienen. Während der SF-36 die Lebensqualität separat für jede einzelne Dimension untersucht, ist für die Analyse von Kosten und Nutzen verschiedener Behandlungsalternativen ein Index erforderlich, der einen Output für jeden möglichen Gesundheitszustand untersucht. Verwendung findet in dieser Beobachtungsstudie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der indikationsbezogene Fragebogen zur Ermittlung der Wahrnehmung einer Antikoagulation, der so genannte „Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire“ (PACT-Q[®]-Score).

³⁹ Gudex et al. 1996

⁴⁰ Deyo und Patrick 1989

⁴¹ Kobelt et al. 1999

⁴² Kelleher et al. 1997

⁴³ Hunt et al. 1985

⁴⁴ Croog et al. 1986

⁴⁵ Rohde und Troidl 1984

⁴⁶ Jaeckel et al. 1986

⁴⁷ Bullinger und Hasford 1991b

⁴⁸ Spielberger et al. 1976

⁴⁹ Aaronson und Beckmann 1987

⁵⁰ Bullinger 2002

⁵¹ Ware et al. 1998

1.5 Compliance

Als Compliance wird die Einhaltung der Anweisung des Arztes verstanden. Gemeint ist übersetzt die Therapietreue, die sowohl die Einnahme von Arzneimitteln betrifft, als auch eine Änderung des Lebensstils. Ursache für die Nichteinhaltung der ärztlichen Anweisung, auch Non-Compliance genannt, bezogen auf die Einnahme von Medikamenten, können zum einen vorsätzlicher Art sein wie zum Beispiel Verzicht aus Angst vor Nebenwirkungen, aus Gründen des Wohlbefindens, Verzicht des Rezepteinlösens. Non-Compliance kann aber auch durch ein Versehen oder durch Unkenntnis zustande kommen wie zum Beispiel durch Vergessen der Einnahme, Fehler zur Dosierung, des Dosierungsintervalls, des Einnahmezeitpunktes oder zur Applikation allgemein.

Von der Bezeichnung Compliance grenzt sich die Adherence ab, die eine von der Definition leicht abweichende Bedeutung bezüglich der Zusammenarbeit von Arzt und Patient hat. Häufig werden beide Begriffe im englischen und deutschen Sprachraum durch unzureichende Abgrenzung synonym verwendet⁵². Therapietreue im Sinne der Compliance meint das kooperative Verhalten gegenüber dem Arzt und seiner Therapieentscheidung. Das Modell ist geprägt durch die Autorität und Entscheidungshoheit des Arztes⁵³. Die Adherence beschreibt eine aktive Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient, in der eine Therapieentscheidung immer von beiden gemeinsam getroffen wird. In der vorliegenden Arbeit wird der Begriff Compliance verwendet, weil eine Operation mit anschließendem Klinikaufenthalt eine aktive Mitarbeit des Patienten ausschließt, solange er sich in Narkose befindet und anschließend unter medizinischer und pflegerischer Aufsicht stationär versorgt wird. Auch die Epidemiologie der Thrombose und die darauf basierenden Leitlinien sprechen für eine bereits klar getroffene Entscheidung einer Maßnahme zur Thromboseprophylaxe.

1.6 Zahlungsbereitschaft

Ziel des Einsatzes des Willingness-To-Pay-Scores (WTP) ist es, die Zahlungsbereitschaft zu ermitteln, d.h. inwieweit ein Individuum bereit ist, für eine bestimmte Leistung oder Maßnahme im Gesundheitswesen zu zahlen. Anwendung findet die Zahlungsbereitschaftsanalyse typischerweise „bei der Ermittlung der Präferenzen für öffentliche Güter, für die Abschätzung der Verteilungswirkungen öffentlicher Leistungen, im Rahmen von Kosten-Nutzen-Analysen“⁵⁴ öffentlicher Ausgaben.

⁵² Schulz, M. 2007

⁵³ Gray et al. 2002

⁵⁴ Alisch et al. 2010, S. 555

Der Ansatz dieser Methode kommt aus der Wohlfahrtstheorie, einem Teilgebiet der Mikroökonomik. „Die Wohlfahrtsökonomik analysiert die Bedingungen für ein Wohlfahrtsoptimum und die Kriterien für gesellschaftliche Wohlfahrtserhöhungen. Dabei geht die Wohlfahrtsökonomik der Frage nach, wie mit volkswirtschaftlich knappen Mitteln gewirtschaftet werden soll, damit eine Versorgung erreicht wird, die von den Gesellschaftsmitgliedern als bestmöglich beurteilt wird“⁵⁵.

Es ist für die Entscheidungsträger im Gesundheitssektor und in der Politik wichtig, die Präferenzen der Gesellschaft zu analysieren und Entscheidungen nach ihr auszurichten. Dies erfolgt über die Erfragung nach der Zahlungsbereitschaft eines Individuums für eine Gesundheitsleistung, aber auch für andere Maßnahmen außerhalb des Gesundheitswesens.

1.7 Preisentstehung in Deutschland

In Deutschland gibt es zwei unterschiedliche Grundlagen zur Preisentstehung von zugelassenen Arzneimitteln. Zum einen existiert der Klinikpreis. Dieser wird von einem strategischen Einkäufer, vertreten durch Apotheker, frei verhandelt. Entweder hat eine Klinik eine eigene Apotheke oder sie beauftragt eine auswärtige Apotheke nach vorherigem Abschluss eines Versorgungsvertrages gemäß §14 Apothekengesetz. Neben dem verhandelten Preis nehmen Skonto, Rückvergütungen und Rechnungsrabatte sowie deren Häufigkeit der Ausschüttung Einfluss auf den Klinikpreis. Aufgrund der eben genannten Einflüsse wählt man für die interne Kostenverrechnung in einer Klinik in der Regel den auf einen Zeitraum kalkulierten Durchschnittspreis, nicht den auf der Rechnung ausgewiesenen Einkaufspreis. Ein weiterer Preis existiert im Markt, nämlich der gesetzlich vorgeschriebene. Dieser ist nach Apothekenpreisverordnung genau definiert und setzt sich wie folgt zusammen: Der Einstandspreis wird von der Pharmaindustrie vorgegeben. Auf Basis des Industriepreises werden die festgelegten Abzüge und Aufschläge vorgenommen.

1. Abzug des Herstellerrabatts (minus 16,0%)
2. Abzug Großhandelsrabatt (minus 0,85%)

Die Art und Höhe der Abschläge kann durch Gesetzesänderungen variieren. Alle circa 66.000 in Deutschland zugelassenen Fertigarzneimittel finden sich in der so genannten Lauer-Taxe, der großen deutschen Spezialitätentaxe wieder und haben diesen soeben vorgerechneten Einkaufspreis für Apotheken hinterlegt. Der GKV-Erstattungspreis ergibt sich – auch gesetzlich definiert – nach weiterer Berechnung wie folgt:

1. Abzug eines Fixbetrages (Apothekenrabatt) vom gesetzlichen Einkaufspreis (2,05€)

⁵⁵ Alisch et al. 2010, S. 600

2. Abzug der packungsgrößenabhängigen Patientenselbstbeteiligung

Noch bis 2004 war es üblich, dass in einer Klinik die Preise für Arzneimittel erheblich günstiger waren als die gesetzlich vorgegebenen Preise, die wie soeben beschrieben in der ambulanten Versorgung zwingend Gültigkeit haben. Diese Situation und Preisstrategie der Pharmaindustrie hat sich in den vergangenen zwei Jahren, seit der vorletzten Gesetzesnovelle, radikal geändert. Durch erzwungene zeitlich begrenzte Preisbindung, durch Erstattungsausschlüsse und Rabattverhandlungen sehen sich die Pharmafirmen nicht mehr verpflichtet, den Krankenhaussektor mit niedrigen Preisen zu subventionieren. Auch ist die übliche strategische Vorgehensweise, der Patient wird im Klinikum auf ein zum Beispiel originäres oder innovatives Arzneimittel eingestellt und erhält in der Ambulanz die Fortsetzung der vorgegebenen Therapie ausgehebelt durch Einführung der Generikum-Quote, der Reimport-Quote und der zunehmenden Regressandrohungen durch die Kassenärztliche Vereinigung, den G-BA und weitere Gremien.

Somit treten innovative Arzneimittel mit Preisen in den Krankenhaussektor ein, die den gesetzlich vorgegebenen Preisen gemäß Lauer-Taxe entsprechen. Ein beachtlicher Kostenfaktor, der bei der Bemessung der Wirtschaftlichkeit und strategischen Ausrichtung eines Klinikums zunehmend zu berücksichtigen gilt. Vor Beginn einer Kostenberechnung ist zu definieren, ob die Preise schwanken, aus welcher Perspektive Preise betrachtet werden und welches Ziel mit der Kostenberechnung verfolgt wird.

1.8 Perspektiven im Gesundheitswesen

Je nach Perspektive fallen die Ergebnisse einer Kosten- und Nutzenberechnung unterschiedlich aus. Die volkswirtschaftliche Perspektive ist in den meisten Fällen die des Kostenträgers und betrachtet gesellschaftlich umfassend. Sie berücksichtigt beispielsweise auch, dass Einsparungen nicht immer dort erzielt werden, wo die Leistung erbracht worden ist. Die Perspektive des Leistungserbringers dagegen kann einmal das Krankenhaus sein (Krankenhausmanagement), aber auch eine ambulante Praxis (niedergelassener Arzt). Hier ist die Frage der Rentabilität im Vordergrund, auf die die Erbringung von Leistung in Quantität und Qualität, sowie der Einsatz von Personalressourcen im Regelfall abzielen. Als weitere wichtige Perspektive ist die des Patienten zu nennen. Diese ist subjektiv, die Indikatoren sind daher schwer messbar (intangibile Kosten/Nutzen). Es wurden in den vergangenen drei Jahrzehnten verschiedene patientenorientierte, krankheitsspezifische und -übergreifende Instrumente zur Messung von „Patient Reported Outcomes“ (PRO's) entwickelt^{56,57,58}. Allerdings werden oftmals unzureichende Validi-

⁵⁶ Shumaker et al. 1994

⁵⁷ Valderas et al. 2008b

⁵⁸ Valderas et al. 2008a

tät und Reliabilität bemängelt^{59,60,61}, welches schlecht fundierte oder falsche Entscheidungen nach sich ziehen kann. Für die Zukunft wird eine einheitliche Vorgehensweise bei der Erarbeitung von Messinstrumenten und die weltweite Anwendbarkeit der Messinstrumente gefordert^{62,63,64,65}, sowie die bis vor einigen Jahren fehlende routinemäßige Einbindung von spezifischen Messinstrumenten in klinischen Studien^{66,67}. Gleichmaßen wurde zu mehr interdisziplinärer Zusammenarbeit als fundierte Grundlage einer Entwicklung oder Entscheidung^{68,69} aufgefordert.

In der Einbindung der Perspektive von gesunden Probanden liegt das Ziel zu ermitteln, ob zukünftig ausschließlich die Befragung einer einzigen Perspektive, zum Beispiel die der Gesunden, ausreichend ist, um eine die Allgemeinheit betreffende Entscheidung zu treffen. Vielleicht sind aber Perspektiven so unterschiedlich, dass immer die Ermittlung unterschiedlicher Perspektiven notwendig ist, um ein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich des allgemeinen Nutzens zu erhalten. Ersteres hätte den Vorteil, dass man sich jeweils die einfachste und ohne Aufwand durchführbare Befragung auswählen kann, ohne ein verfälschtes Ergebnis zu erhalten. So könnte gezeigt werden, dass geeignete Messinstrumente für Kranke und Gesunde gleichermaßen anwendbar wären⁷⁰. Grundsätzlich ist allerdings anzunehmen, dass Patienten bzw. Betroffene eine Erkrankung und eine Maßnahme anders bewerten als Gesunde^{71,72} aber nicht gegensätzlich.

In der aktuellen Studie wird für die Indikation Thromboseprophylaxe ein in der Literatur beschriebener Lebensqualitätsfragebogen (PACT-Q[®]) eingesetzt. Er enthält folgende vier Domänen: Erwartungen an das Medikament, Handhabung, Belastung durch Krankheit, Zufriedenheit mit dem Medikament. Zu berücksichtigen ist, dass pharmakoökonomische Studien bei gleichem Patientengut und gleicher Indikation aus unterschiedlicher Perspektive völlig verschiedene Ergebnisse erzielen können.

In aktueller Studie wird primär die Perspektive des Patienten eingenommen. Lebensqualität und Zufriedenheit werden als intangible Nutzen bzw. intangible Kosten ausgewiesen. In zweiter

⁵⁹ Mason und Drummond 2009

⁶⁰ Bullinger 1995

⁶¹ Guyatt et al. 1987

⁶² Cairns 1996

⁶³ Guyatt et al. 1986

⁶⁴ McDowell 2006

⁶⁵ Sullivan et al. 1995

⁶⁶ Guyatt et al. 1986

⁶⁷ Donaldson 1990

⁶⁸ Birch und Gafni 1992

⁶⁹ Cheung et al. 1990

⁷⁰ Stewart und Corporation 1989

⁷¹ von der Schulenburg und Greiner 2007

⁷² Dolan und Green 1998

Linie soll die Sicht des Kostenträgers durch die Einbezug der direkten Kosten des Arzneimittels, der Prozesskosten und der indirekten Kosten betrachtet werden.

Die epidemiologischen Kennzahlen zeigen, dass die Patientenzahl im Bereich der Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperationen bemerkenswert ist. Es ist anzunehmen, dass direkte, indirekte oder intangible Kosten durchaus relevant sind. Eine neue und gleichzeitig bezüglich der direkten Arzneimittelkosten teurere Darreichungsform sollte diskutiert werden, wenn wiederum andere Kosten in Form von beispielsweise Prozesskosten oder aber niedrigere indirekte und intangible Kosten in einer abschließenden Betrachtung die Gesamtkosten nivellieren oder gar unterbieten. Unsere gesundheitspolitische Situation in Deutschland verlangt mehr pharmakoökonomische Studien, sowie präzise Methoden und weitergehende Erfahrungen im Umgang mit derartigen Messinstrumenten.

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Kosten-Nutzen-Evaluation ist zu zeigen, inwieweit das kostenintensivere innovative orale Antikoagulans Rivaroxaban (Xarelto[®]) unter Berücksichtigung des Nutzens wie Lebensqualität und Compliance von Patienten im Vergleich zur derzeit etablierten Standardtherapie mit dem subkutan zu applizierenden Medikament Certoparin-Natrium (Mono-Embolex[®]) einen Vorteil bietet. Hierfür werden sowohl die Lebensqualität mittels des PACT-Q[®] Fragebogens als auch die Compliance mittels des 4-Item Morisky Fragebogens gemessen. Von vergleichbarer Effektivität und Sicherheit der beiden Arzneimittel wird ausgegangen. Eine Methode zur Bewertung des Nutzens in monetäre Einheiten ist notwendig, hierzu wird in der aktuellen Studie eine Prozesskostenanalyse durchgeführt. Zum Erhalt einer gesamtgesellschaftlichen Aussage, werden neben den Patienten auch gesunde Probanden befragt. Beide Perspektiven unterscheiden sich, wie in der Literatur beschrieben^{73,74}. Die Zusammenlegung beider Perspektiven wird einen auf Lebensqualität basierenden Nutzen relativieren. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass dennoch ein monetär messbarer Vorteil erzielt wird.

Als Nebenziel sollen alle erforderlichen interventionellen Maßnahmen monetär erfasst werden, z.B. die operative Entfernung eines Hämatoms oder die bei Verdacht auf Thrombose durchgeführte Doppler-Untersuchung. Es sollen nach Möglichkeit Wiederkehrer dokumentiert werden, d.h. Patienten, die nach dem Verlassen des stationären Sektors aufgrund der Nichteinhaltung der geforderten Prophylaxe Thrombosen oder Embolien entwickeln weshalb ein erneuter stationärer Aufenthalt notwendig wird. Die durch die Non-Compliance verursachten Folgekosten sollen ebenfalls in die Kosten-Kalkulation eingehen. Die Wertigkeit der Therapie soll mittels an den betroffenen Patienten durchgeführter Abfrage zur Zahlungsbereitschaft analysiert werden. Weiteres Nebenzielkriterium ist es, mögliche regionale Besonderheiten der Versorgungsstruktur zu identifizieren und zwar mit Hilfe einer Umfrage, die sich an orthopädischen Einrichtungen in Deutschland richtet.

⁷³ von der Schulenburg und Greiner 2007

⁷⁴ Dolan und Green 1998

3 Patienten, Material, Methoden

3.1 Patienten

Für die aktuelle Studie wurden an der orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock zwei Patientenarme mit jeweils 45 Patienten im Alter von 50 bis 80 Jahren gebildet, die sich einer elektiven Knie- bzw. Hüftgelenkersatzoperation unterzogen haben. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, abgeschlossener Patientenaufklärung durch den Stationsarzt (Anhang Patienteninformation) und Unterzeichnung der Patienteneinwilligungserklärung und der datenschutzrechtlichen Erklärung (Anhang Patientenaufklärung und datenschutzrechtliche Erklärung), erfolgte die zufällige Zuteilung zu den jeweiligen Gruppen.

Hierbei nahm eine nicht am eigentlichen Studienablauf beteiligte Person eine Zuordnung nach dem Zufallsprinzip vor.

Ein- und Ausschlusskriterien

Gemäß Ethikantrag vom 01.04.2010 konnten Patienten im Alter zwischen 50 und 80 Jahren, die im Rahmen einer elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation zur Prophylaxe venöser Thromboembolien Rivaroxaban (Xarelto®) bzw. Certoparin-Natrium (Mono-Embolex®) erhielten, in die Beobachtungsstudie eingeschlossen werden.

Nicht geeignet waren hingegen Patienten außerhalb des vorgegebenen Alters, Patienten mit Nierenfunktionsstörung unterhalb einer Kreatinin-Clearance 50 ml/min oder Patienten mit einer Leberfunktionsstörung, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevantem Blutungsrisiko verbunden waren. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit gleichzeitiger systemischer Behandlung von Azol-Antimykotika (Ketoconazol®, Itraconazol®, Voriconazol® und Posaconazol®), Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocumon®), HIV-Proteaseinhibitoren (Ritonavir®), Patienten während Schwangerschaft oder Stillzeit, Patienten mit bekannten Unverträglichkeiten gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen oder Produktmaterialien, aber auch Patienten, die nicht für notwendige postoperative Befragungen verfügbar waren.

Behandlungsplan

Erfasst wurden ein Tag präoperativ klinische Daten (Anamnese, allgemeine Patientendaten), Angaben zur allgemeinen Lebensqualität mittels SF-36 Score und Daten zur Compliance mittels Morisky Score (Anhang Dokumentationsbogen 1-3) von allen eingeschlossenen Patienten. Mit Hilfe eines auf fundierter Basis entwickelten und validierten Fragebogens (PACT-Q® 1) wurde die indikationsbezogene Lebensqualität hinsichtlich der Erwartung an das Medikament erfasst (Anhang Erfassung der indikationsbezogenen Lebensqualität). Zum Zeitpunkt der Entlassung

werden vom Prüfarzt weitere klinische Daten ergänzt wie die Dauer der Operation, Anzahl der verwendeten Blutkonserven etc.

Ein erneutes Patientengespräch erfolgte anhand des 2. Teils des PACT-Q[®] Fragebogens 30 Tage postoperativ in einem Telefoninterview bzw. einem persönlichen Dialog in der entsprechenden Rehabilitationsklinik des Patienten (Anhang Erfassung der indikationsbezogenen Lebensqualität). In diesem wird die Handhabung des Medikamentes, die Belastung durch Krankheit und Behandlung sowie die Zufriedenheit mit dem gerinnungshemmenden Medikament indikationsbezogen erfasst. Der Morisky Fragebogen wird zu diesem Zeitpunkt ein zweites Mal angewendet, um Unterschiede im prä- bzw. postoperativen Einnahmeverhalten der Patienten ermitteln zu können. Dieses kann sich im Verlaufe einer Krankheit oder Behandlung verändern. Abschließend, zur Vervollständigung der Anforderungen an das Qualitätsmanagementsystem der Orthopädie, jedoch nicht relevant zur Auswertung der pharmakoökonomischen Evaluation, wurde über den SF-36 Score 90 Tage nach der Operation die allgemeine Lebensqualität der Patienten erfragt.

Vorzeitiger Abbruch der Nachuntersuchungen

Folgende Ereignisse konnten als ausreichende Begründung für den Abbruch der Nachuntersuchung angesehen werden:

- Persönlicher Wunsch des Patienten
- Jede andere Situation, bei der – nach Ansicht des Arztes – eine fortgesetzte Teilnahme an der Beobachtungsstudie nicht im besten Interesse des Patienten läge
- Schwere Nebenwirkungen
- Komplikationen, die eine therapeutische Intervention erforderlich machen, wie z.B. ein Frühinfekt, der zu einer frühen Endoprothesenlockerung führt

3.2 Material

Die Patienten erhielten leitliniengerecht postoperativ zur Vermeidung einer tiefen venösen Thromboembolie entweder Certoparin-Natrium (Mono-Embolex[®]) 3.000 Einheiten oder Rivaroxaban (Xarelto[®]) 10mg einmal täglich bis zur Beendigung der Rehabilitation. Das subkutan zu applizierende Antikoagulans wurde erstmalig ein Tag präoperativ am Vorabend, unmittelbar nach OP im Wachzimmer am Abend, alle weiteren Gaben immer mittags appliziert. Die orale Medikation wurde erstmalig immer sechs Stunden postoperativ (mittags) verabreicht, alle weiteren Gaben jeweils einmal täglich mittags mit der Schmerz- oder Hausmedikation in Tablettendispensern. Beide Arzneistoffe werden als Standard zur Thromboseprophylaxe bei Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation in der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock eingesetzt und ausschließlich vom Fachpersonal verabreicht.

3.3 Methoden

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle, vergleichende, klinische Studie.

Offenlegung der Perspektive

Die vorliegende Beobachtungsstudie nimmt die Perspektive des Patienten ein. Eine Kosten-Nutzen-Analyse zeichnet sich gerade dadurch aus, dass die Perspektive des Patienten, sein subjektives Empfinden für Lebensqualität und Zufriedenheit, über validierte Methoden abgefragt wird. Erst im zweiten Schritt werden die intangiblen Kosten ermittelt. Hierfür wird die Perspektive von gesunden Probanden abgefragt und mit denen der Patienten zusammengelegt. Anschließend wird mithilfe einer Bewertungsmatrix der intangible Nutzen in monetären Einheiten ausgedrückt.

Die entstehenden Sachkosten und Kosten für medizinischen Leistungen und Maßnahmen werden den Katalogen des ambulanten Sektors entnommen: Lauer Taxe für die gesetzlich geltenden Arzneimittelpreise, Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) bzw. Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ).

Preiswahl

Die Patienten verlassen nach 10 – 12 Tagen das Klinikum und werden leitliniengerecht über 21 Tage ambulant versorgt. Daher entsteht der größte Anteil der hier untersuchten Arzneimittelkosten im ambulanten Sektor. Folglich wurde für die aktuelle Studie der Lauer-Preis der Kosten-Nutzen-Analyse zu Grunde gelegt. Er ist zudem deutschlandweit einheitlich und über alle Bundesländer vergleichbar. Vertragliche Vereinbarungen, die das Verbot der Preistransparenz beinhalten, bleiben gewahrt. Die gleichen Begründungen gelten für die Verwendung des Lauer Preises für die Medizinprodukte (Kanülen, Spikes, Tupfer), die bei der Spritzengabe als Verbrauchsmaterial benötigt werden. Über die Zeit des Krankenhausaufenthaltes werden nicht alle tatsächlich entstandenen Kosten abgebildet, da die Erfassung ohne vorhandene Kostenträgerrechnung bis heute nicht möglich ist. Die Lauer-Taxe erhält alle 14 Tage ein Update, daher könnten die Preise theoretisch in Abständen von zwei Wochen schwanken, in der Praxis ist dies eher unwahrscheinlich. Ziel der Kosten-Nutzen-Bewertung ist eine Vergleichbarkeit zum Status Quo, d.h. in der Zeit der Durchführung der Beobachtungsstudie. Hierzu wird der Mittelwert gebildet aus dem gewichteten arithmetischen Mittel der Arzneimittelpreise zum Zeitpunkt des Studienbeginns (Juni 2010) und dem gewichteten arithmetischen Mittel der Arzneimittelpreise zum Zeitpunkt des Studienendes (September 2011). Der Mittelwert wird aus dem Grund aus dem gewichteten arithmetischen Mittel errechnet, weil in Deutschland unterschiedliche Packungsgrößen des jeweiligen Arzneistoffes verfügbar sind. Eine kleinste Einheit (eine Tablette

oder eine Fertigspritze) ist erfahrungsgemäß innerhalb von kleinen Packungsgrößen teurer als von großen Packungen.

Berechnung des gewichteten arithmetischen Mittels am Beispiel der Certoparin-Natrium Fertigspritze	$\frac{(n_1 \times \text{Preis}_1) + (n_2 \times \text{Preis}_2) + (n_3 \times \text{Preis}_3)}{n_1 + n_2 + n_3}$ <p style="font-size: small; margin: 0;">n = Anzahl der Tabletten bzw. Spritzen pro Packung Preis = Preis pro Einheit</p>
--	--

Abb. 4 Berechnung des gewichteten arithmetischen Mittels - Formel

Tabelle Nr. 1 Preise und Berechnungsgrundlage – Matrix

Handelsname	PZN	PCK	Lauer VK A Verkaufspreis zum Zeitpunkt des Studienbeginns in €	Lauer VK E Verkaufspreis für eine kleinste Einheit zum Zeitpunkt des Studiendes in €	Lauer VK A 1E Verkaufspreis für eine kleinste Einheit zum Zeitpunkt des Studienbeginns in €	Lauer VK E 1 Verkaufspreis für eine kleinste Einheit zum Zeitpunkt des Studieendes in €	D Preis pro Einheit Durchschnittspreis über den gesamten Studienzeitraum in €
Arzneimittel 1	xxxxxxx	n ₁					
Arzneimittel 1	xxxxxxx	n ₂					
Arzneimittel 2	xxxxxxx	n ₁					
Arzneimittel 2	xxxxxxx	n ₂					

PZN = Pharmazentralnummer, Pck. = Packungseinheit, Tbl = Tabletten, FS = Fertigspritzen, DF = Durchstechflasche

Ziel soll nicht sein, in der Zukunft liegende Kosten zu kalkulieren und mit denen aus der Vergangenheit zu vergleichen. Daher wird weder die Inflationsrate bereinigt, noch wird eine Anpassung an die Inflation, eine so genannte Diskontierung durchgeführt.

Methoden zur Erreichung des Primärzieles

PACT-Q[®] Score

Gemessen wird die Lebensqualität, spezielle die Erwartung, Handhabung, Belastung und Zufriedenheit. Der verwendete Patientenfragebogen ist für die Indikation der venösen Thrombosen und der Therapie einer oralen Antikoagulation validiert worden. Der PACT-Q[®] Test steht für

„perception of anticoagulant treatment questionnaire“⁷⁵. Der Fragebogen gehört zu einem von 80 im MAPI Research Institut entwickelten Patient Reportet Outcome Questionnaire (PRO`s). Zur Entwicklung des Tests wurden Patienten befragt, die sich in einer Studie Phase III befanden und die Kriterien tiefe Venenthrombose (TVT), Lungenembolie und Vorhofflimmern erfüllt haben, durchgeführt in Europa (Österreich, Belgien, Tschechoslowakei, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, den Niederlanden und Polen), Nordamerika (USA und Kanada) sowie in Ozeanien (Australien und Neuseeland).

Der Test besteht aus zwei Teilen, die jeweils zehn Minuten Bearbeitungszeit für die Patienten in Anspruch nehmen mit insgesamt 4 Domänen, 27 Items und jeweils vier Skalen zur Abfrage der persönlichen Einstellung. Die 4 Domänen beschreiben die psychische Verfassung wie folgt:

PACT-Q [®] 1: Erwartungen an das Medikament	(A1-A7)
PACT-Q [®] 2: Handhabung	(B1-B11)
Belastung durch Krankheit und Behandlung	(C1-C2)
Zufriedenheit mit dem Medikament	(D3-D7)

Pro Antwortmöglichkeit wird eine definierte Punktzahl vergeben, maximaler Punktwert sind fünf Punkte pro Item. Dabei ist darauf zu achten, dass es ebenso Umkehr-Fragen gibt, bei denen der eigentliche Punktwert anders zu ermitteln ist (6-Punktezahl). Anschließend wird der Gesamtscore gebildet und auf einer Skala von 0 bis 100 abgebildet. Dabei gilt je höher der Score umso positiver für das entsprechende Antikoagulans. (Anhang Erfassung der indikationsbezogenen Lebensqualität)

$$\text{Standardisierter Score} = \frac{\text{Summe der Originalwerte} - \text{Minimum}}{\text{Maximum} - \text{Minimum}} \times 100 \%$$

Abb. 5 Berechnung des standardisierten Scores

Für den PACT-Q[®] Fragebogen Teil1 wird kein gesamter Score bezüglich der Domäne A gebildet, da bei der Entwicklung des Testes keine ausreichend starke Korrelation zwischen den einzelnen Items dieser Domäne nachgewiesen werden konnte. Auf Grund dessen werden bestimmte Items mit gleichartiger Aussageabsicht zusammengefasst:

A1 – A3 Erwartungen an Wirkung/Nebenwirkungen des Antikoagulans

⁷⁵ Mouchet et al. 2009

A4 – A6 Erwartungen bezüglich der Handhabung des Antikoagulans

A7 Erwartungen an die Kosten für das Antikoagulans

Aus den zusammengefassten Items wird dann mit derselben Methodik ein entsprechender Gesamtscore gebildet. Anschließend werden die einzelnen Domänen zwischen den beiden Patientengruppen auf signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) untersucht.

Der für diese Beobachtungsstudie verwendete Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität soll in jedem Fall krankheitsspezifisch sein. Dieses Kriterium ist beim PACT-Q[®] Test erfüllt. Krankheitsspezifische Messinstrumente haben den Vorteil einer hohen Sensitivität auf Veränderungen des medizinischen und subjektiv wahrgenommenen Zustands eines Patienten. Über Items können gezielt spezielle Symptome und Komplikation der Erkrankung abgefragt und Veränderungen daher sehr genau abgebildet werden⁷⁶.

Morisky Score

Der verwendete Morisky Score dient zur Ermittlung der Compliance mittels 4 Fragen. Ein „Nein“ wird mit einem Punkt versehen. Die Verneinung von 4 Fragen gesamt bedeutet eine gute Compliance. Bei der Antwort „Ja“ wird kein Punkt vergeben. Die Bejahung aller 4 Fragen weist auf eine geringe Compliance hin.

⁷⁶ Schöffski 2008

Tab. 2 Fragen und Punktwerte des Morisky Scores

Haben Sie jemals Ihre Medikamente vergessen?	
Empfinden Sie die Einnahme ihrer Medikamente als nicht wichtig?	
Sobald es Ihnen besser geht, nehmen Sie dann Ihre Medikamente nicht mehr ein?	Ja = 0, Nein = 1
Sobald es Ihnen schlechter geht, nehmen Sie dann Ihre Medikamente nicht mehr ein?	
Summe der Punktwerte: 0 = nicht compliant, 4 = compliant	

Vergleichsgruppe gesunde Probanden

Die Vergleichsgruppe setzte sich aus jeweils 45 gesunden Probanden im Alter von 50 bis 80 Jahren zusammen. Die Befragung wurde von zwei geschulten Interviewern durchgeführt (Anhang Befragung gesunder Probanden). Die Befragten konnten sich anhand eines vorgelesenen Textes in die Situation einer elektiven Knie- bzw. einer Hüftgelenkersatzoperation hineinversetzen. Für die Befragung wurden unterschiedliche Standorte ausgewählt wie der Eingangsbereich einer Apotheke, eine Einkaufsstrasse und ein Altenheim in Rostock.

Prozesskostenanalyse

Eine Prozesskostenanalyse war zur Entwicklung einer Matrix notwendig, die der neuen Methode als Basis dient. Sie wurde als Vorarbeit zur aktuellen Beobachtungsstudie durchgeführt. Analysiert wurde der Prozess der Thromboseprophylaxe allgemein, also nicht beschränkt auf die spezielle Indikation nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation. Es wurden zwei Gruppen mit dem Standardarzneimittel Certoparin-Natrium (Mono-Embolex®) rekrutiert: die erste Gruppe erhielt als Darreichungsform die Einmalspritzen, die zweite die Sicherheitsfertigspritze. Die Tabletten werden grundsätzlich gemeinsam mit der Hausmedikation einmal täglich gestellt, daher wurde bei der Darreichungsform des oral einzunehmenden Rivaroxaban der Zeitaufwand der Applikation gleich Null gesetzt und ausschließlich die Kosten des Arzneimittels berechnet.

Folgende Hypothesen gilt es zu beantworten:

1. Sind die Prozesskosten bei den unterschiedlichen Darreichungsformen und deren Applikationswegen vergleichbar (Einmalspritze versus Sicherheitsfertigspritze versus Tablette)?
2. Welche monetären Vorteile ergeben sich aus den jeweiligen Darreichungsformen und den damit verbundenen Teilprozessen?

Ausgesucht wurden Stationen der orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität in Rostock: OUK Station E und Station Z. Voraussetzung war, dass der untersuchte Arzneistoff auf der Station als Standard eingesetzt wird. Vermieden wurde eine Umstellung einer Darreichungsform auf eine andere, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch einen so genannten „Lerneffekt“ auszuschließen. Nicht einbezogen wurden Dosierungen außerhalb der Prophylaxe. Aufgrund der Pflegestruktur und Organisation ist davon auszugehen, dass alle Einzelprozesse der eingebundenen Stationen bei der Gabe der Thromboseprophylaxe vergleichbar sind.

Gemessener Zeitraum war Haupt- und Untergruppe jeweils eine Woche in der Zeit vom 25.05.2010 bis zum 31.05.2010 und vom 09.08.2010 bis zum 13.08.2010. Gemessen wurde die Zeit der Arzneimittelgabe per Stoppuhr. Zeitlich erfasst wurde der personelle Aufwand bezüglich der Spritzenvorbereitung und der Applikation sowie das in den Durchstechflaschen verbleibende Restvolumen, welches als vermeidbarer Verlust gesehen werden kann.

Alle notwendigen Daten wurden über einen Ablaufplan (Anhang Ablaufplan) dokumentiert: Datum, Uhrzeit, Station, Vorbereitungszeit in Minuten, Nachbereitungszeit in Minuten, Patientenanzahl und Zeit der Applikation am Patienten in Minuten. Als Prozesskosten wurden erfasst: Arzneimittel, Einmalspritze, Spike, Kanüle, Nebenkosten, Personalkosten pro Zeiteinheit, evtl. auftretende Verluste durch Restmengen (Tab.12 Darstellung der direkten Kosten).

Kosten-Nutzen-Analyse

Ziel ist es, mithilfe einer Auflistung der entstehenden Kosten aller Kategorien (direkt, indirekt, intangibel) einen Vergleich anstellen zu können zwischen dem Therapiepfad mit dem Novum nach Einführung des innovativen Arzneimittels und dem bestehenden Therapiepfad mit dem Standard. Man unterscheidet direkte, indirekte und intangible Kosten. Ebenso unterscheidet man direkten, indirekten und intangiblen Nutzen⁷⁷:

⁷⁷ Schöffski 2008, S. 81

Tabelle Nr. 3 Differenzierung von Kosten und Nutzen

	Kosten/Nutzen
direkt	<p>Kosten: durch Erbringung der Gesundheitsleistung, Personalkosten, Arzneimittelkosten, Kosten für medizinischen Sachbedarf, Labor- und Verwaltungskosten</p> <p>Kosten: durch diagnostische Verfahren und Begleittherapie; Röntgen-/ Sonographiekosten, zusätzliche Laboruntersuchungen, Behandlungskosten für neu entdeckte bzw. bestehende Nebendiagnosen (z.B. Bluthochdruckbehandlung)</p> <p>Kosten: durch Behandlung von Nebenwirkungen und Komplikationen, postoperative Komplikation, Arzneimittel-Interaktionen, allergische Reaktionen</p> <p>Nutzen: Prävention einer kostenintensiven Behandlung, Vermeidung einer Krankenhauseinweisung</p>
indirekt	<p>Kosten: durch weniger Produktivität am Arbeitsplatz, durch mehr Krankheitstage und geringere Lebenserwartung</p> <p>Nutzen: Verzögerung von Tod oder Behinderung, Linderung von Schmerz, verbesserte Sehkraft etc.</p>
intangibel	<p>Kosten und Nutzen aus Perspektive des Patienten: Schmerz, Freude, physische Einschränkungen, psychische Belastung durch z.B. chronische Erkrankungen, verbesserte Mobilität und Unabhängigkeit, verbessertes Wohlbefinden</p> <p>Es handelt sich um monetär nicht messbare Effekte.</p>

Direkte Kosten sind monetäre Mittel, die zur Behandlung eines Patienten notwendig sind. Es sind beispielsweise Kosten für Arzneimittel und Medizinprodukte, Diagnosekosten, Laborkosten, Personalkosten und Verwaltungskosten, aber auch Tests- oder Behandlungskosten, die sich aus dem Vorkommen von Nebenwirkungen oder Komplikationen ergeben. Direkter Nutzen ist im Umkehrschluss die Vermeidung der soeben genannten Kosten.

Indirekte Kosten sind Kosten, die durch den krankheitsbedingten Arbeitsausfall bei den Patienten entstehen. Der indirekte Nutzen ist im Umkehrschluss die wiedererlangte oder verbesserte Leistungs- und Arbeitsfähigkeit der Betroffenen, die durch eine Verbesserung des Gesundheitszustandes erreicht worden ist. Es kann zur Abschätzung von Kosten und Nutzen der Humankapital-Ansatz verwendet werden. Dieser Ansatz legt zur Berechnung des Produktivitätsverlustes durch Behandlung oder Krankheit das Einkommen des Patienten zu Grunde.

Intangible Kosten sind nicht direkt monetär messbare Kosten und entsprechend Nutzen. Hierzu zählen physische, psychische und soziale Faktoren wie Angst, Schmerz, Zufriedenheit, aber

auch Compliance oder Lebensqualität. Zum Messen von intangiblen Effekten gibt es verschiedene Ansätze^{78,79}.

Konkret wird der neue Arzneistoff Rivaroxaban (Xarelto[®]) in seiner aktuellen Indikation, Thromboseprophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation, gegen den Standard Certoparin-Natrium (Mono-Embolex[®]) analysiert mit den zugehörigen Leistungen, Maßnahmen, Prozeduren und eventuell auftretenden Komplikationen, sowie den subjektiv wahrgenommenen Vorteilen und Nachteilen für den Patienten aus seiner eigenen Perspektive, aber auch aus der Sicht gesunder Probanden⁸⁰.

Für die Ermittlung der direkten Kosten werden die Einzelprozesse der elektiven Knie- bzw. Hüftgelenkersatzoperation analysiert und für Material, Personal und Methoden in der Summe dargestellt. Zur Ermittlung der indirekten Kosten wird für die Studie angenommen, dass die Medikation und Darreichungsform keinen Einfluss auf die Ausfallzeit der Patienten hat. Hinsichtlich der Verweildauer besteht zwischen den einzelnen Studienarmen kein signifikanter Unterschied, so dass der Wert des Produktivitätsverlustes im Mittel derselbe ist. Für die Umrechnung der intangiblen Kosten bzw. des intangiblen Nutzens in monetäre Einheiten wird der Mittelwert der Punkte innerhalb der Domänen berechnet. Anschließend wird der Mittelwert aus allen Domänen gebildet. Da die einzelnen Scores der Domänen auf einer Skala von 0 bis 1 die jeweilige Güte der Qualität abbildeten, fand eine Differenzbildung mit dem jeweiligen Mittelwert statt ($1-\mu$). Die so erhaltenen Werte stellen folglich die Abweichung von der höchsten Zufriedenheit mit dem gerinnungshemmenden Medikament dar, welche bei 1 bzw. 100% erreicht wäre. Mit diesem Wert ergibt sich also ein Faktor, mit dem die in der Prozesskostenanalyse ermittelten direkten Kosten multipliziert werden. Als Ergebnis erhält man die tatsächlichen Kosten des Arzneimittels.

Methoden zur Erreichung des Sekundärzieles

Erfassung der interventionellen Maßnahmen

Ebenso können Kosten durch Komplikationen anfallen, wie notwendige diagnostische Maßnahmen (Doppler-Sonographie), Kosten bei Wiederaufnahme aufgrund von schweren Komplikationen wie Myokardinfarkt, Lungenembolien, tiefe Venenthrombose, aber auch Kosten durch Verlegung bzw. Verlängerung der Verweildauer. Gleichmaßen sollen die Kosten für eine Wiederaufnahme aufgrund einer Thrombose, einer Infektion an der Einstichstelle oder aufgrund von Blutungen/Hämatomen erfasst werden (Anhang Dokumentationsbogen 3)

⁷⁸ Acton et al. 1975

⁷⁹ Graham und Vaupel 1981

⁸⁰ Stewart et al. 1989

In der Beobachtungsstudie werden diese Komplikationen dokumentiert und ausgewertet. In dem Fall, dass sich die Häufigkeit der Komplikationen signifikant (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) zwischen den Patientenarmen unterscheidet, sollen die Kosten einbezogen werden, durchschnittlich bewertet nach DRG-Erlösen.

Analyse regionaler Besonderheiten

Es wurde eine schriftliche Umfrage durchgeführt, die 78 zertifizierte orthopädische Einrichtungen und 29 Unikliniken umfasste. Die Umfrage bestand aus vier Fragen (Anhang Fragebogen zur Strukturumfrage) zu den Punkten: Einsatz eines oralen Thromboseprophylaktikums grundsätzlich, Ablauf des Übergangs von der Klinik zur Rehabilitation, Interesse der Patienten an der Medikation, Vorgaben der Medikation durch den Arzt. Von den 78 Mailsendungen wurden 40 an Orthopäden namentlich vermailt, für die übrigen 38 lag ausschließlich die Einrichtungsmailadresse vor. Niedergelassene Orthopäden wurden nicht angeschrieben.

Zahlungsbereitschaft

Die Zahlungsbereitschaft für eine medizinische Maßnahme zur Verbesserung der Lebensqualität kann über das so genannten „Willingness-To-Pay“ (WTP) -Verfahren abgefragt werden und wird für diese Studie erfasst und dokumentiert. Hierbei wurde in den Dokumentationsbogen 3, der zur Abfrage 30 Tage nach Operation diente, eine Frage zur Zahlungsbereitschaft in den Patientenfragebögen aufgenommen worden. Der Patient ($n = 90$) trifft an dieser Stelle eine Aussage, welchen Betrag er zu zahlen bereit wäre, wenn er anstelle der Spritze die Tablette erhalten würde. Die Werte waren im Rahmen dieser Beobachtungsstudie vorgegeben und lehnen sich an die durchschnittlichen Pro-Kopf-Ausgaben 2009 für freiverkäufliche Arzneimittel an. Diese betragen 2009 laut Geschäftsbericht der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) 52€⁸¹. So wurde der Wert von 50€ als oberer Schwellenwert gesetzt. Weitere Werte wie 30€ bzw. 10€ bzw. 0€ konnten ausgewählt werden. (Anhang Dokumentationsbogen 3)

3.4 Statistik

Alle Daten wurden mit dem auf Windows™ basierenden statistischen Softwarepaket SPSS gespeichert und analysiert. Im ersten Schritt erfolgte eine deskriptive Auswertung.

Für die jeweilige Item-Gruppe des PACT-Q® Testes wurden die einzelnen Mittelwerte mit den dazugehörigen Standardabweichungen angegeben (Anhang Berechnung des PACT-Q-Scores).

⁸¹ Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände 2010

Die Merkmale wurden auf Normalverteilung geprüft. Zu diesem Zweck wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet, der wiederum das weitere statistische Auswertungsverfahren vorgab. Alle P-Werte sind das Resultat zweiseitiger statistischer Tests, und prinzipiell wird $P \leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Lag eine Normalverteilung für eine Domäne des PACT-Q[®] Testes vor, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Lag keine Normalverteilung (NV) vor, wurde der u-Test nach Mann-Whitney durchgeführt. Auf die gleiche Weise wurde der PACT-Q[®]-Score der gesunden Probanden geprüft. Um zu ermitteln, inwieweit sich die Ansichten von Gesunden und Kranken tatsächlich unterscheiden, wurden im Anschluss die Domänen des PACT-Q[®]-Score der Patienten bzw. der gesunden Probanden gegenübergestellt und mit dem gleichen Verfahren auf Signifikanz überprüft. Da das Ergebnis der Kosten-Nutzen-Evaluation aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive veranschaulicht werden soll, wurden die jeweiligen Stichproben der Vergleichsgruppe mit denen der Patienten zusammengelegt. Lassen sich dann immer noch signifikante Unterschiede bezüglich der Lebensqualität zwischen dem subkutan zu applizierenden bzw. oralen Antikoagulans herausstellen, gilt dies als echter Vorteil zugunsten des innovativen Arzneimittels.

Für die Auswertung des Morisky Scores wurden die Mittelwerte zwischen der prä- bzw. postoperativen Abfrage miteinander verglichen, um Veränderungen bezüglich der Patienten-Compliance innerhalb des Behandlungsverlaufs feststellen zu können. Es handelt sich um zwei abhängige Stichproben, da das Einnahmeverhalten der Patienten sowohl prä- als auch postoperativ mit den gleichen Fragen ermittelt wurde. In Abhängigkeit von der Verteilung der Differenzwerte wurden der t-Test bzw. der Wilcoxon-Test Anwendung.

Die Auswertung der Umfrage zur Versorgungsstruktur an orthopädischen Einrichtungen in Deutschland zur Ermittlung regionaler Besonderheiten erfolgte mittels Kreisdiagrammen bzw. Histogramm, denn hier sollten lediglich Tendenzen sichtbar gemacht werden.

Die Zahlungsbereitschaft oder Willingness-To-Pay (WTP) der Patienten wurde zunächst mittels einer Häufigkeitsanalyse im jeweiligen Studienarm (Certoparin-Natrium bzw. Rivaroxaban) ermittelt und in Kreisdiagrammen veranschaulicht. Um festzustellen, ob und in welchem Umfang sich die Zahlungsbereitschaft der Patienten zwischen den beiden Gruppen unterscheidet, wurde zunächst mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung überprüft und anschließend mit dem t-Test für unverbundene Stichproben bzw. mit dem u-Test nach Mann-Whitney geprüft.

Die Prozesskosten wurden anhand der einzelnen Verbrauchsmaterialien und Personalkosten ermittelt. Um die tatsächlichen Personalkosten für die Gabe der jeweiligen Antikoagulantien abzubilden, wurden die Mittelwerte der auf den jeweiligen Stationen erfassten Zeiten für die Verabreichung der Medikamente mit dem durchschnittlichen Monatsgehalt des Pflegepersonals (TV-UKN, Stand Mai 2011) multipliziert. Die Aufsummierung der einzelnen Werte ergab dann

den tatsächlichen Preis des jeweiligen Medikamentes in der entsprechenden Darreichungsform und wurde in einer Matrix abgebildet (Tab 15 u. 16: Matrices).

Für die abschließende Kosten-Nutzen-Evaluation wurde der Nutzen mittels einer eigenen entwickelten Methode in monetär fassbare Kosteneinheiten umgewandelt. Hierzu dient als Basis die Matrix der Prozesskostenanalyse in Verbindung mit der Auswertung zur Lebensqualität. Die einzelnen Scores der Domänen bilden auf einer Skala von 0 bis 1 die jeweilige Güte der Qualität ab. Somit fand eine Differenzbildung mit dem jeweiligen Mittelwert statt ($1-\mu$). Die so erhaltenen Werte stellen folglich die Abweichung von der höchsten Zufriedenheit mit dem gerinnungshemmenden Medikament dar, welche bei 1 bzw. 100% erreicht wäre. Der sich daraus ergebende Faktor wurde dann mit den tatsächlichen Arzneimittelkosten aus der Prozesskostenanalyse multipliziert. Auf diese Weise ergaben sich die echten Kosten des jeweiligen Antikoagulans unter Einbeziehung der Lebensqualität aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive.

4 Ergebnisse

Das Studienprotokoll erhielt am 25.05.2010 von der Ethikkommission der Universität Rostock ein positives Votum [Registrierungsnummer A 2010 38].

Im Rekrutierungszeitraum vom 1. Juni 2010 bis zum 30. August 2011 wurden insgesamt 90 Patienten an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock in die Studie eingeschlossen.

Auswertung der Patientenmerkmale

Die statistische Auswertung der zwei Medikationen bezüglich der Einzelmerkmale Altersverteilung, der OP-Art sowie der Anzahl männlicher bzw. weiblicher Patienten zeigt im Ergebnis keinen signifikanten Unterschied (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$).

Tab. 4 Altersverteilung der Patienten

Arzneimittel	n	Mittelwert in Jahren	Standardabweichung in Jahren
Certoparin-Natrium	45	67,3	7,8
Rivaroxaban	45	67,2	7,7
Gesamt	90	67,2	7,7

n = Anzahl der Patienten

Tab. 5 Verteilung nach Geschlecht

Arzneimittel	n	männlich	weiblich
Certoparin-Natrium	45	17	28
Rivaroxaban	45	16	29
Gesamt	90	33	57

n = Anzahl der Patienten

Tab. 6 Verteilung OP-Art (Anzahl der TEP)

Arzneimittel	n	Knie	Hüfte
Certoparin-Natrium	45	13	32
Rivaroxaban	45	25	20
Gesamt	90	38	52

n = Anzahl der Patienten

Auch im Vergleich der Dauer der Operation lassen sich keine auffälligen Differenzen zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen.

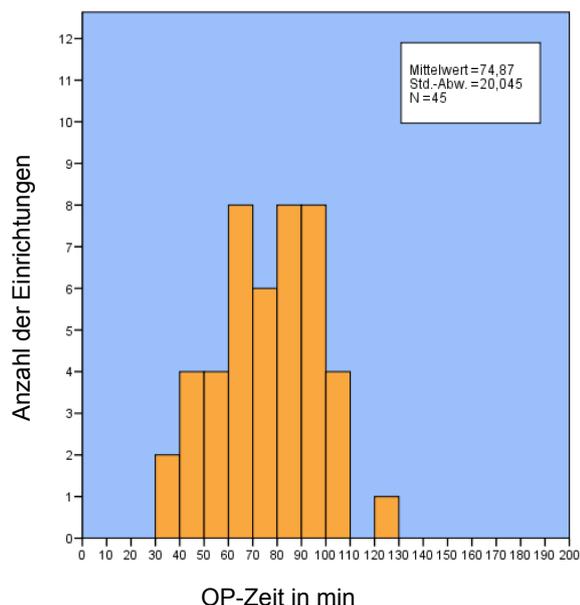


Abb.6a OP- Zeiten der Patientengruppen
Patientengruppe: Certoparin-Natrium

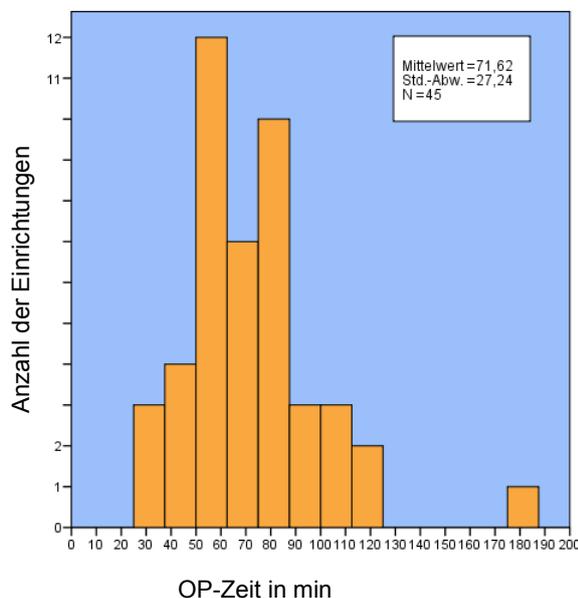


Abb.6b OP- Zeiten der Patientengruppen
Patientengruppe: Rivaroxaban

Auswertung interventioneller Maßnahmen (Nebenzielkriterien)

Die statistische Auswertung zwischen den Medikationen bezüglich der Anzahl der Doppler-Untersuchungen, der stationären Wiederaufnahmen sowie der Anzahl verschiedener Komplikationen zeigt im Ergebnis keinen signifikanten Unterschied (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$).

Tab. 7 Anzahl Doppler-Untersuchungen

Arzneimittel	n	h(x)	f(x) in %
Certoparin-Natrium	45	2	4,4
Rivaroxaban	45	0	0
Gesamt	90	2	4,4

n = Anzahl der Patienten
h(x) = absolute Häufigkeit
f(x) = relative Häufigkeit

Tab. 8 stationäre Wiederaufnahme

Arzneimittel	n	h(x)	f(x) in %
Certoparin-Natrium	45	2	4,4
Rivaroxaban	45	4	8,9
Gesamt	90	6	13,5

n = Anzahl der Patienten
h(x) = absolute Häufigkeit
f(x) = relative Häufigkeit

Zwei Patienten in der Gruppe Certoparin-Natrium mussten aufgrund einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) (n=1) bzw. einer Blutung (n=1) erneut stationär behandelt werden. Vier Patienten mit der Medikation Rivaroxaban wurden hingegen laut eigenen Angaben aus anderen, nicht für die Beobachtungsstudie relevanten Gründen wieder aufgenommen. Weitere diagnostische bzw. interventionelle Maßnahmen (z.B. Hämatomentfernung) wurden nicht erforderlich. Allerdings kam es während der Beobachtungsstudie zu insgesamt vier Patientenausschlüssen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Keines stand im Zusammenhang mit der Beobachtungsstudie oder den Arzneimitteln (Anhang Dropouts)

Abschließend war es nicht möglich die Kosten für die notwendig gewordenen Maßnahmen einzeln auszuweisen, um sie als Folgekosten innerhalb der Kosten-Nutzen-Analyse geltend zu machen. Derzeit verfügt das Universitätsklinikum Rostock nicht über eine Kostenträgerrechnung. Zur Verfügung steht lediglich die Vergütung über das DRG-Fallpauschalensystem, welches nicht die tatsächlich entstandenen Kosten widerspiegelt.

4.1 PACT-Q[®]-Score

Auswertung des PACT-Q[®]-Scores der Vergleichsgruppe

Der PACT-Q[®]-Score stellt die Basis für die eigentliche Kosten-Nutzen-Analyse dar. Wie die Bildung der Gesamtpunkte der jeweiligen Domäne durchzuführen ist, wurde bereits ebenfalls vom MAPI Research Institut vorgegeben (Anhang Erfassung der indikationsbezogenen Lebensqualität). Innerhalb der explorativen Datenanalyse ergab sich, dass die Domänen Erwartungen an die Handhabung (A4-A6, p=0,08), Handhabung (B1-B11, p=0,18) und Zufriedenheit (D1-D7, p=0,26) mit dem Antikoagulans einer Normalverteilung (NV) unterlegen sind, weshalb für die Testung auf Signifikanz (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) der t-Test für unabhängige Stichproben zur Anwendung kam. Für die übrigen nicht normal verteilten Domänen Erwartung an Wirkung/Nebenwirkung und Erwartung an Kosten des Arzneimittels (A1-A3, A7) und Belastung durch Krankheit und Behandlung (C1-C2; $p < 0,05$) wurde der u-Test nach Mann-Whitney

eingesetzt. Bereits beim Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Domänen ergaben sich zwischen den Gruppen deutliche Abweichungen. Der statistische Test zeigte im Ergebnis signifikante Unterschiede bezüglich der Lebensqualität zu Gunsten des oralen Antikoagulans. Es ergaben sich Signifikanzen für die Erwartungen an die Handhabung (A4-A6, $p=0,02$), die Handhabung während des gesamten Behandlungszeitraumes (B1-B11, $p=0,001$), Belastungen durch Krankheit und Behandlung (C1-C2, $p=0,014$) und die Zufriedenheit mit dem gerinnungshemmenden Medikament (D1-D7, $p=0,022$). Im nächsten Schritt wurden die gesunden Probanden analysiert, anschließend wurde der direkte Vergleich zwischen gesunden bzw. tatsächlich betroffenen Probanden gezogen.

Tab. 9a Auswertung des PACT-Q[®]-Scores der Vergleichsgruppe

	n_1	μ_1 in %	σ_1 in %	n_2	μ_2 in %	σ_2 in %
Domäne A1-A3 Erwartung an Wirkung/NW	45	60,9	18,1	45	59,6	15,6
Domäne A4-A6 Erwartung an Handhabung	45	63,3	24,9	45	79,1	18,4
Domäne A7 Erwartung an Kosten	45	68,3	40,0	45	67,2	39,5
Domäne B1-B11 Handhabung	45	74,3	17,2	45	85,2	11,9
Domäne C1-C2 Belastung durch Krankheit und Behandlung	45	65,8	16,3	45	75,6	16,6
Domäne D1-D7 Zufriedenheit	45	58,7	9,3	45	63,7	10,5

n = Anzahl der gesunden Probanden, μ = Mittelwert, σ = Standardabweichung

1: gesunde Probanden mit der Medikation Certoparin-Natrium

2: gesunde Probanden mit der Medikation Rivaroxaban

Tab. 9b Auswertung des PACT-Q®-Scores der Vergleichsgruppe

	n	p _A	NV	p _B	Signifikanz
Domäne A1-A3 Erwartung an Wirkung/NW	90	0,043	nein	0,589*	nein
Domäne A4-A6 Erwartung an Handhabung	90	0,082	ja	0,001**	ja
Domäne A7 Erwartung an Kosten	90	≤ 0,0001	nein	0,887*	nein
Domäne B1-B11 Handhabung	90	0,179	ja	0,001**	ja
Domäne C1-C2 Belastung durch Krankheit und Behandlung	90	≤ 0,0001	nein	0,014*	ja
Domäne D1-D7 Zufriedenheit	90	0,262	ja	0,022**	ja

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A = Test auf NV mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

B = statistischer Test auf Signifikanz (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$)

NV = Normalverteilung

* Test auf Signifikanz mit dem u-Test nach Mann-Whitney

** Test auf Signifikanz mit dem t-Test für unabhängige Stichproben

Auswertung des PACT-Q®-Scores der Patienten

Der PACT-Q®-Score der Patienten wurde auf die gleiche Weise wie der Score gesunder Probanden ausgewertet. Bei den Patienten zeigten sich im Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Domänen deutliche Unterschiede zwischen beiden Medikationen. So ergaben sich Signifikanzen (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) bezüglich der Erwartung an Wirkung/Nebenwirkung (A1-A3, $p=0,028$), Erwartung an die Handhabung des Antikoagulans (A4-A6, $p \leq 0,0001$), Handhabung während der Studie (B1-B11, $p=0,001$), Belastung durch Krankheit/Behandlung (C1-C2, $p=0,014$) und Zufriedenheit mit dem Medikament (D1-D7, $p=0,047$). Im Ergebnis unterscheiden sich die Antworten der Patienten im Vergleich zu denen gesunder Probanden. Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Scores, stellt man fest, dass die Patienten innerhalb der Spritzen-Gruppe tendenziell höhere Prozentsätze aufweisen als Gesunde (bis zu 17%) bei der Frage zur Handhabung. Gemäß den Punktwerten stufen Patienten den Nutzen der Spritze also höher ein als gesunde Probanden. Es zeigten sich bei Rivaroxaban in den Domänen Erwartung an die Handhabung (A4-A6, $p \leq 0,0001$), in der Domäne Erwartung an die Kosten (A7, $p \leq 0,0001$), Handhabung (B1-B11, $p=0,001$), Belastung durch Krankheit/Behandlung (C1-C2, $p=0,001$), Zufriedenheit (D1-D7, $p=0,024$) signifikante Unterschiede zwischen der Beurteilung von Patienten und Gesunden. Bei Certoparin zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Kranken und Gesunden in den Domänen Erwartung an die Kosten (A7, $p \leq 0,0001$), Handhabung (B1-

B11, $p=0,021$), Belastung durch Krankheit/Behandlung (C1-C2, $p=0,002$), Zufriedenheit (D1-D7, $p=0,044$). Um eine Verzerrung innerhalb der Kosten-Nutzen-Evaluation zu verhindern, wurden die Stichproben der Patienten mit den entsprechend gesunden Probanden zusammengelegt. Auf diese Weise wird die Heterogenität innerhalb der Gruppe höher, die Aussagekraft stärker.

Tab. 10a Auswertung des PACT-Q®-Scores der Patienten

	n_1	μ_1 in %	σ_1 in %	n_2	μ_2 in %	σ_2 in %
Domäne A1-A3 Erwartung an Wirkung/NW	45	65,6	17,1	45	72,6	15,1
Domäne A4-A6 Erwartung an Handhabung	45	69,6	22,8	45	90,7	12,3
Domäne A7 Erwartung an Kosten	45	68,3	37,8	45	76,7	33,5
Domäne B1-B11 Handhabung	45	91,3	12,5	45	96,3	5,0
Domäne C1-C2 Belastung durch Krankheit und Behandlung	45	78,6	24,5	45	78,6	24,2
Domäne D1-D7 Zufriedenheit	45	63,7	13,8	45	69,2	11,9

n = Anzahl der Patienten, μ = Mittelwert, σ = Standardabweichung

1: Patienten mit der Medikation Certoparin-Natrium

2: Patienten mit der Medikation Rivaroxaban

Tab. 10b Auswertung des PACT-Q®-Scores der Patienten

	n	p_A	NV	p_B	Signifikanz
Domäne A1-A3 Erwartung an Wirkung/NW	90	0,041	nein	0,028*	ja
Domäne A4-A6 Erwartung an Handhabung	90	0,009	nein	$\leq 0,0001^*$	ja
Domäne A7 Erwartung an Kosten	90	$\leq 0,0001$	nein	0,271*	nein
Domäne B1-B11 Handhabung	90	$\leq 0,0001$	nein	0,049*	ja
Domäne C1-C2 Belastung durch Krankheit und Behandlung	90	0,002	nein	0,903*	nein
Domäne D1-D7 Zufriedenheit	90	0,520	ja	0,047**	ja

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A = Test auf NV mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

B = statistischer Test auf Signifikanz (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$)

* Test auf Signifikanz mit dem u-Test nach Mann-Whitney

** Test auf Signifikanz mit dem t-Test für unabhängige Stichproben

Auswertung des PACT-Q[®]-Scores nach Zusammenfassung der Patienten- mit der Vergleichsgruppe

Nach Zusammenlegung der beiden Stichproben, weisen immer noch drei Domänen (A4-A6, $p \leq 0,0001$; B1-B11, $p = 0,002$; D1-D7, $p = 0,003$) signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) zwischen den Medikationen auf. Gesunden Probanden, wie auch die Patienten nach einer elektiven Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperation, welche zur Thromboseprophylaxe sowohl während des Klinik- als auch des gesamten Rehaklinikaufenthaltes die Tablette Xarelto[®] verabreicht bekamen, haben im Mittel 21,1% höhere Erwartungen an die bessere Handhabung des Medikaments, durchschnittlich eine um 5% gesteigerte Lebensqualität bezüglich der Handhabung während des gesamten Behandlungszeitraumes und sind im Mittel 5,5% zufriedener bezüglich der Behandlung mit der Tablette.

Tab. 11a Auswertung des PACT-Q[®]-Scores nach Zusammenfassung der Patienten- mit der Vergleichsgruppe

	n₁	μ₁ in %	σ₁ in %	n₂	μ₂ in %	σ₂ in %
Domäne A1-A3 Erwartung an Wirkung/NW	90	63,2	17,7	45	66,1	16,6
Domäne A4-A6 Erwartung an Handhabung	90	66,5	23,9	45	84,9	19,9
Domäne A7 Erwartung an Kosten	90	68,3	38,7	45	71,9	36,7
Domäne B1-B11 Handhabung	90	82,8	17,2	45	90,8	10,7
Domäne C1-C2 Belastung durch Krankheit und Behandlung	90	72,2	21,7	45	77,1	20,7
Domäne D1-D7 Zufriedenheit	90	61,2	12,0	45	66,4	11,8

n = Anzahl der Patienten und gesunde Probanden, μ = Mittelwert, σ = Standardabweichung

1: Patienten mit zugehöriger Vergleichsgruppe mit der Medikation Certoparin-Natrium

2: Patienten mit zugehöriger Vergleichsgruppe mit der Medikation Rivaroxaban

Tab. 11b Auswertung des PACT-Q®-Scores nach Zusammenfassung der Patienten- mit der Vergleichsgruppe

	n	p _A	NV	p _B	Signifikanz
Domäne A1-A3 Erwartung an Wirkung/NW	180	0,004	nein	0,268*	nein
Domäne A4-A6 Erwartung an Handhabung	180	0,001	nein	≤ 0,0001*	ja
Domäne A7 Erwartung an Kosten	180	≤ 0,0001	nein	0,519*	nein
Domäne B1-B11 Handhabung	180	≤ 0,0001	nein	0,002*	ja
Domäne C1-C2 Belastung durch Krankheit und Behandlung	180	≤ 0,0001	nein	0,110*	nein
Domäne D1-D7 Zufriedenheit	180	0,141	ja	0,003**	ja

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

A = Test auf NV mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest

B = statistischer Test auf Signifikanz (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$)

* Test auf Signifikanz mit dem u-Test nach Mann-Whitney

** Test auf Signifikanz mit dem t-Test für unabhängige Stichproben

4.2 Morisky Score

Der Morisky Score dient innerhalb der Beobachtungsstudie zur Ermittlung der Therapietreue der Patienten mit dem Ziel, mögliche Unterschiede der Patientengruppen, aber auch Veränderungen des Einnahmeverhaltens prä- und postoperativ unter denselben Patientengruppen herauszustellen. Hierfür wurde der Wilcoxon-Test (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) für verbundene Stichproben verwendet, da es sich um keine Normalverteilung handelt. Für eine Ja-Antwort des Patienten wird kein Punkt, für die Beantwortung der Frage mit einem Nein hingegen ein Punkt vergeben. Innerhalb der Morisky Skala verhält es sich gegensätzlich, d.h. je höher die Anzahl der bejahten Fragen, umso schlechter ist die Compliance des Patienten. Obwohl sich anhand des Wilcoxon-Tests keine deutlichen Signifikanzen nachweisen lassen, zeigen sich beim Vergleich der einzelnen Prozentwerte der Therapietreue Unterschiede. Anhand der einzelnen Mittelwerte erkennt man, dass Patienten mit dem oralen Antikoagulans eine bessere postoperative Compliance zeigen. So lässt sich eine prozentuale Steigerung von 11% zwischen dem prä- bzw. postoperativen Einnahmeverhalten in der Rivaroxabangruppe bezüglich der erst gestellten Frage (Haben Sie jemals vergessen, Ihre Medikamente einzunehmen?) verzeichnen, in der

Gruppe des Standardmedikamentes nur 8%. Viel deutlicher verhält es sich bei der zweiten (Empfinden Sie die Einnahme Ihrer Medikamente als nicht so wichtig) und der dritten Frage (Sobald es Ihnen schlechter geht, nehmen Sie dann Ihre Medikamente nicht mehr ein?). Patienten, die Rivaroxaban verabreicht bekamen, lassen hier bei der zweiten Frage eine Steigerung von 11% und bei der dritten keine Veränderung (0%) der Compliance erkennen im Vergleich des prä- bzw. postoperativen Einnahmeverhaltens. Patienten mit der Medikation Certoparin-Natrium verzeichneten bei der zweiten Frage einen Abfall der Compliance von 9%, bei der dritten sogar von 14%.

Auffällig ist, dass die letzten Frage bei beiden Gruppen eine gleich bleibende Therapietreue (0% bei Rivaroxaban) bzw. eine Senkung um 2% (Certoparin-Natrium) als Ergebnis hat. Oftmals gaben die Patienten im Gespräch bei dieser Frage an, dass sie während der Einnahme von Schmerzmedikamenten unter Magen- bzw. Kreislaufschwierigkeiten litten, weshalb diese von ihnen nicht mehr eingenommen wurden. Hält man nun die postoperative Compliance der Patienten mit der Standardmedikation dagegen, konnten insgesamt bei allen Fragen Verschlechterungen festgestellt werden (Frage a: -3%, Frage b: -20% Frage c: -14%, Frage d: -2%) verglichen mit der Therapietreue des innovativen Arzneimittels.

Tab. 12 Therapietreue der Patientengruppe mit der Medikation Certoparin-Natrium

	n	μ_1 in %	σ_1 in %	μ_2 in %	σ_2 in %
Haben Sie jemals vergessen, Ihre Medikamente einzunehmen?	45	76	43,5	84	36,7
Empfinden Sie die Einnahme Ihrer Medikamente als nicht so wichtig?	45	93	25,2	84	36,7
Sobald es Ihnen besser geht, nehmen Sie Ihre Medikamente nicht mehr ein?	45	87	34,4	73	44,7
Sobald es Ihnen schlechter geht, nehmen Sie Ihre Medikamente nicht mehr ein?	45	93	25,2	91	28,8

n = Anzahl der Patienten Medikation Certoparin-Natrium, μ = Mittelwert, σ = Standardabweichung
 1: Abfrage der Compliance 1d präoperativ
 2: Abfrage der Compliance 30d postoperativ

Tab. 13 Therapietreue der Patientengruppe mit der Medikation Rivaroxaban

	n	μ_1 in %	σ_1 in %	μ_2 in %	σ_2 in %
Haben Sie jemals vergessen, Ihre Medikamente einzunehmen?	45	78	42,0	89	31,8
Empfinden Sie die Einnahme Ihrer Medikamente als nicht so wichtig?	45	87	34,4	98	14,9
Sobald es Ihnen besser geht, nehmen Sie Ihre Medikamente nicht mehr ein?	45	91	28,8	91	28,8
Sobald es Ihnen schlechter geht, nehmen Sie Ihre Medikamente nicht mehr ein?	45	91	28,8	91	28,8

n = Anzahl der Patienten Medikation Rivaroxaban, μ = Mittelwert, σ = Standardabweichung

1: Abfrage der Compliance 1d präoperativ

2: Abfrage der Compliance 30d postoperativ

4.3 Prozesskostenanalyse

Eine Prozesskostenanalyse wurde im Rahmen der Studie in der orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock durchgeführt, um eine Matrix zu erhalten, mit deren Hilfe eine Methode entwickelt werden konnte zur Umwandlung des Nutzens in monetäre Einheiten. Ziel war es, möglichst detailliert die Einzelleistungen sowie Sachkosten bezogen auf die Gabe von Thromboseprophylaktika in den unterschiedlichen Darreichungsformen zu benennen, zu bewerten und als mögliche Basis für Kosteneinsparungen zu verwenden, allerdings ohne negative Rückkopplung auf die notwendigen Prozesse⁸².

Der Stichprobenumfang betrug n=151, wobei nur die jeweilige Prophylaxegabe im Vordergrund stand. Zur Ermittlung der Kosten für das Personal wurde per Stoppuhr die Zeit der notwendigen Einzelprozesse erfasst.

Berechnung des gewichteten arithmetischen Mittels am Beispiel der Certoparin-Natrium Fertigspritze	$\frac{(2 \times 8,86\text{€}) + (10 \times 5,06\text{€}) + (20 \times 4,61\text{€})}{2 + 10 + 20}$
--	---

Abb. 7 Berechnung des gewichteten arithmetischen Mittels – Beispiel mit tatsächlichen Preisen

Die Verabreichung einer Einzeldosis aus einer Durchstechflasche betrug durchschnittlich 02:26±00:56 min, die Gabe einer Fertigspritze hingegen nahm im Mittel nur 02:00±00:58 min in Anspruch. Dazu sei erwähnt, dass bei der Verabreichung des gerinnungshemmenden Medikamentes aus DF mehr Einzelprozesse während der Vorbereitungszeit notwendig waren. Das Aufziehen der Einmalspritzen nimmt dabei den zeitintensivsten Part ein, welcher bei der Darreichungsform als Fertigspritze entfällt. Auf Grund dessen wurde die zeitliche Differenz bezüglich der zwei verschiedenen Darreichungsformen auf Signifikanz geprüft. Da in diesem Fall keine NV vorlag ($p \leq 0,0001$), fand der u-Test nach Mann-Whitney Anwendung und zeigte einen signifikanten Unterschied ($p=0,02$). Dieser zeitliche Vorteil zu Gunsten der Fertigspritze hat somit auch einen allgemein gültigen Charakter über die Stichprobe hinaus. Eine solch enorme Zeiteinsparung schlägt sich vor allem im größten Kostentreiber, den Personalkosten nieder.

⁸² Drummond et al. 2006

Im Folgenden wurden für die Bewertung die Personalkosten des Pflegepersonals innerhalb des Universitätsklinikums Rostock gewählt bzw. für die betreffenden Arzneimittel die aus der Lauer-Taxe entnommenen arithmetischen Mittel der Preise (Durchschnittspreis aus Preis zum Zeitpunkt des Studienbeginns und Zeitpunkt der Studienendes).

Tabelle Nr. 14 Preise und Berechnungsgrundlage

Handelsname	PZN	Pck	Lauer VK A Verkaufspreis zum Zeitpunkt des Studienbeginns in €	Lauer VK E Verkaufspreis für eine kleinste Einheit zum Zeitpunkt des Studie- nedes in €	Lauer VK A 1E Verkaufspreis für eine kleinste Einheit zum Zeit- punkt des Studienbeginns in €	Lauer VK E 1 Verkaufspreis für eine kleinste Einheit zum Zeit- punkt des Studieendes in €	D Preis pro Einheit Durchschnittspreis über den gesamten Studienzeitraum in €
Xarelto	9154791	5 Tbl.	43,54	25,91	8,71	5,18	6,95
Xarelto	5995074	10 Tbl.	77,34	42,00	7,73	4,20	5,97
Xarelto	5995080	30 Tbl.	212,71	106,30	7,09	3,54	5,32
					7,84	4,31	6,08
Mono- Embolex	1454358	2 FS	17,73	17,67	8,87	8,84	8,86
Mono- Embolex	1454364	10 FS	50,43	50,77	5,04	5,08	5,06
Mono- Embolex	1454418	20 FS	92,49	91,82	4,62	4,59	4,61
					6,18	6,17	6,18
Mono- Embolex	6187755	DF	92,40	91,74	3,08	3,06	3,07

Tab. 15 Kosten für Personal und Material

Kosten für	Certoparin-Natrium*		Rivaroxaban**
	Lauer VK für DF in €	Lauer VK für FS in €	Lauer VK in €
des Arithmetischen Mittels der Einzeldosis	3,07	5,02	5,65
Einmalspritze	0,69	---	---
UnisafeSpike	0,35	---	---
Kanüle	0,25	---	---
Pauschale	0,21	---	---
Personalkosten gesamt	0,58	0,51	0,00
Ø Zeit in min	02:20	02:04	00:00
Gesamt Prozess	5,15	5,53	5,65

VK = Verkaufspreis, DF = Durchstechflasche, FS = Fertigspritze

* Prophylaxe Dosierung: 1mal tägl. 3.000 i.E. (V=0,3ml)

** Prophylaxe Dosierung: 1mal tägl. Tablette 10

So ergab sich, dass der Einsatz einer Fertigspritze im Mittel 0,38€ günstiger ist als eine Einzeldosis entnommen aus der Durchstechflasche bezüglich der thromboprophylaktischen Medikation mit Certoparin-Natrium. Hinzu kommt eine Zeitersparnis von 00:16 min pro Patient bzw. 04:00 min pro Tag pro Station bei durchschnittlich 15 Patienten. Findet nun das orale Antikoagulans (Rivaroxaban) in der Matrix der Prozesskostenanalyse Berücksichtigung, so werden weitere Unterschiede sichtbar. Der Faktor der Personalkosten entfällt, da die Tabletten mit anderen Arzneimitteln über den Medikamentendispenser verabreicht werden und folglich keine zusätzliche Zeit für die Gabe des Antikoagulans benötigt wird. Infolgedessen sind die Tabletten im Gesamtprozess 0,50€ günstiger im Vergleich zur Durchstechflasche bzw. 0,12€ günstiger im Vergleich zur Fertigspritze.

4.4 Kosten-Nutzen-Analyse

Für die Kosten-Nutzen-Evaluation wurde die Matrix aus der Prozesskostenanalyse verwendet (Tab. 15). Sie besteht aus der Auflistung der einzelnen direkten Kosten für Material, Personal und Verwaltung. Anschließend wurde die Lebensqualität in die Matrix der Prozesskostenanalyse integriert, d.h. es fand eine Differenzbildung mit dem jeweiligen Mittelwert (1- μ) der einzelnen

Domänen des PACT-Q®-Scores statt. Die so erhaltenen Werte stellen folglich die Abweichung von der höchsten Zufriedenheit mit dem gerinnungshemmenden Medikament dar, welche bei 1 bzw. 100% erreicht wäre. Der sich daraus ergebende Faktor wurde dann mit den direkten Kosten aus der Prozesskostenanalyse multipliziert.

Tab. 16 Darstellung des intangiblen Nutzens in monetären Einheiten

Domäne	Certoparin-Natrium μ* in %	Rivaroxaban μ* in %
A: klinische Erwartungen	65,6	72,6
A: Erwartungen bezüglich Handhabung	69,6	90,7
A: Kosten	68,3	76,7
B: Handhabung des Medikamentes	91,3	96,3
C: Belastung durch Krankheit und Behandlung	78,6	78,6
D: Zufriedenheit mit Medikament	63,7	69,2
Mittelwert der Domänen	72,9	80,7
Differenzbildung	27,1	19,3
Preis des Arzneimittels unter Berücksichtigung des Nutzens	1,40 €	1,09 €

n = 180 (Patienten + gesunde Probanden)

* Mittelwert der einzelnen Scores des PACT-Q-Tests

Das Mittel, das hier als Korrekturfaktor benannt wird, beträgt für Rivaroxaban 0,193 bzw. 19,3% und für Certoparin-Natrium 0,271 bzw. 27,1%. Damit ergibt sich für die tatsächlichen Kosten pro Tablette ein Wert von 1,09€, also eine Differenz von 4,56€ pro Tablette verglichen mit dem Lauer Verkaufspreis. Bezüglich Certoparin-Natrium ergibt sich pro Einzeldosis aus einer Durchstechflasche ein Wert von 1,40€, dies ergibt eine Differenz von 3,75€ zum Lauer Verkaufspreis.

4.5 Strukturumfrage

Von den insgesamt 103 per Mail versandten Fragebögen wurden 24 beantwortet, hiervon waren 16 vollständig ausgefüllt. Im Ergebnis fällt auf, dass deutschlandweit nur 25% (n = 5) der Patienten lückenlos in die Rehabilitationseinrichtung übergeleitet werden.

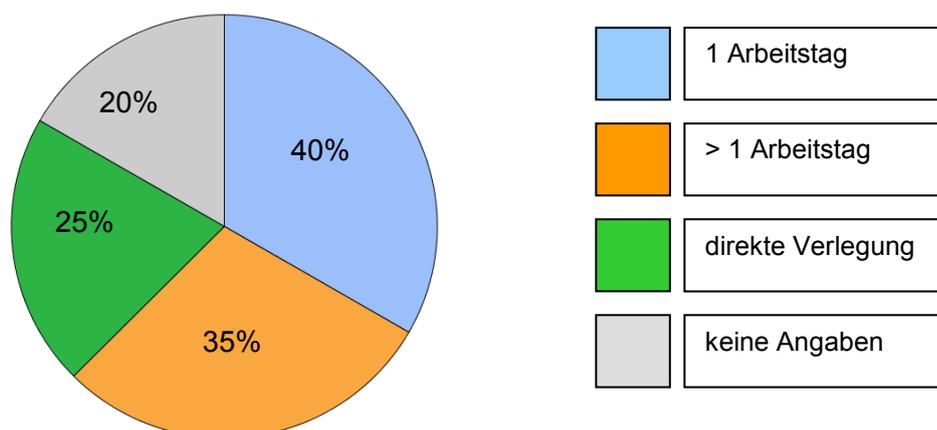


Abb. 8 Zeit zwischen Verlassen des stationären Sektors und Eintritt in die Rehabilitationsklinik

Ebenfalls auffällig ist im Ergebnis die Angabe der Einrichtungen darüber, dass die entsprechenden Antikoagulantien ausschließlich (n=24, 100%) vom Fachpersonal verabreicht werden. Orale Thromboseprophylaktika werden in Deutschland in 67% der Einrichtungen eingesetzt. Bei der Frage nach der genauen prozentualen Aufteilung von oraler versus subkutane Arzneiform, ergab sich ein Ergebnis wie in Abbildung 9a und 9b zu entnehmen.

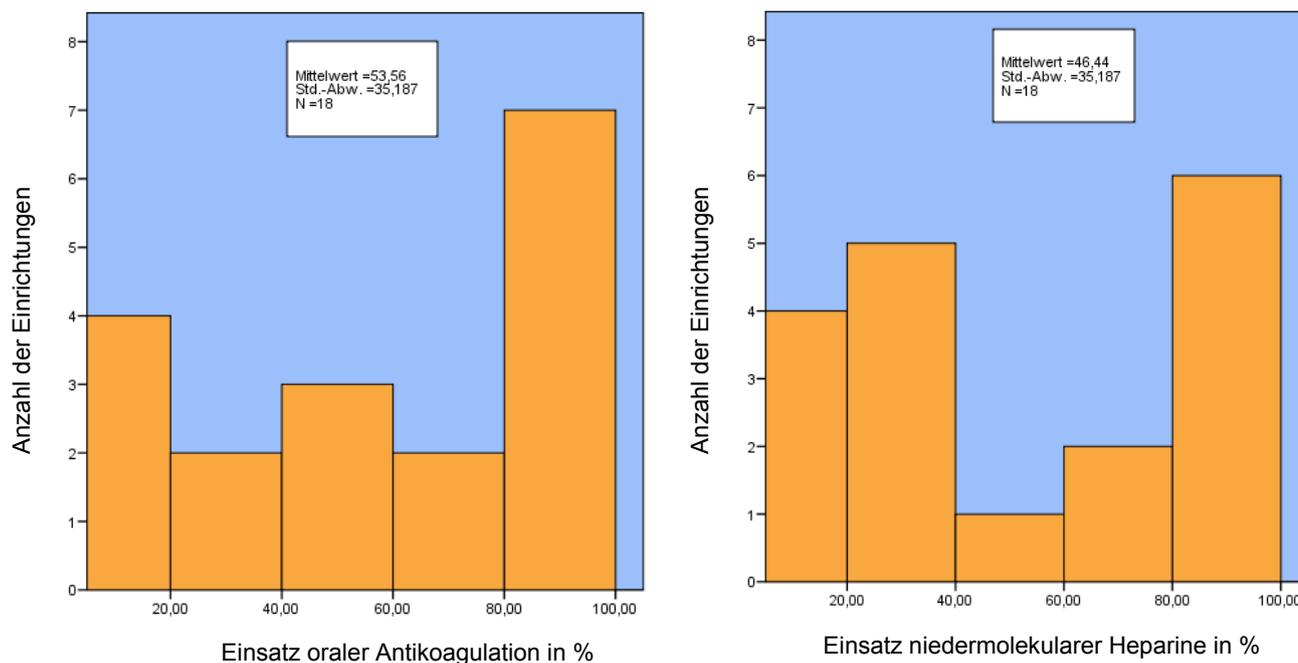


Abb. 9
Anzahl Einrichtungen, die die jeweilige Medikation verordnen

4.6 Zahlungsbereitschaft

Für die Zahlungsbereitschaft der Patienten, ermittelt mithilfe des WTP-Scores innerhalb der Beobachtungsstudie, ergaben sich zwischen den beiden Gruppen deutliche Unterschiede. 77,5% der Patienten mit der Medikation Rivaroxaban waren im Mittel eher bereit für das innovative Arzneimittel in Eigenleistung zu gehen. Wohingegen Probanden mit der subkutan zu applizierenden Variante lediglich zu 17,8% für ein orales Antikoagulans zuzahlen würden. Auch die Verteilung im Einzelnen unterscheidet sich deutlich. So sind sogar 4,4% der Patienten mit der oralen Thromboseprophylaxe bereit den obersten Schwellenwert von 50€ zu zahlen. In der Gruppe der subkutan zu applizierenden Medikation ist hierfür niemand bereit. Eine Überprüfung mit dem u-Test nach Mann-Whitney (es liegt keine Normalverteilung innerhalb der Stichprobe vor), ergab einen signifikanten Unterschied ($p \leq 0,0001$), d.h. Patienten, die bereits dem oralen Antikoagulans behandelt wurden, zeigen eine deutlich höhere Zahlungsbereitschaft. Auf diese Weise konnte eine Zahlungsbereitschaft für das innovative orale Antikoagulans mindestens für die untersuchte Region ermittelt werden. Um einen Schwellenwert zu erhalten, sollte allerdings eine überregionale Abfrage bezüglich des WTP-Scores indikationsbezogen erfolgen, um repräsentative Ergebnisse bezogen auf das gesamte Gesundheitsbudget zu erhalten.

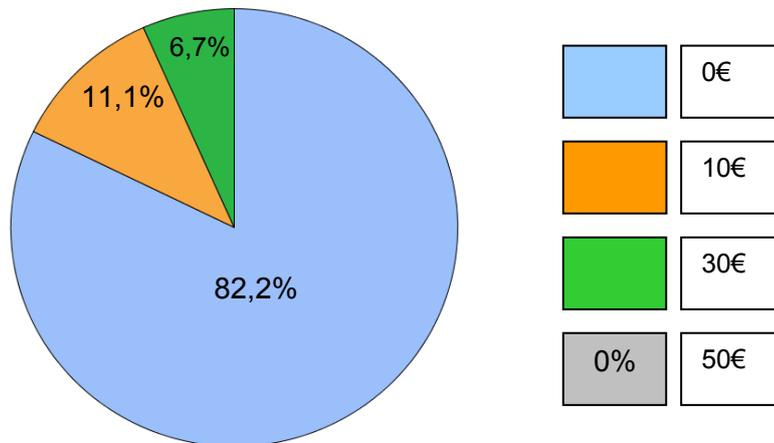


Abb. 10a Zahlungsbereitschaft der Patienten mit der Medikation Certoparin-Natrium

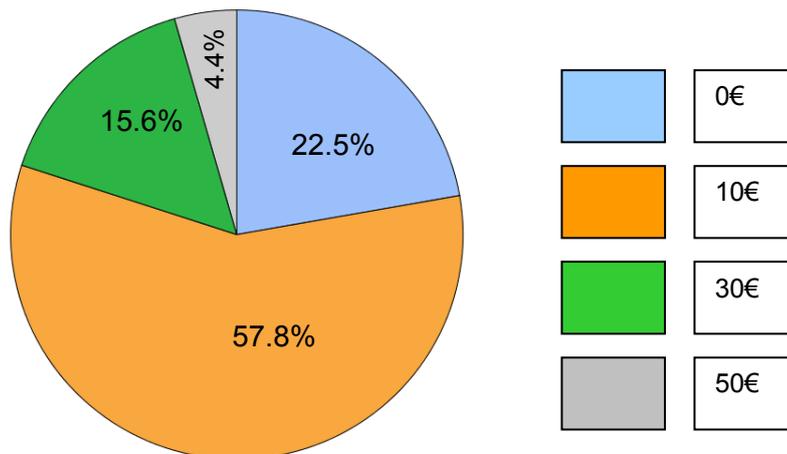


Abb. 10b Zahlungsbereitschaft der Patienten mit der Medikation Rivaroxaban

5 Diskussion

Die allgemeine Annahme ist, dass eine orale Form der Medikation von Patienten eher akzeptiert wird als eine Spritze, so dass die Tabletteneinnahme mit einer erhöhten Patientenzufriedenheit einhergeht. Im medizinischen Marketing von Firmen wird hiermit der Einsatz eines Arzneimittels trotz seiner höheren Kosten begründet. Allerdings fehlen in der Regel valide Studiendaten, die einen Vorteil für den Patienten beweisen.

Anhand von 90 Patienten konnte ein Unterschied von Lebenszufriedenheit und Compliance bezogen auf die unterschiedliche Darreichungsform zweier Arzneistoffe derselben Indikationsgruppe gezeigt werden. Patienten, die das Arzneimittel Rivaroxaban (Xarelto[®]) erhielten, waren während des gesamten Behandlungszeitraumes zufriedener als Patienten mit der subkutan applizierten Darreichungsform. Patienten, die die orale Form der thromboprophylaktischen Medikation erhielten, zeigten dementsprechend eine höhere Compliance, hatten höhere Erwartungen an das gerinnungshemmende Medikament und sahen bezüglich der Handhabung deutliche Vorteile für sich. Gesunde Probanden betrachteten die Lebensqualität bei der untersuchten Erkrankung und Behandlung im Vergleich zu der Betrachtung der Betroffenen unterschiedlich, jedoch nicht grundsätzlich gegensätzlich. Die Gesunden sahen ebenso wie die Kranken deutliche Vorteile hinsichtlich der Lebensqualität in einer oralen Thromboseprophylaxe. Für Patienten, die die orale Arzneiform erhielten, wäre eine Zuzahlung zur Medikation als Eigenleistung lohnenswert. Im Rahmen der aktuellen Studie wurde erstmalig eine überregional anwendbare Matrix zur Ermittlung von Kosten entwickelt. Sie bietet eine Entscheidungsgrundlage zur Verwendung eines Arzneimittels und verhilft zur sinnvollen Verteilung von Ressourcen.

Zu den Grundlagen der Pharmakoökonomie gehört die Definition und Abgrenzung verschiedener Kosten und Nutzen. Aktuell werden von den Krankenkassen hauptsächlich die Kosten eines Arzneimittels oder einer Methode gemessen. Aber auch der Nutzen sollte gleichzeitig bewertet werden, um erkennen zu können, dass eine zunächst teurer erscheinende Maßnahme in der Gesamtbetrachtung kostengünstiger abschneiden kann als die Standardmethode. Gründe hierfür können sein, dass die Begleiteffekte günstiger sind wie z.B. durch eine kürze Liegedauer, größere Patientenzufriedenheit, höhere Compliance und weniger Wiederkehr in ein Klinikum aufgrund von Nichteinnahme wichtiger Arzneimittel wie beispielsweise Thromboseprophylaktika. Somit sollten für Gesundheitsleistungen zukünftig möglichst Kosten und Nutzen gemessen und zugeordnet werden.

Eine Berücksichtigung der jeweiligen Nutzenaspekte bringt deutliche Vorteile mit sich. Es ergibt sich ein positiver Rückkopplungseffekt: je höher der Nutzen einer medizinischen Maßnahme ist, umso weniger wird die Kostenseite belastet. Ermittelt werden die Kosten- und Nutzeneffekte in

pharmakoökonomischen Studien: „Eine ökonomische Analyse kann definiert werden als eine Studie, die Entscheidungen der Ressourcenverteilung mit analytischen Verfahren untersucht.“⁸³. Pharmakoökonomische Studien unterscheiden sich grundsätzlich von den klinischen Studien in Design und Methodik. Erschwerend kommt hinzu, dass innerhalb pharmakoökonomischer Studien kein einheitliches Design existiert. Die Wahl der Analysenart hängt vom Studiengegenstand, von der Perspektive des Betrachters, aber auch dem Zweck der Studie ab. So kann es beispielsweise vorkommen, dass eine Betrachtung innerhalb der gleichen Patientengruppe bei gleichen durchzuführenden diagnostischen und therapeutischen Verfahren zu verschiedenen Ergebnissen führt, wenn einmal die Perspektive der Kostenträger und ein anderes Mal die Perspektive der Leistungserbringer gewählt wird. Gesundheitsökonomische Evaluationen haben dennoch in den vergangenen 20 Jahren stark an Bedeutung gewonnen^{84,85}. Als Gründe sind die knappen Geldressourcen in allen Gesundheitssystemen mit bestehendem Solidargedanken zu nennen, aber auch der Versuch auf politischer Ebene, den Einsatz von innovativen und teuren Produkten oder Verfahren angemessen zu bewerten oder gar Ihren Ausschluss rechtfertigen zu können. Die gesetzlichen Grundlagen und Aufgaben des IQWiG sind seit seiner Gründung im Jahr 2004 im Sozialgesetzbuch V (SGB V) verankert und wurden in verschiedenen Gesundheitsreformen angepasst und erweitert.

Wie generell in wissenschaftlichen Studien, sollten auch in pharmakoökonomischen Studien mögliche systematische Fehler bei der Datenerhebung, so genannte Bias, vermieden werden. Folgende Bemühungen wurden zur aktuellen Untersuchung im Vorfeld unternommen: Die Patienten wurden innerhalb der Studie den jeweiligen Studienarmen zufällig zugewiesen. Die Befragung wurde von nicht mehr als zwei Interviewerinnen durchgeführt, um zu vermeiden, dass den Patienten bei der Befragung wichtige Information unterschiedlich präsentiert wurde, verloren ging oder Antworten auf Fragen in eine Richtung provoziert wurden. Die gezielte Befragung der gesunden Probanden erfolgte durch die gleichen Interviewerinnen an verschiedenen Standorten innerhalb der Stadt Rostock (vor einer öffentlichen Apotheke, in einem Altenheim, in der Fußgängerzone). Ein systematischer Erfassungsfehler konnte ausgeschlossen werden, da der Patientenfragebogen durch das MAPI Research Institut bereits auf Validität und Reliabilität⁸⁶ überprüft worden ist. Eine Fragenzusammenstellung, die auf eine Wunschantwort abzielt, ist somit ausgeschlossen. Bei der Literaturrecherche wurde eine Verzerrung vermieden, indem die Literatur in der Datenbank Pubmed zu dem Thema: Kosten-

⁸³ Greenhalgh et al. 2003, S. 187

⁸⁴ Wilke et al. 2010

⁸⁵ Wilke und Müller 2010

⁸⁶ Prins et al. 2009

Nutzen-Evaluation bei Thromboseprophylaxe gesichtet wurde und nicht nur „[...] nach Beweisen für unsere Lieblingstheorie [...]“⁸⁷ gesucht worden ist. Allerdings ist die Literatur für die aktuelle Fragenstellung nicht sehr umfassend, so dass weitere Untersuchungen durchgeführt und publiziert werden sollten. Weiterhin wurden in der Vorbereitungsphase zusammen mit Gesundheitsökonominnen und Ärzten Abfragezeitpunkte und Nachbeobachtungszeitraum genau festgelegt und so Verzerrungen durch nicht erfasste Dropouts vermieden. Dropouts innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurden erfasst. Es sind genau vier Patientenausschlüsse dokumentiert (Anhang Dropouts) Die Ausschlussgründe stehen weder mit der Beobachtungsstudie, noch mit dem Medikament in Zusammenhang. Daher bleiben Sie ökonomisch unberücksichtigt und werden monetär auf der Kostenseite nicht bewertet. Recallbias wurden vermieden durch Bezug der Fragen auf aktuelle und nicht auf vergangene Ereignisse. Bei den Patienten sind Behandlungen selber durchlebt, die gesunden Probanden werden aufgefordert, sich „heute“ in eine Situation hineinzudenken. Es gibt keinen Bezug auf ein zeitlich entferntes Ereignis. Somit ist die Abhängigkeit von der Gedächtnisleistung der Einzelnen ausgeschlossen.

In der Literatur stellen Stewart⁸⁸ und Torrance⁸⁹ in ihren Publikationen fest, dass Entscheidungen zur Allokation von Ressourcen ausschließlich getroffen werden sollten, nachdem die Perspektive der Kranken mit der von Gesunden zusammengefasst worden ist. Erst die Zusammenlegung beider Perspektiven würde zu einem korrekten Meinungsbild bezüglich der Lebensqualität führen. In der aktuellen Beobachtungsstudie wurde gezeigt, dass sich die Wahrnehmung einer Erkrankung und Bewertung der Behandlung bei Kranken signifikant von der Wahrnehmung gesunder Probanden unterscheidet. Bevorzugen Gesunde ebenso wie Kranke trotz ihrer verschiedenen, jedoch nicht gegensätzlichen Sichtweise eine Form der Behandlung gegenüber einer anderen signifikant, so sollte hier die Rechtfertigung dieser Behandlungsform in Erwägung gezogen werden. In aktueller Studie zeigt sich im Ergebnis, dass Gesunde und Kranke die Belastung durch Hüft- bzw. Kniegelenkersatzoperation signifikant unterschiedlich bewerten. Die orale Medikation wird aber gegenüber der Spritzengabe nach Zusammenlegung der Gruppen (Gesunde und Kranke) signifikant bevorzugt. Die Unterschiede erkennt man durch Vergleich der Mittelwerte zwischen den Antworten der Patienten und denen der gesunden Probanden. Ausnahmen sind in der Certoparin-Natrium Gruppe in den Domänen Erwartung an Wirkung/Nebenwirkung und Erwartung an die Handhabung zu finden. Die Vermutung liegt nahe, dass die Gesunden Probanden das Arzneimittel Certoparin-Natrium und die Darreichungsform als Spritze kennen und sich deswegen die Erwartung an die

⁸⁷ Greenhalgh et al. 2003, S. 154

⁸⁸ Stewart und Corporation 1989

⁸⁹ Torrance 1987

Wirkung/Nebenwirkung und Handhabung nicht signifikant unterscheidet. Besonders auffällig ist die Frage nach der Handhabung. Ein um 11% höheres Meinungsbild haben die Patienten der Rivaroxabangruppe von der Handhabung der oralen Form als die Gesunden. Innerhalb der Certoparin-Natrium Gruppe haben die Patienten sogar ein um 17% positiveres Meinungsbild von der Spritze als die Gesunden. Gesunde bewerten also im Allgemeinen die Handhabung einer Spritze als unangenehm, wohingegen die Patienten ihre Erkrankung in Relation zur Thromboseprophylaxe sehen und eine Spritze im Vergleich zum operativen Eingriff als wenig belastend empfinden. Gesunde bewerten eine Spritze ohne Vergleich zu einer Erkrankung und sehen verständlicherweise eine Belastung durch die Applikation per Spritze. Die Höhe der Belastung unterscheidet sich zwischen Patienten und Gesunden innerhalb der Rivaroxabangruppe um 3%, die Höhe der Belastung innerhalb der Certoparingruppe um 13%. Der Wert der höheren Belastung wird jeweils von den Patienten angegeben. Das Ergebnis zeigt in der Gruppe der Patienten die höhere subjektiv empfundene Belastung bei Patienten, die eine Spritze appliziert bekommen. Dieses subjektive negative Empfinden kann zu einer Minderung der Compliance führen. Allerdings lässt sich das in der aktuellen Studie nicht beweisen, da die Auswertung des Morisky Scores keine Signifikanz zwischen den Medikationen zeigt. Die fehlende Signifikanz könnte auf eine zu kleine Patientenzahl hindeuten.

Prinzipiell können in Kosten-Nutzen-Analysen auch weitere Perspektiven berücksichtigt werden wie beispielsweise die Sichtweise der Kostenträger oder Leistungserbringer. Zu letzterem gibt es Studien, die belegen, dass Perspektiven sehr unterschiedliche Ergebnisse in pharmakoökonomischen Studien haben^{90,91}. Jede Perspektive verfolgt eigene Interessen, zum Teil auch wirtschaftliche Interessen⁹². Es kann zu möglichen Interessenskonflikten führen, die das Verordnungsverhalten der Leistungserbringer beeinflussen (zum Beispiel bezahlte Anwendungsbeobachtungen)^{93,94,95}. Eine interessante Beobachtung nach Auswertung der Strukturabfrage der aktuellen Beobachtungsstudie ist, dass in Deutschland die orale Form der Thromboseprophylaxe verordnet und von den Kostenträgern erstattet wird, ohne dass Vorteile für Patienten im Bereich Lebensqualität oder monetäre Vorteile für die Krankenkassen dokumentiert vorliegen. Zulassungsstudien wurden lediglich auf Nichtunterlegenheit geplant und beinhalten keine pharmakoökonomischen Evaluationen. Daher wurde in der aktuellen Evaluation ausschließlich die Perspektive der Patienten und der gesunden Probanden berücksichtigt.

⁹⁰ Sackett und Torrance 1978

⁹¹ Wolfson et al. 1982

⁹² von der Schulenburg und Greiner 2007, S. 210

⁹³ Ludwig et al. 2009

⁹⁴ Schott et al. 2010a

⁹⁵ Schott et al. 2010b

In Deutschland ist die Preisentstehung im ambulanten Bereich gesetzlich vorgegeben, nicht aber die des Kliniksektors. Das hat zur Konsequenz, dass Klinikpreise frei verhandelbar sind und stark von den Preisen der ambulanten Situation abweichen können. Bedingt durch eine Gesetzesänderung aus dem Jahr 2004 hat die Pharmaindustrie ihre Preisfindungsstrategien geändert und gleicht die Preise beider Sektoren an. Innovative Arzneimittel haben inzwischen sogar einen gleich hohen Preis. Dadurch, dass im Verlauf der aktuellen Beobachtungsstudie Rivaroxaban im ambulanten Sektor zu einem anderen Preis verfügbar war als im Klinikbereich, gleiches Phänomen bei Certoparin-Natrium, wurde der ambulante Preis als Basis der Berechnungen herangezogen. Aufgrund der vertraglich vereinbarten Geheimhaltungspflicht des Einkäufers gegenüber dem Lieferanten ist zum einen eine Transparenz des Klinikpreises unmöglich. Zum anderen ist bei der Verwendung des deutschlandweit identischen Ambulanzpreises eine Vergleichbarkeit der errechneten Kosten mit anderen Standorten in Deutschland gegeben. Klinikpreise differenzieren zu stark je nach Abnahmemenge und Teilnahme des jeweiligen Klinikums an einem Einkaufsverbund. Neben diesen Gründen kommt hinzu, dass bei aktuell untersuchten Patienten der Hauptanteil der Kosten für die Thromboseprophylaxe im ambulanten anfällt, nämlich 21 Tage versus 12 Tage im Klinikum. Das macht einen Vergleich unmöglich. Seit Beginn der Beobachtungsstudie bis jetzt hat sich der Preis pro Tablette (Rivaroxaban) um 3,54€ (48%) gesenkt (gewichtetes arithmetisches Mittel des Preises pro Tablette zu Studienbeginn: 7,41€, gewichtetes arithmetisches Mittel des Preises pro Tablette zu Studienende: 3,87€). Der Preis pro Fertigspritze (Certoparin-Natrium) blieb unverändert. Da die Beobachtungsstudie nur über 18 Monate lief, wurden die Durchschnittswert der Kosten bei Beginn und bei Beendigung zur Berechnung der Studie verwendet. In der Gesundheitsökonomie wie auch in Wirtschaftlichkeitsanalysen wird nur bei großem zeitlichen Unterschied zwischen Kosten und Nutzen, sie können zum Beispiel bei Präventionen viele Jahre auseinander liegen, eine Diskontierung^{96,97} bzw. Inflationsbereinigung durchgeführt. Daher, ist eine derartige Berechnung in vorliegender Studie nicht notwendig.

Zur Ermittlung der Lebensqualität ist der in der Beobachtungsstudie eingesetzte PACT-Q® Test verwendet worden. Er ist für Patienten mit thromboembolischen Ereignissen unter der Behandlung mit Antikoagulantien entwickelt worden im Hinblick auf eine zu erwartende Einschränkung der Lebensqualität bei Einnahme von Vitamin K Antagonisten als Dauermedikation. Er ist der einzige zurzeit verfügbare validierte und veröffentlichte Patientenfragebogen in dieser speziel-

⁹⁶ Schöffski 2008, S. 484

⁹⁷ von der Schulenburg und Greiner 2007, S. 230

len Indikation. Die Überprüfung auf psychometrische Eigenschaften wurde in einer Arbeit von Prins et al. untersucht und bewertet. Validität und Reliabilität sind gegeben⁹⁸.

Die Messung der Compliance ist generell schwierig. Eine sichere Methode ist die Messung des Medikamentenspiegels im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten. Diese Methode ist im Alltag nur bedingt durchführbar und nur für wenige Patienten bzw. Arzneimittel geeignet. Nur bestimmte Arzneimittel können eindeutig, zeitnah und sicher über das so genannte „therapeutical drug monitoring“ nachgewiesen werden. Für den Patienten bedeutet es einen zusätzlichen Eingriff, zu dem er nicht selbstverständlich bereit ist. Außerdem ist die Methode kostenintensiv. Einfache und patientenfreundliche Methoden würden hier Abhilfe verschaffen. Auch auf das „pill counting“ wurde verzichtet. Hier werden die Patienten gebeten, ihre verordneten Arzneimittel mitsamt den leeren Blistern mitzubringen. Es gibt inzwischen elektronische Systeme, wo Patienten bei Einnahme Ihres Medikamentes ein Signal auslösen und Einnahme und Einnahmezeitpunkt registriert werden⁹⁹. Beide indirekten Verfahren lassen im Ergebnis nur den „Verdacht“ einer Non-Compliance zu und sind zudem mit hohem zeitlichen Aufwand und Kosten verbunden.

Die Validität und Reliabilität¹⁰⁰ des angewendeten Morisky Scores wurde in der Literatur bei Patienten mit der speziellen Indikation Bluthochdruck gezeigt und ist übertragbar auf weitere Behandlungsbereiche. Angewendet wurde der 4-Item Morisky Score, nicht der später entwickelte und spezifischere 8-Item Morisky Score, da letzterer bei der Literaturrecherche nicht als frei verwendbarer Fragebogen identifiziert werden konnte.

Innerhalb der aktuellen Studie wurde mit Hilfe des PACT-Q[®] und des Morisky Scores die Lebensqualität und Compliance der Patienten ermittelt. Hierbei wurde deutlich, dass die Patienten die orale Form der subkutanen bevorzugen. Sie fühlen sich signifikant weniger belastet, zum anderen nimmt die Compliance im Certoparin-Arm ab, während sie im Rivaroxaban-Arm von der prä- zur postoperativen Befragung zunimmt, ohne allerdings insgesamt einen signifikanten Vorteil zu zeigen. Dies kann an der besonderen regionalen Situation Rostocks liegen, in der die Patienten lückenlos von der Klinikbetreuung in die Rehabilitationsfürsorge übergeleitet werden und somit nicht mit der Eigenverantwortung über die Arzneimitteleinnahme konfrontiert werden. Kann der Patient keine Eigenverantwortung übernehmen, stellt sich für ihn niemals die Frage der Compliance oder Non-Compliance, auch wenn er hypothetisch auf Fragen antwortet, wie in der aktuellen Beobachtungsstudie. Die Vermutung liegt nahe, dass die Patientenpräferenz nicht

⁹⁸ Prins et al. 2009

⁹⁹ Jekle und Kraemer 2010

¹⁰⁰ Morisky et al. 1986

automatisch pharmakoökonomisch relevant ist und mit Ressourcenverbrauch oder -einsparungen einhergeht. Die Überprüfung von pharmakoökonomischen Konsequenzen bei Patientenpräferenzen ist in der Literatur nur in zehn Veröffentlichungen aus den vergangenen 12 Jahren beschrieben^{101,102,103,104,105,106,107,108}. Allerdings gibt es keine entsprechende Erhebung für die Thromboseprophylaxe oder Thrombosebehandlung, wohingegen Abfragen zur Patientenpräferenz allein über 8.000 Treffer erzielen und bis in das Jahr 1951 zurückgehen.

Was allerdings in der Literatur bewiesen wurde, ist die grundsätzliche Aussage, dass fehlende Compliance Kosten verursacht. Buschmann¹⁰⁹ schätzt Kosten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland auf einen Betrag von 2,05 Mrd. Euro pro Jahr allein durch vernichtete Arzneimittel. Weitere Kosten wie beispielsweise Krankenhausaufenthalt, Notfalleinweisungen, Inanspruchnahme von Diagnostik, Facharztbesuche, Therapiewechsel etc. bleiben unberücksichtigt. Vollmar und Kielhorn berechnen die direkten Kosten der Non-Compliance in Deutschland¹¹⁰ zum Teil modelliert. Es gehen Krankenseinweisungen, Pflegeleistungen, Notfalleinweisungen, zusätzliche Arztbesuche und nicht eingenommene Arzneimittel ein. Die Gesamtkosten werden auf 8,1 bis 10,7 Mrd. Euro beziffert.

Rechnet man die Kosten für den in der Beobachtungsstudie fokussierten Indikationsbereich hoch, resultieren gemäß ausgewiesener Anzahl an Hüft- und Knieersatzoperationen des statistischen Bundesamtes¹¹¹ ohne die Einnahme von Thromboseprophylaktika für das Jahr 2009 deutschlandweit Thrombosefälle von ca. 187.000. Allein in Rostock gemäß Anzahl durchgeführter Hüft- und Knieersatzoperationen des Qualitätsberichtes von 2008 des Universitätsklinikums Rostock¹¹² bezogen auf das Jahr 2008 ca. 260 Fälle. Nun beträgt die Thromboserate bei Nichteinnahme von Thromboseprophylaktika gemäß Leitlinien 40 – 60%, also würden zwischen 104 und 156 Patienten eine Thrombose erleiden. Wenn man weiterhin annimmt, dass eine Thrombosebehandlung 2.027,20€ kostet (entspricht DRG-Erlös Stand Oktober 2011) entstehen allein an einem einzelnen Standort Kosten von 210.808€ bis 316.212€. Grundlage für die Berechnung ist die Annahme, dass die Nichteinhaltung der Therapietreue ca. 50% ausmacht: Wilke et al.¹¹³ sehen im Ergebnis ihrer Untersuchung eine Non-Adherence bezogen auf die Medikamentenga-

¹⁰¹ Jukić et al.

¹⁰² Horgan et al. 2011

¹⁰³ Sivalingam et al. 2006

¹⁰⁴ Bryan et al. 2001

¹⁰⁵ Djulbegovic et al. 2000

¹⁰⁶ Fronstin 1999

¹⁰⁷ Learman 1999

¹⁰⁸ Flocke et al. 1997

¹⁰⁹ Buschmann 1998

¹¹⁰ Volmer und Kielhorn 1998

¹¹¹ Statistisches Bundesamt 2009

¹¹² Universitätsklinikum Rostock AöR 2009

¹¹³ Wilke et al. 2010

be von erstaunlichen 38-53%. Damit ist für diesen Indikationsbereich die sehr allgemein gehaltene Angabe der WHO bestätigt. Laut WHO Report von 2003¹¹⁴ sind in den Industrieländern nur 50% der chronisch erkrankten Bevölkerung therapietreu. Allein das Vorhandensein von Leitlinien ist somit kein Garant für Compliance.

Messung und Ergebnisse von Lebensqualität und Compliance sind für die in der aktuellen Studie verwendete Kosten-Nutzen-Analyse unentbehrlich. Weder der zur Lebensqualitätsmessung in den Ländern Großbritannien, Neuseeland, Schweden und den Niederlanden für pharmakoökonomische Studien angewandte EQ-5D Score, noch der auch in Deutschland heutzutage vielfach angewandte SF-36^{115,116} wird in dieser Studie verwendet. Grund hierfür ist, dass es sich sowohl beim SF-36 als auch beim EQ-5D¹¹⁷ um einen Test ohne Indikationsbezug handelt, der für vorliegende Untersuchung eine ungenügende Trennschärfe erwarten lässt und somit für die Fragestellung nicht zielführend ist. Die in Großbritannien seit einigen Jahren angewendete Methode der Kosten-Nutzwert-Analyse, die mit der so genannten QALY-Berechnung einhergeht, findet hier ebenfalls keine Anwendung, da diese Methode einige, zu recht in der Literatur diskutierte methodische und ethische Schwächen aufzeigt^{118,119}. Es sei „moralisch und intellektuell mangelhaft, den Wert des Lebens in Dollar auszudrücken.“¹²⁰. Trotzdem werden „QALY-Ranglisten“ publiziert, die als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen dienen¹²¹. Diese sind umstritten, da die jeweiligen Analysen zu unterschiedlichen Zeiten an unterschiedlichen Orten durchgeführt worden sind. Auch können sich die Zahlen wie zum Beispiel Überlebensraten etc. durch Fortschritt in Diagnostik und Therapie rasch signifikant ändern. Es dürfte außerdem nicht gleichwertig sein, ob ein Todkranker eine Lebensqualitätsverbesserung um eine Stufe erlangt oder ein fast Gesunder. Moralisch verwerflich ist die Tatsache, dass ältere Menschen per se eine geringere Lebenserwartung haben als jüngere, sich ihr Multiplikator also verkleinert und sie systematisch benachteiligt sind in der Bewertung ihrer Behandlung¹²². Die Verantwortlichen sind nicht automatisch in der Lage, die Einheitlichkeit und Anwendbarkeit der Methoden und die Qualität der Analysen zu beurteilen¹²³. Daher stellt sich als Konsequenz die Frage, inwieweit eine Berechtigung einer Entscheidung

¹¹⁴ WHO 2003

¹¹⁵ Ware et al. 1998

¹¹⁶ Bullinger et al. 1998

¹¹⁷ Insinga und Fryback 2003

¹¹⁸ Drummond et al. 1993

¹¹⁹ Spilker 1992

¹²⁰ Bush et al. 1982

¹²¹ Drummond et al. 1993

¹²² Torrance 1987

¹²³ Jefferson et al. 1998

besteht, oder ob vielmehr die Präferenz der Betroffenen, nämlich der Patienten selber, zumindest mit berücksichtigt werden sollte.

Die in der aktuellen Beobachtungsstudie neu entwickelte Methode hat der QALY Methode gegenüber den Vorteil, dass sie eine über Deutschland hinaus anwendbare Matrix mit dazugehörigem indikationsbezogenen Faktor ist. Die Bewertung der Lebensqualität und Compliance sind konstante Werte, sowie die Prozessschritte der Applikation von Spritzen und Tabletten. Lediglich die variablen Kosten für Personal und Material müssen an die aktuellen Lohnkosten, Arzneimittel- bzw. Medizinprodukte- und Diagnostikpreise angepasst werden. Die variablen Werte können tagesgenau von zukünftigen Anwendern eingetragen werden.

Für die Kosten-Nutzen-Analyse wurden alle direkten Kosten der jeweiligen Medikationen für Material, Personal und Diagnostik sowie deren Nutzwerte ermittelt und gegenübergestellt. Die indirekten Kosten konnten in vorliegender Studie nicht identifiziert werden, da hier die Daten zu den Einkünften der Patienten bzw. gesunden Probanden und der Konsequenz des Arbeitsausfalls fehlten. In fortführenden Studien sollten die Ausbildungen, ausgeübten Berufe und Funktionen sowie Lohndaten erfasst werden, um Konsequenzen sichtbar zu machen. Da die Analyse der Alters- und Geschlechtverteilung eine homogene Aufteilung der Gruppen zeigte, kann angenommen werden, dass bei angenommener gleicher Einkunftsstruktur und Produktivität der Betrag der indirekten Kosten gleich ist. Für das Erreichen des primären Ziels ist es ausreichend, den Kostenunterschied der Arzneimitteltherapien, jedoch nicht die tatsächliche Höhe aller Kosten, abzubilden. Es wird angenommen, dass die Medikation oder Darreichungsform keinen Einfluss auf die Ausfallzeit hat, da hinsichtlich der Verweildauer der eingeschlossenen Patienten zwischen den einzelnen Studienarmen kein signifikanter Unterschied besteht, so dass der Wert des Produktivitätsverlustes im Mittel derselbe ist. Mögliche Komplikationen nach Krankenhausentlassung wurden durch das spätere Telefoninterview dokumentiert. Die Vergütung der erbrachten Leistungen im Klinikum, abgebildet durch DRG-Erlöse, könnte als direkter Nutzen betrachtet werden, wurden aber nicht berücksichtigt, da die Haupt- und Nebendiagnosen sowie Prozeduren bei Hüft- und Kniegelenkersatzoperation über die Zeit der Verlaufsbeobachtung konstante Werte sind, vorgegeben vom Institut für Entgelte in Krankenhäusern für den Zeitraum von einem Jahr.

Für die Berechnung der intangiblen Kosten wurde also von uns eine neue Methode entwickelt, die bisher in der Literatur nicht beschrieben ist und die im nächsten Absatz erläutert wird. Hierfür war es notwendig, vorab eine Prozesskostenanalyse durchzuführen.

Die aktuelle Kosten-Nutzen-Evaluation basiert abgesehen von der Medikation auf gleichen Prozessen und folglich gleichen Kosten bei annähernd homogen verteilten Patientenarmen. Letzteres wurde in den statistischen Auswertungen der allgemeinen Dokumentationsdaten

bestätigt und lässt daher die weitere Auswertung ohne eine Differenzierung zwischen Geschlecht oder anderen Angaben wie Gewicht oder Alter der Patienten auskommen. Zur Erstellung einer Bewertungsmatrix wurden anschließend die direkten Kosten den einzelnen Medikationen gegenübergestellt. Die Lebensqualität wurde mittels des validierten PACT-Q®-Scores abgefragt, die Umrechnung der Lebensqualität in monetäre Einheiten erfolgte mittels Berechnung eines Korrekturfaktors, der wiederum mit den Arzneimittelkosten aus der Prozesskostenanalyse multipliziert wurde.

Berechnung des Korrekturfaktors:

Da die einzelnen Scores der Domänen auf einer Skala von 0 bis 1 die jeweilige Güte der Lebensqualität abbildeten, fand eine Differenzbildung mit dem jeweiligen Mittelwert statt ($1 - \mu$), das Ergebnis ist der Faktor. Er stellt das Maß der fehlenden Lebensqualität bis 100% dar. Ergibt sich, wie bei Rivaroxaban, ein Faktor von 0,193 (19,3% Differenz zu 100% Lebensqualität gemäß PACT-Q® Score), so wird der jeweils aktuelle Preis oder hier: Durchschnittspreis mit 0,193 multipliziert. Es ergibt sich ein virtueller Preis von 1,09€ in aktueller Beobachtungsstudie für die orale Medikation. Bei Certoparin-Natrium ergibt sich ein Faktor von 0,271 (27,1% Differenz zu 100% Lebensqualität gemäß PACT-Q® Score) und daraus ein virtueller Preis von 1,40€. Würde man diese Berechnung nicht auf Basis der Einzeldosis aus einer Durchstechflasche, sondern auf Basis einer Fertigspritze vornehmen, so würde sich ein Preis unter Berücksichtigung des Nutzens von 1,50€ pro Fertigspritze ergeben.

Man erhält ein Ergebnis, welches nicht mehr nur allein die tatsächlichen Kosten wiedergibt, sondern der eine Relation aller Kosten ermöglicht. Die orale Medikation ist also in der Gesamtbetrachtung um 0,31€ günstiger als die subkutane Darreichungsform. Der Korrekturfaktor kann nun beliebig eingesetzt werden innerhalb der Indikation und unabhängig von der Zeit. Verwendet man ihn für die Preissituation zum Zeitpunkt des Studienbeginns für die mittlere Packungsgröße, so ergeben sich für Rivaroxaban (Preisstand Juni 2010: 7,73€ pro Tablette) Kosten von $7,73€ \times 0,193$ (Korrekturfaktor) = 1,49€ pro Gabe. Übertragen auf den Preis Certoparin-Natrium, ergeben sich bei einem damaligen Preis von 5,02€ Kosten von 1,36€ pro Gabe. Hier war die orale Medikation in der Gesamtbetrachtung um 0,16€ günstiger.

Die Kosten-Nutzen-Evaluation zeigt also, welche Auswirkung die Einbeziehung der Lebensqualität auf Kosten hat. Nach Durchführung der Analyse und Verknüpfung der verschiedenen Komponenten zeigt sich, dass das innovative, auf den ersten Blick viel kostenintensiver erscheinende orale Antikoagulans Rivaroxaban am Ende 0,31€ kostengünstiger ist als die bisher durchgeführte Standardprophylaxe mit dem subkutan zu applizierendem Certoparin-Natrium bei gleichzeitig höherer Lebensqualität für die Patienten. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns ergab

sich immerhin eine Kostenreduktion um 0,16€ bei einem teureren Preis von Rivaroxaban und einer weit größeren Preisdifferenz im Vergleich zu Certoparin-Natrium von 1,66€ pro Verabreichung. Fallen nun noch Folgekosten für interventionelle Maßnahmen, wie die Therapie einer Thrombose aufgrund der Nichteinhaltung der Medikation nach Verlassen des stationären Sektors an, könnte die Tablette ihr Preisniveau nochmals senken.

Ursprünglich sollten derartige Folgekosten während der Beobachtungsstudie monetär erfasst und in der Kosten-Nutzen-Rechnung berücksichtigt werden. Weder über das INEK¹²⁴, noch über das klinikinterne Zentralcontrolling war es möglich, die Prozesskosten der Nebenzielkriterien detailliert zu erfassen. Lediglich eine Darstellung über das DRG Fallpauschalen System gibt einen Überblick über die erhaltenen Vergütungen, nicht jedoch über die tatsächlich anfallenden Kosten. Ob die tatsächlichen Kosten innerhalb dieses Durchschnittswertes liegen oder höher (z. B. im universitären Bereich¹²⁵), kann im Rahmen dieser Untersuchung nicht bestimmt werden. Eine derartige Vollkostenrechnung gestaltet sich ohne entsprechende Klinik-EDV (Kostenträgerrechnung) als äußerst umfangreich und muss daher gesondert betrachtet werden. Eine Berücksichtigung aller Folgekosten war demzufolge unmöglich. Würden diese sich zu Gunsten von Rivaroxaban erweisen, wäre das innovative Arzneimittel im Endeffekt noch kostengünstiger im Vergleich zur Standardtherapie. Die Faktoriellen Berechnungen in der Bewertungsmatrix ergaben einen Eurowert und machten die Medikationen vergleichbar. Weitere Methoden zur Umwandlung des Nutzens in Kosten sind in der Literatur bis dato nicht zu finden. Kosten für klinisch relevante, behandlungserforderliche Maßnahmen während der Verlaufsbeobachtung nach Krankenhausentlassung kamen nicht vor. Sie mussten daher in der aktuellen Studie nicht monetär erfasst und bei der Kosten-Nutzen-Rechnung berücksichtigt werden. Hierzu zählen beispielsweise die Kosten einer Wiederaufnahme des Patienten nach postoperativer Entwicklung einer Thrombose. Die Wiederaufnahmen wurden über das Controlling abgefragt.

Die im Vorfeld der aktuellen Beobachtungsstudie durchgeführte Prozesskostenanalyse zeigte im Ergebnis, dass allein durch Verbesserungen eines einzelnen Teilprozesses der fokussierten Maßnahme, die Kostentreiber identifiziert und Einsparungen erzielt werden können. Bereits durch die Variation der Darreichungsform des subkutan applizierten niedermolekularen Heparins, ohne Umstellung auf ein komplett neues Medikament, gelang die Einsparung von 0,57€ pro Verabreichung. Eine Umstellung sollte in einem großen Klinikum allerdings niemals leicht-

¹²⁴ INEK Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011

¹²⁵ Franz et al. 2006

fertig eingeleitet werden. Es bedarf einer gründlichen Überlegung, ob dadurch anfängliche Kosten in verschiedenen Bereichen verursacht werden durch Änderungen interner Leitlinien, Schulungsaufwand, Lagerbereinigungen etc. Es zeigte sich ein Zeitersparnis von durchschnittlich 16 Sekunden bei Wechsel von der Durchstechflasche auf die Fertigspritze. Hieraus konnte abgeleitet werden, dass bei Umstellung von der Einmalspritze auf die orale Darreichungsform bezogen auf die Fertigspritze insgesamt 2 Minuten, in Bezug auf die Einmalspritze aus der Durchstechflasche 2 Minuten und 23 Sekunden pro Patient täglich eingespart werden können gegenüber der oralen Medikation. Diese wurde mit einem Zeitaufwand von Null berechnet, da die oralen Thromboseprophylaktika mitsamt der Hausmedikation einmal am Tag von Fachpersonal gestellt werden und nicht mit zusätzlichem Zeitaufwand verbunden ist. Es ist gewonnene Zeit, die für den Patienten und höhere Versorgungsqualität aufgebracht werden kann. Der Effekt der Qualitätsverbesserung lässt sich nicht vollständig quantifizieren, anzunehmen ist aber eine langfristig spürbare höhere Patientenzufriedenheit und Versorgungsqualität.

Bis 2008 hat sich noch keine Arbeitsgruppe mit prozessbedingten Auswirkungen einer Darreichungsform eines Arzneimittels beschäftigt. Bekannt sind zwar Kosteneinsparungen durch Änderungen der Arzneimitteldarreichungsform nach Wechsel der intravenösen Verabreichung auf die orale Medikation bei der Antibiose. Man bezeichnet den Wechsel in der Praxis als Sequenzialtherapie, Bereits Frighetto et al.¹ (Frighetto et al. 1992) konnten schon 1992 die Einsparungen nachweisen¹²⁶. Noch heute ist die Sequenzialtherapie in den Kliniken Standard. Allerdings wurden bisher keine Einzelprozesse beschrieben oder gar mit Einzelkosten ausgewiesen. Für die Indikation der Thromboseprophylaxe ist bis heute die Arbeitsgruppe von Wilke¹²⁷ die einzig bekannte und in Pubmed zitierte.

Wilke et al.¹²⁸ hat 2008 in 6 Akutkliniken und 6 Rehabilitationseinrichtungen eine Prozesskostenanalyse durchgeführt. Diese zeigt sehr ähnliche Ergebnisse für die Zeitersparnis und die Kosteneinsparungen wie die aktuelle Untersuchung. Die durchschnittliche Liegezeit lag in Wilkes Untersuchung bei 12,9 Tagen, die Zeitersparnis bei 2 Minuten, 28 Sekunden die Kosteneinsparungen im Bereich des Pflegepersonals für die Spritzengabe bei 1,06€. Der Zeitaufwand stimmt annähernd mit dem in aktueller Beobachtungsstudie gemessenen überein, nämlich 2 Minuten, 20 Sekunden. Die Personalkosten weichen aufgrund unterschiedlicher Tarifverträge und Sondervergütungen ab. In der Studie werden die Personalkosten mit 0,43€ pro Minute erhoben, in Rostock mit 0,26€ pro Minute. Daher entstehen bei Wilke et al. Pflegepersonalkosten in Höhe von 1,06€ und in Rostock von nur $0,26€ \times 2,33 \text{ min} = 0,61€$. Insgesamt

¹²⁶ Frighetto et al. 1992

¹²⁷ Wilke et al. 2008

¹²⁸ Wilke et al. 2008

lässt sich mit den Vergleichszahlen aus Wilkes Studie eine Plausibilitätsprüfung durchführen. Sein Ergebnis wird durch aktuelle Studie bestätigt.

Die so genannte „Stoppuhrstudie“ von Quante et al.¹²⁹ ist 2011 veröffentlicht worden. Primäre Endpunkte sind Zeitersparnis und Präferenzermittlung. Die Methodik der Zeitmessung ist verschieden zu der in aktueller Beobachtungsstudie und zu der von Wilke et al.¹³⁰ aufgrund unterschiedlicher Prozessteilschritte. In der Studie von Quante et al wird die Zeit zur oralen Applikation gemessen, und anschließend die Differenz der Zeitmessungen zwischen der subkutanen und der oralen Gabe ermittelt. Die Zeitersparnis liegt bei 46 Sekunden. In der aktuellen Beobachtungsstudie dagegen wird davon ausgegangen, dass die orale Medikation Rivaroxaban zusammen mit der Hausmedikation verabreicht wird. Letztere wird einmal täglich bereitgestellt, der Zeitaufwand fällt also in jedem Fall an, unabhängig von Therapie und Indikation. Also können hier keine Kosten eingespart werden. Zweites Ziel der „Stoppuhrstudie“ ist es, die subjektive Beurteilung des Applikationsweges von Pflegepersonal und Patienten zu ermitteln, also die Präferenz. Es fehlt die Offenlegung der Fragen an die Patienten, die Verwendung eines validierten Patientenfragebogens und mit welchem. Präferenz wird bei Quante et al.¹⁵³ mit der Therapietreue gleichgesetzt. Ermittelt wurde laut Untersuchung lediglich das Bekanntsein von oraler Medikation, Vorhandensein einer Dauermedikation und das Ausmaß der Akzeptanz einer weiteren Tablette. Tendenziell sind die Ergebnisse der „Stoppuhrstudie“ und der aktuellen Beobachtungsstudie gleich. Beide zeigen Präferenzen der Patienten gegenüber der oralen Form, in der „Stoppuhrstudie“ zusätzlich Präferenzen des Pflegepersonals. Offen bleibt bei beiden Untersuchungen die Ermittlung der ökonomischen Konsequenz der Präferenz.

Im Laufe der aktuellen Studie wurde eine Zahlungsbereitschafts-Analyse, eine so genannte Willingness-To-Pay Analyse (WTP), im Kontext der Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkenersatzoperation angewendet. Sie diente nicht der Bewertung der Nutzeneffekte in Geldeinheiten, sondern hat hinterfragt, ob sich die Nutzenbewertung von betroffenen Patienten von der gesunder Probanden unterscheidet. Dolan kommt in seiner Arbeit zu dem Ergebnis, dass nämlich Kranke den Nutzen einer Intervention höher einschätzen als Gesunde¹³¹. Auch Greiner beschreibt den Sachverhalt gleichermaßen¹³². Jedoch muss diese Aussage nicht für jeden Indikationsbereich zutreffen, wurde aber in dieser Studie bewiesen. Die Zahlungsbereitschafts-Methode hat gegenüber dem Humankapitalansatz Vorteile¹³³ weist aber auch Schwächen auf. Mit der WTP-Methode wird die Lebensqualität auf einer nach oben hin nicht

¹²⁹ Quante et al. 2011

¹³⁰ Wilke et al. 2008

¹³¹ Dolan und Green 1998

¹³² von der Schulenburg und Greiner 2007

¹³³ Graham und Vaupel 1981

begrenzten Skale in monetären Einheiten bewertet. Aber das zur Verfügung stehende Budget ist begrenzt und selbst wenn die gesamtgesellschaftliche Zahlungsbereitschaft hoch wäre, könnte eine zu geringe Zahlungsfähigkeit eine Maßnahme dennoch nicht erlauben. Allerdings ist positiv hervorzuheben, dass nur mit Hilfe der Zahlungsbereitschafts-Analyse ein willkürlich gesetztes Budget für eine Maßnahme aufgedeckt werden kann¹³⁴. Die vielfach angewendete Methode der QALY's bietet nur eine ineffiziente Bewertung eines Lebensjahres, wenn verschiedene Präferenzen vorliegen. Mit der QALY-Methode wird auf eine Normierung eines Intervalls abgezielt und begrenzt das Budget nach oben hin. Da die Schwierigkeit in Studien der vorliegenden Art in der monetären Bewertung von intangiblen Effekten liegt, werden Kosten-Nutzen-Evaluationen häufig vermieden. Wenn sie dennoch durchgeführt werden, sind Zahlungsbereitschaftsanalysen bisher unverzichtbar¹³⁵, da man durch sie die mittlere Zahlungsbereitschaft einer Leistung erhält¹³⁶.

Viel relevanter als eine Patientenpräferenz zu zeigen ist jedoch zu untersuchen, ob diese Präferenz Auswirkungen auf Compliance und Lebensqualität hat und in welchem Ausmaß. Denn nur diese Korrelation ist mit Kosten verbunden. Außerdem ist eine Analyse wichtig, wie sich die Präferenz der Patienten mit wachsendem Eigenkostenanteil verhält und sie bei einem oberen Grenzkostenbereich evtl. gar sinkt. Man sieht im Ergebnis der Willingness-To-Pay-Analyse, dass die Patienten aus Rostock und Einzugsgebiet schließlich nur eine sehr geringe Zahlungsbereitschaft für die Wunschvariante der Medikation, nämlich der oralen Form, zeigen. Die methodische Schwachstelle liegt wahrscheinlich in der Tatsache, dass die Antwortwerte willkürlich gesetzt worden sind und nicht vom Patienten bzw. Probanden frei wählbar waren. Wichtig ist bei der entscheidungsrelevanten WTP-Analyse die Abfrage an unterschiedlichen Standorten durchzuführen, um regionale Besonderheiten zu nivellieren. Bekanntermaßen zählt Mecklenburg-Vorpommern zu den weniger zahlungskräftigen Regionen. Man kann hieraus auf eine geringere Zahlungsbereitschaft schließen. Eine genauere Methode und Analyse wäre hier weiterhin zu erarbeiten.

Durch die Studie erhält man ein Bild über die regionalen Besonderheiten vor Ort im Vergleich zu Strukturen der Patientenverläufe in Deutschland an anderen Orthopädiestandorten bezogen auf die orale Darreichungsform der Thromboseprophylaxe. Wir erfahren, ob ein Übergang in die Rehabilitationsklinik lückenlos erfolgt etc. Im Rahmen einer Strukturumfrage wurden nur solche Einrichtungen ausgewählt, die eingetragen und zertifiziert sind. Es wird vorausgesetzt, dass eine zertifizierte Einrichtung eine Mindestanzahl an operativen Eingriffen für Hüft- und Kniege-

¹³⁴ Schöffski 2008, S. 149

¹³⁵ Schöffski 2008, S. 82

¹³⁶ von der Schulenburg und Greiner 2007, S. 221

lenkersatzoperation nachweisen kann und gilt somit für die Fragestellung als repräsentativ. Von den insgesamt 103 per Mailing versandten Fragebögen (Anhang Fragebogen zur Strukturabfrage) wurden 24 beantwortet, hiervon waren 16 vollständig ausgefüllt. Durch den geringen Stichprobenumfang und die geringe Anzahl der Rückläufer erhält man keine deutliche Aussage, wohl aber einen Trend. Sichtbar wird durch die Analyse, dass sich die Situation an anderen Standorten in Deutschland von der in Rostock unterscheidet. Aufgefallen ist der unterschiedliche Übergang in die Rehabilitationsklinik, der in Rostock fließend abläuft und an anderen Standorten mit einem oder mehreren Lückentagen. Dieser Punkt hat große Auswirkung auf die Relevanz der Compliance. Für den Fall, dass keine Lücke entsteht, ist die Relevanz der Patientencompliance gering, da eine medizinische Fachkraft, nicht der Patient selber, die Verabreichung der Medikation verantwortet und sicherstellt. Dagegen ist die Relevanz höher, wenn mindestens ein Arbeitstag zwischen Klinikaufenthalt und Antritt der Rehabilitation liegt und steigt weiter mit größer werdendem Zeitfenster. Somit steht Rostock nicht stellvertretend für die Versorgungssituation in Deutschland, sondern stellt eine Sonderrolle dar. Durch multizentrische Studien ist zukünftig hier eine detaillierte Auswertung und Diskussion vorzunehmen.

Die neu entwickelte Methode sollte in weiteren Indikationen eingesetzt und ihre Gültigkeit überprüft werden. Es sollten weitere Kliniken, d.h. unterschiedliche Standorte zu einer Multicenterstudie eingebunden werden, um zumindest für Deutschland für die vorhandenen Behandlungspfade in speziellen Indikationsbereich eine repräsentative Aussage zur Anwendbarkeit der neu entwickelten Bewertungsmatrix und über Kosten und Nutzen treffen zu können. Die besonderen regionalen Bedingungen, die sich deutlich durch die Umfrage der Orthopädischen Einrichtungen in Deutschland gezeigt haben, fordern hierzu auf. Vor allem aufgefallen ist die Tatsache, dass die Organisation des Überganges von der Klinik zur Rehabilitationseinrichtung in Deutschland interessant verschieden ist und unterschiedliche Konsequenzen für die Compliance der Patienten bedeuten kann. Die kostenrelevanten Auswirkungen der abgefragten theoretischen Compliance sind nicht an allen Standort gleichermaßen. Ähnlich verhält es sich mit der Präferenz. Die Kostenkonsequenz einer Patientenpräferenz im Bereich der Thromboseprophylaxe gilt es zukünftig in Studien zu prüfen. Es ist nicht eindeutig erkennbar und nachvollziehbar in der Literatur nachzulesen, welche Rolle die Präferenz in der Realität hat, vor allem nicht, ob Kosten entstehen und in welcher Höhe.

Die Ergebnisse des PACT-Q[®]-Scores bestärken darin, zukünftig in Erkrankungen und Therapien immer die Perspektive der Patienten mit der von gesunden Probanden zusammenzulegen, um eine gesamtgesellschaftliche Wahrnehmung der Behandlung und Lebensqualität zu erhalten. Die Perspektiven unterscheiden sich zwar, sind aber in aktueller Studie nicht gegenläufig. Dieses Ergebnis kann nach einer einzelnen Studie nicht als allgemeingültig beschrieben werden.

Zukünftig sollten forciert Prozesskosten in den Kliniken mit Hilfe von hauseigener EDV analysiert werden, um genaue Kenntnis über Teilprozesskosten zu erlangen und diese für pharmakoökonomischen Untersuchungen zur Verfügung stellen, teils zur Abbildung der Echkosten, teils zum Zwecke der Modulationen.

Im Bereich pharmakoökonomischer Evaluationen bietet sich noch eine Vielzahl von Entwicklungsmöglichkeiten. Eine Umsetzung ist dringend erforderlich. Zukünftig müssen Methoden, Fragebögen und andere Messinstrumente, möglichst indikationsbezogen, validiert werden und frei verfügbar sein. Der G-BA beauftragt hierzulande seit Anfang 2011 das IQWiG mit der Kosten-Nutzen-Bewertung innovativer Arzneimittel. Die dort angewandten Methoden erweisen sich allerdings als unausgereift und kritikanfällig. Fraglich ist, wer Gutachten erstellen darf und vor allem kann, ob für Studien Regeln der Methoden bekannt und routinemäßig eingesetzt werden. Nur bei bekannten und etablierten Methoden kann abschließend über Sinn oder Unsinn einer Innovation diskutiert werden. In vielen Bereichen des Gesundheitssektors ist jedoch aktuell keine ausreichend differenzierte Kosten-Nutzen-Analyse möglich. Bereits das Ergebnis dieser doch eher überschaubaren Verlaufsbeobachtung zeigt, wie wichtig die Einbeziehung der Lebensqualität des Patienten aus seiner eigenen bzw. einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive ist und welche enormen Auswirkungen sich hierdurch im Bereich der tatsächlichen Kosten ergeben. Folglich können noch eine Reihe von zielgerichteten Einsparungen im Gesundheitssystem getroffen werden, sowie eine effiziente Allokation der knappen Ressourcen.

6 Zusammenfassung

Die Gesundheitsökonomie hat sich den Versuch der gerechten Verteilung immer knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitssektor zur Aufgabe gemacht. Ziel ist es, den Nutzen von diagnostischen und therapeutischen Neuentwicklungen für Patient und Kostenträger zu analysieren. Nur in der Gesamtbetrachtung der entstehenden Kosten und Nutzen kann abschließend bewertet werden, ob ein innovatives Medikament trotz gleicher oder höherer Kosten dem Gesundheitssystem einen Vorteil bietet, der sich direkt oder indirekt in Kosteneinsparungen und Effizienz zeigen kann. Eine solche Bewertung wurde anhand eines innovativen Medikamentes zur Thromboseprophylaxe in der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Universität Rostock durchgeführt.

Untersucht wurden 90 Patienten mit geplanter primärer Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation. Im Fokus der Beobachtungsstudie standen für den Indikationsbereich der Thromboseprophylaxe Lebensqualität und Compliance der Patienten. Beides konnte mithilfe professionell entwickelter Fragebögen ermittelt werden. Befragt wurden weitere 90 gesunde Probanden zur Beweisführung, dass auch in der gesamtgesellschaftlichen Perspektive kein anderes Ergebnis erzielt wird. Erst dann stellt das Ergebnis eine Basis für Entscheidungen im Gesundheitssystem dar. Es zeigte sich, dass trotz der Vorteile des geringen Materialpreises die günstige Standardvariante in der Schlussbetrachtung schlechter abschneidet als das innovative und anfangs teurer erscheinende Produkt. Der Einfluss von Lebensqualität und Compliance auf Kosten und somit auf den Wert einer Therapie wird deutlich.

In der vorliegenden Beobachtungsstudie wurde eine neue, bis dato nicht beschriebene Methode zur faktoriellen Umrechnung von intangiblen Kosten bzw. Nutzen in monetäre Einheiten entwickelt. Vorteil dieser Methode ist, dass sie überregional wie auch in anderen Ländern angewendet werden kann. Man erhält nach Eintragung der direkten Kosten in die entwickelte Matrix den aktuell zu verwendenden Faktor, mit dem die direkten Kosten korrigiert werden: Kostet eine Tablette Rivaroxaban 5,65€ und beträgt der Korrekturfaktor 0,193 oder 19,3%, dann reduzieren sich die Gesamtkosten auf einen virtuellen Preis von 1,09€. Diese Kosten können nun in Relation mit anderen korrigierten Preisen gesetzt werden. Der Korrekturfaktor ist gültig für die Verwendung in der Indikation Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Knieersatzoperation. Er ist zwar abhängig von den stattfindenden Prozessen, aber unabhängig von der Zeit. Somit entsteht nicht die Notwendigkeit der erneuten Durchführung einer Evaluation. Auch die Berücksichtigung der Inflationsrate ist nicht notwendig, da immer der tagesaktuelle Preis in die Matrix eingefügt wird.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich im Bereich pharmakoökonomischer Evaluationen noch eine Vielzahl von Entwicklungsmöglichkeiten bietet. Zukünftig müssen Methoden, Fragebögen und andere möglichst indikationsbezogene Messinstrumente, validiert und öffentlich gemacht werden. Folglich könnten dann eine Reihe von zielgerichteten Einsparungen im Gesundheitssystem getroffen werden, sowie eine effiziente Allokation der knappen Ressourcen.

Anhang

Zitatnachweis

Bush, J. W.; Anderson, J. P.; Kaplan, R. M.; Blischke, W. R.: "Counterintuitive" preferences in health-related quality-of-life measurement. In: *Med Care* 20, (1982) 5, S. 516–525.

Greenhalgh, T.: Einführung in die evidence-based-medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis rationaler Medizin. 2. Aufl. Bern: Hans Huber, (2003), S. 154.

Greenhalgh, T.: Einführung in die evidence-based-medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis rationaler Medizin. 2. Aufl. Bern: Hans Huber, (2003), S. 193.

Schöffski, O.; Schulenburg, J.-M.: Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. Aufl.: Springer, (2007), S. 81

WHO: Definition Gesundheit. Geneva: World Health Organization, (1946). Online verfügbar unter <http://www.dr-gumpert.de/html/gesundheit.html>.

Literaturverzeichnis

Aaronson, N. K.; Calais da Silva, F.; Yoshida, O.; van Dam, F. S.; Fosså, S. D.; Miyakawa, M. et al.: Quality of life assessment in bladder cancer clinical trials: conceptual, methodological and practical issues. In: *Prog. Clin. Biol. Res* 221, (1986), S. 149–170.

Aaronson, Neil K.; Beckmann, J.: Quality of life of the cancer patient. New York, NY: Raven Press, (1987). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/59244659>.

Acton, J.P.; Corporation, Rand; National Heart and Lung Institute: Measuring the social impact of heart and circulatory disease programs: preliminary framework and estimates. Santa Monica: Rand, (1975). Online verfügbar unter <http://books.google.de/books?id=2U8dGQAACAA>

Alisch, K.; Winter, E.; Arentzen, U. (Hg.): Gabler Wirtschafts-Lexikon. Wiesbaden: Gabler, (2010). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/602456386>.

Anderson, F. A.; Wheeler, H. B.; Goldberg, R. J.; Hosmer, D. W.; Patwardhan, N. A.; Jovanovic, B. et al.: A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. In: *Arch. Intern. Med* 151, (1991) 5, S. 933–938.

AOK-Bundesverband GbR: Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz (AMNOG). Hg. v. AOK-Bundesverband GbR, (2011). Online verfügbar unter http://www.aok-v.de/politik/gesetz/index_04391.html.

AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.: S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), (2011). Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001I_S3_VTE-Prophylaxe_2010.pdf.

Baram, Michael S.: Alternatives to regulation. Lexington, Mass: Lexington Books, (1982). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/252302932>.

Bauersachs, R. M.: Neue Antikoagulanzen. In: *Hamostaseologie* 28, (2008) 1-2, S. 21–26.

Bayer Pharma AG (2008): Fachinformation "Xarelto® 10 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2011.

Bienert, Michael Leonhard: Betriebswirtschaftslehre für leitende Ärzte. Heidelberg ;, München, Landsberg, Frechen, Hamburg, Heidelberg: Economica-Verl.; MedizinRecht.de, (2009). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/297576070>.

Birch, S.; Gafni, A.: Cost effectiveness/utility analyses. Do current decision rules lead us to where we want to be? In: *J Health Econ* 11, (1992) 3, S. 279–296.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (2008): Fachinformation "Pradaxa® 110 mg Hartkapseln". Stand: Oktober 2010.

Briggs, A.; Sculpher, M.; Buxton, M.: Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. In: *Health Econ* 3, (1994) 2, S. 95–104.

Bryan, S.; Weatherburn, G.; Bungay, H.; Hatrick, C.; Salas, C.; Parry, D. et al.: The cost-effectiveness of magnetic resonance imaging for investigation of the knee joint. In: *Health Technol Assess* 5, (2001) 27, S. 1–95.

Bullinger, M.: German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. In: *Soc Sci Med* 41, (1995) 10, S. 1359–1366.

-
- Bullinger, M.; Alonso, J.; Apolone, G.; Leplège, A.; Sullivan, M.; Wood-Dauphinee, S.:** Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. In: *J Clin Epidemiol* 51, (1998) 11, S. 913–923.
- Bullinger, M.; Hasford, J.:** Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. In: *Control Clin Trials* 12, (1991) 4 Suppl, S. 91S-105S.
- Bullinger, M.:** Lebensqualität: Ein neues Thema in der Medizin? In: *Zentralbl Gynakol* 124, (2002) 3, S. 153–156.
- Bullinger, M.; Hasford, J.:** Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. Proceedings of the International Conference on the Measurement of Quality of Life as an Outcome in Clinical Trials. In: *Controlled Clinical Trials* 12, (1991) 4, Supplement 1, S. S91. Online verfügbar unter <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197245605800157>.
- Bundesministerium der Justiz:** Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung - GCP-V), (2004).
- Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände:** Jahresbericht 2009/2010. Unter Mitarbeit von Bundesapothekerkammer. Hg. v. H.-J Seitz: Eschbirn, (2009). Online verfügbar unter http://www.abda.de/fileadmin/assets/Jahresbericht/ABDA_Bericht_2009_2010_MONITOR.pdf.
- Buschmann, P.:** Compliance. Die Perspektive einer Krankenkasse. In: *Compliance und Selbstmanagement*, (1998), S. 151–157.
- Bush, J. W.; Anderson, J. P.; Kaplan, R. M.; Blischke, W. R.:** "Counterintuitive" preferences in health-related quality-of-life measurement. In: *Med Care* 20, (1982) 5, S. 516–525.
- Buxton, M. J.; Drummond, M. F.; van Hout, B. A.; Prince, R. L.; Sheldon, T. A.; Szucs, T.; Vray, M.:** Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. In: *Health Econ* 6, (1997) 3, S. 217–227.
- Cairns, J.:** Measuring health outcomes. In: *BMJ* 313, (1996) 7048, S. 6.
- Callahan, D.:** False hopes. Why America's quest for perfect health is a recipe for failure. New York: Simon & Schuster, (1998). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/37615433>.
- Cao, Y.; Zhang, J.; Shen, H.; Jiang, Y.:** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Eur. J. Clin. Pharmacol* 66, (2010) 11, S. 1099–1108.
- Cartwright, W.:** Methods for the economic evaluation of health care programmes, second edition. By Michael F. Drummond, Bernie O'Brien, Greg L. Stoddart, George W. Torrance. Oxford: Oxford University Press, 1997. In: *J Ment Health Policy Econ* 2, (1999) 1, S. 43.
- Cheung, K.; Oemar, M.; Oppe, M.; Rabin, R.:** EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. In: *Health Policy* 16, (1990) 3, S. 199–208.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy III:** Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. In: *BMJ* 308, (1994) 6923, S. 235–246.
- Collins, R.; Scrimgeour, A.; Yusuf, S.; Peto, R.:** Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of

results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. In: *N. Engl. J. Med* 318, (1988) 18, S. 1162–1173.

Colwell, C. W.; Collis, D. K.; Paulson, R.; McCutchen, J. W.; Bigler, G. T.; Lutz, S.; Hardwick, M. E.: Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. In: *J Bone Joint Surg Am* 81, (1999) 7, S. 932–940.

Cramer, J.; Spilker, B.: Quality of life and pharmacoeconomics. An introduction. Philadelphia: Lippincott-Raven, (1998). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/37580695>.

Croog, S. H.; Levine, S.; Testa, M. A.; Brown, B.; Bulpitt, C. J.; Jenkins, C. D. et al.: The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. In: *N. Engl. J. Med* 314, (1986) 26, S. 1657–1664.

Deyo, R. A.; Patrick, D. L.: Barriers to the use of health status measures in clinical investigation, patient care, and policy research. In: *Med Care* 27, (1989) 3 Suppl, S. S254-68.

Diamantopoulos, A.; Lees, M.; Wells, P.; Forster, F.; Ananthapavan, J.; McDonald, H.: Cost-effectiveness of rivaroxaban versus enoxaparin for the prevention of postsurgical venous thromboembolism in Canada. In: *Thromb. Haemost* 104, (2010) 4, S. 760–770.

Djulgovic, B.; Lacevic, M.; Cantor, A.; Fields, K. K.; Bennett, C. L.; Adams, J. R. et al.: The uncertainty principle and industry-sponsored research. In: *Lancet* 356, (2000) 9230, S. 635–638.

Dolan, P.; Green, C.: Using the person trade-off approach to examine differences between individual and social values. In: *Health Econ* 7, (1998) 4, S. 307–312.

Donaldson, C.: Willingness to pay for publicly-provided goods. A possible measure of benefit? In: *J Health Econ* 9, (1990) 1, S. 103–118.

Drummond, M. F.: Resource allocation decisions in health care: a role for quality of life assessments? In: *J Chronic Dis* 40, (1987) 6, S. 605–619.

Drummond, M. F.: A reappraisal of economic evaluation of pharmaceuticals. Science or marketing? In: *Pharmacoeconomics* 14, (1998) 1, S. 1–9.

Drummond, M. F.; Aguiar-Ibanez, R.; Nixon, J.: Economic evaluation. In: *Singapore Med J* 47, (2006) 6, S. 456-61; quiz 462.

Drummond, M. F.; Jefferson, T. O.: Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. In: *BMJ* 313, (1996) 7052, S. 275–283.

Drummond, M. F.; Shannon, H. S.: Economic aspects of risk assessment in chemical safety. In: *Sci. Total Environ* 51, (1986), S. 81–124.

Drummond, M. F.; Stoddart, G. L.: Economic analysis and clinical trials. In: *Control Clin Trials* 5, (1984) 2, S. 115–128.

Drummond, M.; Torrance, G.; Mason, J.: Cost-effectiveness league tables: more harm than good? In: *Soc Sci Med* 37, (1993) 1, S. 33–40.

Drummond, M.; Iglesias, C.; Cooper, N.: Systematic reviews and economic evaluations conducted for the National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom: a game of two halves? In: *Int J Technol Assess Health Care* 24, (2008) 2, S. 146–150.

Drummond, M.; Schwartz, J.; Jönsson, B.; Luce, B.; Neumann, P.; Siebert, U; Sullivan, S.: Key principles for the improved conduct of health technology assessments for resource

allocation decisions. In: *Int J Technol Assess Health Care* 24, (2008) 3, S. 244-58; discussion 362-8.

Eichhorn, P.: Das Prinzip Wirtschaftlichkeit. Basiswissen der Betriebswirtschaftslehre. 3., überarb. und erw. Wiesbaden: Gabler, (2005). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/252719776>.

Ellwein, L. B.; Drummond, M. F.: Economic analysis alongside clinical trials. Bias in the assessment of economic outcomes. In: *Int J Technol Assess Health Care* 12, (1996) 4, S. 691–697.

Eriksson, B.; Borris, L.; Friedman, R.; Haas, S.; Huisman, M.; Kakkar, A. et al.: Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. In: *N. Engl. J. Med* 358, (2008) 26, S. 2765–2775.

Feeny, D.; Guyatt, G.; Tugwell, P.: Health care technology. Effectiveness, efficiency, and public policy. Montreal: The Institute, (1986). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/15229625>.

Findlay, J. M.; Lougheed, W. M.; Gentili, F.; Walker, P. M.; Glynn, M. F.; Houle, S.: Effect of perioperative platelet inhibition on postcarotid endarterectomy mural thrombus formation. Results of a prospective randomized controlled trial using aspirin and dipyridamole in humans. In: *J. Neurosurg* 63, (1985) 5, S. 693–698.

Flocke, S. A.; Stange, K. C.; Zyzanski, S. J.: The impact of insurance type and forced discontinuity on the delivery of primary care. In: *J Fam Pract* 45, (1997) 2, S. 129–135.

Francis, C. W.; Pellegrini, V. D.; Totterman, S.; Boyd, A. D.; Marder, V. J.; Liebert, K. M. et al.: Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. In: *J Bone Joint Surg Am* 79, (1997) 9, S. 1365–1372.

Frank, R.: Microeconomics and behavior. 8. Aufl. New York: McGraw-Hill Irwin, (2010). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/320803477>.

Franz, D.; Roeder, N.; Hörmann, K.; Albery, J.: Möglichkeiten und Grenzen einer Abbildung der HNO-Heilkunde im G-DRG-System. Ergebnisse des DRG-Evaluationsprojektes. In: *HNO* 54, (2006) 3, S. 179–189.

Frighetto, L.; Nickoloff, D.; Martinusen, S. M.; Mamdani, F. S.; Jewesson, P. J.: Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital. In: *Ann Pharmacother* 26, (1992) 11, S. 1447–1451.

Fronstin, P.: Public attitudes on the U.S. health care system: findings from the 1999 Health Confidence Survey. In: *EBRI Issue Brief*, (1999) 215, S. 1–19.

Geerts, W.; Pineo, G.; Heit, J.; Bergqvist, D.; Lassen, M.; Colwell, C.; Ray, J.: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. In: *Chest* 126, (2004) 3 Suppl, S. 338S-400S.

Gemeinsamer Bundesausschuss: Gesetzlicher Auftrag und Arbeitsweise. Unter Mitarbeit von D. Löffler und S. Golkowski. Hg. v. Bundesministerium für Gesundheit. Berlin, (2010). Online verfügbar unter <http://www.g-ba.de/institution/auftrag/>.

Gill, T. M.; Feinstein, A. R.: A critical appraisal of the quality of quality-of-life measurements. In: *JAMA* 272, (1994) 8, S. 619–626.

Graham, J.; Vaupel, J.: Value of a Life: What Difference Does It Make?1. In: *Risk Analysis* 1, (1981) 1, S. 89–95.

Gray, R.; Wykes, T.; Gournay, K.: From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. In: *J Psychiatr Ment Health Nurs* 9, (2002) 3, S. 277–284.

Greenhalgh, T.; Beifuss, K.; Bartens, W.: Einführung in die Evidence-based Medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin. 2., vollst. überarb. Bern: Huber, Hans, Verlag, (2003). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/66734967>.

Gudex, C.; Dolan, P.; Kind, P.; Williams, A.: Health state valuations from the general public using the visual analogue scale. In: *Qual Life Res* 5, (1996) 6, S. 521–531.

Guyatt, G.; Drummond, M.; Feeny, D.; Tugwell, P.; Stoddart, G.; Haynes, R. B. et al.: Guidelines for the clinical and economic evaluation of health care technologies. In: *Soc Sci Med* 22, (1986) 4, S. 393–408.

Guyatt, G.; Walter, S.; Norman, G.: Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluative instruments. In: *J Chronic Dis* 40, (1987) 2, S. 171–178.

Haas, S.: Niedermolekulare Heparine. New York: Springer Medizin Verlag Heidelberg, (2006). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/318296502>.

Harris, W. H.; Salzman, E. W.; Athanasoulis, C.; Waltman, A. C.; Baum, S.; DeSanctis, R. W.: Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran, aspirin, and subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. In: *J Bone Joint Surg Am* 56, (1974) 8, S. 1552–1562.

Harrison, S.: The rationing debate. Central government should have a greater role in rationing decisions. The case against. In: *BMJ* 314, (1997) 7085, S. 970–973.

Heinrich, R. L.; Schag, C. C.; Ganz, P. A.: Living with cancer. The Cancer Inventory of Problem Situations. In: *J Clin Psychol* 40, (1984) 4, S. 972–980.

Horgan, A. M.; Bradbury, P. A.; Amir, E.; Ng, R.; Douillard, J. Y.; Kim, E. S. et al.: An economic analysis of the INTEREST trial, a randomized trial of docetaxel versus gefitinib as second-/third-line therapy in advanced non-small-cell lung cancer. In: *Ann. Oncol* 22, (2011) 8, S. 1805–1811.

Hull, R. D.; Pineo, G. F.; Francis, C.; Bergqvist, D.; Fellenius, C.; Soderberg, K. et al.: Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. In: *Arch. Intern. Med* 160, (2000) 14, S. 2199–2207.

Hunnskaar, S.; Vinsnes, A.: The quality of life in women with urinary incontinence as measured by the sickness impact profile. In: *J Am Geriatr Soc* 39, (1991) 4, S. 378–382.

Hunt, S. M.; McEwen, J.; McKenna, S. P.: Measuring health status: a new tool for clinicians and epidemiologists. In: *J R Coll Gen Pract* 35, (1985) 273, S. 185–188.

Insinga, R.; Fryback, D.: Understanding differences between self-ratings and population ratings for health in the EuroQOL. In: *Qual Life Res* 12, (2003) 6, S. 611–619.

Jaeckel, W. H.; Cziske, R.; Schochat, T.; Jacobi, E.: Assessing health status after inpatient rehabilitation in rheumatoid arthritis. In: *Int Rehabil Med* 8, (1986) 2, S. 54–59.

Jefferson, T.; Smith, R.; Yee, Y.; Drummond, M.; Pratt, M.; Gale, R.: Evaluating the BMJ guidelines for economic submissions: prospective audit of economic submissions to BMJ and The Lancet. In: *JAMA* 280, (1998) 3, S. 275–277.

-
- Jefferson, T.; Demicheli, V.; Mugford, M.:** Elementary economic evaluation in health care. 2nd. London: BMJ books, (2000). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/475265268>.
- Jekle, C.; Kraemer, I.:** Blister packages for objective therapy compliance measurement. Validity of an innovative system for compliance measurement. In: *pharmind*, (2010) 6, S. 1070–1076.
- Jones-Lee, M. W.:** The value of life. An economic analysis. Chicago: University of Chicago Press, (1976). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/2091526>.
- Jukić, T.; Stančić, J.; Petric, V.; Kusić, Z.:** Radioaktivni jod-131 ili kirurški zahvat u liječenju Gravesove hipertireoze. In: *Lijec Vjesn* 132, (2010) 11-12, S. 355–360.
- Kakkar, A.; Brenner, B.; Dahl, O.; Eriksson, B.; Mouret, P.; Muntz, J. et al.:** Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. In: *Lancet* 372, (2008) 9632, S. 31–39.
- Kane, R.; Kane, R.:** Values and long-term care. Lexington, Mass: LexingtonBooks, (1982). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/7945695>.
- Kelleher, C. J.; Cardozo, L. D.; Khullar, V.; Salvatore, S.:** A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. In: *Br J Obstet Gynaecol* 104, (1997) 12, S. 1374–1379.
- Kobelt, G.; Kirchberger, I.; Malone-Lee, J.:** Review. Quality-of-life aspects of the overactive bladder and the effect of treatment with tolterodine. In: *BJU Int* 83, (1999) 6, S. 583–590.
- Koopmanschap, M. A.; Rutten, F. F.:** Indirect costs in economic studies: confronting the confusion. In: *Pharmacoeconomics* 4, (1993) 6, S. 446–454.
- Krause, M.; Goldschmidt, A. J.; Berg, M.; Kropf, S.; Sachs, A.; Gatzoufas, Z. et al.:** Wie differenziert und vergütet das G-DRG-System bei vitreoretinalen Eingriffen an Diabetikern? In: *Klin Monbl Augenheilkd* 225, (2008) 10, S. 880–887.
- Krentz, H.:** Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Band 1: Beschreibende Statistische Analysen. 2., überarb. und aktual. Aachen: Shaker, (2008). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/551859027>.
- Krentz, H.:** Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Band 2: Schließende Statistische Analysen. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Aachen: Shaker, (2008). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/314744273>.
- Krentz, H.:** Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin. Band 3: Grafische Darstellung statistischer Kennwerte. Aachen: Shaker, (2009). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/362136361>.
- Kundt, G.; Krentz, H.:** Epidemiologie und medizinische Biometrie. Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung; mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben. Aachen: Shaker, (2006). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/181556468>.
- Lassen, M.; Ageno, W.; Borris, L.; Lieberman, J.; Rosencher, N.; Bandel, T. et al.:** Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. In: *N. Engl. J. Med* 358, (2008) 26, S. 2776–2786.
- Learman, L. A.:** Neonatal circumcision: a dispassionate analysis. In: *Clin Obstet Gynecol* 42, (1999) 4, S. 849–859.

-
- Lenaghan, J.:** The rationing debate. Central government should have a greater role in rationing decisions. The case for. In: *BMJ* 314, (1997) 7085, S. 967–970.
- Ludbrook, A.:** A cost-effectiveness analysis of the treatment of chronic renal failure. In: *Appl. Econ* 13, (1981) 3, S. 337–350.
- Ludwig, W.; Hildebrandt, M.; Schott, G.:** Interessenkonflikte und Arzneimittelstudien. Einfluss der pharmazeutischen Industrie und daraus resultierende Gefahren für die Integrität der medizinischen Wissenschaft. In: *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 103, (2009) 3, S. 149–154.
- Mason, A.; Drummond, M.:** Public funding of new cancer drugs: Is NICE getting nastier? In: *Eur. J. Cancer* 45, (2009) 7, S. 1188–1192.
- May, U.; Kötting, C.; Klauke, L.; Greß, S.; Wasem, J.:** Kosten-Nutzen-Bewertung als Basis einer zentralen Preisregulierung für verschreibungspflichtige Arzneimittel. In: *Gesundh ökon Qual manag* 14, (2009) 06, S. 317–321.
- McDowell, I.:** Measuring health. A guide to rating scales and questionnaires. 3rd. Oxford, New York: Oxford University Press, (2006). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/59148541>.
- McKenna, S. P.; Whalley, D.; Renck-Hooper, U.; Carlin, S.; Doward, L. C.:** The development of a quality of life instrument for use with post-menopausal women with urogenital atrophy in the UK and Sweden. In: *Qual Life Res* 8, (1999) 5, S. 393–398.
- Meffert, H.:** Marketing Arbeitsbuch. Aufgaben - Fallstudien - Lösungen. 10., aktualisierte und erw. Wiesbaden: Gabler, (2008). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/254127081>.
- Moock, J.:** Präferenzbasierte Lebensqualitätsmessung: Der EQ-5D Fragebogen. In: *Phys Rehab Kur Med* 18, (2008) 05, S. 245–249.
- Morisky, D. E.; Green, L. W.; Levine, D. M.:** Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. In: *Med Care* 24, (1986) 1, S. 67–74.
- Morris, G. K.; Mitchell, J. R.:** Warfarin sodium in prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with fractured neck of femur. In: *Lancet* 2, (1976) 7991, S. 869–872.
- Mouchet, J.; Carita, P.; Gilet, H.; Marrel, A.:** PACT-Q®. Perception of AntiCoagulant Treatment Questionnaire. 1. Auflage. Hg. v. Mapi Research Trust. Lyon, (2009).
- Mutschler, E.:** Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie : mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 9., vollst. neu bearb. und erw. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., (2008). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/644454863>.
- Naess, I.; Christiansen, S.; Romundstad, P.; Cannegieter, S.; Rosendaal, F.; Hammerström, J.:** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. In: *J. Thromb. Haemost* 5, (2007) 4, S. 692–699.
- Neus, W.:** Einführung in die Betriebswirtschaftslehre aus institutionenökonomischer Sicht. 6., überarb. und erw. Tübingen: Mohr Siebeck, (2009). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/501319335>.
- Nordström, M.; Lindblad, B.; Bergqvist, D.; Kjellström, T.:** A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. In: *J. Intern. Med* 232, (1992) 2, S. 155–160.

Novartis Pharma GmbH (1990): Fachinformation "Mono-Embolex® multi 3000 I. E.". Stand: März 2010.

Oger, E.: Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. In: *Thromb. Haemost* 83, (2000) 5, S. 657–660.

Pfizer Deutschland GmbH (2011): Fachinformation "Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2011.

Prins, M.; Marrel, A.; Carita, P.; Anderson, D.; Bousser, M.; Crijns, H. et al.: Multinational development of a questionnaire assessing patient satisfaction with anticoagulant treatment: the 'Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire' (PACT-Q). In: *Health Qual Life Outcomes* 7, (2009), S. 9.

Puglisi-Allegra, S.: Psychobiology of stress. [proceedings of the NATO Advanced Research Workshop on Psychobiology of Stress, Sorrento, Italy, August 28 - September 2, 1988]. Dordrecht [u.a.]: Kluwer, (1990). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/246678491>.

Quante, M.; Thate-Waschke, I.-M.; Schofer, M.: Subkutane versus orale Arzneimittelanwendung. In: *Gesundh ökon Qual manag* 16, (2011) 01, S. 21–26.

Rohde, H.; Troidl, H.: Das Magenkarzinom. Methodik klinischer Studien und therapeutischer Ansätze: Symposium Köln 1983. Stuttgart: Thieme, (1984). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/610731876>.

Rychlik, R.: „Weiter so“ oder doch mehr Reflexion? In: *Gesundh ökon Qual manag* 15, (2010), S. 1.

Sackett, D. L.; Torrance, G. W.: The utility of different health states as perceived by the general public. In: *J Chronic Dis* 31, (1978) 11, S. 697–704.

Samama, C. M.; Albaladejo, P.; Benhamou, D.; Bertin-Maghit, M.; Bruder, N.; Doublet, J. D. et al.: Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines. In: *Eur J Anaesthesiol* 23, (2006) 2, S. 95–116.

Samama, C.; Vray, M.; Barré, J.; Fiessinger, J.; Rosencher, N.; Lecompte, T. et al.: Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement: a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. In: *Arch. Intern. Med* 162, (2002) 19, S. 2191–2196.

sanofi-aventis (2000): Fachinformation "Clexane® multidose 100 mg/ml". Stand: März 2010.

Schöffski, O. (Hg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Mit 86 Abb. und 52 Tab. 3., vollst. überarb. Heidelberg: Springer, (2008). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/316079617>.

Schott, G.; Pacht, H.; Limbach, U.; Gundert-Remy, U.; Lieb, K.; Ludwig, W.: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences: part 2: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on authorship, access to trial data, and trial registration and publication. In: *Dtsch Arztebl Int* 107, (2010) 17, S. 295–301.

Schott, G.; Pacht, H.; Limbach, U.; Gundert-Remy, U.; Ludwig, W.; Lieb, K.: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. In: *Dtsch Arztebl Int* 107, (2010) 16, S. 279–285.

-
- Schreyögg, J.; Tiemann, O.; Busse, R.:** Cost accounting to determine prices: how well do prices reflect costs in the German DRG-system? In: *Health Care Manag Sci* 9, (2006) 3, S. 269–279.
- Schulenburg, J.:** Measuring the unmeasurable: the role and importance of quality of life measurement in economic evaluations of sleep disorder treatment. In: *European Psychiatry* 10, (1995), S. 95s.
- Schulenburg, J.:** Ökonomie in der Medizin. Stuttgart, New York: Schattauer, (1996). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/39170228>.
- Schulenburg, J.; Greiner, W.:** Gesundheitsökonomik. 2., neu bearb. Tübingen: Mohr Siebeck, (2007). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/180731362>.
- Schulz, M.:** Compliance vs. Adherence. Hg. v. Dachverband Adherence e. V., (2007). Online verfügbar unter <http://www.dv-adherence.de/index.php/compliance-vs-adherence.html>.
- Schwabe, U.; Paffrath, D.; Anlauf, M.:** Arzneiverordnungs-Report. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Heidelberg: Springer Medizin, (2009). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/671392652>.
- Sheldon, T. A.:** Problems of using modelling in the economic evaluation of health care. In: *Health Econ* 5, (1996) 1, S. 1–11.
- Shumaker, S. A.; Wyman, J. F.; Uebersax, J. S.; McClish, D.; Fantl, J. A.:** Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Continence Program in Women (CPW) Research Group. In: *Qual Life Res* 3, (1994) 5, S. 291–306.
- Silverstein, M. D.; Heit, J. A.; Mohr, D. N.; Petterson, T. M.; O'Fallon, W. M.; Melton, L. J.:** Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. In: *Arch. Intern. Med* 158, (1998) 6, S. 585–593.
- Sivalingam, S.; Hashim, H.; Schwaibold, H.:** An overview of the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. In: *Drugs* 66, (2006) 18, S. 2339–2355.
- Spielberger, C.; Díaz Guerrero, R.; Strelau, J.:** Cross-cultural anxiety. Washington, New York: Hemisphere Pub. Co.; Distributed by Halsted Press, (1976). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/2388304>.
- Spilker, B.:** Standardisation of quality of life trials: an industry perspective. In: *Pharmacoeconomics* 1, (1992) 2, S. 73–75.
- Statistisches Bundesamt:** Gesundheit. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung. Hg. v. Statistisches Bundesamt: Wiesbaden, (2010). Online verfügbar unter <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401097014,property=file.pdf>.
- Stevenson, M.; Scope, A.; Holmes, M.; Rees, A.; Kaltenthaler, E.:** Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism: a single technology appraisal. In: *Health Technol Assess* 13 Suppl 3, (2009), S. 43–48.
- Stewart, A. L.; Greenfield, S.; Hays, R. D.; Wells, K.; Rogers, W. H.; Berry, S. D. et al.:** Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. In: *JAMA* 262, (1989) 7, S. 907–913.

-
- Stewart, A.; Corporation, Rand:** Functional status and well-being of patients with chronic conditions: results from the medical outcome study. Indiana: Rand Corp. (1989). Online verfügbar unter http://books.google.de/books?id=Zc_qAAAAMAAJ.
- Sullivan, M.; Karlsson, J.; Ware, J. E.:** The Swedish SF-36 Health Survey--I. Evaluation of data quality, scaling assumptions, reliability and construct validity across general populations in Sweden. In: *Soc Sci Med* 41, (1995) 10, S. 1349–1358.
- Szalai, A.:** The quality of life. London: Sage Publ., (1980). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/251359500>.
- Torrance, G. W.:** Measurement of health state utilities for economic appraisal. In: *J Health Econ* 5, (1986) 1, S. 1–30.
- Torrance, G. W.:** Utility approach to measuring health-related quality of life. In: *J Chronic Dis* 40, (1987) 6, S. 593–603.
- Torrance, G. W.; Blaker, D.; Detsky, A.; Kennedy, W.; Schubert, F.; Menon, D. et al.:** Canadian guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals. Canadian Collaborative Workshop for Pharmacoeconomics. In: *Pharmacoeconomics* 9, (1996) 6, S. 535–559.
- Torrance, G.; Feeny, D.:** Utilities and Quality-Adjusted Life Years. In: *J. of Inter. Tech. of Health Care* 5, (1989) 04, S. 559.
- Universitätsklinikum Rostock AÖR (Hg.):** Strukturierter Qualitätsbericht. gemäß § 137 Abs. 3 Satz 1 Nr. 4 SGB V. Rostock, (2009). Online verfügbar unter <http://www.med.uni-rostock.de/fileadmin/template/uniklinik/downloads/dateien/qualitaetsbericht2008.pdf>.
- Valderas, J. M.; Kotzeva, A.; Espallargues, M.; Guyatt, G.; Ferrans, C. E.; Halyard, M. Y. et al.:** The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. In: *Qual Life Res* 17, (2008) 2, S. 179–193.
- Valderas, J.; Alonso, J.; Guyatt, G.:** Measuring patient-reported outcomes: moving from clinical trials into clinical practice. In: *Med. J. Aust* 189, (2008) 2, S. 93–94.
- Volmer, T.; Kielhorn, A.:** Compliance und Gesundheitsökonomie. In: *Compliance und Selbstmanagement*, (1998), S. 45–72.
- Walker, A.; Campbell, S.; Grimshaw, J.:** Implementation of a national guideline on prophylaxis of venous thromboembolism: a survey of acute services in Scotland. Thromboembolism Prevention Evaluation Study Group. In: *Health Bull (Edinb)* 57, (1999) 2, S. 141–147.
- Ware, J. E.:** Standards for validating health measures: definition and content. In: *J Chronic Dis* 40, (1987) 6, S. 473–480.
- Ware, J. E.; Gandek, B.:** Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. In: *J Clin Epidemiol* 51, (1998) 11, S. 903–912.
- Ware, J. E.; Kosinski, M.; Gandek, B.; Aaronson, N. K.; Apolone, G.; Bech, P. et al.:** The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. In: *J Clin Epidemiol* 51, (1998) 11, S. 1159–1165.
- Warner, K. E.; Hutton, R. C.:** Cost-benefit and cost-effectiveness analysis in health care. Growth and composition of the literature. In: *Med Care* 18, (1980) 11, S. 1069–1084.
- Weinstein, M. C.:** Economic assessments of medical practices and technologies. In: *Med Decis Making* 1, (1981) 4, S. 309–330.
- Weinstein, M.:** Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. In: *Pharmacoeconomics* 24, (2006) 11, S. 1043–1053.

Westrich, G. H.; Haas, S. B.; Mosca, P.; Peterson, M.: Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. In: *J Bone Joint Surg Br* 82, (2000) 6, S. 795–800.

White, R.; Zhou, H.; Murin, S.; Harvey, D.: Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. In: *Thromb. Haemost* 93, (2005) 2, S. 298–305.

WHO: Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization, (2003). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/432956367>.

WHO: The world health report 2003. Shaping the future. Geneva: World Health Organization, (2003). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/224120630>.

WHO: Mental health: a state of well-being. Geneva: World Health Organization, (2009). Online verfügbar unter http://www.who.int/features/factfiles/mental_health/en/.

Wilke, T.; Neumann, K.; Klapper, U.; Meßer, I.; Werner, A.; Seidel, U.; Röleke, D.: Orale Antikoagulation bei Hüft- und Kniegelenkersatzpatienten. In: *Orthopäde* 37, (2008) 5, S. 448–456.

Wilke, T.; Tesch, S.; Scholz, A.; Kohlmann, T.; Greinacher, A.: The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. In: *J. Thromb. Haemost* 7, (2009) 5, S. 766–773.

Wilke, T.; Moock, J.; Müller, S.; Pfannkuche, M.; Kurth, A.: Nonadherence in outpatient thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparins after major orthopaedic surgery. In: *Clin. Orthop. Relat. Res* 468, (2010) 9, S. 2437–2453.

Wilke, T.; Müller, S.: Nonadherence in outpatient thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: a systematic review. In: *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 10, (2010) 6, S. 691–700.

Winter, Y.; Stamelou, M.; Cabanel, N.; Sixel-Döring, F.; Eggert, K.; Höglinger, G. et al.: Cost-of-illness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. In: *Journal of neurology* 8, (2011) 6.

Wolfson, J.; Kapadia, A. S.; Decker, M.; Sear, A. M.; Roht, L. H.: Effects of cost-sharing on users of a state's health service program. In: *Med Care* 20, (1982) 12, S. 1178–1187.

Zschorlich, B.; Knelangen, M.; Bastian, H.: Die Entwicklung von Gesundheitsinformationen unter Beteiligung von Bürgerinnen und Bürgern am Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). In: *Gesundheitswesen* 73, (2010) 6.

ANHANG

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ROSTOCK



Orthopädische Klinik und Poliklinik
Doberaner Straße 142
18057 Rostock
Telefon: 0381-494 - 9301
Telefax: 0381-494 - 9303
Mail: orthopaedie@med.uni-rostock.de
Internet: www.ouk.med.uni-rostock.de

Patienteninformation

KLINISCHE VERLAUFSSBEOBACHTUNG ZWEIER MEDIKAMENTE (RIVAROXABAN UND CERTOPRAIN-NATRIUM) ZUR PRÄVENTION EINER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE BEI PATIENTEN MIT HÜFT- ODER Kniegelenkersatzoperation MIT DEM ZIEL EINER KOSTEN-NUTZEN-EVALUATION

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie wurden von Ihrem Arzt _____ gebeten, an einer Beobachtungsstudie teilzunehmen. Bevor sie sich entscheiden, ist es wichtig für Sie zu verstehen, was diese Verlaufsbeobachtung beinhaltet und warum sie durchgeführt wird. Bitte nehmen Sie sich genügend Zeit, um diese Information sorgfältig zu lesen und zögern Sie nicht, evtl. verbleibende Fragen mit Ihrem Arzt zu besprechen.

Die Teilnahme an dieser Verlaufsbeobachtung ist freiwillig und kann jederzeit ohne Angabe von Gründen durch Sie beendet werden, ohne dass Ihnen Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung entstehen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur,

- wenn Sie Art und Ablauf der Verlaufsbeobachtung vollständig verstanden haben
- wenn Sie bereit sind der Teilnahme zuzustimmen
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Verlaufsbeobachtung im Klaren sind
- wenn sie nicht Teilnehmer an einer anderen Verlaufsbeobachtung sind oder dieses planen

Diese Verlaufsbeobachtung, die Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden von der zuständigen Ethikkommission geprüft und positiv beurteilt.

Was ist das Ziel dieser Verlaufsbeobachtung?

Diese Verlaufsbeobachtung sammelt Daten über die Medikamente Rivaroxaban und Certoparin-Natrium, die zur Vorbeugung von Thrombosen im Rahmen von geplanten Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen angewendet werden. Bis zu 100 Patienten, die sich einer Hüft- oder Kniegelenkoperation unterziehen und ein Medikament zur Vorbeugung von Thrombosen benötigen, werden in diese Verlaufsbeobachtung eingeschlossen. Dabei ist geplant, Daten von 100 Patienten zu sammeln und bezüglich Compliance, Zufriedenheit, Lebensqualität und der Häufigkeit kostenintensiver Nachbehandlungen auszuwerten. Diese Ergebnisse sind wichtig für die Bewertung und Weiterentwicklung der Thromboseprophylaxe. Mit Ihrer Teilnahme an dieser Untersuchung können Sie einen wertvollen Beitrag zu diesem Erkenntnisgewinn leisten.

Ablauf und Länge der Verlaufsbeobachtung

Die Thromboseprophylaxe bei Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen ist gängige Praxis und folgt Empfehlungen medizinisch-wissenschaftlicher Expertengremien. Die Medikamente Xarel-

to[®] und Mono-Embolex[®] werden routinemäßig an der Orthopädischen Universitätsklinik Rostock zur Thromboseprophylaxe bei Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen eingesetzt. Welches der beiden Medikamente bei Ihnen eingesetzt wird, wird Ihnen Ihr behandelnder Arzt erläutern, wenn er/sie mit Ihnen über den operativen Eingriff spricht, der bei Ihnen notwendig ist.

Ihre Teilnahme an dieser Verlaufsbeobachtung beginnt zum Zeitpunkt der geplanten Operation und endet mit einer Nachbeobachtung 3 Monate nach der Operation. Ihr behandelnder Arzt wird Sie zu diesem Zeitpunkt entweder anrufen oder die Daten im Rahmen einer Routine-Nachsorge-Untersuchung erheben.

Behandlungen, Tests und Voraussetzungen

Falls Sie zustimmen, an dieser Studie teilzunehmen, wird es studienbedingt nicht zu einer Veränderung der ohnehin notwendigen und geplanten Therapie oder Behandlung kommen. Sollte eine solche Veränderung erforderlich werden, dann nur aufgrund Ihrer oder der Entscheidung Ihres Arztes im Zusammenhang mit der Grunderkrankung. Ihre Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig und unabhängig von der Therapie.

Maßnahmen im Zusammenhang mit der Behandlung

In der Studie werden Daten erhoben während Ihres Krankenhausaufenthaltes, eine Woche nach Beendigung der Thromboseprophylaxe und 3 Monate nach dem Eingriff. Die Daten nach Entlassung aus dem Krankenhaus werden entweder während einer ohnehin durchzuführenden Nachsorgeuntersuchung erhoben oder per Telefon.

Bestandteil dieser Datenerhebungsmaßnahmen ist lediglich die Beantwortung von Fragebögen zu Ihrer Lebensqualität und über Ihre Alltagsaktivität.

Risiken und Unannehmlichkeiten

Durch die Teilnahme an der Studie entstehen Ihnen keine zusätzlichen Risiken, da Sie nach Ihrer geplanten Hüft- bzw. Knieoperation handelsübliche Medikamente zur Vorbeugung einer Thrombose nach international gültigen Behandlungsrichtlinien erhalten werden.

Die folgenden Nebenwirkungen können unter der Behandlung mit Rivaroxaban oder Certoparin-Natrium auftreten:

Wie andere Arzneimittel dieser Gruppe (antithrombotische Mittel) können Rivaroxaban und Certoparin-Natrium Blutungen hervorrufen, die möglicherweise lebensbedrohlich sein können. In einigen Fällen kann es sein, dass diese Blutungen nicht sichtbar sind.

Unabhängig von der Art der Behandlung informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie einen der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- lang anhaltende oder sehr starke Blutungen
- außergewöhnliche Schwäche, Müdigkeit, Blässe, Schwindel, Kopfschmerzen oder unerklärliche Schwellungen

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie genauer überwacht werden müssen oder wie Sie behandelt werden.

Als häufige Nebenwirkungen (treten bei 1 bis 10 Anwendern von 100 auf) sind für Rivaroxaban und Certoparin-Natrium bekannt:

- Blutungen nach Ihrer Operation
- Verminderung der Anzahl der roten Blutkörperchen, was Ihre Haut blass machen kann und Schwächegefühl oder Atemlosigkeit verursachen kann
- Übelkeitsgefühl
- Bluttests können erhöhte Werte für einige Leberenzyme aufzeigen

Informationen über Art und Häufigkeit weiterer Nebenwirkungen von Rivaroxaban und Certoparin-Natrium finden Sie in der Gebrauchsinformation bzw. erhalten Sie von Ihrem behandelnden Arzt.

Wie bei jedem Arzneimittel können auch bei Rivaroxaban und Certoparin-Natrium neue, bisher unbekannte unerwünschte Ereignisse auftreten, d.h. es können Nebenwirkungen vorkommen, die bislang noch nicht beschrieben worden sind. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass Sie

während der gesamten Beobachtungsdauer Ihrem Arzt jedes Auftreten von unerwünschten Wirkungen genau schildern.

Verhalten bei Auftreten von Symptomen, Begleiterscheinungen oder Verletzungen

Sollten im Verlauf der klinischen Prüfung Symptome, Begleiterscheinungen oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese Ihrem Arzt umgehend mitteilen. Sollten Sie während der Dauer der Verlaufsbeobachtung bei anderen Ärzten Behandlungen im Zusammenhang mit dem Gelenkersatz in Anspruch genommen haben, informieren sie bitte Ihren Arzt darüber.

Vorzeitige Beendigung der Verlaufsbeobachtung

Sie können jeder Zeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme ablehnen oder widerrufen und aus der Verlaufsbeobachtung ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ihr Prüfarzt wird Sie über alle neuen Erkenntnisse, die in Bezug auf diese Verlaufsbeobachtung bekannt werden, und für Sie wichtig sein könnten, umgehend informieren.

Verwendung der gesammelten Daten

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur der Studienleiter, der Prüfarzt und dessen Mitarbeiter, Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos nicht namentlich darin genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Prüfung werden Sie nicht namentlich genannt.

Kosten

Für die Teilnahme an dieser Verlaufsbeobachtung wird keine finanzielle Vergütung gezahlt, da diese die Entscheidung über Ihre Teilnahme beeinflussen könnte.

Weitere Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Verlaufsbeobachtung stehen Ihr Prüfarzt und seine Mitarbeiter gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser klinischen Prüfung betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Kontaktperson: _____

Erreichbar unter: _____

Erreichbarkeit im Notfall: _____

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ROSTOCK



Orthopädische Klinik und Poliklinik

Doberaner Straße 142

18057 Rostock

Telefon: 0381-494 - 9301

Telefax: 0381-494 - 9303

Mail: orthopaedie@med.uni-rostock.de

Internet: www.ouk.med.uni-rostock.de

Patienteneinwilligungserklärung

KLINISCHE VERLAUFSBEOBACHTUNG ZWEIER MEDIKAMENTE (RIVAROXABAN UND CERTOPARIN-NATRIUM) ZUR PRÄVENTION EINER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE BEI PATIENTEN MIT HÜFT- ODER KNIEGELENKERSATZOPERATION

MIT DEM ZIEL EINER KOSTEN-NUTZEN-EVALUATION

Ich bestätige mein Einverständnis zur Teilnahme an dieser Verlaufsbeobachtung, wie sie mir von _____ erklärt wurde. Ich bestätige, dass ich Gelegenheit hatte, alle meine Fragen zur Teilnahme an der Verlaufsbeobachtungen zu stellen und dass alle Fragen zu meiner Zufriedenheit verständlich beantwortet wurden. Ich bestätige außerdem, dass ich die Gelegenheit hatte, die Patienteninformation mit Angehörigen und/oder Personen meines Vertrauens zu besprechen.

Ich weiß, dass die Teilnahme an der Verlaufsbeobachtung freiwillig ist und dass es sich nicht negativ auf die Qualität meiner zukünftigen Behandlung auswirkt, wenn ich eine Teilnahme an der Verlaufsbeobachtung ablehne.

Mir ist bekannt, dass ich die Verlaufsbeobachtung jederzeit abbrechen kann, sobald ich dies möchte, ohne dass meine Behandlung dadurch beeinträchtigt wird. Ebenso weiß ich, dass der Prüfarzt die Verlaufsbeobachtung beenden kann, ohne dass meine Weiterbehandlung beeinträchtigt wird.

Mir ist bekannt, dass ich während der Dauer der Verlaufsbeobachtung an keiner anderen Verlaufsbeobachtung teilnehmen kann und dass ich medizinische Behandlungen bei anderen Ärzten, insbesondere solche, die mit dem Gelenkersatz in Zusammenhang stehen, meinem Prüfarzt mitteile.

Ich erkläre mich bereit, mich zu den Nachuntersuchungen einzufinden.

Datenschutzrechtliche Erklärung

(§ 40 Abs.1, Satz 2 und Abs. 2, AMG)

- Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in anonymisierter Form gespeichert werden. Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden, d.h. meine personenbezogenen Daten vertraulich behandelt und nicht an andere als die nachfolgend genannten Personen und Stellen weitergegeben werden.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass ich mit der Weitergabe der im Rahmen dieser klinischen Verlaufsbeobachtung erfolgenden Aufzeichnung meiner Krankheitsdaten zur Überprüfung an die zuständigen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden bin.
- Ich gestatte hiermit, dass die zuständigen Aufsichtsbehörden unter Wahrung der ihnen auferlegten Schweigepflicht Einblick in meine personenbezogenen Krankenakten am Ort der klinischen Nachuntersuchung nehmen können. Dies geschieht, um zu gewährleisten, dass alle studienbezogenen Daten korrekt und vollständig erfasst worden sind.
- Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um
 - a) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden,
 - b) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.
- Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.
- Schließlich erkläre ich auch mein Einverständnis für die wissenschaftliche Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

 Name des Patienten

 Unterschrift des Patienten

 Datum der
Unterschrift*

 Name des behandelnden
Arztes

 Unterschrift des behandelnden Arztes

 Datum der
Unterschrift

 Name eines Zeugen (optional)

 Unterschrift des Zeugen (optional)

 Datum der
Unterschrift

*Das Datum muss vom Patienten eigenhändig ausgefüllt werden.

UNIVERSITÄTSKLINIKUM ROSTOCK



Orthopädische Klinik und Poliklinik

Doberaner Straße 142

18057 Rostock

Telefon: 0381-494 - 9301

Telefax: 0381-494 - 9303

Mail: orthopaedie@med.uni-rostock.de

Internet: www.ouk.med.uni-rostock.de

KLINISCHE VERLAUFSBEOBACHTUNG ZWEIER MEDIKAMENTE (RIVAROXABAN UND CERTOPRIN-NATRIUM) ZUR PRÄVENTION EINER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE BEI PATIENTEN MIT HÜFT- ODER KNIEGELENKERSATZOPERATION

MIT DEM ZIEL EINER KOSTEN-NUTZEN-EVALUATION

Dokumentationsbogen 1 - bei Aufnahme auszufüllen

Name	
Geburtstag	
Geschlecht	
Gewicht	
Größe	
BMI	
Gab es in der Vergangenheit ein Thromboseereignis	
Gibt es genetische Disposition für Thrombose	
antithrombotische Medikation	Welche Medikamente Dosierung der Medikamente Geplante Dauer der Einnahme

Datum der OP	
Art der OP	Knie <input type="checkbox"/> Hüfte <input type="checkbox"/>
Morisky Skala Patienten Compliance	<ul style="list-style-type: none"> a. Haben Sie jemals vergessen, Ihre Medikamente einzunehmen? b. Empfinden Sie die Einnahme Ihrer Medikamente als nicht so wichtig? c. Sobald es Ihnen besser geht, nehmen Sie dann ihre Medikamente nicht mehr ein? d. Sobald es Ihnen schlechter geht, nehmen Sie dann Ihre Medikamente nicht mehr ein?
Entlassung nach außerhalb einer medizinischen Einrichtung?	<p>Ja / nein</p> <p>Wenn ja: Selbstversorgung oder Fremdhilfe</p>
Schulung erfolgt immer durch Pflege- personal	<p>Erfolgt Schulung?</p> <p>Wenn ja: Spritze oder Tablette</p> <p>Zeit x Häufigkeit x Gehalt Pflege</p>

Dokumentationsbogen **2** – bei Entlassung auszufüllen

OP Dauer	
Blutkonserven	<p>Ja / nein</p> <p>Wenn ja: wie viele</p>
Labor Standard ist:	<p>1 d post OP</p> <p>6 d post OP</p> <p>10 d post OP</p>
Zusätzliche Laboruntersuchungen bei Abwei- chung vom Standard	<p>Ja / nein</p> <p>Wenn ja welche (Dedimetrie, Hb)</p>
Zusätzliche Untersuchungen	Doppler (bei Thrombose)

Dokumentationsbogen **3** – bei Telefonie mit Patient auszufüllen (30 d nach OP)

Morisky Skala	<p>e. Haben Sie jemals vergessen, Ihre Medikamente einzunehmen?</p> <p>f. Empfinden Sie die Einnahme Ihrer Medikamente als nicht so wichtig?</p> <p>g. Sobald es Ihnen besser geht, nehmen Sie dann ihre Medikamente nicht mehr ein?</p> <p>h. Sobald es Ihnen schlechter geht, nehmen Sie dann Ihre Medikamente nicht mehr ein?</p> <p>i. Haben Sie Ihr Medikament einmal nicht genommen wegen</p> <p><input type="checkbox"/> Schmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Angst</p> <p><input type="checkbox"/> Aus anderem Grund;</p> <p>wenn ja: welchem</p>
<p>PACT-Q perception of anticoagulant treatment questionnaire</p> <p>POR patient reported outcome questionnaire</p> <p>Patientenzufriedenheit</p>	<p>On hold</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Behandlungserwartung 2. Komfort 3. Belastung der Behandlung 4. Behandlungszufriedenheit (Hämatome am Bauch)
Willingness-To-Pay	<p>Wie viel wären Sie bereit zu zahlen, wenn Sie anstelle einer Spritze, eine Tablette einnehmen dürften:</p> <p><input type="checkbox"/> 10€</p> <p><input type="checkbox"/> 30€</p> <p><input type="checkbox"/> 50€</p>
<p>Mußten Sie seit der letzten OP notfallmäßig ins Krankenhaus?</p> <p>Wenn ja, aus welchem Grund</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Thrombose 2. Blutung 3. Infektion an Einstichstelle 4. anderer Grund
<p>Entlassung nach außerhalb einer medizinischen Einrichtung?</p>	<p>Ja / nein</p> <p>Wenn ja: Selbstversorgung oder Fremdhilfe</p>

PACT-Q1

(Fragebogen zur Einschätzung der Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament)

(German version of the PACT-Q1)

- Mit diesem Fragebogen möchten wir in Erfahrung bringen, was Sie von der Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament (Medikament, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindert) erwarten und wie zufrieden Sie damit sind.
- Der Begriff “verabreichen” bezieht sich in dem gesamten Fragebogen darauf, wie Sie Ihr gerinnungshemmendes Medikament nehmen (Tablette).
- Lesen Sie bitte jede Frage sorgfältig durch, beantworten Sie sie so offen wie möglich und ohne fremde Hilfe. Es gibt keine falschen Antworten.
- Alle Angaben, die Sie machen, werden vertraulich behandelt.
- Das Ausfüllen des Fragebogens dauert ungefähr **10 Minuten**.

Erwartungen an das Medikament

Im folgenden Abschnitt möchten wir gerne erfahren, was Sie von Ihrem Medikament erwarten. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

Kreuzen Sie bitte ein Kästchen in jeder Zeile an.

- A1 - Wie zuversichtlich sind Sie, dass die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament Blutgerinnsel verhindert?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Einigermaßen	Ziemlich	Sehr

- A2 - Erwarten Sie, dass die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament einige der Beschwerden, die Sie haben, lindert (z.B. Schmerzen oder Schwellungen in den Beinen, Herzklopfen, Kurzatmigkeit oder Schmerzen in der Brust ...)?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Nein, überhaupt nicht	Ja, ein wenig	Ja, einigermaßen	Ja, sehr	Ja, vollkommen
-----------------------	---------------	------------------	----------	----------------

- A3 - Erwarten Sie, dass Ihr gerinnungshemmendes Medikament Nebenwirkungen hat, wie kleinere Blutergüsse oder Blutungen (z.B. beim Rasieren, Kochen, nach kleinen Schnittverletzungen ...)?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Nein, überhaupt keine	Ja, ein paar	Ja, einige	Ja, ziemlich viele	Ja, sehr viele

- A4 - Ist es wichtig für Sie, ein gerinnungshemmendes Medikament zu haben, das leicht zu verabreichen ist?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- A5 - Machen Sie sich Sorgen darüber, dass Sie bei der Verabreichung des gerinnungshemmenden Medikaments Fehler machen könnten (z.B. wie Sie es sich verabreichen, wann Sie es sich verabreichen oder bei der Dosierung, in der Sie es sich verabreichen)?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- A6 - Ist es wichtig für Sie, dass Sie sich Ihr gerinnungshemmendes Medikament selbst verabreichen können?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- A7 - Machen Sie sich Sorgen darüber, wie viel Sie für die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament möglicherweise zahlen müssen?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

PACT-Q2

(Fragebogen zur Einschätzung der Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament)

(German version of the PACT-Q2)

- Mit diesem Fragebogen möchten wir in Erfahrung bringen, was Sie von der Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament (Medikament, das die Bildung von Blutgerinnseln verhindert) erwarten und wie zufrieden Sie damit sind.
- Der Begriff „verabreichen“ bezieht sich in dem gesamten Fragebogen darauf, wie Sie Ihr gerinnungshemmendes Medikament nehmen (entweder als Tablette oder als Spritze).
- Lesen Sie bitte jede Frage sorgfältig durch, beantworten Sie sie so offen wie möglich und ohne fremde Hilfe. Es gibt keine falschen Antworten.
- Alle Angaben, die Sie machen, werden vertraulich behandelt.
- Das Ausfüllen des Fragebogens dauert ungefähr **10 Minuten**.

Handhabung

Im folgenden Abschnitt möchten wir gerne erfahren, wie einfach oder bequem die Verabreichung Ihres Medikaments ist. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

- B1 - Ist es schwierig, sich Ihr gerinnungshemmendes Medikament zu verabreichen (z.B. Tabletten oder Injektionen, die Anzahl der Tabletten oder Injektionen, wie oft es verabreicht wird...)?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B2 - Empfinden Sie es als Last, sich Ihr gerinnungshemmendes Medikament zu verabreichen?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B3 - Manche gerinnungshemmenden Medikamente müssen möglicherweise in Ihrer Dosierung angepasst werden; wie schwierig ist das für Sie?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B4 - Bestimmte Medikamente KÖNNEN NICHT zusammen mit gerinnungshemmenden Medikamenten verabreicht werden; wie schwierig ist das für Sie?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B5 - Es wird empfohlen, während der Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten auf bestimmte Lebensmittel zu verzichten; wie schwierig ist das für Sie?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B6 - Ist es schwierig für Sie, sich Ihr gerinnungshemmendes Medikament zu verabreichen, wenn Sie nicht zu Hause sind?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B7 - Ist es schwierig für Sie, Ihren Tagesablauf an die Termine der Behandlung mit dem gerinnungshemmendes Medikament (z.B. Termine mit Pflegedienst, Ärzten, usw.) anzupassen?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B8 - Wie lästig ist es Ihnen, dass Sie wegen der Behandlung mit einem gerinnungshemmenden Medikament regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen gehen müssen?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B9 - Ist es schwierig für Sie, sich Ihr gerinnungshemmendes Medikament regelmäßig wie verordnet zu verabreichen?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B10 - Fühlen Sie sich wegen der Behandlung mit einem gerinnungshemmenden Medikament mehr von anderen abhängig (z.B. Partner/in, Familie, Pflegedienst)?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- B11 - Machen Sie sich Sorgen darüber, dass Sie die Behandlung mit Ihrem gerinnungshemmenden Medikament unterbrechen oder abbrechen müssen?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

Belastung durch Krankheit und Behandlung

Im folgenden Abschnitt möchten wir gerne erfahren, wie Ihre Krankheit und deren Behandlung Sie beeinträchtigen. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

- C1 - Schränken Sie wegen möglicher Nebenwirkungen (z.B. kleinere Blutergüsse, Blutungen...) Ihre üblichen Tätigkeiten ein (z.B. Arbeit, Freizeit, Kontakte und Unternehmungen mit anderen Menschen oder körperliche Betätigung...)?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

- C2 - Haben Sie körperliche Beschwerden aufgrund von Blutergüssen oder Schmerzen?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Keine	Ein wenig	Mäßig	Ziemlich	Sehr

Zufriedenheit mit dem gerinnungshemmenden Medikament

Im folgenden Abschnitt möchten wir gerne erfahren, wie zufrieden Sie mit Ihrem Medikament sind. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

- D1 - Gibt Ihnen die Behandlung mit Ihrem gerinnungshemmenden Medikament ein Gefühl von Sicherheit?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Überhaupt nicht	Ein wenig	Einigermaßen	Sehr	Vollkommen

- D2 - Haben Sie das Gefühl, dass Sie durch die Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament weniger Beschwerden haben (z.B. Schmerzen oder Schwellungen in den Beinen, Herzklopfen, Kurzatmigkeit oder Schmerzen in der Brust)?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

Überhaupt nicht	Ein wenig	Einigermaßen	Sehr	Vollkommen
-----------------	-----------	--------------	------	------------

- D3 - Wie sind die Nebenwirkungen, z.B. kleinere Blutergüsse oder Blutungen (z.B. beim Rasieren, Kochen, nach kleineren Schnittverletzungen...) verglichen mit dem, was Sie erwartet haben?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Es ist viel schlimmer als ich erwartet habe	Es ist schlimmer als ich erwartet habe	Es ist genau wie ich erwartet habe	Es ist besser als ich erwartet habe	Es ist viel besser als ich erwartet habe

- D4 - Wie zufrieden sind Sie mit dem Maß an Unabhängigkeit, das Sie trotz der Kontrolluntersuchungen haben?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden

- D5 - Wie zufrieden sind Sie damit, auf welche Weise (z.B. Termine mit Pflegedienst, Ärzten, usw...) die Nachuntersuchung Ihrer Krankheit und der Behandlung mit dem gerinnungshemmenden Medikament sichergestellt wird?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden

- D6 - Wie zufrieden sind Sie mit der Form, in dem Ihr gerinnungshemmendes Medikament verabreicht wird (Tablette / Injektion)?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden

- D7 - Wie zufrieden sind Sie **insgesamt** mit dem gerinnungshemmenden Medikament?

<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅
Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden

Danke, dass Sie sich die Zeit genommen haben!

Stellen Sie sich vor, Sie leiden unter einer schmerzhaften Hüft- oder Kniegelenkarthrose...

Im Folgenden sollen Sie sich so gut wie möglich in einen Patienten mit folgendem Krankheitsbild hineinversetzen:

- Sie leiden zunächst unter Anlaufschmerzen, später dann unter Belastungs- bis hin zu Ruheschmerzen.
- Dies schränkt Sie stark in Ihrer persönlichen Freiheit und Ihrem Tagesrhythmus ein:
- Sie können einfache, alltägliche Handlungen nur noch mühsam oder gar nicht mehr selbst-ständig ausführen (Körperpflege, Schuhe anziehen, Einkaufen, Treppen steigen etc.).
- Sie benötigen höchstwahrscheinlich eine Gehhilfe bzw. Rollator, sowie spezielle Schuhe oder Einlegesohlen.
- Der Ruheschmerz wird zunehmend stärker, auch in der Nacht, so dass Sie unter Schlafstörungen leiden. Sie bekommen starke Schmerzmittel verordnet, die wiederum noch weitere Belastungen nach sich ziehen (Magen- und Verdauungsstörungen).
- Die Schlafstörungen, Schmerzen, Einschränkungen in Ihren Bewegungen lassen Sie zunehmend unzufrieden, erschöpft und unmotiviert werden, so dass auch Ihre sozialen Kontakte und die Teilnahme am gesellschaftlichen Leben stark gemindert werden.
- Sie entschließen sich auf Grund dessen zu einer Operation, bei der Ihnen ein neues Hüft- bzw. Kniegelenk eingesetzt wird.
- Sie befinden sich nun im Krankenhaus einen Tag vor ihrer OP.
- Während Ihres 10-12 tägigen Krankenhausaufenthaltes bekommen Sie eine Thromboprophylaxe zur Vermeidung von Thrombosen bzw. Embolien einmal täglich in Form einer Tablette/Spritze verabreicht.
- Für die Beantwortung der folgenden Fragebögen bleiben Sie gedanklich der beschriebene Patient.

Stellen Sie sich vor, die OP ist erfolgreich verlaufen und Sie haben ein neues Hüft- bzw. Kniegelenk

- Sie fühlen sich noch schwach und kraftlos von der Vollnarkose, können nicht aufstehen und sind vollständig auf die Hilfe der Pfleger, Schwestern, Ärzte und Angehörigen angewiesen.
- Das Gehen müssen Sie mühsam wieder erlernen mit Hilfe eines Physiotherapeuten.

- Während Ihres 10-12 tägigen Krankenhausaufenthaltes bekommen Sie eine Thromboprophylaxe zur Vermeidung von Thrombosen bzw. Embolien einmal täglich in Form einer Tablette/Spritze verabreicht.
- Diese Thromboprophylaxe erhalten Sie auch während Ihres 3-wöchigen Rehaklinik-Aufenthaltes einmal täglich, zusätzlich zu den Belastungen Ihrer Krankheit.
- Für die Beantwortung der folgenden Fragebögen bleiben Sie gedanklich der beschriebene Patient.

A1 – A3 Erwartungen an Wirkung/Nebenwirkungen des Antikoagulans

$$Score_{A1-A3} = \frac{(A1 + A2 + (6 - A3) - 3)}{15 - 3} \times 100\%$$

A4 – A6 Erwartungen bezüglich der Handhabung des Antikoagulans

$$Score_{A4-A6} = \frac{((A4 + (6 - A5) + A6) - 3)}{15 - 3} \times 100\%$$

A7 Erwartungen an die Kosten für das Antikoagulans

$$Score_{A7} = \frac{((6 - A7) - 1)}{5 - 1} \times 100\%$$

B1 – B11 Handhabung des gerinnungshemmenden Medikamentes

$$Score_{B1-B11} = \frac{((\sum_{i=1}^{11} (6 - Bi) - 11))}{55 - 11} \times 100\%$$

C1 – C2 Belastung durch Krankheit und Behandlung

$$Score_{C1-C2} = \frac{((6 - C1) + (6 - C2) - 2)}{10 - 2} \times 100\%$$

D1 – D7 Zufriedenheit mit dem gerinnungshemmenden Medikament

$$Score_{D1-D7} = \frac{((D1 + D2 + D3 + D4 + D5 + D6 + D7) - 7)}{35 - 7} \times 100\%$$

Fragebogen: Umfrage für die Orthopäden in Deutschland

1. Wie viel Zeit liegt zwischen dem Entlassungsdatum und dem Antritt des Reha-Aufenthaltes?

- 1 Wochenende
- 1 Arbeitstag
- mehr Arbeitstage

2. Werden angeordnete Thromboseprophylaktika immer von Fach-/ Pflegepersonal verabreicht?

- Ja
- Nein

3. Verordnen Sie orale Thromboseprophylaktika nach einer Knie- bzw. Hüft-OP?

- Ja
- Nein

Wenn ja:

In welchem Verhältnis zu NM-Heparinen werden orale Thromboseprophylaktika von Ihnen verschrieben?

NM-Heparine: _____ % orale Thromboseprophylaktika: _____ %

Aus welchem Grund verordnen Sie orale Thromboseprophylaktika?

- Es ist angenehm für den Patienten
- Patient fragt nach oralen Thromboprophylaktika
- Es ist Ihre ärztliche Entscheidung

Anhang Ablaufplan

Ablaufplan für Gabe von Mono-Embolex aus DF

Uhrzeit: _____

Datum: _____

Station: _____

	Zeit
Vorbereitung	
Nachbereitung	

Patient	Zeit
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

Patient	Zeit
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

Anmerkungen:

Patient	Operation Diagnose	Diagnose o. Symptome der unerwünschten Ereignisse	Schweregrad	Arzneimittel- gruppe	Ausgang der Ereignisse	Zusammen- hang mit der Operation
1	Knie-TEP links Gonarthrose links	Anstieg Transaminasen und Gamma GT	nicht schwerwiegend	Certoparin- Natrium	wiederhergestellt	nein
2	Hybrid-Hüft- TEP links Coxarthrose links	Akutes Koronar- Syndrom	nicht schwerwiegend	Rivaroxaban	wiederhergestellt	nein
3	Knie-TEP- Wechsel links Aseptische Knie-TEP- Lockerung rechts	Blutige Wundsekretion und Schwindel	nicht schwerwiegend	Certoparin- Natrium	wiederhergestellt	ja
4	Hybrid-Hüft- TEP rechts Protrusions- coxarthrose	Anstieg Retentionsparameter bei chronischer Niereninsuffizienz	nicht schwerwiegend	Rivaroxaban	wiederhergestellt	nein