

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. U. Hadding)

Ökonomische Evaluation des hämatopoetischen Wachstumsfaktors G-CSF in Prophylaxe und Therapie zytostatikainduzierter Infektionen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dipl.-Kaufm. Marc Esser

2001

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Häussinger

Dekan

Referent: Prof. Dr. Brunner

Korreferent: PD Dr. Groß-Weege

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Der hämatopoetische Wachstumsfaktor G-CSF	4
2.1 Pharmakologie	4
2.2 Therapeutischer Einsatz	7
3. Pharmakoökonomische Evaluationen	13
3.1 Prinzipien und Verfahren	13
3.2 Studiendesigns und Qualitätsmerkmale	19
3.3 Grenzen der Evaluation und ethische Aspekte	24
4. Methodik	27
4.1 Hintergründe	27
4.2 Planung und Durchführung	29
4.3 Problemformulierung und Datensammlung	31
4.4 Analyse und Interpretation der Ergebnisse	33
5. Ergebnisse	38
5.1 Prophylaxe nach konventioneller Chemotherapie	38
5.1.1 Studien	38
5.1.2 Effektivität	44
5.1.3 Kosten	47
5.2 Posttransplantative Prophylaxe nach Hochdosischemotherapie	55
5.2.1 Studien	55
5.2.2 Effektivität	60
5.2.3 Kosten	64

INHALTSVERZEICHNIS

5.3 Therapie etablierter zytostatikainduzierter Infektionen	71
5.3.1 Studien	71
5.3.2 Effektivität	73
5.3.3 Kosten	75
6. Diskussion	77
6.1 Validität der Ergebnisse und Studienqualität	77
6.1.1 Studiendesign	77
6.1.2 Erfassung des Therapieerfolges	80
6.1.3 Erfassung der Therapiekosten	81
6.1.4 Datenanalyse und Ergebnisinterpretation	83
6.2 Pharmakoökonomische Positionierung von G-CSF	85
7. Zusammenfassung	89
Literaturverzeichnis	92
Anhang	111

Abbildungsverzeichnis

Abb. 3.1	Ökonomisches Prinzip	14
Abb. 3.2	Verfahren der Wirtschaftlichkeitsanalyse in der Pharmakoökonomie	15
Abb. 4.1	Flussdiagramm zur Planung und Durchführung einer systematischen Übersichtsarbeit	30
Abb. 5.1	Kostendifferenzen im primärprophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie	50
Abb. 5.2	Hospitalisierungszeitdifferenzen im posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie	63
Abb. 5.3	Kostendifferenzen im posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie	66
Abb. 5.4	Korrelationsdiagramm (Punktwolke) für Hospitalisierungszeit und Kosten	68
Abb. 5.5	Kostendifferenzen bei therapeutischer Anwendung	75
Abb. 6.1	Studiendesigns	78

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1	Biochemische Merkmale von Filgrastim und Lenograstim	5
Tab. 2.2	Indikationen für die Anwendung von G-CSF	12
Tab. 5.1	Pharmakoökonomische Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie	39
Tab. 5.2	Effektivitätsparameter randomisierter Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie	46
Tab. 5.3	Kostenfaktoren bei prophylaktischem Einsatz nach konventioneller Chemotherapie	48
Tab. 5.4	Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen	51
Tab. 5.5	Pharmakoökonomische Studien über den posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie	55
Tab. 5.6	Effektivitätsparameter randomisierter Studien über den posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie	62

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 5.7	Pharmakoökonomische Studien über die therapeutische Anwendung bei etablierten zytostatikainduzierten Infektionen	71
Tab. 5.8	Effektivitätsparameter randomisierter Studien bei therapeutischer Anwendung	74

Abkürzungsverzeichnis

ANC	Absolute Neutrophile Count
ASCO	American Society of Clinical Oncology
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DRGs	Diagnosis Related Groups
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HDCT	Hochdosischemotherapie
KCT	Konventionelle Chemotherapie
KEQ	Kosten-Effektivitäts-Quotient
KMT	Knochenmarkstransplantation
MA	Mittlere Absolute Medianabweichung
MAD	Mediane Absolute Deviation
MeSH	Medical Subject Headings
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
RCT	Randomized Controlled Trial

1. Einleitung

Onkologische Patienten sind durch Infektionen besonders gefährdet. Neben dem immunsupprimierenden Einfluss der Grunderkrankung liegt dies vor allem an den verwendeten Zytostatika, die durch ihre knochenmarkstoxischen Wirkungen zu Neutropenien und konsekutiven Verminderungen der Resistenz führen.

Durch die Entwicklung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren stehen seit einigen Jahren potente Medikamente zur Verfügung, um die infektionsassoziierte Morbidität und Mortalität onkologischer Patienten zu reduzieren. Ein Zytokin steht dabei im Vordergrund: Granulocyten–Kolonien stimulierender Faktor (G–CSF) beschleunigt spezifisch die Proliferation und Differenzierung der neutrophilen Stammzellen zu neutrophilen Granulocyten, wodurch dem Auftreten von Neutropenien entgegengewirkt wird.

Dieser interessanten therapeutischen Option steht entgegen, dass die Anwendung von G–CSF ausgesprochen teuer ist. So kostet die einwöchige Behandlung einer 70 kg schweren Person bei einfacher Dosierung – legt man die gegenwärtigen Einzelabgabepreise zu Grunde – je nach Präparat zwischen ca. DM 2400 und DM 3900. Für Ärzte, Krankenkassen, politische Entscheidungsträger und nicht zuletzt auch Patienten sind Wirtschaftlichkeitsaspekte derartig kostenintensiver Therapiekonzepte angesichts beschränkter Ressourcen im Gesundheitswesen von zunehmender Bedeutung.

Überdies wird G–CSF im Hinblick auf die Indikationsstellung und die Kosteneffektivität kontrovers beurteilt. Obwohl in klinischen Studien fast regelmäßig eine Verkürzung neutropenischer Episoden durch die Verwendung

von G-CSF berichtet wird, unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich verschiedener Outcomevariablen wie Infektionsinzidenz, Hospitalisierungszeiten und Antibiotikaverbrauch. Dies hat dazu geführt, dass in den letzten Jahren zahlreiche Studien (pharmakoökonomische Evaluationen) publiziert wurden, welche die ökonomischen Konsequenzen der Verwendung dieses Medikamentes untersucht haben. In diesen Studien wurden z.T. sehr unterschiedliche Ansätze verfolgt. Bezüglich der Resultate sind sie ebenfalls uneinheitlich.

Vor diesem Hintergrund will die vorliegende Untersuchung alle bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt durchgeführten pharmakoökonomischen Analysen über G-CSF auswerten, in denen die Prophylaxe und Therapie zytostatika-induzierter Infektionen bei onkologischen Patienten untersucht wurde. Hierdurch soll ein Beitrag zu einer klareren Positionierung dieses Medikamentes aus pharmakoökonomischer Perspektive geleistet werden. Ferner soll die Qualität pharmakoökonomischer Studien, für die es im Gegensatz zu klinischen Studien noch keinen allgemein akzeptierten Goldstandard gibt, kritisch analysiert werden.

Für diese Untersuchung wird das vergleichsweise neue Konzept einer systematischen Übersichtsarbeit (Systematic Review) verwendet. Entscheidungsträger im Gesundheitswesen sind angesichts der Vielzahl von Publikationen heute mit einer schwer zu bewältigenden Menge von Informationen konfrontiert. In diesem Zusammenhang ist es die Aufgabe systematischer Übersichtsarbeiten, die vorhandenen Informationen zu integrieren. Im Gegensatz zum traditionellen Review, der zunehmend als subjektiv und wenig aussagekräftig betrachtet wird, verwenden systematische Übersichtsarbeiten strukturiertere Methoden hinsichtlich der Sammlung und Auswertung verfügbarer Informationen. Die Zielsetzung einer systematischen Übersichtsarbeit be-

steht dabei in der Auswertung **aller** verfügbaren Informationen. Im Sinne einer evidenzbasierten Medizin können systematische Übersichtsarbeiten zu einer klareren Sicht der Problematik beitragen und schaffen somit eine verbesserte Evidenz und Entscheidungsgrundlage, insbesondere bei uneinheitlichen Resultaten einzelner Studien.

2. Der hämatopoetische Wachstumsfaktor G-CSF

2.1 Pharmakologie

Seit mehr als drei Jahrzehnten ist die Existenz von Substanzen (Zytokine) bekannt, die eine spezifische stimulierende Wirkung auf die hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks haben. Zytokine sind in der Regel Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von 10-30 kD. Sie werden von spezifischen Rezeptoren an der Oberfläche ihrer Zielzellen gebunden. Durch Isolierung, Klonierung und gentechnische Produktion dieser Zytokine entstand eine neue Klasse von potenten Medikamenten. Von den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, die bisher hergestellt wurden, sind momentan drei für die klinische Anwendung zugelassen:

- Granulocyten-Kolonien stimulierender Faktor (G-CSF).
- Granulocyten-Makrophagen Kolonien stimulierender Faktor (GM-CSF)
- Erythropoetin (EPO)

Weitere Wachstumsfaktoren wie Stem Cell Factor (SCF), Megakaryocyten Wachstums- und Entwicklungsfaktor (MGDF) bzw. Thrombopoetin und verschiedene Interleukine sind noch in der klinischen Entwicklung. Für die nahe Zukunft ist mit der Entdeckung von weiteren Wirkstoffen zu rechnen (CRAWFORD ET AL 1999).

G-CSF war der erste Wachstumsfaktor, der therapeutisch verwendet wurde (Zulassung in den USA 1991). Er wird durch rekombinante DNA-Technik von *Escherichia coli* oder eukaryontischen Ovarialzellen produziert (genaue Bezeichnung: rekombinanter humaner (rh) G-CSF). Es werden zwei Formen unterschieden (siehe Tabelle 2.1). In vitro konnte gezeigt werden, dass die

glykolysierte Form (Lenograstim) chemisch stabiler ist. Qualitative Unterschiede zwischen den beiden Substanzen wurden jedoch nicht gefunden (DE ARRIBA ET AL 1997).

Biochemische Merkmale	Filgrastim (Neupogen®)	Lenograstim (Granocyte®)
Aminosäuren	175	174
N-terminale Aminosäure	Methionin	Threonin
glykolysiert	nein	ja
Molekulargewicht (kD)	18,7	21,6
gentechnisch produziert in	<i>Escherichia coli</i>	Ovarialzellen (Goldhamster)

Tab. 2.1 Biochemische Merkmale von Filgrastim und Lenograstim

G-CSF wirkt spezifisch sowohl auf die Progenitorzellen der neutrophilen Granulocyten als auch auf die reifen Zellen. Nach subcutaner Injektion von 10 µg/kg Filgrastim (die empfohlene Dosierung beträgt indikationsabhängig 5-10 µg/kg) in gesunde Probanden kommt es zu einem zweigipfeligen Neutrophilenanstieg mit einem ersten Gipfel 2-4h nach Injektion und einem zweiten Gipfel 24-48h später. Die Anzahl der Neutrophilen wird dabei verfünffacht. In sehr geringem Ausmaß wird auch eine Steigerung der Lymphocytogenese und Monocytogenese beobachtet. Übliche Darreichungsformen für G-CSF sind Fertigspritzen und Injektionsflaschen mit 300 µg bzw. 480 µg Substanzinhalt (WELTE ET AL 1996).

Die wichtigsten Effekte nach Applikation sind zusammenfassend:

- Bildung granulocytärer Progenitorzellen
- Verkürzung der Differenzierungszeit neutrophiler Granulocyten
- Ausschwemmung granulocytärer Progenitorzellen und reifer neutrophiler Granulocyten in das periphere Blut
- Verbesserung der immunologischen Eigenschaften der neutrophilen Granulocyten durch gesteigerte Superoxidproduktion, schnellere Chemotaxis und effektivere Phagocytose.

Die einzige klinisch relevante und relativ häufige Nebenwirkung (10-20%) unter der Therapie mit G-CSF besteht im Auftreten von Knochen- und Muskelschmerzen, die sich durch Zweiteilung der Tagesdosis oder Gabe von Analgetika beherrschen lassen. Manchmal werden lokale Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet. Laborchemisch kommt es vorübergehend zu einem Anstieg der Lebertransaminasen. Als sehr seltene Komplikation wurde eine Leukenzephalopathie, die mit fokal epileptischen Status einhergeht, beschrieben (VIAL und DESCOTES 1995, KASTRUP und DIENER 1997).

Bei malignen Erkrankungen myeloischen Ursprungs sollte G-CSF nicht eingesetzt werden, da die Stimulation maligner Blasten befürchtet wird, wenngleich es hierfür keine überzeugenden Nachweise gibt. Mit einer Dosissteigerung über die empfohlene Dosierung hinaus wird keine weitere Steigerung der Granulocytopoese bewirkt. Vielmehr gibt es Hinweise, dass sich hohe Dosierungen von G-CSF ungünstig auf die Trombocytogenese auswirken können (GELLER 1996, BOLWELL ET AL 1997).

2.2. Therapeutischer Einsatz

Aufgrund seiner oben skizzierten Effekte verspricht der Einsatz von G-CSF überall dort therapeutischen Nutzen, wo mit dem Auftreten von Neutropenien und konsekutiven Infektionen zu rechnen ist. Üblicherweise wird eine absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophile Count: ANC) von über $0,5 \times 10^9/l$ für tolerabel gehalten (Referenzwert $2,5 \times 10^9/l$), wobei allerdings schon bei einem ANC von unter $1,0 \times 10^9/l$ mit vermehrt auftretenden bakteriellen Infektionen sowie Mykosen gerechnet werden muss. Dabei ist Fieber bei neutropenischen Patienten oft das einzige Zeichen einer Infektion. In ca. 50% der Fälle gelingt der mikrobielle Erregernachweis nicht. Hier spricht man dann von Fieber unklarer Genese (Fever of Unknown Origin: FUO). Die vermutete Infektion sollte sofort behandelt werden, da sich aufgrund der Immunsuppression der Patienten eine schnelle Ausbreitung der Infektion bis hin zur Sepsis entwickeln kann (LINK 1999).

Außerhalb der Onkologie wird G-CSF mit großem therapeutischen Nutzen in der heterogenen Gruppe der chronischen Neutropenien eingesetzt. Am besten dokumentiert ist der Anwendungserfolg bei der seltenen kongenitalen Neutropenie (Kostmann-Syndrom). Diese Patienten erkrankten bisher an schweren rezidivierenden Infektionen und starben, da keine adäquate Therapie existierte, bereits im frühen Kindesalter. Unter Gabe von G-CSF können diese Patienten inzwischen ein weitgehend normales Leben führen (WELTE und DALE 1996).

Auch in der Therapie des Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS) wurde G-CSF zur Behandlung medikamenteninduzierter Neutropenien und opportunistischer Infektionen erfolgreich eingesetzt. Mögliche weitere, bisher experimentelle Indikationen sind die Prophylaxe und Therapie von In-

fektionen bei chirurgischen Patienten und die Behandlung der neonatalen Sepsis (BARAK ET AL 1997, GROSS-WEEGE ET AL 1997, KURITZKES ET AL 1998, WIJK ET AL 1999).

Für die Behandlung onkologischer Patienten nennt die ROTE LISTE drei Indikationen für den Einsatz von G-CSF.

Indikation (1) Verkürzung der Häufigkeit und Dauer von febrilen und afebrilen Neutropenien bei Patienten mit nichtmyeloischen Erkrankungen, die sich einer konventionellen myelosuppressiven Chemotherapie unterziehen.

Bei dieser Indikation ist zum einen zwischen einer prophylaktischen und einer therapeutischen Anwendung zu unterscheiden. Im Rahmen der Prophylaxe erfolgt der Einsatz mit der Zielsetzung, Therapieprotokolle konsequenter bezüglich zeitlicher Abfolge und Einhaltung der festgelegten Dosierung durchzuführen, weil infektiöse Komplikationen seltener auftreten. Während bei primärprophylaktischer Anwendung (preemptive use) die Anwendung nach dem ersten Zyklus Chemotherapie erfolgt, wird bei sekundär-prophylaktischer Anwendung (reactive use) G-CSF in konsekutiven Zyklen eingesetzt, falls im vorangegangenen Zyklus eine febrile Neutropenie auftrat. Mit therapeutischer Zielsetzung wird G-CSF zur Behandlung bereits etablierter febriler Neutropenien verwendet (PETTENGELL ET AL 1992, OTTMANN ET AL 1997).

Indikation (2) Verkürzung der Häufigkeit und Dauer von febrilen und afebrilen Neutropenien bei Patienten mit nichtmyeloischen Erkrankungen, die eine myeloablative Therapie mit Knochenmarkstransplantation erhalten.

Für zahlreiche Tumoren konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Dosisintensität der Zytostatika und Ansprechrate des Tumors nachgewiesen werden. Im Unterschied zur konventionellen Chemotherapie (KCT) ist eine Hochdosischemotherapie (HDCT) jedoch so myelotoxisch, dass es zur Destruktion des Knochenmarks kommt (Myeloablation) und eine baldige Regeneration der Hämatopoese unwahrscheinlich ist. Eine HDCT kann deshalb nur realisiert werden, wenn dem Patienten Knochenmark bzw. hämatopoetische Stammzellen transplantiert werden, wobei verschiedene randomisierte Studien gezeigt haben, dass durch die posttransplantative Gabe von G-CSF eine schnellere Erholung der Hämatopoese und eine kürzere Neutropeniedauer (Engraftment) erreicht werden (SHERIDAN ET AL 1994, KLUMPP ET AL 1995, LINK 1999, PFREUNDSCHUH 1999).

Indikation (3) Zur Mobilisation hämatopoetischer Stammzellen in das periphere Blut.

Wurden hämatopoetische Stammzellen früher aufwendig mit einer Operation aus dem Beckenkamm entnommen, ermöglicht die Gabe von G-CSF die Mobilisierung von Stammzellen in das periphere Blut. Diese können durch Blutzellseparation (Leukapherese) gewonnen und bis zu ihrer späteren Transplantation kryokonserviert werden. Dabei kann die durch G-CSF unterstützte Gewinnung von Stammzellen beim behandelten Patienten selbst (autolog), aber auch bei einem Fremdspender (allogen) erfolgen. Die Notwendigkeit eines operativen Eingriffes in Allgemeinnarkose entfällt. Die Mobilisierung von Stammzellen kann prinzipiell sowohl mit G-CSF oder Chemotherapie allein erfolgen, am effektivsten scheint jedoch die Kombination aus Chemotherapie mit konsekutiver Gabe von G-CSF zu sein (KANZ 1997, TRÜMPER 2000).

Trotz des therapeutischen Potentials hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wird die Anwendung dieser Medikamente kritisch beurteilt. Es wurden Zweifel geäußert, ob die hohen Kosten dieser Medikamente durch den klinischen Nutzen gerechtfertigt sind. Zu dieser kritischen Einschätzung trug sicher auch eine zu großzügige Indikationsstellung bei. So machten die Ausgaben für G-CSF bis zu 10% des Budgets mancher Krankenhausapotheken in den USA aus und waren damit der größte Einzelposten (BENNETT ET AL 1995, BENNETT ET AL 1996).

Studien über die sogenannte Drug Utilization zeigen, dass gerade an Universitätskliniken für Zytokine und andere innovative Pharmaka erhebliche Kosten entstehen. Laut THEISON ET AL 1998 wurden an der Universitätsklinik Köln für Zytokine 1996 ca. 1,9 Mio. DM ausgegeben. Die Kosten für G-CSF an der Universitätsklinik Düsseldorf betragen anhand der Berechnung auf Basis der durch die Zentralapotheke mitgeteilten Verbrauchsmengen für 1999 ca. 2 Mio. DM. Der Arzneiverordnungsreport 2000 (SCHWABE und PAFFRATH 2001) gibt für das Jahr 1999 einen Umsatz von 110,1 Mio. DM für G-CSF an, entsprechend einer Steigerung von 1,4% gegenüber dem Vorjahr. Diese Zahlen belegen die gesundheitsökonomische Relevanz von G-CSF. Bei den hier genannten Kalkulationen wurden die offiziellen Einzelabgabepreise zugrunde gelegt. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Pharmahersteller ihre Medikamente an Krankenhäuser z.T. mit erheblichen Preisnachlässen abgeben, um auf diese Weise eine schnelle Marktdurchdringung zu erreichen.

Als Reaktion auf die unkritische Anwendung von G-CSF in der onkologischen Infektiologie wurden von Fachgremien und Konsensuskonferenzen Leitlinien für den rationalen Einsatz erarbeitet. MASCHMEYER ET AL (1999), für die Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie

der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), empfehlen den Einsatz von G-CSF zur Infektionsprophylaxe nur bedingt und verweisen auf die differenzierten Empfehlungen der American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Dort wird der Einsatz von G-CSF im Rahmen der KCT (Indikation 1) zur Prophylaxe febriler Neutropenien empfohlen, wenn die erwartete Inzidenz über 40% liegt (Primärprophylaxe) oder in früheren Zyklen infektiöse Komplikationen aufgetreten sind (Sekundärprophylaxe). Ferner wird von der ASCO der Einsatz von G-CSF nach HDCT mit Stammzelltransplantation zur Verkürzung der Neutropeniedauer (Indikation 2) sowie zur Mobilisierung von Stammzellen in das periphere Blut (Indikation 3) empfohlen. Der Einsatz von G-CSF zur Therapie bereits etablierter febriler Neutropenien und Infektionen wird bisher hingegen nicht befürwortet, wenn nicht besondere Risikofaktoren, z.B. eine Sepsis, vorliegen. G-CSF soll laut diesen Empfehlungen außerhalb klinischer Studien nicht mit dem Ziel angewendet werden, durch parallele Gabe mit Zytostatika eine Eskalation der Dosis über das übliche Maß zu erreichen. Für pädiatrische Patienten erarbeitete eine europäische Konsensuskonferenz ähnliche Empfehlungen (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1994, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1996, SCHAISON ET AL 1998).

Im Zuge zunehmender Beachtung der evidenzbasierten Medizin ist davon auszugehen, dass die Bedeutung solcher Therapierichtlinien wachsen wird und ein Abweichen hiervon außerhalb klinischer Studien gerechtfertigt werden muss. Andererseits ist kritisch anzumerken, dass die Evidenz durch Studien, auf der diese Leitlinien basieren, noch relativ schmal ist. In Zukunft ist deshalb mit Änderungen zu rechnen.

Studien über die tatsächliche Bedeutung von G-CSF in den verschiedenen Einsatzgebieten sind selten. Eine aktuelle Untersuchung von BAKER ET AL (2000) zeigt die Häufigkeit der unterschiedlichen Indikationen für die Behandlung mit G-CSF anhand einer Stichprobe von 51 Patienten, die mit G-CSF in einer onkologischen Schwerpunktlinik in den USA behandelt wurden (vgl. Tabelle 2.2).

Indikation	Häufigkeit
Primärprophylaxe	65%
Sekundärprophylaxe	20%
Mobilisation peripherer Stammzellen	6%
Gabe nach Infusion peripherer Stammzellen	6%
Therapie etablierter febriler Neutropenien	3%

Tab. 2.2 Indikationen für die Anwendung von G-CSF

3. Pharmakoökonomische Evaluationen

3.1 Prinzipien und Verfahren

Die ökonomischen Implikationen verschiedener therapeutischer Verfahren haben bis vor wenigen Jahren im deutschen Gesundheitswesen keine herausragende Rolle gespielt. In Zeiten knapper Ressourcen und zunehmender Einsparungszwänge gewinnen ökonomische Evaluationen an Bedeutung. In dem Spannungsfeld zwischen Einsparungszwängen und Ausgabensteigerungen entwickelte sich in den achtziger Jahren die Pharmakoökonomie. Pharmakoökonomie lässt sich als Identifizierung, Bewertung und Vergleich von Kosten und Konsequenzen bzw. Nutzen von Arzneimitteltherapien definieren (BOOTMANN 1996).

Die Vorlage von pharmakoökonomischen Evaluationen wird, im Gegensatz zu anderen europäischen Ländern, gegenwärtig in Deutschland noch nicht gefordert, wenn es um Preisverhandlungen, Preisfestsetzungen oder die Aufnahme eines Medikaments in Therapierichtlinien geht. In den USA sind Pharmaunternehmen gezwungen, die Versicherungsinstitutionen (Health Maintenance Organizations) von der Wirtschaftlichkeit ihres Medikamentes zu überzeugen. Zukünftig ist im Hinblick auf zunehmenden Kostendruck und Zulassungsvereinheitlichungen im vereinten Europa zu erwarten, dass pharmakoökonomische Evaluationen auch für den Arzneimittelmarkt in Deutschland einen höheren Stellenwert erhalten werden (VON DER SCHULENBURG 1996).

Bei der Evaluation von Medikamenten bedient sich die Pharmakoökonomie grundlegender ökonomischer Prinzipien, Termini und Verfahren, die nach-

folgend kurz erläutert werden. Um rationale Entscheidungen über den Einsatz einer Pharmakotherapie zu treffen, müssen zunächst Beurteilungskriterien definiert werden. Dabei versteht man unter der Effektivität eines Medikamentes, inwieweit durch seine Anwendung ein vorgegebenes therapeutisches Ziel (gemessen z.B. anhand eines Laborparameters) erreicht wird. Hiervon zu unterscheiden ist seine Effizienz, die der Zielerreichung den hierzu erforderlichen Mitteleinsatz bzw. die Kosten gegenüberstellt. Im Effizienzkriterium kommt das allgemeine ökonomische Prinzip zum Ausdruck (vgl. Abb. 3.1).

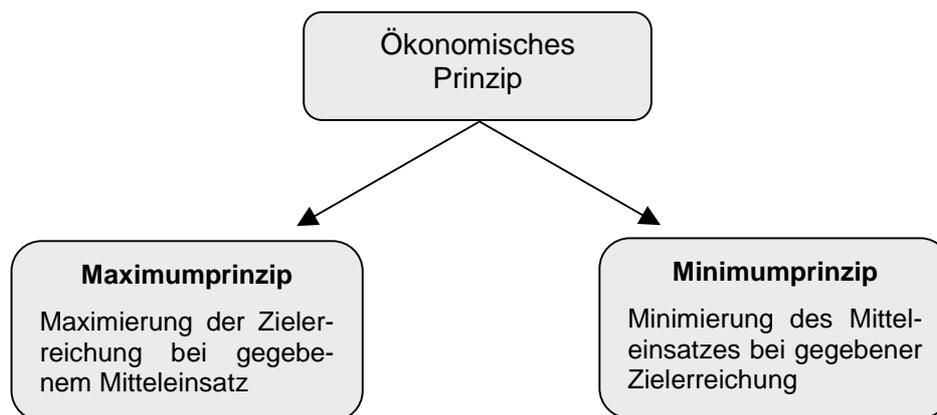


Abbildung 3.1 Ökonomisches Prinzip

Für die Durchführung ökonomischer Evaluationen wurden Verfahren zur wissenschaftlichen Fundierung von Wirtschaftlichkeitsentscheidungen entwickelt. Diese werden mit dem Oberbegriff Kosten-Nutzen-Analysen bezeichnet, wobei zu beachten ist, dass Kosten-Nutzen-Analysen im eigentlichen Sinne ein selbständiges Instrument sind. Abbildung 3.2 gibt einen

Überblick. Die einzelnen Verfahren sollen an dieser Stelle kurz skizziert werden.

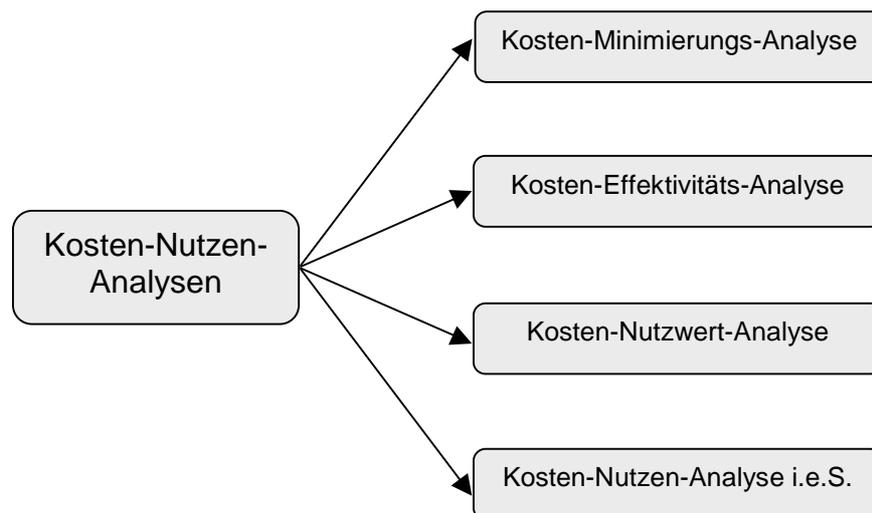


Abb. 3.2 Verfahren der Wirtschaftlichkeitsanalyse in der Pharmakoökonomie

Kosten-Minimierungs-Analysen berücksichtigen als einfachste Evaluationsmethode nur die Inputseite, d.h. allein die Kosten. Das Ziel besteht darin, unter zwei alternativen Therapieverfahren das mit den geringsten Nettokosten auszuwählen. Sinnvoll kann diese Methode dann angewendet werden, wenn die zu bewertenden Alternativen identische Effektivitäten haben (ROBINSON 1993).

Kosten-Effektivitäts-Analysen messen die Ergebnisse in nicht-monetären physischen Einheiten und die Kosten in monetären Einheiten. Die zur Auswahl stehenden physischen Einheiten sind abhängig von der konkreten Fragestellung vielfältig, z.B. Laborwerte, klinische Parameter wie Blutdruck

oder Fieber, Krankheitsfälle, Überlebenszeiten usw. Als Ergebnis können die Kosten für die Intervention dem Outcome entweder einfach gegenübergestellt oder in Form eines Kosten-Effektivitäts-Quotienten (KEQ) ausgedrückt werden, etwa in der Form:

$$\text{KEQ} = \frac{\text{Fiebersenkung (Grad Celsius)}}{\text{Kosten eines Antibiotikums (DM)}} \quad (3.1)$$

Im Vergleich zur Kosten-Minimierungs-Analyse hat die Kosten-Effektivitäts-Analyse den Vorteil, dass sie auch bei unterschiedlicher Wirksamkeit von therapeutischen Maßnahmen einsetzbar ist, verbunden mit dem Nachteil, dass nur Programme miteinander verglichen werden können, für die gleiche Erfolgskriterien bzw. Studienendpunkte gelten. Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ist neben der Kosten-Minimierungs-Analyse das in pharmakoökonomischen Studien am häufigsten anzutreffende Verfahren (SCHÖFFSKI 1990, MCGHAN und KITZ 1996).

Um unterschiedliche Interventionen bezüglich ihrer Effizienz miteinander vergleichen zu können, bedarf es eines gemeinsamen Erfolgsmaßstabs. Hierzu ist die Kosten-Nutzwert-Analyse entwickelt worden. Durch Anwendung verschiedener Gewichtungs- bzw. Standardisierungsverfahren wie qualitätsadjustierte Lebensjahre (Quality Adjusted Life Years: QALYs) lassen sich gemeinsame Nutzwertkriterien zum Vergleich erzeugen (COONS und KAPLAN 1996).

Die Kosten-Nutzen-Analyse bewertet, im Unterschied zu den zuvor vorgestellten Evaluationsverfahren, sowohl die Kosten als auch den Nutzen monetär. Sie ist aus theoretischer Sicht das umfassendste Evaluationsverfahren. Durch Differenzbildung von Nutzen und Kosten kann der Nettonutzen einer

bestimmten medizinischen Maßnahme bestimmt und mit anderen, auch nicht medizinischen Investitionsvorhaben verglichen werden. Durch Realisierung verschiedener Investitionsvorhaben in der Reihenfolge abnehmenden Nettoutzens wird der gesellschaftliche Gesamtnutzen maximiert. Das Problem dieses Konzeptes liegt in vielfältigen methodischen Schwierigkeiten, die sich aus der Komplexität des Ansatzes ergeben. Auch bleiben Komponenten, deren Nutzen bzw. Kosten schwer monetär bewertbar sind – etwa der Wert des menschlichen Lebens – oft von der Analyse ausgeschlossen (WILLE 1996).

Bei den verschiedenen ökonomischen Evaluationsverfahren ist zu beachten, aus welcher Perspektive die Evaluation vorgenommen wird, da medizinische Leistungen aus unterschiedlichen Quellen finanziert werden und somit die Vorteilhaftigkeit einer therapeutischen Alternative für die beteiligten Akteure in der Regel differiert. Beispielsweise kann bei einer Kosten-Effektivitäts-Analyse, die aus der Perspektive eines Krankenhauses vorgenommen wird, die Kosteneffektivität eines Medikamentes durchaus positiv bewertet werden, für die Krankenkassen jedoch negativ ausfallen, wenn etwa nach der Entlassung aufwendige ambulante Nachbehandlungen stattfinden müssen. Zur Maximierung des gesellschaftlichen Gesamtnutzens sollte deswegen eine sektorübergreifende Perspektive gewählt werden. Allerdings geraten solche Ansätze durch vielfältige Annahmen, die getroffen werden müssen, oftmals sehr komplex und wenig transparent (WALSHE und DIEHL 1998).

Bei der Verwendung des Begriffes Kosten muss beachtet werden, dass Kosten im gesundheitsökonomischen Verständnis keinen homogenen Ausdruck darstellen, sondern in verschiedene Kostenarten unterteilt werden. Direkte Kosten umfassen Kosten, die einer bestimmten Leistung unmittelbar zurechenbar sind. Direkte medizinische Kosten entstehen beispielsweise durch Operationen, Medikamente und Diagnostik. Krankheitskosten, die durch

Heimpflege, Haushaltshilfen, Transporte, etc. entstehen, gehören zu den direkten nichtmedizinischen Kosten.

Zu den indirekten Kosten, auch volkswirtschaftliche Kosten genannt, zählen insbesondere Produktivitätsverluste, die der Volkswirtschaft durch Morbidität und Mortalität entstehen. Die Bewertung von indirekten Kosten gestaltet sich schwierig, weshalb sie in pharmakoökonomischen Analysen selten berücksichtigt werden. Die Quantifizierung indirekter Kosten kann mit dem Humankapitalansatz, der Friktionskostenanalyse oder der seltener verwendeten Analyse der Zahlungsbereitschaft (Willingness to pay) erfolgen (RYCHLIK 1999, GREINER 2000).

Intangible Kosten sind emotionale, psychische oder sozial nachteilige Effekte, die einer bestimmten medizinischen Intervention zuzurechnen sind, z.B. Stress, Angst oder Schmerzen. In der Regel wird mit ihnen eine Reduzierung der Lebensqualität verbunden. In den letzten Jahren haben intangible Kosten verstärkt die Aufmerksamkeit von Gesundheitsökonomen auf sich gezogen und es sind zahlreiche neue Instrumente zu ihrer Quantifizierung entwickelt worden (CRAMER und SPILKER 1998).

Weitere wichtige Kostenbegriffe sind Opportunitätskosten, Grenzkosten und inkrementale Kosten. Unter Opportunitätskosten (Kosten der entgangenen Gelegenheit) ist dabei der Nutzenentgang zu verstehen, der sich ergibt, wenn nicht die beste Alternative realisiert wird, sondern statt dessen ein anderes Projekt. Kosten, die im Opportunitätskostenansatz als Nutzenentgang bewertet werden, sind vom buchhalterischen Kostenbegriff zu trennen, der ausschließlich den monetären Wert einer Transaktion (Ausgabe) misst. Grenzkosten, auch marginale Kosten genannt, reflektieren die zusätzlichen Kosten, die mit der zuletzt produzierten Einheit einer medizinischen Maßnahme anfallen. Unter inkrementalen Kosten versteht man schließlich die

Kostendifferenz zwischen alternativen Behandlungskonzepten (SZUCS 1997, GREINER 2000).

Analog zu den vorgestellten Kostenbegriffen werden die Nutzenbegriffe (direkter Nutzen, indirekter Nutzen usw.) als die Vorteile der medizinischen Intervention definiert. Zwischen der Kosten- und Nutzenseite besteht eine enge Wechselwirkung, da der Nutzen eines therapeutischen Programms den Kosten der Krankheit entspricht, die hierdurch vermieden werden können. Die für die Kostenseite erläuterten Erfassungs- und Quantifizierungsprobleme gelten für die Nutzenseite entsprechend. Bei der dargestellten Einteilung ist zu beachten, dass die Zuordnung zu bestimmten Kosten- und Nutzenarten, abhängig von der geltenden Rechts- und Gebührenordnung sowie von den Präferenzen bezüglich der Quantifizierbarkeit, bei Autoren unterschiedlich ausfallen kann (WILLE 1996).

3.2 Studiendesigns und Qualitätsmerkmale

Grundsätzlich lassen sich pharmakoökonomische Evaluationen danach systematisieren, ob sie die Daten die zu ihrer Durchführung erforderlich sind am Entstehungsort erheben (Primäranalysen) oder auf bereits existierende bzw. publizierte Daten zurückgreifen (Sekundäranalysen).

Sekundäranalysen beziehen ihre Daten aus unterschiedlichen Quellen, wie epidemiologischen Untersuchungen, Auswertungen publizierter klinischer Studien oder amtlichen Statistiken. In aufwendigeren Arbeiten werden die Sekundärdaten mit Modellrechnungen, Entscheidungsanalysen oder stochastischen Simulationen aufbereitet und analysiert. Durch Variation der Modellmodule können veränderte Rahmenbedingungen, etwa steigende Medi-

kamentenkosten, in der Analyse berücksichtigt werden. Desweiteren sind Sekundäranalysen wesentlich preiswerter in ihrer Durchführung als klinische Studien. Zwar wird gegen Sekundäranalysen z.T. der Vorwurf erhoben, durch willkürliche Annahmen im Rahmen der Modellbildung eine gewisse Beliebigkeit im Hinblick auf die gewonnenen Resultate zu haben. Aufgrund der beschriebenen Vorteile werden Sekundäranalysen inzwischen als wertvolle Instrumente des Erkenntnisgewinns in der Pharmakoökonomie angesehen, insbesondere wenn sie auf Daten randomisierter klinischer Studien zurückgreifen (BRECHT und SCHÄDLICH 1998, SCHÖFFSKI und CLAES 2000).

Die wichtigste Form der Primäranalyse in der Pharmakoökonomie ist die klinische Studie, in deren Rahmen die überwiegende Anzahl pharmakoökonomischer Evaluationen durchgeführt wird. Dies sind häufig Phase III- oder Phase IV-Studien, die um pharmakoökonomische Analysen erweitert wurden (sog. Piggy-Back-Studien). In Ländern wie Kanada, Neuseeland und Finnland gehört der Wirtschaftlichkeitsnachweis eines Medikamentes zum festen Bestandteil des Zulassungsverfahrens, weshalb klinische Studien aus diesen Ländern regelmäßig auch Kostenparameter analysieren (CLAES und PIRK 2000).

Das entscheidende Qualitätskriterium einer pharmakoökonomischen Studie ist ihre Validität. Um eine Studie diesbezüglich zu beurteilen, ist es sinnvoll zwischen dem Kriterium der externen Validität und dem Kriterium der internen Validität zu unterscheiden. Eine Studie ist extern valide, wenn sich ihre Ergebnisse auf die Realität übertragen lassen. Die interne Validität bezieht sich auf die Frage, inwieweit die Studie eine objektive Aussage über die therapeutische Effektivität einer bestimmten Intervention bei der Studienpopulation ermöglicht (POCOCK 1983).

Es ist allgemein akzeptiert, dass die prospektive Studie mit randomisierter Kontrollgruppenbildung (Randomized Controlled Trial: RCT) der Studientypus mit der höchsten internen Validität ist. Deswegen wird auch für pharmakoökonomische Evaluationen gefordert, Daten auf gleiche Weise zu erheben. Mit abnehmender methodischer Qualität können Kontrollgruppen auch anhand bestimmter Patientenkriterien oder retrospektiv durch historische Kontrollen gebildet werden. Werden Daten für Behandlungs- und Kontrollgruppe retrospektiv durch Auswertung von Patientenblättern gewonnen, spricht man von einem Chart Review (DRUMMOND und JEFFERSON 1996, WINDELER und HOLLE 1997).

Für retrospektive Studien gilt, dass ein kurzer zeitlicher Abstand zwischen Behandlungsgruppe und historischer Kontrollgruppe liegen sollte und die Behandlung möglichst in derselben Einrichtung vorgenommen wurde. Retrospektiven Studien wird oft unterstellt, den Outcome der Behandlungsgruppe zu überschätzen. Im Gegensatz zum retrospektiven Ansatz haben prospektive pharmakoökonomische Studien den Vorteil, dass der beteiligte Gesundheitsökonom auf die Planung des Studiendesigns Einfluss nehmen kann, etwa hinsichtlich der festzulegenden Endpunkte und der zu sammelnden Daten. In der Praxis werden Ökonomen jedoch häufig erst in einem späteren Stadium der Studiendurchführung hinzugezogen. Es gibt zahlreiche weitere Qualitätskriterien, wie die Stichprobengröße oder die Verwendung eines Intention-To-Treat-Ansatzes, die für die Beurteilung der internen Validität einer klinischen Studie von Interesse sind (POCOCK 1983, DRUMMOND und DAVIES 1991, CHOW und LIU 1998).

Das Kriterium der externen Validität, die Frage nach der Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Realität, ist für pharmakoökonomische Studien von besonderer Relevanz, da die meisten Patienten unter Praxisbedingungen

therapiert werden. Hieraus ergeben sich für die Gestaltung pharmakoökonomischer Studien wichtige Konsequenzen. Zum einen ist darauf zu achten, dass die externe Validität nicht durch zu rigide Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenselektion reduziert wird. Vielmehr sind Patienten auszuwählen, die möglichst repräsentativ für die Gruppe derjenigen sind, die später mit dem zu evaluierenden Medikament behandelt werden sollen. Auch artifizielle Behandlungsprotokolle können die externe Validität einer Studie mindern. Grundsätzlich sind Studien mit „pragmatischeren“ Protokollen für ökonomische Fragestellungen geeigneter. Vor diesem Hintergrund werden neuerdings sogenannte naturalistische Studiendesigns diskutiert. Bei diesem Konzept zielt die Gestaltung des Studiendesigns konsequent auf größtmögliche Praxisnähe (HARDENS und SOUËTRE 1995, HASFORD ET AL 1998).

Bei der Auswahl des Kontrollarms einer Kosten-Effektivitäts-Analyse sollte darauf geachtet werden, dass die Alternative mit der momentan besten Kosteneffektivität gewählt wird. Die Auswahl eines Placebos erscheint nur dann zulässig, wenn „nichts zu tun“ der üblichen Behandlungspraxis entspricht. Gleichwohl finden sich in pharmakoökonomischen Studien Placebokontrollen wesentlich häufiger (DRUMMOND und JEFFERSON 1996).

In pharmakoökonomischen Studien sollten lange Beobachtungszeiträume (Follow-ups) angestrebt werden, da ökonomische Konsequenzen einer bestimmten therapeutischen Alternative häufig erst später entstehen. Alternativ können auch Modellrechnungen benutzt werden, um ein bestimmtes Ergebnis über den Beobachtungszeitraum hinaus zu extrapolieren. Um die externe Validität einer pharmakoökonomischen Studie zu steigern, ist die Integration von Sensitivitätsanalysen anzustreben, mit denen die Schwankung der erzielten Ergebnisse in Abhängigkeit von der Veränderung der Parameter

überprüft wird. Für die externe Validität einer pharmakoökonomischen Studie ist weiterhin wichtig, dass man nicht nur Surrogatparameter (intermediäre Endpunkte), etwa Laborwerte erfasst, sondern auch „harte“ klinische bzw. terminale Endpunkte (Überlebenszeiten, Lebensqualität) berücksichtigt werden (BRIGGS und SCULPHER 1994, HASFORD ET AL 1999).

Hinsichtlich der Durchführung von Kostenanalysen ist bei pharmakoökonomischen Evaluationen zu beachten, dass sämtliche Kostenbestandteile in möglichst differenzierter Form erfasst werden. Ebenfalls sollte die Menge verbrauchter Ressourcen unabhängig von den Stückkosten wiedergegeben werden, damit der Leser die Relevanz verschiedener Kosten für seine eigene Einrichtung besser beurteilen kann (DRUMMOND und JEFFERSON 1996).

Nutzen- und Kostenströme verschiedener Pharmakotherapien können zu unterschiedlicher Zeit anfallen, was ihre Vergleichbarkeit einschränkt. Verursachen zwei therapeutische Verfahren nominal gleiche Kosten, wobei die Kosten des ersten Verfahrens zu Anfang der Therapie und die des zweiten Verfahrens am Ende anfallen, so ist das zweite Verfahren kostengünstiger, da das Geld zwischenzeitlich angelegt werden kann und eine Rendite abwirft. Analog ist gegenwärtiger Nutzen höher zu bewerten als zukünftiger, da es durch das allgemeine Risiko des Lebens unsicher ist, ob dieser tatsächlich anfällt. Um diese Zeitkomponente zu berücksichtigen, sollten in pharmakoökonomischen Evaluationen (abhängig vom zeitlichen Horizont der Studie) Diskontierungsrechnungen integriert werden, mit denen zukünftige Kosten und Nutzenwerte durch Abzinsung auf die Gegenwart bezogen werden. Die Höhe des anzusetzenden Zinssatzes ist umstritten. Anhaltspunkte geben Zinssätze langfristiger Staatsobligationen. Die in pharmakoökonomischen Evaluationen verwendeten Zinssätze liegen häufig bei 5%. Zur Berechnung des Gegenwartswertes wird Formel 3.2 verwendet. Hierbei be-

zeichnet P den Gegenwartswert des therapeutischen Verfahrens, S den Zunkunftswert, r den Zinssatz und n die Laufzeit in Jahren (SZUCS 1997).

$$P = \frac{S}{(1+r)^n} \quad (3.2)$$

Die Qualität vieler pharmakoökonomischer Evaluationen ist als nicht besonders hoch einzustufen, wie Untersuchungen von LEE und SANCHEZ (1991) sowie UDVARHELYI ET AL (1992) gezeigt haben. Andererseits werden auf der Grundlage pharmakoökonomischer Evaluationen wichtige Entscheidungen über den Einsatz einer Pharmakotherapie getroffen, weshalb es notwendig erscheint, an die Qualität dieser Studien hohe Anforderungen zu stellen. Allerdings haben nicht alle medizinischen Fachzeitschriften Reviewer mit dem notwendigen ökonomischen Sachverstand, um die Qualität der eingereichten Arbeiten beurteilen zu können. Als Reaktion hierauf wurden in den letzten Jahren verschiedene Vorschläge im Sinne von Checklisten erarbeitet, mit Hilfe derer die Qualität pharmakoökonomischer Evaluationen überprüft werden kann (SACRISTAN ET AL 1993, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE UND THERAPIE 1995, VON DER SCHULENBURG und GREINER 1995, DRUMMOND und JEFFERSON 1996).

3.3 Grenzen der Evaluation und ethische Aspekte

Die Methode der pharmakoökonomischen Evaluation hat Schwächen, die z.T. schon angesprochen wurden. Durch die Komplexität der zu evaluierenden Faktoren und ihrer vielfältigen Verflechtungen sind ökonomische Evaluationen im Gesundheitswesen ein schwieriges Unterfangen. SCHÖFFSKI

(1990) weist darauf hin, dass ungünstig evaluierte Produkte zu Gewinneinbußen der Pharmaindustrie führen könnten, was wiederum gesamtwirtschaftliche Effekte in Form von Arbeitslosigkeit, geringerem Steueraufkommen etc. zur Folge hätte. Derartige Wechselbeziehungen könnten zwar prinzipiell mit ökonometrischen Modellen erfasst und berechnet werden, worunter aber die Transparenz und Nachvollziehbarkeit pharmakoökonomischer Evaluationen leiden würden.

Auch in ethischer Hinsicht wird der Einzug ökonomischer Kalküle in die Medizin mit Skepsis betrachtet, steht bei vielen Klinikern doch die bestmögliche Behandlung des einzelnen Patienten im Vordergrund. Eine Rationierung medizinischer Maßnahmen wird als inhuman und unethisch betrachtet und im Widerspruch zum beruflichen Selbstverständnis der Ärzteschaft gesehen (WALSHE und DIEHL 1998).

Diese Betrachtungsweise hatte früher zur Konsequenz, dass nahezu jedes innovative Behandlungsverfahren ohne Berücksichtigung seiner Effizienz und seiner Opportunitätskosten implementiert wurde. Die Folge einer solchen Fehlallokation ist die Verschwendung knapper Mittel. Vielfach wird von den Kritikern einer „Ökonomisierung der Medizin“ übersehen, dass überbordende Gesundheitsausgaben gemäß dem Kalkül der Opportunitätskosten zu Defiziten in anderen Bereichen der öffentlichen Haushalte führen, etwa der Kriminalitätsbekämpfung oder des Straßenbaus, wodurch ebenfalls die durchschnittliche Lebenserwartung reduziert wird (WILLE 1996, KERSTING 2000).

Vom Verfasser wird die Auffassung vertreten, dass sich ein modernes Gesundheitswesen ökonomischer Methoden bedienen muss, um Entscheidungshilfen zu erhalten, mit denen die begrenzten Mittel objektiver und gerechter im Sinne des Allgemeinwohls verteilt werden können. Eine höhere

Akzeptanz pharmakoökonomischer Evaluationen könnte dazu beitragen, dass Kosteneinsparungspotenziale realisiert werden, ohne dass hierunter die Versorgungsqualität leiden müsste. Dies sollte allerdings nicht dazu führen, dass ausschließlich auf der Basis ökonomischer Evaluationen über den Einsatz einer bestimmten Pharmakotherapie entschieden wird, zumal intangible Werte wie die Lebensqualität aufgrund ihrer schwierigen Quantifizierung in pharmakoökonomischen Studien oft unberücksichtigt bleiben.

Schließlich sollte nicht vergessen werden, dass ökonomische Evaluationen von der ökonomischen Wissenschaft selbst als second-best-Lösungen betrachtet werden, die immer nur dort eingesetzt werden sollten, wo eine Entscheidung des einzelnen Wirtschaftsakteurs im Sinne einer Preissteuerung von Angebot und Nachfrage nicht möglich oder wünschenswert ist (OBERENDER 1996).

4. Methodik

4.1 Hintergründe

Entscheidungsträger im Gesundheitswesen sind angesichts der ständig zunehmenden Anzahl von Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften mit einer schwer zu bewältigenden Menge von Informationen konfrontiert. Laut MULROW (1994) werden jährlich über 2 Mio. Artikel in ca. 10000 medizinischen Fachzeitschriften publiziert. Vor diesem Hintergrund ist es die Aufgabe systematischer Übersichtsarbeiten (Systematic Reviews), die vorhandenen Informationen auszuwerten und zu integrieren. Im Gesundheitswesen werden systematische Übersichtsarbeiten dazu verwendet, den Einsatz der Ressourcen (Allokation) zu optimieren. In Deutschland wurde auf Betreiben des Bundesministeriums für Gesundheit hierfür mittlerweile ein „Informationssystem Gesundheitsökonomische Evaluationen“ eingerichtet (BITZER ET AL 1998).

Im Gegensatz zum traditionellen Review, der zunehmend als subjektiv und wenig aussagekräftig betrachtet wird, verwenden systematische Übersichtsarbeiten einen strukturierteren Ansatz. Dies beginnt mit der Fokussierung auf eine bestimmte Fragestellung, betrifft weiter die Auswahl der relevanten Literatur, die möglichst vollständig erfasst werden soll, um Verzerrungen (Bias) hinsichtlich der Quellenauswahl zu reduzieren. Zusätzlich erfolgt die Auswertung bzw. Integration der Ergebnisse der einzelnen Studien einheitlich und ist somit objektiver.

Neben der qualitativen Darstellung der Informationen kommt in systematischen Übersichtsarbeiten z.T. auch eine quantitative Integration (Metaana-

lyse) der Studienergebnisse zum Einsatz. Die Metaanalyse ist eine ursprünglich in den Sozialwissenschaften entwickelte statistische Methode, die im wesentlichen auf die Arbeiten von GLASS (1976) zurückgeht, der auch den Namen prägte. Nicht immer ist jedoch eine Metaanalyse innerhalb einer systematischen Übersichtsarbeit möglich oder sinnvoll, etwa wenn die notwendigen statistischen Informationen in den Studien fehlen oder Resultate der einzelnen Studien zu heterogen sind (ANTES ET AL 1996).

Aus den genannten Gründen haben sich systematische Übersichtsarbeiten gerade im Rahmen der evidenzbasierten Medizin zu etablierten Verfahren entwickelt. Zunehmend setzt sich die Erkenntnis durch, dass qualitativ hochwertige Übersichtsarbeiten für alle Ebenen der Entscheidungsfindung in Forschung, therapeutischem Alltag und Gesundheitspolitik ein unverzichtbares Instrument sind. Mittlerweile sind neben zahlreichen Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften auch Monographien erschienen, die sich mit methodischen Fragestellungen beschäftigen (MULROW und COOK 1998, PETITTI 2000).

Als besonders kritisch gelten die Publikationen der Cochrane Collaboration, eines 1993 gegründeten internationalen Netzwerkes von Wissenschaftlern, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, durch Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung systematischer Übersichtsarbeiten, ärztliche Entscheidungen auf eine bessere Informationsgrundlage zu stellen (ANTES ET AL 1996, COCHRANE COLLABORATION 1999).

Immer wieder wird die Befürchtung geäußert, die durch eine systematische Übersichtsarbeit gewonnenen Ergebnisse könnten verzerrt sein, weil Studien, welche die Überlegenheit der Behandlungsgruppe statistisch signifikant nachweisen, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit publiziert werden (Publication Bias). Ob dies auch für ökonomische Evaluationen gilt, ist bisher

noch nicht untersucht worden. Prinzipiell ist davon auszugehen, dass Verfasser ökonomischer Evaluationen häufig bestrebt sind, Ressourcenverschwendungen durch neue Therapieverfahren aufzudecken und der Publication Bias hier eine kleinere Rolle spielt.

4.2 Planung und Durchführung

Die Planung und Durchführung einer systematischen Übersichtsarbeit ist ein komplexes Vorhaben. Zunächst muss eine Einarbeitung in die Problematik der zu untersuchenden Fragestellung erfolgen. Die zu beantwortenden Fragen müssen formuliert, Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert und ein Schema für die Studienausswertung entwickelt werden. Dies geschieht am besten in Form eines Protokolls, das die genaue Prozedur bestimmt und zudem die Suchstrategien bei der Literaturrecherche festlegt. Die Literaturrecherche hat für die systematische Übersichtsarbeit herausragende Bedeutung. Die Sammlung und Erfassung der Studiendaten nimmt hierbei den größten zeitlichen Aufwand in Anspruch und geschieht am besten in Form eines einheitlichen Erfassungsbogens. Abbildung 4.1 zeigt zusammenfassend ein Flussdiagramm zur Planung und Durchführung einer systematischen Übersichtsarbeit, das alle notwendigen Schritte enthält.

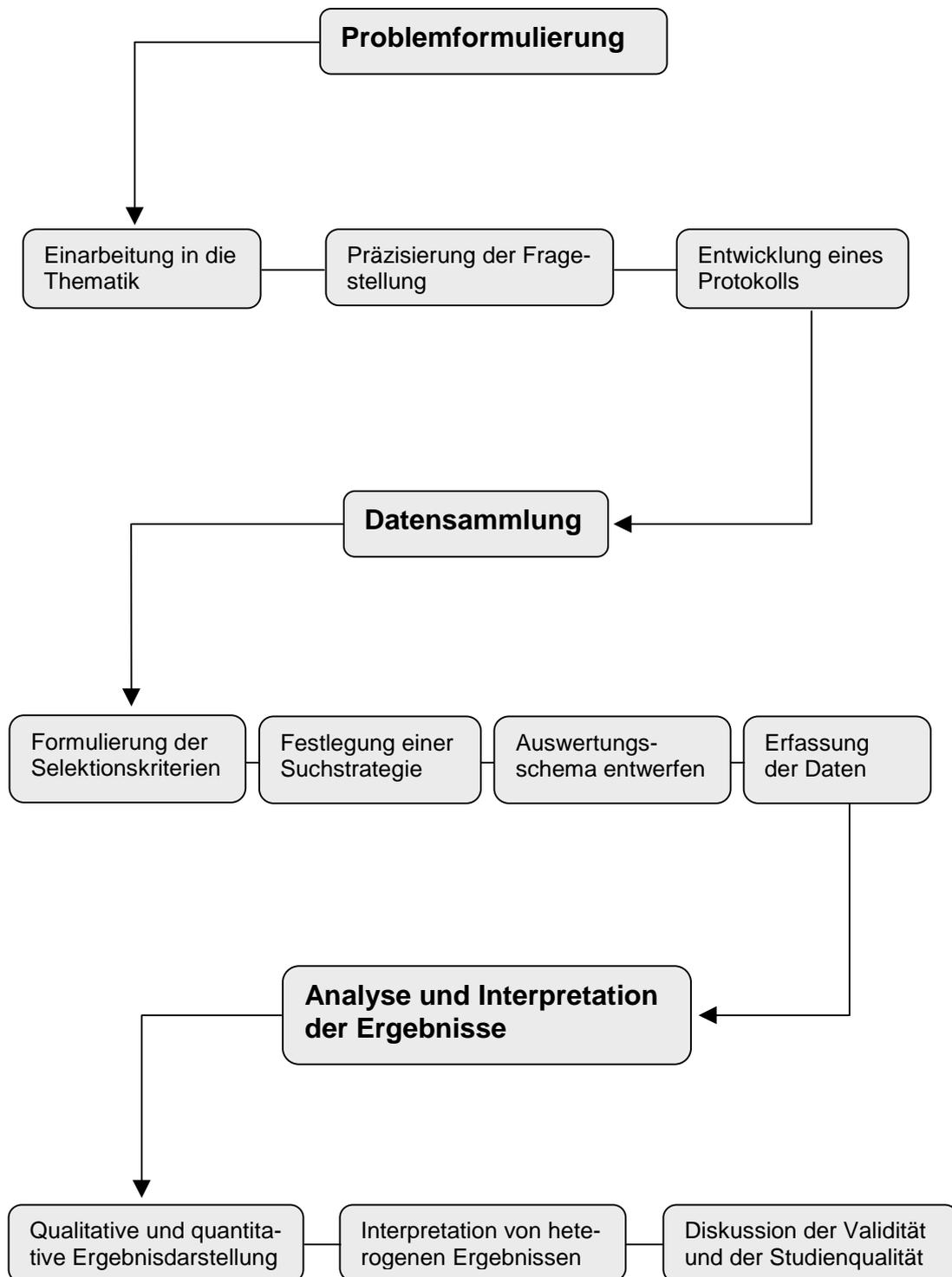


Abb. 4.1 Flussdiagramm zur Planung und Durchführung einer systematischen Übersichtsarbeit

4.3 Problemformulierung und Datensammlung

Am Anfang einer systematischen Übersichtsarbeit steht die Formulierung der zu untersuchenden Fragestellung. Die Formulierung sollte möglichst präzise sein, da sich hieraus unmittelbar die Selektionskriterien ergeben, anhand derer die Relevanz einer bestimmten Publikation für den Review beurteilt werden kann. Es ist darauf zu achten, dass die Art der Intervention, Indikation und das interessierende Ergebnis genannt werden. Unter Berücksichtigung dieser Punkte lautet die Formulierung der Fragestellung für die vorliegende Untersuchung: „Wie ist der Einsatz des hämatopoetischen Wachstumsfaktors G-CSF in der Prophylaxe und Therapie zytostatikainduzierter Infektionen unter ökonomischen Aspekten zu beurteilen?“

Bevor mit der eigentlichen Sammlung relevanter Studien begonnen wird, müssen klare Selektionskriterien für die auszuwertende Literatur definiert werden. Für den vorliegenden Review wurden folgende Kriterien verwendet:

- **Kriterium I** Indikationen für den Einsatz von G-CSF

Es wurde nach Studien gesucht, die eine der folgenden Indikationen analysierten:

Indikation (1) Einsatz von G-CSF zur Prophylaxe neutropenischer Komplikationen bei onkologischen Patienten, die sich einer KCT unterziehen.

Indikation (2) Posttransplantativer Einsatz von G-CSF bei onkologischen Patienten, die eine HDCT mit anschließender Stammzelltransplantation erhalten haben. Für den Einschluss einer Studie war es unerheblich, ob die Stammzellen direkt aus dem Knochenmark stammten (KMT) oder es sich um Stammzel-

len handelte, die aus dem peripheren Blut autolog oder allog gewonnen wurden (PBSZT).

Indikation (3) Einsatz von G-CSF zur Therapie bei onkologischen Patienten, die bereits eine zytostatikainduzierte febrile Neutropenie bzw. Infektion entwickelt haben.

- Kriterium II Studiendesign

Bei der Literaturrecherche wurde einerseits nach Primäranalysen bzw. klinischen Studien über G-CSF gesucht, in denen die Kosteneffektivität des Einsatzes analysiert wurde. Eingeschlossen wurden nur kontrollierte Studien, wobei auch retrospektive Studiendesigns akzeptiert wurden. Weiterhin wurden auch auf klinischen Studien basierende Sekundäranalysen berücksichtigt. Konkret musste in den Studien um als auswertbar betrachtet zu werden, eine Kostendifferenz zwischen der Therapie mit G-CSF und der Kontrolle (Inkrementale Kosten) oder ein KEQ angegeben sein oder anhand der Daten berechnet werden können. Im Outcome war den Kosten mindestens ein übliches Effektivitätskriterium (Inzidenz febriler Neutropenien, Neutropeniedauer oder Hospitalisierungszeiten) gegenüberzustellen. Zusätzlich wurde für die Einbeziehung einer Sekundäranalyse verlangt, dass die Primärdatenquelle hinreichend spezifiziert wurde.

Die verwendete Suchstrategie bei der Literaturrecherche hat für den Systematic Review zentrale Bedeutung. Das Ziel besteht darin, möglichst alle verfügbaren Informationen mit Relevanz für die Problemstellung zu erfassen und auszuwerten. Gerade im Hinblick auf die angestrebte Vollständigkeit unterscheidet sich die systematische Übersichtsarbeit vom traditionellen Review (MULROW 1994).

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Literaturrecherche stützt sich auf mehrere Datenbanken. Zum einen wurde die Datenbank MEDLINE ausgewertet. Nach einer Untersuchung von DICKERSIN ET AL (1994) werden durch Recherchen in MEDLINE nur bis zu 88% aller publizierten Studien bei optimaler Suchstrategie gefunden. Zusätzlich wurde deshalb die Datenbank CENTRAL der Cochrane Collaboration ausgewertet, ein Register, das sich auf die Erfassung von RCTs spezialisiert hat sowie die ECONOMIC EVALUATION DATABASE des National Health Service, eine Datenbank für Publikationen zur Gesundheitsökonomie. Auch die Datenbank CANCERLIT des National Cancer Institute wurde ausgewertet. Stichtag für den Abschluss der Literaturrecherche war der 31.01.2001. Eine genaue Beschreibung der Suchstrategie mit den verwendeten Suchbegriffen findet sich im Anhang. Die Auswertung der Studien erfolgte standardisiert anhand eines Auswertungsbogens (siehe Anhang). Die klinischen Studien, auf denen die Sekundäranalysen basierten, wurden ebenfalls überprüft, um die Richtigkeit der zugrunde gelegten Daten zu überprüfen.

4.4 Analyse und Interpretation der Ergebnisse

Kosten fallen am Ende einer Kette von Ereignissen im Therapieverlauf eines Patienten an, was zu einer Potenzierung der statistischen Varianzen für die einzelnen Faktoren führt. Deshalb sind beobachtete Kostenunterschiede in pharmakoökonomischen Studien oft nicht signifikant. Hierdurch werden Verfasser pharmakoökonomischer Studien veranlasst, auf die Durchführung von Signifikanztests häufig zu verzichten. Auch Streuungsmaße für die Kosten und Konfidenzintervalle werden vielfach nicht mitgeteilt. Auf die Anwendung metaanalytischer Methoden, mit denen die Ergebnisse der einzel-

nen Studien mit speziellen statistischen Verfahren zu einer gemeinsamen Größe (Effektgröße) integriert werden (Pooling), musste deshalb leider verzichtet werden, da die entsprechenden Angaben hierfür erforderlich sind. Werden in den Studien nur Medianwerte von Kosten (s.u.) mitgeteilt, kann ebenfalls keine Metaanalyse durchgeführt werden, weil hierfür Rohdaten für die einzelnen Patienten erforderlich wären, um eine Effektgröße zu berechnen (KRAEMER und ANDREWS 1982).

Auch bei vollständiger statistischer Information ist es zweifelhaft, ob sich Ergebnisse von Kosten verschiedener Studien überhaupt sinnvoll zu einer absoluten Effektgröße zusammenfassen lassen, selbst wenn man einem Vorschlag von JEFFERSON ET AL (1996) folgt, die den Kosten zugrunde liegenden Preise über eine Umwandlung in gesundheitspezifische Kaufkraftparitäten zu standardisieren. Der Grund hierfür ist, dass Kosten im Gegensatz zu Effektivitätsparametern hinsichtlich Definition und Erfassung in den verschiedenen Studien erheblichen Unterschieden unterliegen. Deshalb sind die absoluten Kosten, die in den Studien berechnet werden, wenig aussagekräftig. Wesentlich informativer sind die relativen Kostendifferenzen zwischen Kontroll- und Behandlungsarmen, da innerhalb einer Studie die Kosten auf identische Art und Weise erfasst sein sollten. Auf diesen relativen Bewertungsmaßstab wurde deshalb bei der Darstellung der Ergebnisse zurückgegriffen.

Bei der Mittelwertberechnung von Kosten wird in den meisten Studien der Median ($\tilde{y}_{0,5}$) verwendet. Ursache hierfür mag sein, dass für ökonomische Kalküle ein typischer Wert maßgeblich ist, der weniger stark von Ausreißern beeinträchtigt wird als beispielsweise das arithmetische Mittel. Ausreißer bzw. schiefe Verteilungen entstehen dann, wenn es zu Komplikationen in der Behandlung kommt und hieraus hohe Kosten resultieren (vgl. zur Kritik an

dieser Praxis Kap. 6.1.4). Neben der Robustheit gegenüber Ausreißern hat die Verwendung des Medians nach SACHS (1999) auch dann Vorteile, wenn nur relativ wenige Meßwerte vorliegen. Werden, wie in der vorliegenden Untersuchung 5 bis 14 Studien in den verschiedenen Indikationen ausgewertet, empfiehlt sich deshalb die Verwendung des Medians.

Konfidenzintervalle für den Median werden wie folgt bestimmt: Bezeichnet man die der Größe nach aufsteigend geordneten n Beobachtungen mit $y_{(1)}, y_{(2)}, y_{(3)} \dots y_{(n)}$, dann ist das Konfidenzintervall allgemein definiert als

$$y_{(h)} \leq \tilde{y}_{0,5} \leq y_{(n-1+h)} \quad (4.1)$$

Der Rang h wird für $n > 50$ allgemein berechnet nach

$$h = \frac{n - z\sqrt{n-1}}{2} \quad (4.2)$$

Der Wert für die Standardnormalvariable z kann in entsprechenden Tabellen für die gesuchte Vertrauenswahrscheinlichkeit abgelesen werden. Für kleinere Werte von n existieren ebenfalls spezielle Tabellen (SACHS 1999).

Für den Median können verschiedene Streuungsmaße berechnet werden. Die im Rahmen der Arbeit verwendete Mediane Absolute Deviation (MAD) gilt als ein besonders robustes Streuungsmaß. Zur ihrer Berechnung wird zunächst die Mittlere Absolute Medianabweichung (MA) berechnet

$$MA = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^k |y_i - \tilde{y}_{0,5}| = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^k f_i |y_i - \tilde{y}_{0,5}| \quad (4.3)$$

Die Differenzen werden für die einzelnen Besetzungszahlen f_i absteigend sortiert. Wird hiervon wiederum der Median bestimmt, erhält man die MAD

$$MAD = Median \left\{ f_i \left| y_i - \tilde{y}_{0,5} \right| \right\} \quad (4.4)$$

Um die Validität der gewonnenen Ergebnisse besser einschätzen zu können, wird die Qualität des Studienmaterials bewertet und diskutiert (vgl. Kap. 6.1 und Anhang). Mit Hilfe von Checklisten und Skalen können verschiedene Qualitätskriterien klinischer Studien überprüft werden. Die Instrumente, die hierbei zur Anwendung kommen, sind sehr unterschiedlich. MOHER ET AL (1995) identifizierten mit einem Review 25 verschiedene Skalen und 9 Checklisten, die im Rahmen von systematischen Übersichtsarbeiten zum Qualitätsrating eingesetzt wurden. Speziell für pharmakoökonomische Evaluationen wurden in den letzten Jahren verschiedene Vorschläge im Sinne von Checklisten erarbeitet, mit denen die Qualität überprüft werden kann (SACRISTAN ET AL 1993, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE UND THERAPIE 1995, VON DER SCHULENBURG und GREINER 1995, DRUMMOND und JEFFERSON 1996).

Unter Anlehnung an DRUMMOND und JEFFERSON (1996) werden zur Qualitätsbewertung die Kriterien (1) Studiendesign, (2) Erfassung des Therapieerfolges, (3) Erfassung der Therapiekosten, (4) Datenanalyse und Ergebnisinterpretation verwendet. Hierauf aufbauend wurde ein Scoringverfahren entwickelt, mit dem die Qualität der einzelnen Studien überprüft wurde (vgl. Anhang). Zu den Kriterien, die zur Qualitätsmessung herangezogen werden, ist anzumerken, dass diese für die Validitätsbeurteilung einer pharmakoökonomischen Studie mehr eine Indikator- bzw. Hilfsfunktion haben, als dass

anhand ihrer die Validität direkt gemessen werden könnte; d.h. es wird davon ausgegangen, dass eine Studie, die alle Kriterien erfüllt, auch valide ökonomische Resultate erbringt.

5. Ergebnisse

5.1 Prophylaxe nach konventioneller Chemotherapie

5.1.1 Studien

Die Suche brachte 14 Studien hervor, die alle Einschlusskriterien erfüllten. Von den 14 Studien verwendeten 8 Studien einen primären Forschungsansatz, hiervon entsprachen 5 Studien einem Randomized Controlled Trial (RCT). Eine Studie war prospektiv (Vergleich von zwei konsekutiven Patientengruppen). Retrospektiv im Sinne eines Chart-Reviews erhoben 2 Primäranalysen die Daten. Unter den 4 Sekundärstudien befand sich eine Metaanalyse, 2 Studien griffen auf einen RCT als Datengrundlage zurück. Eine Evaluation bezog ihre Daten aus einer prospektiven Studie. Einen gemischten Ansatz verfolgten 2 Studien, indem sie die Daten der Kontrollgruppe retrospektiv anhand von Patientenblättern erhoben, die Daten für die Behandlungsgruppe hingegen aus einem RCT bzw. der Metaanalyse bezogen.

Bemerkenswert ist, dass allein 5 Studien entweder teilweise (GLASPY ET AL 1993, NICHOLS ET AL 1994, MESSORI ET AL 1996, CHOUAID ET AL 1998) oder vollständig (LYMAN ET AL 1993) auf Daten der Lizenzierungsstudie für Neupogen[®] von CRAWFORD ET AL (1991) zurückgriffen, einer multizentrischen Studie (randomisiert, Placebokontrolle, doppelblind, 14 Zentren), die an Patienten mit kleinzelligem Bronchialcarcinom durchgeführt wurde. Die Studie von LYMAN und BALDUCCI (1995) entspricht weitgehend der Studie von LYMAN ET AL (1993) und wurde deshalb nicht gesondert berücksichtigt. Tabelle 5.1 zeigt eine Zusammenfassung der Studien mit ihren wichtigsten Merkmalen und Resultaten.

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Bennett et al 2000 (USA)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit T-Zell-Leukämie und lymphoblastischen Lymphomen n=89 Alter: 1-22 J., \bar{x} =9 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (10 µg/ kg/d, s.c) nach KCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit während 2 Zyklen der Erhaltungstherapie (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (6 vs. 11 Tage, p=0,02), keine Differenz in der Induktionstherapie Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF während der Erhaltungstherapie (8,5 vs. 10,5 Tage, n.s.), keine Differenz in der Induktionstherapie Höhere Kosten unter G-CSF für Induktions- und Erhaltungstherapie (US\$34190 vs. US\$28653, n.s.)
Chouaid et al 1998 (Frankreich)	Analyse auf Basis einer Metaanalyse und eigener retrospektiver Daten	Patienten mit kleinzelligem Bronchial-Ca. n=39	Behandlungs-arm: Daten wurden der Metaanalyse von Messori et al (1996) entnommen Kontrollarm: ohne Filgrastim bzw. Lenograstim behandelte historische Kontrollen	Effektivitätsdaten entsprechen der Metaanalyse von Messori (1996) Höhere Kosten bei Sekundärprophylaxe (\$5816 vs. \$4875) ^{1,3} Höhere Kosten unter G-CSF bei Primärprophylaxe (U\$7690 vs. U\$4875) ^{1,3}
Dranitsaris und Sutcliffe 1995 (Kanada)	Primär-analyse (retrospektiv, Chart Review)	Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen n=42 Alter: \bar{x} =39,4 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (300 µg/d, s.c.) nach KCT (Salvage) Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelte historische Kontrollen	Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (12,7 vs.17,0 Tage) ^{1,3} Nach Entwicklung einer febrilen Neutropenie hatten Patienten unter G-CSF eine kürzere Behandlungsdauer (4,2 vs 6,1 Tage) ¹ Höhere Kosten unter G-CSF (Can \$14047 vs. Can \$12734, n.s.) ³

Tabelle 5.1 Pharmakoökonomische Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Dranitsaris et al 1997 (Kanada)	Sekundär-analyse auf der Basis einer prospektiven Studie	Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen n=20 Alter: \bar{x} =56,3 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (5 μ g/ kg/d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Niedrigere Inzidenz von Neutropenien (ANC<1,0x10 ⁹ /l) unter G-CSF (12% vs. 60%, p<0,0001) ⁶ Niedrigere Inzidenz febriler Episoden unter G-CSF (2% vs. 12%, n.s.) ⁶ Höhere Kosten unter G-CSF (Can \$2503 vs. \$1509) ¹
Glaspy et al 1993 (USA)	Sekundär-analyse auf der Basis eines RCT	Patienten mit kleinzelligem Bronchial-Ca. n=68 Alter: 31-80 J., \bar{x} =62,5 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (230 μ g /m ² /d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: Filgrastim durch Placebo ersetzt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (3 vs. 6 Tage, p≤0,001) ⁵ Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (3,6 vs. 7,3 Tage, p=0,001) ⁵ Kostenreduktion durch G-CSF (US\$2893 vs. US\$5822, p=0,0001) ⁵
Le Du et al 1996 (Frankreich)	Primär-analyse (retrospektiv, Chart Review)	Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom n=20 Alter: 16-73 J., \bar{x} =50,2 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (5 μ g/ kg/d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,9x10 ⁹ /l) unter G-CSF (8,0 vs. 9,3 Tage n.s.) ³ Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (2,0 vs. 12,9 Tage) ^{1,3} Kostenreduktion durch G-CSF (FF35598 vs. FF62477) ^{1,3}
Lyman et al 1993 (USA)	Sekundär-analyse auf Basis eines RCT	Patienten mit kleinzelligem Bronchial-Ca. n=199 Alter: 31-80 J., \bar{x} =62,5 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (230 μ g/m ² /d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: Filgrastim durch Placebo ersetzt	Kostenersparnis unter G-CSF im prophylaktischen Einsatz (US\$6296 vs.US\$7354, n.s.) ⁶ Kosteneffektivität ist gegeben bei über 40% Inzidenz febriler Neutropenien im Kontrollarm, Gabe von G-CSF unter 11 Tagen und Hospitalisierungsdauer unter 7,3 Tagen ⁶

Tabelle 5.1 Pharmakoökonomische Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie (Fortsetzung)

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Messori et al 1996 (Italien)	Sekundär-analyse auf der Basis einer Metaanalyse (Auswertung von 3 RCTs)	Patienten mit kleinzelligem Bronchial-Ca. Alter: \bar{x} =60,7 J. n=606	Behandlungs-arm: Filgrastim (1 RCT) oder Lenograstim (2 RCTs) in unterschiedlicher Dosis nach KCT Kontrollarm: Placebo (2 RCTs) bzw. ohne G-CSF (1 RCT)	Inzidenz (gepoolt) neutropenischen Fiebers unter G-CSF geringer (38,7 vs. 68,3 %, $p \leq 0,001$) ³ Kostensparnis durch G-CSF (US\$5562 vs. US\$9816) ^{1,3}
Nichols et al 1994 (USA)	Analyse auf Basis eines RCT und eigener retrospektiver Daten	Patienten mit kleinzelligem Bronchial-Ca. Alter: \bar{x} =62 J. n=137	Behandlungs-arm: Filgrastim (230 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$, s.c.) nach KCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelte historische Kontrollen	Kürzere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (0,6 Tage bei Primärprophylaxe vs. 1,0 Tage bei Sekundärprophylaxe vs. 1,1 Tage ohne G-CSF) ^{1,6} Höhere Kosten (US\$1407 vs. US\$ 2016) bei Sekundärprophylaxe ^{1,6} Höhere Kosten unter G-CSF (US\$9398 vs. US\$1407) bei Primärprophylaxe ^{1,6}
Pui et al 1997 (USA)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit Leukämie (ALL) n=167 Alter: 2 Mo. – 17 J. \bar{x} =5,7 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$, s.c.) nach KCT Kontrollarm: Filgrastim durch Placebo ersetzt	Verkürzte Neutropeniezeit ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) in der Behandlungsgruppe (5,3 vs. 12,7 Tage, $p=0,007$) ⁴ Abnahme der Inzidenz von Infektionen unter G-CSF (16,4% vs. 36,0%, $p=0,009$) ⁴ Geringere Hospitalisierungszeit in der Behandlungsgruppe (6 vs. 10 Tage, $p=0,011$) ⁴ Höhere Kosten unter G-CSF (US\$10613 vs. US\$8616, n.s.) ⁴

Tabelle 5.1 Pharmakoökonomische Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie (Fortsetzung)

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Riikonen et al 1995 (Finnland)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit unterschiedlichen Malignomen n=16 Alter: 7 Mo. – 15 J. \bar{x} =6,9 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (5µg/ kg/d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) in der Behandlungsgruppe (3,0 vs. 12,8 Tage, p≤0,0001) ³ Geringere Hospitalisierungszeit aufgrund febriler Neutropenien unter G-CSF (0,7 vs. 3,3 Tage, p=0,017) ³ Kostenreduktion durch G-CSF (US\$1033 vs. US\$2063) ^{1,6}
Rubino et al 1998 (Frankreich)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit unterschiedlichen Hämoblastosen n=149 Alter: ≤ 17 J.	Behandlungs-arm: Lenograstim (5µg/kg/d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: ohne Lenograstim behandelt	Inzidenz febriler Neutropenien (38 C°, ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF geringer (95 % vs. 99%, n.s.) ⁴ Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (31 vs. 33 Tage, n.s.) ⁴ Kostensparnis unter G-CSF (US\$29765 vs. US\$30774, n.s.) ⁴
Schröder et al 1999 (Holland)	Primär-analyse (RCT)	Patientinnen mit Mammacarcinom n=40 Alter 28-51 J., \bar{x} =40,7 J.	Behandlungs-arm: Lenograstim (263 µg/d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: Lenograstim durch Ciprofloxacin plus Amphotericin B ersetzt	Selteneres Auftreten febriler Neutropenien (38,5 C°, ANC<1,0x10 ⁹ /l) unter G-CSF (20% vs. 42%, p≤0,0025) ³ Geringere Hospitalisierungszeit in der G-CSF-Gruppe (6 vs. 7 Tage, n.s.) ³ Behandlungskosten unter G-CSF höher (US\$9284 vs. US\$4122) ^{1,3}

Tabelle 5.1 Pharmakoökonomische Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie (Fortsetzung)

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Zagonel et al 1994 (Italien)	Primär-analyse (prospektive Studie)	Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom n=23 Alter 60-70 J., \bar{x} =65,5 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (5µg/kg/d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Selteneres Auftreten von Neutropenien ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) unter G-CSF (4,8% vs. 27,7%, $p \leq 0,001$) ³ Geringere Verzögerungen der Chemotherapie durch infektiöse Komplikationen unter G-CSF (19,0% vs. 32,5%, $p=0,05$) ³ Geringere Hospitalisierungszeit in der Behandlungsgruppe (1,6 vs. 8,8 Tage, $p=0,05$) ³ Behandlungskosten unter G-CSF höher (13301 Ecu vs. 8441 Ecu, $p=0,01$) ³
<p>Kosten, Hospitalisierungs- bzw. Neutropenietage beziehen sich auf den Mittelwert pro Patient. Teilweise fehlten diese Angaben in den Studien, konnten aber anhand der übrigen Daten berechnet werden.</p> <p>ANC Absolute Neutrophile Count, KCT konventionelle Chemotherapie, n.s. nicht signifikant, RCT Randomized Controlled Trial</p> <p>¹ keine Angaben zu Signifikanztests mitgeteilt</p> <p>² Patientenalter nicht angegeben</p> <p>³ Angaben beziehen sich auf ein komplettes Therapieschema</p> <p>⁴ Angaben beziehen sich auf die Induktionstherapie</p> <p>⁵ Angaben beziehen sich auf den ersten Therapiezyklus</p> <p>⁶ Angaben beziehen sich auf einen durchschnittlichen Therapiezyklus</p>				

Tabelle 5.1 Pharmakoökonomische Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie (Fortsetzung)

5.1.2 Effektivität

Zur Erfassung der Therapieeffektivität wurden in den vorliegenden Arbeiten überwiegend Surrogatparameter benutzt. Hierbei sind Hospitalisierungszeiten, Neutropeniedauern, sowie andere hämatologische Parameter am häufigsten verwendet worden. Als langfristigen Endpunkt erfasste die Studie von PUI ET AL (1997) zusätzlich die Rezidivrate nach 3 Jahren. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe. In der Lizensierungsstudie von CRAWFORD ET AL (1991) konnte ein medianer Überlebensvorteil von 6 Monaten unter G-CSF beobachtet werden, der jedoch nicht signifikant war.

CHOUAID ET AL (1998) evaluierten zusätzlich die Therapiezufriedenheit der Patienten in Form eines standardisierten Fragebogens. Es resultierte ein geringfügig geringerer Nutzen im Behandlungsarm (365 Nutzeinheiten) im Vergleich zur Kontrolle (378 Nutzeinheiten). Weitere Untersuchungen zur Lebensqualität wurden in den vorliegenden Studien nicht durchgeführt, obwohl gerade hier ein Vorteil der Anwendung von G-CSF zu vermuten ist.

In allen Studien ergab sich unter G-CSF eine Reduktion der Inzidenz von Neutropenien bzw. eine Verkürzung der Neutropeniedauer. Dabei wurden für die Messung der Neutropenien unterschiedliche Therapiezyklen und Definitionen zugrunde gelegt. In den meisten Studien wurde zur Definition der Neutropenie ein $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ oder ein $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ verwendet. Dies entspricht in der Klassifikation akuter Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie nach den Common Toxicity Criteria (CTC) des National Cancer Institute den Schweregraden „stark“ ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) bzw. „lebensbedrohlich“ ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) und den Graden III respektive IV in der Klassifikation der

Neutropenien nach den Vorschlägen der WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION 1979).

Ein wesentliches Effektivitätskriterium sind Verkürzungen der Hospitalisierungszeit. Die Hospitalisierungszeiten sind einerseits ein Effektivitätskriterium, geben sie doch Aufschluß über den Therapieerfolg. Andererseits ist die Hospitalisierungszeit ein erheblicher Kostenfaktor. Weil die Hospitalisierungskosten von der durchschnittlichen Verweildauer abhängig sind, wird das Ergebnis der ökonomischen Evaluation maßgeblich von der Hospitalisierungszeit bestimmt. In allen 8 Primärstudien wurde eine Reduzierung der Hospitalisierungszeit unter G-CSF beobachtet, wobei der Unterschied in 4 Fällen signifikant war. In den 3 RCTs, auf denen die Sekundärstudien bzw. gemischten Studienansätze basierten, ergaben sich in 2 Fällen signifikante Verkürzungen der Hospitalisierungszeit. In den vorliegenden Studien beziehen sich die angegebenen Hospitalisierungszeiten und Neutropeniedauern auf unterschiedliche Perioden bzw. Therapiezyklen. Deshalb ist leider keine sinnvolle Mittelwertbildung möglich.

Tabelle 5.2 zeigt am Beispiel von 3 Primärstudien (RCTs), die an ähnlichen Patientenkollektiven (Hämoblastosen bei Kindern, Induktionstherapie) durchgeführt wurden, wichtige Effektivitätsparameter im Detail.

Studien Parameter	Pui et al (1997)		Rubino et al (1998)		Bennett et al (2000)	
	G-CSF	Kontrolle	G-CSF	Kontrolle	G-CSF	Kontrolle
Neutropeniedauer in Tagen						
- (ANC<0,5x10 ⁹ /l)	5,3*	12,7*	k.A.	(+2) ^a	6*	11*
- (ANC<1,0x10 ⁹ /l)	6,1*	>14*	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Hospitalisierungszeit in Tagen	6*	10*	31	33	8,5	10,5
Infektionen (WHO Grad III und IV) in %	6,8	8	21	22	k.A.	k.A.
Verbrauch an Thrombocytentransfusionen	1	1	0	0	1	0
Verbrauch an Erythrocytenkonzentraten	2	2	2	2	1	0
Tage unter Antibiotika (i.v.)	6	9	13	16	7	4
Tage unter Antimykotika	7	6	0	0	k.A.	k.A.
Tage unter G-CSF	k.A.	k.A.	17	0	8	0
k.A. keine Angaben in der Studie						
^a Neutropeniezeit unter G-CSF um 2 Tage kürzer als im Kontrollarm						
* signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (p< 0,05)						

Tabelle 5.2 Effektivitätsparameter randomisierter Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie

5.1.3 Kosten

Die in den Studien dominierende Kostenart sind die durchschnittlichen gesamten direkten Behandlungskosten pro Patient, die für den Kontrollarm und den Behandlungsarm berechnet worden sind. In 11 der 14 Studien wurde ausschließlich die Kostenperspektive des Krankenhauses eingenommen. DRANITSARIS ET AL (1997) berechneten sowohl die direkten Behandlungskosten als auch die indirekten bzw. volkswirtschaftlichen Kosten, die sich aus dem Beschäftigungsausfall ergeben. Intangible Kosten wurden in den vorliegenden Studien nicht berechnet. Eine Diskontierung der Kosten wurde in keiner Studie vorgenommen. Im Hinblick auf die Kostenperspektive und den damit verbundenen kurzfristigen Zeithorizont der Studien erscheint dieses Vorgehen jedoch angemessen. Zwei Studien (GLASPY ET AL 1993, CHOUAID ET AL 1998) verwendeten die Kostenperspektive eines hypothetischen Beitragszahlers („health care payer“), der für die in den Krankenhäusern tatsächlich verursachten Therapiekosten aufkommen müsste, womit ein objektiverer, vom Gewinnstreben der Krankenhäuser unabhängiger Kostenmaßstab gebildet werden sollte.

Zwar wurden die einzelnen Kostenbestandteile der Therapie in den meisten Studien differenziert dargelegt. Typische Positionen sind hier die Kosten für die Hospitalisierung, Chemotherapie, Antibiotikaverbrauch, Transfusion von Blutprodukten und G-CSF. In keiner der vorliegenden Studien wurden allerdings die mit den Kosten assoziierten Mengengerüste vollständig angegeben. Viele Studien wählten eine Zwischenform und nannten die Anzahl der Tage, an denen z.B. Antibiotika oder Blutprodukte benötigt wurden. Hierunter leidet z.T. die Nachvollziehbarkeit der Kostenanalysen.

Die beiden wichtigsten Kostenfaktoren in den vorliegenden Studien waren die Hospitalisierungskosten und die Kosten für G-CSF. Im Vergleich hierzu sind Kosten für weitere Medikamente wie Antibiotika oder Zytostatika weniger bedeutsam. Tabelle 5.3 zeigt das Beispiel einer typischen Kostenstruktur anhand der Kostendaten der Studie von RUBINO ET AL (1998).

Kostenfaktor*	Behandlungsarm (G-CSF)	Kontrolle
Hospitalisierung	22103	24675
Labor	1784	1991
Antibiotika (i.v.)	1019	1295
Erythrocytenkonzentrat	651	655
Thrombocytentransfusionen	738	613
Zytostatika	312	327
Andere Medikamente (nicht näher spezifiziert)	975	1089
Antimykotika	8	0
G-CSF	2175	0
Summe	29765	30645
* Alle Kostenangaben in US\$		

Tabelle 5.3 Kostenfaktoren bei prophylaktischem Einsatz nach konventioneller Chemotherapie

Im Hinblick auf die externe Validität pharmakoökonomischer Studien sollte ein Vergleich mit der Therapie angestrebt werden, der bislang die größte Kosteneffektivität zugeschrieben wird bzw. die durch die neue Therapie möglicherweise ersetzt wird. Zur Behandlung und Prophylaxe febriler Neutropenien sind dies in erster Linie Antibiotika. Zwar wurden Antibiotika in den Therapieprotokollen der vorliegenden Studien verwendet, allerdings so-

wohl in der Behandlungs- wie Kontrollgruppe. Lediglich in dem Therapieprotokoll einer Studie (SCHRÖDER ET AL 1999) ist der Kontrollarm mit einer Kombination aus Antibiotikum plus Antimykotikum **anstatt** G-CSF behandelt worden.

Zwischen den einzelnen Studien variiert die Kostenberechnung nicht unerheblich. Deshalb sind die absoluten Kosten, die in den Studien berechnet werden, wenig aussagekräftig. Wesentlich informativer sind die relativen Kostendifferenzen zwischen Kontroll- und Behandlungsarmen, da innerhalb einer Studie die Kosten auf identische Art und Weise erfasst sein sollten. Abb. 5.1 zeigt die relativen Kostendifferenzen zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppen im primärprophylaktischen Einsatz.

Trotz der Reduktion der Hospitalisierungszeit resultierte in nur 43% der Fälle (6 von 14 Studien) eine Reduktion der Therapiekosten. Errechnet man den Median für die relativen Kostendifferenzen, ergibt sich ein Kostenvorteil von 14,8 % zugunsten der Kontrollgruppe. Die Mediane Absolute Deviation (MAD) beträgt 35,3%. Das Konfidenzintervall (95%) für den Median lautet $KI_{(95\%)} [-66,8\%;43,0\%]$. Insgesamt ist dieses Ergebnis schwierig zu interpretieren, weil Ergebnisse von Signifikanztests der Kostendifferenzen nur in vier Studien mitgeteilt werden. Von diesen Studien war die beobachtete Kostendifferenz lediglich bei GLASPY ET AL (1993) und ZAGONEL ET AL (1994) signifikant. Die niedrige Signifikanz ist dabei vor allem auf die beträchtliche Varianz der Kostenberechnungen zurückzuführen. Ursache hierfür ist, dass die Kosten am Ende einer Kette von Ereignissen im Therapieverlauf eines Patienten anfallen, was zu einer Potenzierung der jeweiligen Varianzen führt.

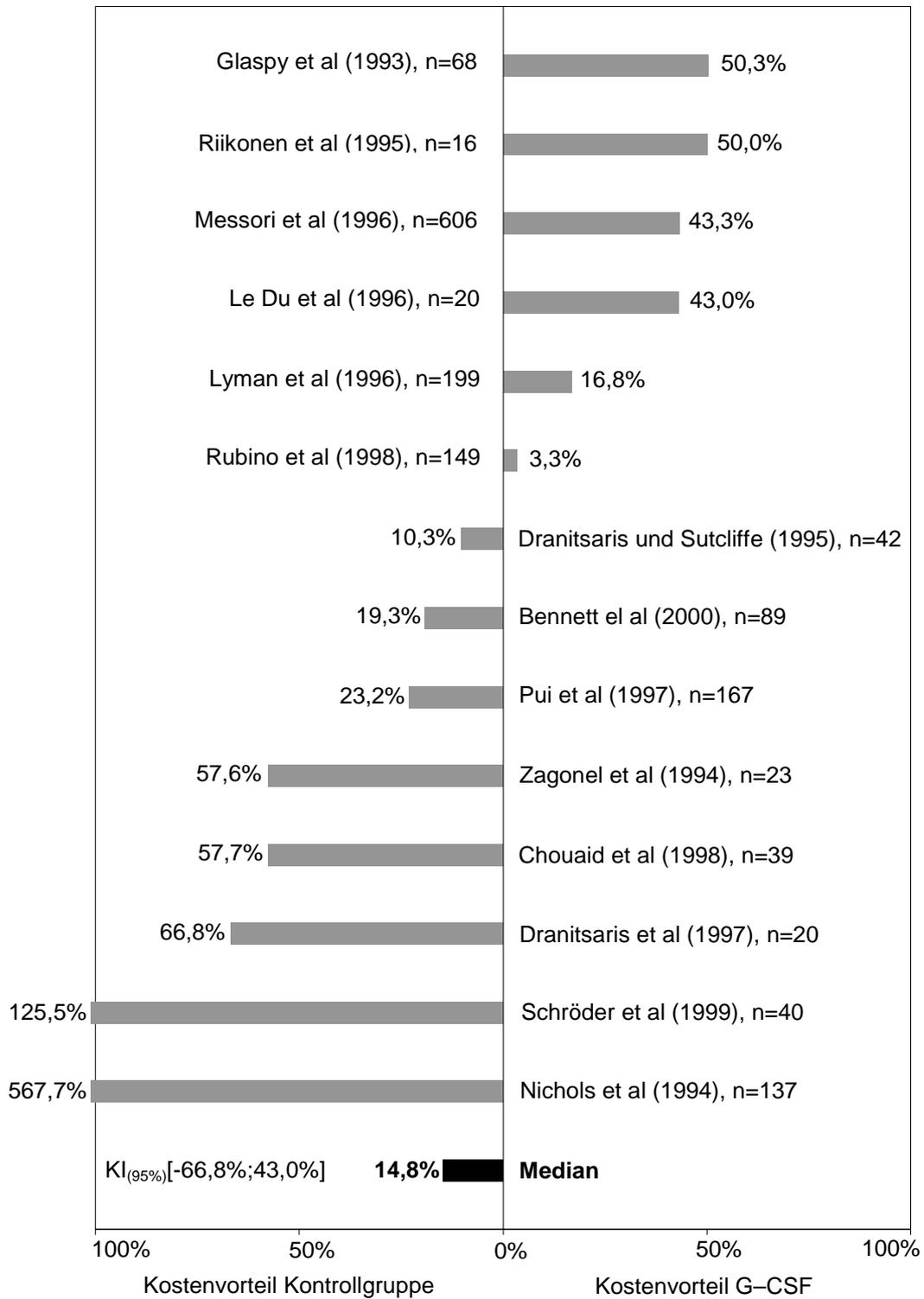


Abb. 5.1 Kostendifferenzen im primärprophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie

Ein günstigeres Evaluationsergebnis in den Studien, die mit unrandomisierten bzw. retrospektiven Daten arbeiteten, zeigte sich nicht (57,6% medianer Kostenvorteil für die Kontrollgruppe). Das ist insofern von Bedeutung, weil diesen Studientypen oft unterstellt wird, den Effekt in der Behandlungsgruppe zu überschätzen (vgl. Kap. 3.2). Auffällig sind die extrem ungünstigen Evaluationsergebnisse in den Studien von NICHOLS ET AL (1994) und SCHRÖDER ET AL (1999).

In 6 Studien wurden Sensitivitätsanalysen integriert um zu überprüfen, inwieweit sich die Veränderungen einzelner Variablen – innerhalb plausibel erscheinender Grenzen – auf das Evaluationsergebnis auswirken. Tabelle 5.4 zeigt die einbezogenen Variablen und wesentliche Resultate.

Studien	Einbezogene Variablen	Ergebnisse
Bennett et al (2000)	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungszeit • Anwendungsdauer G-CSF • Dosierung G-CSF • Antibiotikaregime 	Fortbestand der ungünstigen Evaluation von G-CSF bei Verkürzung bzw. Verlängerung der Hospitalisierungszeit (Behandlung und Kontrolle) um jeweils 20%. Reduktion des Kostennachteils im Behandlungsarm bei kürzerer Anwendungsdauer von G-CSF und kleinerer Dosis (5µg/kg/d). Kein wesentlicher Evaluationsunterschied bei Einsatz von Aminoglykosiden
Dranitsaris et al (1997)	<ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung indirekter Kosten • Dosierung G-CSF • Anwendungsdauer G-CSF 	Kostenvorteil, wenn indirekte Kosten (Verminderung von Produktivitätsausfällen durch verkürzte Hospitalisierung) berücksichtigt werden. Reduzierung, aber immer noch Fortbestand des Kostennachteils unter G-CSF bei niedrigerer Dosierung (2µg/kg/d). Kostenvorteil bei Verkürzung der Anwendungsdauer von G-CSF von 11 auf 9 Tage.
Chouaid et al (1998)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapiekosten febriler Neutropenien • Kosten G-CSF • Inzidenz febriler Neutropenien 	Primärprophylaktischer Einsatz von G-CSF kosteneffektiv ab Reduktion des Medikamentenpreises um 42,4%, Inzidenz febriler Neutropenien von über 49% oder Verteuerung der Behandlungskosten febriler Neutropenien um 88,8%.

Tabelle 5.4 Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen

Studien	Einbezogene Variablen	Ergebnisse
Glaspy et al (1993)	<ul style="list-style-type: none"> • Therapiekosten febriler Neutropenien • Anwendungsdauer G-CSF • Hospitalisierungsrate • Kosten G-CSF (u.a.) 	Kostenvorteil für G-CSF innerhalb folgender Grenzen: über 60% Hospitalisierungsrate durch febrile Neutropenien im Kontrollarm, Gabe von G-CSF nicht länger als 11 Tage, Tagestherapiekosten für G-CSF unter US\$ 305.
Lyman et al (1993)	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisierungsrate • Hospitalisierungskosten • Hospitalisierungsdauer • Kosten G-CSF 	Kostenvorteil für G-CSF innerhalb folgender Grenzen: über 40% Inzidenz febriler Neutropenien im Kontrollarm, Gabe von G-CSF nicht länger als 11 Tage, Hospitalisierungsdauer unter 7,3 Tagen, Tagestherapiekosten für G-CSF unter US\$ 344
Rubino et al (1998)	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten G-CSF • Hospitalisierungskosten • Inanspruchnahme der Intensivstation 	Ergebnisse insgesamt relativ robust gegenüber Änderung der Variablen, Behandlung mit G-CSF teurer als Kontrolle, wenn nicht spezielle Darreichungsform für Kinder (105 µg Ampulle) verwendet wird.

Tabelle 5.4 Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (Fortsetzung)

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten im Wesentlichen die Evaluationsergebnisse der Studien, wobei kritisch angemerkt werden muss, dass der berechnete Einfluss von Veränderungen des Behandlungsschemas in der Arbeit von BENNET ET AL (2000) auf die Behandlungskosten hochgradig hypothetisch ist. Insgesamt reagierte das Evaluationsergebnis besonders sensitiv auf Veränderungen der Inzidenz febriler Neutropenien, der Neutropeniedauer und der Hospitalisierungszeit.

Die Untersuchung von DRANITSARIS ET AL (1997) zeigt, dass die zusätzliche Berücksichtigung volkswirtschaftlicher Kosten in Form von Produktivitätsausfällen im Vergleich zur ausschließlichen Bewertung des Krankenhausaufenthaltes zu einem völlig anderen Evaluationsergebnis führen kann. Dabei wird in der Analyse unterstellt, die Patienten (Non-Hodgkin-Lymphom unterschiedlicher Malignität) wären im Falle einer nicht behandlungs-

pflichtigen febrilen Neutropenie arbeitsfähig, was eine fragwürdige Annahme ist.

Das Evaluationsergebnis für G-CSF fiel in den Studien von SCHRÖDER ET AL (1999) und NICHOLS ET AL (1994) besonders negativ aus. SCHRÖDER ET AL (1999) berichten leider nur rudimentär über die therapieassoziierten Kosten und ihre Bestandteile, insofern ist eine Würdigung der Ergebnisse schwierig. Auch über medizinische und ökonomische Konsequenzen aufgrund der häufigen Nebenwirkungen von Amphotericin B (z.B. Nephrotoxizität), mit dem die Patienten im Kontrollarm der Studie behandelt wurden, nannte die Publikation der Studie keine Informationen.

Die Ursache für die ungünstige Evaluation in der retrospektiven Studie von NICHOLS ET AL (1994) ist die extrem niedrige Hospitalisierungsrate aufgrund febriler Neutropenien im Kontrollarm (18% im ersten Therapiezyklus). Zum Vergleich beträgt die Hospitalisierungsrate in dem RCT, auf dem die Studie von GLASPY ET AL (1993) basiert, 69% bei einer Inzidenz febriler Neutropenien von 57%, ebenfalls im ersten Therapiezyklus. In beiden Studien wird die Anwendung bei derselben Tumorentität (kleinzelliges Bronchialcarcinom) untersucht. MESSORI ET AL (1996) kommen in der Metaanalyse von 3 Studien, die alle die Anwendung von G-CSF in der Therapie des kleinzelligen Bronchialcarcinoms untersuchten, auf eine gepoolte Inzidenz febriler Neutropenien von 68,3% in der Kontrollgruppe, was darauf hindeutet, dass die niedrige Inzidenz febriler Neutropenien bei NICHOLS ET AL (1994) und die hieraus resultierende ungünstige Evaluation von G-CSF als untypisch anzusehen sind.

Zu erklären sind diese Unterschiede einerseits mit den Richtlinien für die Hospitalisierung in den beiden Studien. Während das Protokoll von NICHOLS ET AL (1994) eine Hospitalisierung erst bei einem $ANC < 0,5 \times 10^9/l$

und einer Temperatur von $\geq 38,5\text{C}^\circ$ vorsieht, wurden die Patienten in der Studie von GLASPY ET AL (1993) bereits bei einem $\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ und einer Temperatur $\geq 38,2\text{C}^\circ$ hospitalisiert. Weiterhin differieren die verwendeten Therapieprotokolle, wodurch die unterschiedlichen Inzidenzen febriler Neutropenien erklärt werden können. In der Studie von GLASPY ET AL (1993) wurde neben Doxorubicin und Cyclophosphamid das relativ myelotoxische Etoposid verwendet, während NICHOLS ET AL (1994) stattdessen Vincristin einsetzten, dem eine geringere Myelotoxizität zugeschrieben wird. Die voneinander abweichende Evaluation von G-CSF in diesen beiden Studien macht deutlich, dass die Inzidenz neutropenischer Komplikationen der nicht mit G-CSF behandelten Patienten und die daraus folgende Hospitalisierungsrate entscheidende Faktoren für die ökonomische Bewertung darstellen. Die sekundärprophylaktische Anwendung von G-CSF als Alternative zur Primärprophylaxe wurde nur in den Studien von NICHOLS ET AL (1994) und CHOUAID ET AL (1998) untersucht. Aus ökonomischer Sicht erscheint die sekundärprophylaktische Anwendung besonders vorteilhaft, da der Medikamenteneinsatz auf die Patientengruppe mit dem höchsten Gefährdungspotential reduziert wird. NICHOLS ET AL (1994) evaluierten die Sekundärprophylaxe um 43,2% teurer als die Nichtbehandlung, ein verglichen mit der Primärprophylaxe (s.o.) günstiges Ergebnis. Bei CHOUAID ET AL (1994) führte die Evaluation der Sekundärprophylaxe zu einer Einsparung von 19,3% im Vergleich zu der Nichtbehandlung, während die Primärprophylaxe um 57,7% teurer war.

Leider liegen keine Studien vor, die weitere Risikofaktoren wie Vorbestrahlung, schlechter Allgemeinzustand, fortgeschrittenes Tumorstadium etc., in die ökonomische Evaluation einbeziehen, obwohl sich durch die Berücksichtigung von Risikofaktoren Einsparungspotentiale ergeben (s. Kap. 6.2).

5.2 Posttransplantative Prophylaxe nach Hochdosischemotherapie

5.2.1 Studien

Die Literaturrecherche ergab 14 Studien, von denen 13 Studien Primäranalysen waren. Die einzige Sekundäranalyse basierte auf einem RCT. Von den 13 Primäranalysen entsprachen 3 Studien einem RCT; 5 Studienansätze waren prospektive Studien, in denen konsekutive Patientengruppen verglichen wurden. Eine Studie hatte einen prospektiven Behandlungsarm mit einer retrospektiven Kontrollgruppe. Die restlichen 4 Studien waren retrospektiv bzw. entsprachen dem Studiendesign eines Chart Reviews (vgl. Tabelle 5.5).

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Brice et al 1994 (Frankreich)	Primäranalyse (prospektive Studie)	Patienten mit diversen hämoblastischen und soliden Malignomen n=16 Alter: 19-52 J., \bar{x} =35,8 J.	Behandlungsarm: Lenograstim (5µg/kg/d, i.v.) 1 Tag nach HDCT und KMT Kontrollarm: Lenograstim durch Placebo ersetzt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<1,0x10 ⁹ /l) unter G-CSF (16 vs. 22 Tage) ¹ Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (27 vs. 33 Tage) ¹ Kostensparnis unter G-CSF (FF142.000 vs. FF166.000) ¹
Clark et al 1994 (GB)	Primäranalyse (Behandlungsarm, prospektiv, Kontrollen retrospektiv)	Patienten mit unterschiedlichen soliden und hämoblastischen Tumoren n=37 Alter: 19-62 J., \bar{x} =36,1 J.	Behandlungsarm: Filgrastim (5µg/ kg/d, i.v.) 7-10 Tage nach KMT und HDCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelte historische Kontrollen	Verkürzte Neutropeniezeit unter G-CSF: 18,0 vs. 20,5 Tage, (ANC< 0,5x 10 ⁹ /l, p=0,03) bzw. 20,5 vs. 29 Tage (ANC<1,0x10 ⁹ /l, p=0,02) Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (21 vs. 29 Tage, p=0,007) Kostenreduktion unter G-CSF (£4823 vs. £5577, n.s.)

Tabelle 5.5 Pharmakoökonomische Studien über den posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Duncan et al 1997 (GB)	Primär-analyse (prospektive Studie)	Patienten mit diversen soliden und hämoblastischen Tumoren n=40 Alter: \bar{x} =7,1 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim bzw. Lenograstim (5µg/kg/d, Applikation nicht genannt), 10 Tage nach HDCT und KMT oder PBSZT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit unter G-CSF: 14,0 vs. 20,9 Tage, (ANC<0,5x10 ⁹ /l, p<0,0001) bzw. 16,0 vs. 28,9 Tage (ANC<1,0x 10 ⁹ /l, p<0,0001) Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (25,3 vs. 29,8 Tage, n.s.) Kostenreduktion unter G-CSF (£15001 vs. £15482, n.s.)
Dunlop et al 1994 (GB)	Primär-analyse (prospektive Studie)	Patienten mit unterschiedlichen soliden und hämoblastischen Tumoren n=19 Alter 16-62 J., \bar{x} =35,8 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (10 µg/kg/ d, s.c. oder i.v.) 5 Tage nach HDCT und PBSZT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verlängerte Neutropeniezeit unter G-CSF: 12,9 vs. 11,2 Tage, (ANC<0,5x10 ⁹ /l, n.s.) bzw. 14,6 vs. 13,7 Tage (ANC<1,0x10 ⁹ /l, n.s.) Verlängerte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (20,6 vs. 17,1 Tage, n.s.) Höhere Kosten unter G-CSF (£7817 vs. £3450) ¹
Kucharski et al 1996 (USA)	Primär-analyse (retrospektiv, Chart Review)	Patientinnen mit Mammacarcinom n=42 Patientenalter nicht genannt	Behandlungs-arm: Filgrastim (20 µg/d, i.v.) 3 Tage nach HDCT und KMT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt In einem zweiten Behandlungsarm wurde PBSZT verwendet (ohne Kontrolle bzgl. G-CSF)	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (14 vs. 17 Tage, n.s.) Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (29 vs. 30 Tage, n.s.) Niedrigere Kosten unter G-CSF und KMT im Vergleich zur Kontrolle (US\$90156 vs. US\$ 96098, n.s.) ⁴ Unter den Verfahren wurde PBSZT (+ G-CSF) am günstigsten evaluiert (US\$69762)

Tabelle 5.5 Pharmakoökonomische Studien über den posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie (Fortsetzung)

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Lee S.J. et al 1998 (USA)	Primär-analyse (retrospektiv, Chart Review)	Patienten mit unterschiedlichen Hämoblastosen n=196 Alter: 18-61 J., \bar{x} =41,2 J.	Behandlungs-arm: G-CSF ² (5 µg/kg/ d, i.v. oder s.c.) 1 Tag nach HDCT und KMT Kontrollarm: ohne G-CSF behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (12 vs. 20 Tage, p=0,0001) Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (17 vs. 23 Tage, p=0,0001) Kostensparnis unter G-CSF (US\$80600 vs. US\$84000, p=0,037)
Lee S.M. et al 1998 (GB)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom n=24 Alter 21-56 J., \bar{x} =43,9 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (300µg/d, s.c.) 5 Tage nach HDCT und PBSZT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (9,7 vs. 13,2 Tage, p<0,0001) bzw. 10,1 vs. 14,7 Tage (ANC<1,0x10 ⁹ /l, p<0,0001) Kürzere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (12 vs. 15 Tage, p=0,001) Kostensparnis unter G-CSF (£6500 vs. £8316, n.s.)
McQuaker et al 1997 (GB)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit unterschiedlichen Hämoblastosen n=38 Alter: 28-65 J., \bar{x} =49 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (50 µg/m ² /d, s.c.) 1 Tag nach HDCT und PBSZT Kontrollarm: Filgrastim durch Placebo ersetzt	Verkürzte Neutropeniezeit unter G-CSF: 10 vs. 14 Tage (ANC<0,5x 10 ⁹ /l, p<0,0001) bzw. 12 vs. 15,5 Tage (ANC<1,0x10 ⁹ /l, p=0,0002) Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (13 vs. 16 Tage, p=0,003) Kostensparnis unter G-CSF (£4519 vs. £5561) ¹
Ojeda et al 1999 (Spanien)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit Mammacarcinom und unterschiedlichen Hämoblastosen n=62 Alter: 18-65 J., \bar{x} =40 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (5µg/kg/d, s.c.) 5 Tage nach HDCT und PBSZT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit unter G-CSF: 10 vs. 12 Tage (ANC<0,5x 10 ⁹ /l, p≤0,0008) bzw. 11 vs. 13 Tage (ANC<1,0x10 ⁹ /l, p≤0,0003) Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (15 vs. 17 Tage, n.s.) Höhere Kosten unter G-CSF (5961 € vs. 5751 € n.s.)

Tabelle 5.5 Pharmakoökonomische Studien über den posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie (Fortsetzung)

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Sou�tre et al 1996 (Frankreich)	Primär-analyse (retrospektiv, Chart Review)	Patienten mit unterschiedlichen Hämoblastosen n=55 Alter: \bar{x} =38,8 J.	Behandlungsarm: Lenograstim (6,2µg/kg/d, überwiegend i.v.) ³ nach KMT und HDCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit (nicht näher spezifiziert) unter G-CSF (20,3 vs. 29,6 Tage, p≤0,05) Infektionsdauer verkürzt unter G-CSF (5,6 vs. 7,8 Tage, p≤0,05) Antibiotikagebrauch unter G-CSF verkürzt (24,0 vs. 28,3 Tage, n.s.) Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (30,9 vs. 34,9 Tage, p≤0,05) Kostenreduktion unter G-CSF (US\$43341 vs. US\$44656) ¹
Stinson et al 2000 (USA)	Sekundär-analyse auf der Basis eines RCT	Patienten mit unterschiedlichen Hämoblastosen n=44 Alter: 20-60 J., \bar{x} =42,5 J.	Behandlungsarm: G-CSF ² (10 µg/kg/d, s.c.) direkt nach HDCT und PBSZT Kontrollarm: Filgrastim durch Placebo ersetzt	Verkürzte Neutropeniezeit unter G-CSF: 10,5 vs. 15 Tage (ANC<0,5x 10 ⁹ /l, p<0,001) Antibiotikaverbrauch niedriger unter G-CSF (16 vs. 18 Tage, n.s.) Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (21 vs. 22 Tage, n.s) Kostenreduktion unter G-CSF (US\$76577 vs. US\$78669, n.s.)
Tarella et al 1998 (Italien)	Primär-analyse (prospektive Studie)	Patienten mit unterschiedlichen Hämoblastosen n=40 Alter: 16-61 J., \bar{x} =41 J.	Behandlungsarm: Filgrastim (5µg/kg/d, i.v.) 1 Tag nach HDCT und PBSZT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit unter G-CSF: 10 vs. 14 Tage (ANC<0,5x 10 ⁹ /l, p<0,0001) bzw. 11 vs. 17 Tage (ANC<1,0x10 ⁹ /l, p≤0,0001) Antibiotikaverbrauch niedriger unter G-CSF (8 vs. 11 Tage, p=0,019) Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (21 vs. 22 Tage, p=0,0028) Kostenreduktion unter G-CSF (US\$18241 vs. US\$21868) ¹

Tabelle 5.5 Pharmakoökonomische Studien über den posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie (Fortsetzung)

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Uyl- de Groot et al 1994 (Holland)	Primär-analyse (retrospektiv, Chart Review)	Patienten mit diversen soliden und hämoblastischen Tumoren n=63 Alter: 18-60 J., \bar{x} =35,3 J.	Behandlungs-arm I: Filgrastim (300 µg/d, s.c.) direkt nach HDCT und KMT Behandlungs-arm II: PBSZT (ohne Kontrolle G-CSF) Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (12,5 Tage vs. 15 Tage) ¹ Verkürzte Hospitalisierungszeit unter G-CSF (36,2 Tage vs 37,9 Tage) ¹ Behandlungskosten unter G-CSF höher (US\$32443 vs. US\$30592) ¹ Unter den drei Verfahren wurde PBSZT (+ G-CSF) am günstigsten evaluiert.
Viens et al 1998 (Frankreich)	Primär-analyse (prospektive Studie)	Patientinnen mit Mammacarcinom n=47 Alter: 27-57 J., \bar{x} =45,9 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (5 µg/kg/d,s.c.) direkt nach HDCT und PBSZT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (1 vs. 6 Tage, p≤0,05) Weniger Therapieverzögerungen unter G-CSF (37 Tage vs. 43 Tage n.s.) Geringere Re-Hospitalisierungsrate unter G-CSF nach Behandlungsabschluss (36% vs. 61%, n.s.) Höhere Kosten unter G-CSF (US\$3750 vs. US\$3220, n.s.)
<p>Kosten, Hospitalisierungs- bzw. Neutropenietage beziehen sich auf den Mittelwert pro Patient. Teilweise fehlten diese Angaben in den Studien, konnten aber anhand der übrigen Daten berechnet werden.</p> <p>ANC Absolute Neutrophile Count, HDCT Hochdosischemotherapie, KMT Knochenmarkstransplantation, n.s. nicht signifikant, PBSZT Periphere Blutstammzelltransplantation, RCT Randomized Controlled Trial</p> <p>¹ keine Angaben zu Signifikanztests mitgeteilt</p> <p>² G-CSF wurde nicht näher spezifiziert</p> <p>³ genauer Einsatzzeitpunkt (posttransplantativ) nicht genannt</p> <p>⁴ Kosten schließen die Vorbereitung zur Transplantation und Posttransplantationsphase (60 Tage) mit ein</p>				

Tabelle 5.5 Pharmakoökonomische Studien über den posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie (Fortsetzung)

In den Behandlungsprotokollen der vorliegenden pharmakoökonomischen Studien wurde G-CSF posttransplantativ, also nach myeloablativer Chemotherapie und konsekutiver Stammzelltransplantation eingesetzt, um die Phase der Neutropenie zu verkürzen. Hierbei wurden in 11 der 14 Studien autolog gewonnene Stammzellentransplantate benutzt. In der Studie von DUNCAN ET AL (1997) kamen daneben auch allogene Transplantate zum Einsatz. LEE S.J. ET AL (1998) und STINSON ET AL (2000) verwendeten ausschließlich allogene Transplantate. Für den Stammzellersatz wurden unterschiedliche Verfahren benutzt. In 6 der 14 Studien wurde die KMT verwendet, in 7 Studien kam die PBSZT zum Einsatz, wobei dieses Verfahren entsprechend seiner Aktualität häufiger in den neueren Studien analysiert wurde. In einer Studie (KUCHARSKI ET AL 1996) wurden beide Verfahren untersucht.

Bezüglich des Zeitpunktes der Anwendung von G-CSF gibt es Unterschiede. In 7 Protokollen wurde G-CSF direkt bzw. beginnend mit dem ersten Tag nach erfolgter Transplantation gegeben. In 6 Protokollen erfolgte der Einsatz von G-CSF erst am fünften oder zehnten Tag posttransplantativ (delayed commencement), womit ein stärkerer Effekt auf die Granulocytopoese erzielt werden soll. In der Studie von SOUËTRE ET AL (1996) blieb der genaue Einsatzzeitpunkt unklar.

5.2.2 Effektivität

Zur Erfassung der Therapieeffektivität wurden in den vorliegenden Arbeiten wiederum vorwiegend Surrogatparameter als Endpunkte benutzt. Lediglich in den Studien von LEE S.J. ET AL (1998), OJEDA ET AL (1999) und STINSON ET AL (2000) werden Überlebensraten nach 50 bzw. 100 Tagen (posttrans-

plantativ) mitgeteilt, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe beobachtet wurden. Unter den Surrogatparametern waren Hospitalisierungszeiten, die Neutropeniedauer sowie andere hämatologische Parameter die am häufigsten erfassten Messwerte. Zur Definition der Neutropenie wurde in 12 der 14 Studien ein $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ als Maßstab verwendet. In einer Studie (SOUËTRE ET AL 1996) wurde der Neutropeniemaßstab nicht näher spezifiziert. Insgesamt bewirkte die posttransplantative Gabe von G-CSF eine mittlere Reduktion der Neutropeniedauer um 3,7 Tage ($KI_{(95\%)} [-0,4;6,4]$), wobei dieses Ergebnis in 9 Studien signifikant war. In einer Studie (DUNLOP ET AL 1994) verlängerte sich die Neutropeniedauer (nicht signifikant) unter G-CSF.

In 7 Evaluationen wurden zusätzlich die Neutropeniezeiten für einen $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ analysiert, wobei auch hier – mit Ausnahme der Studie von DUNLOP ET AL (1994) – eine Verkürzung der Neutropeniedauer beobachtet wurde, die in 6 der vorliegenden Studien statistisch signifikant war. Die mittlere Reduktion der beobachteten Neutropeniedauer beträgt hier 5,3 Tage ($KI_{(95\%)} [0,9;11,1]$). Tabelle 5.6 zeigt am Beispiel der 3 randomisierten Primäranalysen wichtige Effektivitätsparameter im Detail, wobei Richtung und Ausmaß der für die ökonomische Bewertung wichtigsten Effektivitätsparameter, Neutropeniedauer und Hospitalisierungszeit, relativ einheitlich sind.

Studien Parameter	McQuaker et al (1997)		Lee S.M. et al (1998)		Ojeda et al (1999)	
	G-CSF	Kontrolle	G-CSF	Kontrolle	G-CSF	Kontrolle
Neutropeniedauer in Tagen						
– (ANC<0,5x10 ⁹ /l)	10*	14*	9,7*	13,2*	10*	12*
– (ANC<1,0x10 ⁹ /l)	12*	15,5*	10,1*	14,7*	11*	13*
Fiebertage	2 ^b	4 ^b	3 ^a	3 ^a	1 ^c	1 ^c
Hospitalisierungszeit in Tagen	13*	16*	12*	15*	15	17
Thrombocytenregeneration in Tagen (>20x10 ⁹ /l)	12	13,5	k.A.	k.A.	13	11
Thrombocytenregeneration in Tagen (>50x10 ⁹ /l)	14,5	17	k.A.	k.A.	18	14
Verbrauch an Thrombocytentransfusionen	5*	10*	12	12	18	14
Verbrauch an Erythrocytenkonzentrat	3*	4*	4	5	4	3
Tage unter Antibiotika (i.v.)	6	7	28	36	8	8
k.A. keine Angabe in der Studie						
^a (Fieber: ≥38,0°C)						
^b Fieberdefinition nicht gegeben						
^c (Fieber: ≥38,5°C)						
* signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (p< 0,05)						

Tabelle 5.6 Effektivitätsparameter randomisierter Studien über den posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie

Die Hospitalisierungszeit als wichtiger ökonomischer Effektivitätsparameter wird in den vorliegenden Studien im Vergleich zur KCT homogen erfasst. Erfassungsgrundlage ist die Transplantations- bzw. Posttransplantationsperiode. Abb. 5.2 zeigt die Differenzen bezüglich der Hospitalisierungszeiten.

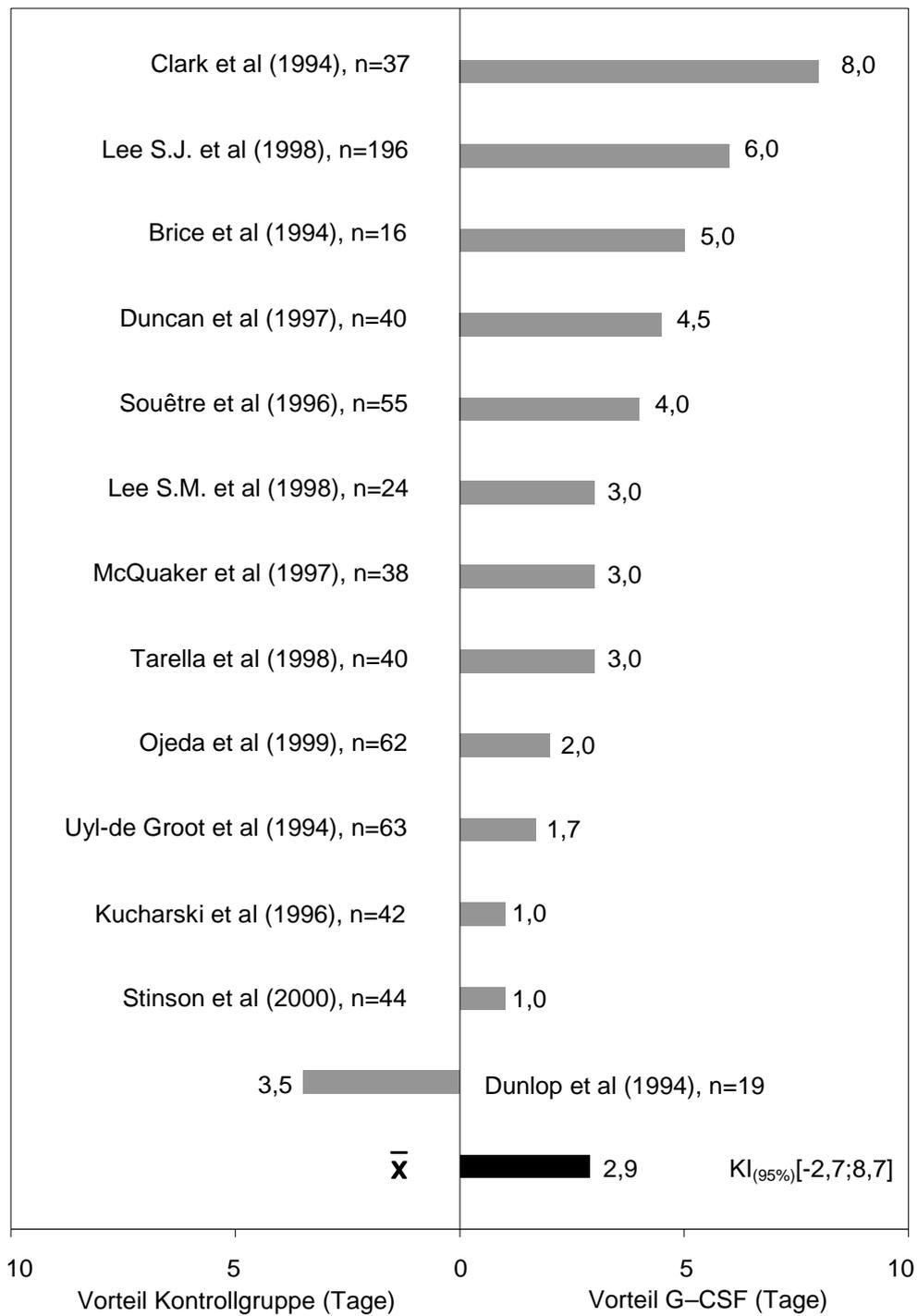


Abb. 5.2 Hospitalisierungszeitdifferenzen im posttransplantativen Einsatz nach Hochdosismethotherapie

In 13 der 14 Studien wurden Angaben zur Hospitalisierungszeit gemacht. Insgesamt bewirkte G-CSF eine Reduktion des Krankenhausaufenthaltes ($\bar{x}=2,9$ Tage, KI_(95%) [-2,7;8,7]). In 6 der 11 Studien, die Ergebnisse von Signifikanztests mitteilten, war diese Reduktion signifikant. VIENS ET AL (1998) machten leider nur Angaben zu Hospitalisierungskosten, aber nicht zu Veränderungen der Hospitalisierungszeit unter G-CSF. Bei der Interpretation muss berücksichtigt werden, dass durch Vermeidung neutropenischer Komplikationen mit G-CSF gerade Hospitalisierungstage in besonders kostenintensiven Bereichen (Intensivstation, Isolierzimmern) vermieden werden können. Von den vorliegenden Studien wird dieser Aspekt nur in der Studie von SOUËTRE ET AL (1996) berücksichtigt.

5.2.3 Kosten

In allen Studien wurde die Kostenperspektive des Krankenhauses verwendet. Die in den Studien berechnete Kostenart sind wiederum die durchschnittlichen gesamten direkten Behandlungskosten. Indirekte bzw. volkswirtschaftliche Kosten oder intangible Kosten wurden in den vorliegenden Studien nicht berechnet. In der Evaluation der Behandlungskosten resultierte in 11 von 14 Studien (79%) aus der Anwendung von G-CSF ein Kostenvorteil. Ergebnisse von Signifikanztests wurden in 8 Studien mitgeteilt. Hiervon war lediglich die Kostendifferenz bei LEE S.J. ET AL (1998) statistisch signifikant. Die mediane Einsparung unter G-CSF lag bei 5,1% (KI_(95%) [-3,8%;14,5%]). Die MAD beträgt 14,9%. Unter den Studien, die G-CSF positiv evaluierten, lag die mediane erzielte Einsparung bei 13,5%. In den retrospektiven und prospektiv-unrandomisierten Studien war das durchschnittliche Evaluationsergebnis mit einem Median von 4,0% ungünstiger als in den 4 RCTs

(Median 10,7%). Abb. 5.3 zeigt die relativen Kostendifferenzen zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppen.

Studien, die G-CSF mit einer posttransplantativen Verzögerung von über 5 Tagen einsetzten, führten zu keiner signifikant günstigeren Evaluation. Die in den Studien errechneten Kosten beziehen sich in den meisten Fällen auf den Zeitabschnitt nach Transplantation bis zur Entlassung. Als Ausnahme hiervon schließen KUCHARSKI ET AL (1996) auch die Kosten für die Nachsorgephase (60 Tage) mit ein. STINSON ET AL (2000) geben auch die Kosten separat an, die durch die nachstationäre Wiedervorstellung (100 Tage) entstehen, wobei sich hier ein signifikanter Kostenvorteil in der Behandlungsgruppe zeigte. Die Gabe von G-CSF wurde in den meisten Protokollen solange fortgesetzt, bis ein $ANC > 0,5 \times 10^9/l$ erreicht wurde. Abweichend hiervon erfolgte die Gabe in den Protokollen von LEE S.J. ET AL (1998), LEE S.M. ET AL (1998) und STINSON ET AL (2000) bis zu einem $ANC > 1,0 \times 10^9/l$ bzw. $ANC > 1,5 \times 10^9/l$ (OJEDA ET AL 1999). In der Studie von UYL-DE GROOT ET AL (1994) wurde eine vom Grad der Neutropenie unabhängige Anwendungszeit von 10 Tagen gewählt. Eine Abhängigkeit des Evaluationsergebnisses von der Länge der Anwendung zeigte sich überraschenderweise dabei nicht.

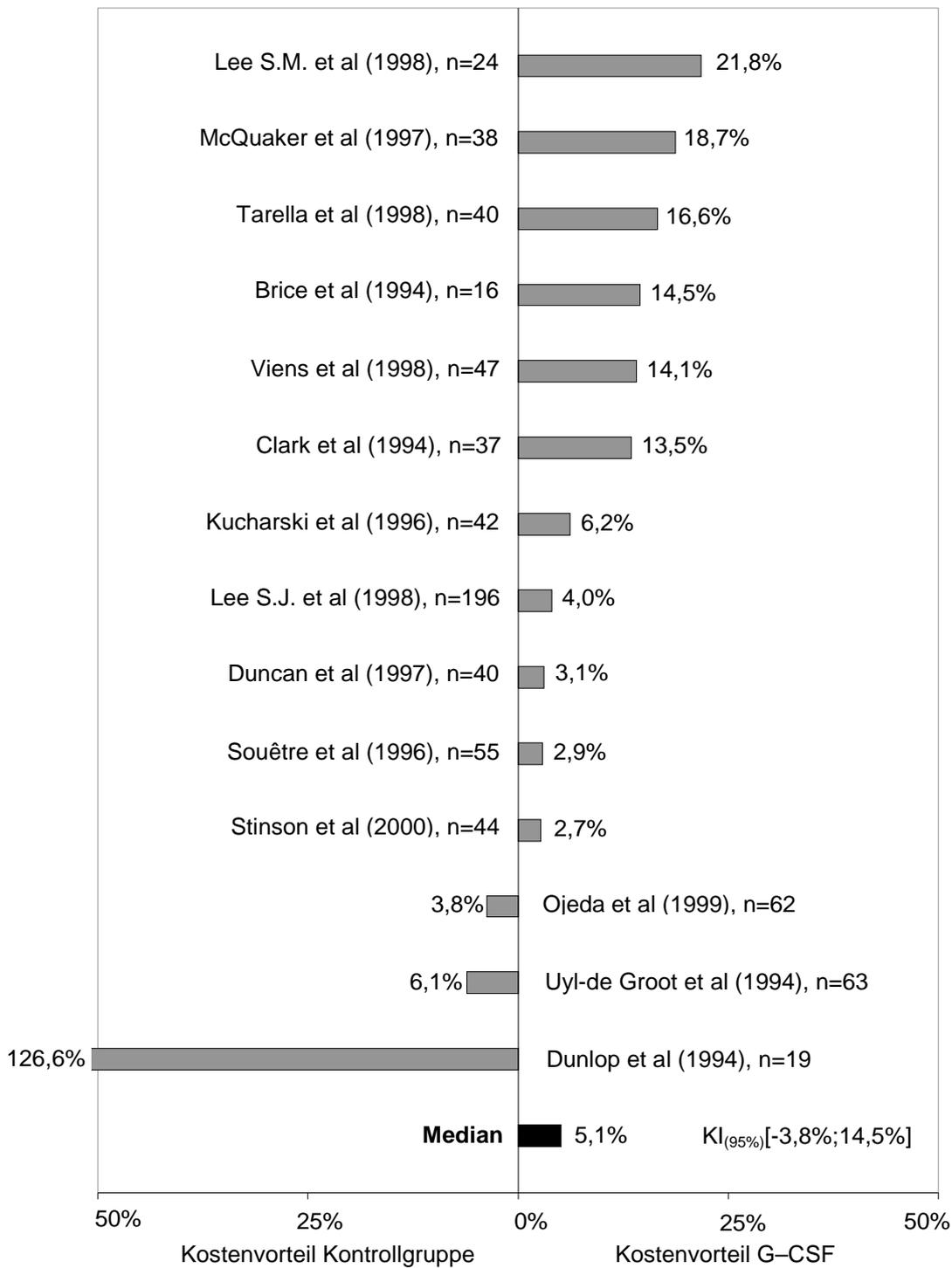


Abb. 5.3 Kostendifferenzen im posttransplantativen Einsatz nach Hochdosischemotherapie

Der Zusammenhang zwischen der Hospitalisierungszeit und den Kosten läßt sich statistisch nachweisen. Zu diesem Zweck können Korrelationskoeffizienten berechnet werden. Setzt man dabei normalverteilte Daten voraus, erfolgt die Berechnung mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson.

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) * (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 * \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} = 0,72 \quad (5.1)$$

Wird stattdessen angenommen, dass es sich um nicht normalverteilte Daten handelt, was insbesondere für die Kostendaten die realistischere Annahme ist (vgl. Kap. 4.4), empfiehlt sich die Verwendung des Rang-Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Berechnungsgrundlage sind hier die Differenzen der Ränge D .

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum D^2}{n(n^2 - 1)} = 0,47 \quad (5.2)$$

Die gefundenen Korrelationswerte von $r = 0,72$ bzw. $r_s = 0,47$ entsprechen einem mittelstarken statistischen Zusammenhang zwischen Hospitalisierungszeit und Kosten, wobei der tatsächliche Zusammenhang bedingt durch die Unterschiede hinsichtlich Definition und Erfassung der Variablen in den Studien wahrscheinlich stärker ist. Abbildung 5.4. zeigt die Punktwolke für die Messwerte.

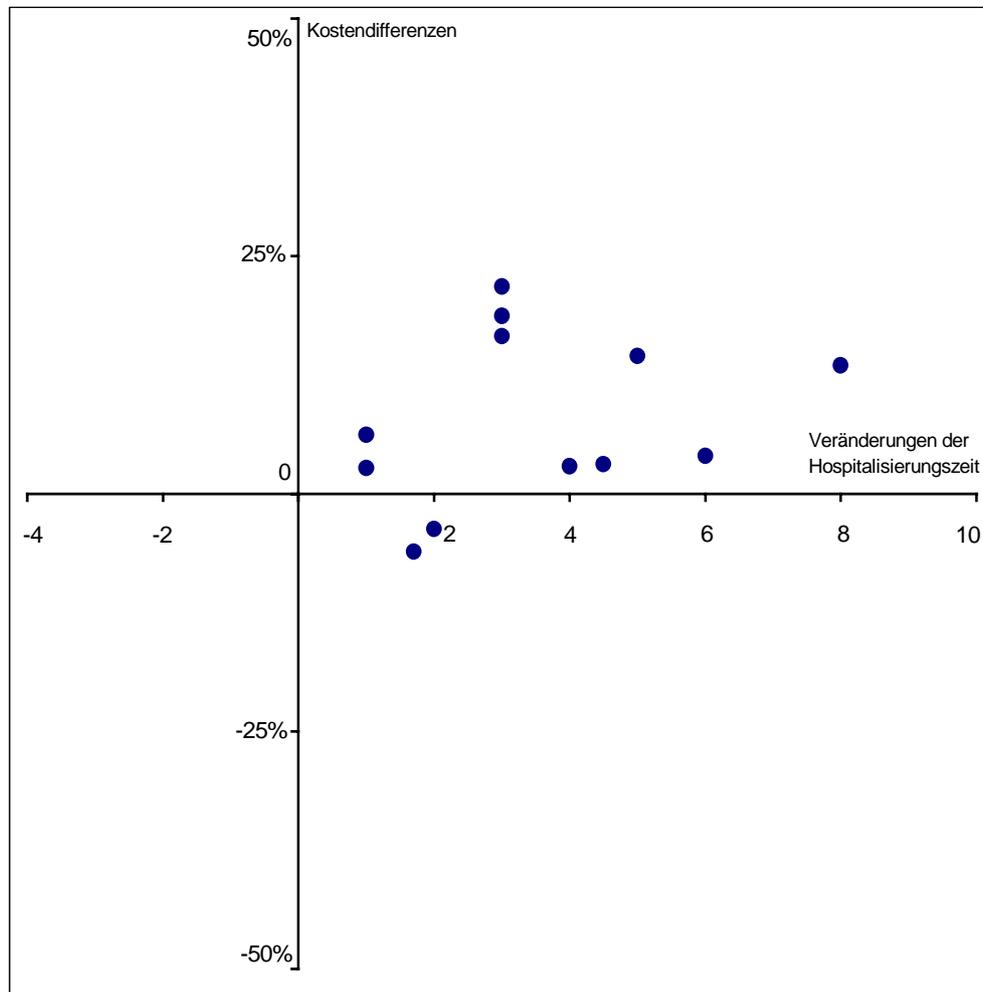


Abb. 5.4 Korrelationsdiagramm (Punktwolke) für Hospitalisierungszeit und Kosten

Insgesamt fallen die Unterschiede in den relativen Kostendifferenzen zwischen den einzelnen Studien im Vergleich zur Evaluation der KCT geringer aus. Dieser Effekt ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die verwendeten Therapieprotokolle in der HDCT durchgehend myeloablativ sind, d.h. die hämatopoetische Regeneration ist unwahrscheinlich bzw. erst nach mehreren Monaten zu erwarten. Somit treten relevante Unterschiede bezüglich der Neutropenieinzidenz, etwa durch unterschiedliche Toxizität der verwendeten Zytostatika, in den verschiedenen Therapieschemata seltener auf.

Sensitivitätsanalysen bezüglich der Kosteneffektivität von G-CSF wurden lediglich in 3 Studien durchgeführt. Variiert wurden in den Studien von DUNCAN ET AL (1997) und SOUËTRE ET AL (1996) u.a. die Hospitalisierungskosten, wobei sich keine wesentlichen Veränderungen der Evaluatonsergebnisse ergaben. In der Studie von MCQUAKER ET AL (1997), deren Protokoll eine außergewöhnlich niedrige Dosierung von G-CSF vorsah ($50\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$), wurden die Kosteneinsparungen bei hypothetischer Zugrundelegung einer höheren Dosierung ($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) aufgebraucht.

Bei DUNLOP ET AL (1994) resultierte die ungünstige klinische als auch ökonomische Evaluation von G-CSF eventuell aus der hohen Dosierung ($10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$), die im Studienprotokoll gewählt wurde. Leider wurden die Medikamentenkosten nicht differenziert genug ausgewiesen, um die erreichbare Einsparung bei Verwendung der Standarddosierung ($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) zu berechnen. Umgekehrt scheinen niedrige Dosierungen ökonomisch von Vorteil zu sein. In der Studie von MCQUAKER ET AL (1997) wurde die positive Abweichung vom Evaluationsdurchschnitt möglicherweise durch die besonders niedrige Dosierung von G-CSF ($50\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ entsprechend ca. $1,4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) bewirkt. Hierdurch fallen die Medikamentenkosten in der Behandlungsgruppe bloß um 18% höher aus als im Kontrollarm, bei vergleichbarer Effektivität.

Weiterhin gibt es Hinweise, dass sich hohe Dosen von G-CSF ungünstig auf die Regeneration der Thrombocytenogenese auswirken können (vgl. Kap. 2.1). Im Studienprotokoll von DUNLOP ET AL (1994) ergab sich entsprechend ein um 55,1% höherer Verbrauch an Thrombocyteninfusionen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zwar kommt im Studienprotokoll von KUCHARSKI ET AL (1996) eine noch höhere Dosis zum Einsatz ($20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$), wobei diese allerdings nur solange gegeben wurde, bis ein $\text{ANC} > 0,5 \times 10^9/\text{l}$ erreicht wurde,

während die Applikation von G-CSF in der Studie von DUNLOP (1994) fortgesetzt wurde, bis der $ANC > 1,0 \times 10^9/l$ betrug.

Eine günstige Evaluation in retrospektiven Studien kann manchmal auch auf Änderungen in der Kostenerfassung und weiterer nicht unmittelbar therapieassoziierter Verfahrensweisen zurückgeführt werden. Beispielsweise ergeben sich in der Studie von LEE S.J. ET AL (1998) geringere Bestrahlungskosten im Behandlungsarm, weil Patienten durch eine Änderung der entsprechenden Bestimmungen anstatt mit dem Krankenwagen kostengünstiger mit dem hauseigenen Krankentransportdienst zur Strahlenklinik transportiert werden konnten. Hier zeigt sich deutlich, dass gerade in retrospektiven Studien eine getrennte Offenlegung von Kosten und Inanspruchnahme von Ressourcen anzustreben ist, um solche Confounder zu identifizieren. Allerdings ist zu bemerken, dass bei der Kostenberechnung von krankenhausinternen Dienstleistungen wie Transportdienst, Röntgen oder Labor, implizit von einer Variabilität der Kosten ausgegangen wird. Diese Annahme mag für eine langfristige Perspektive korrekt sein. Kurzfristig jedoch sind die meisten dieser Kosten Fixkosten, weshalb man anzweifeln könnte, ob sie bei solchen Analysen berücksichtigt werden sollten. Theoretisch könnten Kostenvorteile unter G-CSF in den Studien mit historischen Kontrollen auch dadurch zustande gekommen sein, dass zum (späteren) Zeitpunkt der Therapie der Behandlungsgruppe verbesserte Möglichkeiten der häuslichen Pflege zur Verfügung standen, was möglicherweise zu einer früheren Entlassung der Patienten geführt haben könnte. Die Tatsache, dass das Evaluationsergebnis in den RCTs nicht günstiger ausfiel als in den historisch kontrollierten Studien, spricht jedoch dagegen.

5.3 Therapie etablierter zytostatikainduzierter Infektionen

5.3.1 Studien

Die Literaturrecherche brachte 5 Studien hervor, die den Einsatz von G-CSF zur Therapie etablierter zytostatikainduzierter Infektionen evaluierten. Vier Studien waren Primäranalysen, hiervon entsprachen 3 Studien einem RCT und eine Studie einem Chart Review. Die einzige Sekundäranalyse basierte auf einem RCT. Die zytostatikainduzierten Infektionen der Patienten in den Studien waren in 3 Fällen allein durch die Behandlung mit KCT bedingt. In 2 Studien wurden die Patienten z.T. mit HDCT vorbehandelt. Als Besonderheit untersuchten FLYNN ET AL (1999) die Anwendung von G-CSF bei Tumorpatienten, die nach zytostatischer Behandlung neutropenisch bedingte systemische Mykosen entwickelten. Hierfür wurde im Behandlungsarm des Therapieschemas G-CSF mit dem Antimykotikum Amphotericin B kombiniert. Tabelle 5.7 zeigt eine Zusammenfassung der Arbeiten mit ihren wichtigsten Merkmalen und Resultaten.

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Flynn et al 1999 (GB)	Sekundäranalyse auf der Basis eines RCT	Patienten mit unterschiedlichen Hämoblastosen und neutropenisch bedingten systemischen Mykosen n=59 Alter: 15-65 J., \bar{x} =41 J.	Behandlungsarm: Filgrastim (3-5 µg /kg/d, s.c.) und Amphotericin B nach KCT oder HDCT Kontrollarm: Filgrastim durch Placebo ersetzt	Verkürzte Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (13 vs. 18 Tage, n.s.) Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (9,4 vs. 14,6 Tage, n.s) Kostenreduktion durch G-CSF (£11247 vs. £14317) ¹

Tabelle 5.7 Pharmakoökonomische Studien über die therapeutische Anwendung bei etablierten zytostatikainduzierten Infektionen

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
García-Carbonero et al 2001 (Spanien)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit unterschiedlichen soliden Malignomen und neutropenischem Fieber n=210 Alter: 49-68 J., \bar{x} =60 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (5µg/kg /d, i.v.) und Antibiotika-kombination nach KCT Kontrollarm: ohne Filgrastim behandelt	Verkürzte Neutropeniezeit unter G-CSF: 2 vs. 3 Tage (ANC<0,5x 10 ⁹ /l, p=0,0004) bzw. 3 vs. 4 Tage (ANC<1,0x10 ⁹ /l, p<0,0001) Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (5 vs. 7 Tage, p=0,015) Kostenreduktion durch G-CSF (US\$3960 vs. US\$4435, n.s.)
Mateos et al 1994 (Spanien)	Primär-analyse (retrospektiv, Chart Review)	Patienten mit überwiegend hämoblastischen Tumoren und neutropenischem Fieber n=31 Alter: 14-77 J.	Behandlungs-arm I: Filgrastim (300-480 µg/d, s.c.) nach HDCT und KMT Behandlungs-arm II: Filgrastim (300 µg/d, s.c.) nach KCT Kontrollarm: jeweils ohne Filgrastim behandelt	Kürzere Dauer febriler Neutropenien (ANC<1,0x10 ⁹ /l) unter G-CSF nach HDCT und KMT (12,6 vs. 29,5 Tage , p≤0,05) ² Kürzere Dauer febriler Neutropenien (ANC<1,0x10 ⁹ /l) unter G-CSF nach KCT (5,1 vs. 22 Tage, p≤0,05) ² Kostensparnis unter G-CSF nach HDCT und KMT (1130595 Pes. vs. 2026031 Pes.) ¹ Kostensparnis unter G-CSF nach KCT (437161 Pes. vs. 1397439 Pes.) ¹
Mayordomo et al 1995 (USA)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit unterschiedlichen hämoblastischen bzw. soliden Malignomen und neutropenischem Fieber nach KCT n=121 Alter: \bar{x} =57,5 J.	Behandlungs-arm I: Filgrastim (5µg/kg/d, s.c.) und Antibiotikakombination Behandlungs-arm II: GM-CSF anstatt Filgrastim Kontrollarm: Filgrastim bzw. GM-CSF durch Placebo ersetzt.	Verkürzte Neutropeniezeit unter G-CSF: 2 vs. 3 Tage (ANC<0,5x 10 ⁹ /l, p<0,001) bzw. 3 vs. 5 Tage (ANC<1,0x10 ⁹ /l, p≤0,001) Geringere Inzidenz längerer Neutropenien (ANC<1,0x 10 ^{9/L}) unter G-CSF (0 % vs. 21%, p≤0,05) Geringere Hospitalisierungszeit unter G-CSF (5 vs. 7 Tage, p≤0,001) Kostensparnis durch G-CSF (US\$5600 vs. US\$6900, n.s.)

Tabelle 5.7 Pharmakoökonomische Studien über die therapeutische Anwendung bei etablierten zytostatikainduzierten Infektionen (Fortsetzung)

Studie	Methode	Patienten	Intervention	Resultate
Mitchell et al 1997 (GB)	Primär-analyse (RCT)	Patienten mit unterschiedlichen hämoblastischen bzw. soliden Malignomen und neutropenischem Fieber n=112 Alter: 2-9 J., x̄=5 J.	Behandlungs-arm: Filgrastim (5µg/kg/d, i.v.) und Antibiotika-kombination nach KCT Kontrollarm: Filgrastim durch Placebo ersetzt	Kürzere Neutropeniezeit (ANC<0,5x10 ⁹ /l) unter G-CSF (3 vs. 5 Tage, p=0,02) Kürzere Hospitalisierungszeit in der Behandlungsgruppe (5 vs. 7 Tage, p=0,04) Weniger Fiebertage unter G-CSF (2 vs. 3 Tage, n.s.) Kostenreduktion unter G-CSF (US\$5470 vs. US\$6204, n.s.)
<p>Kosten, Hospitalisierungs- bzw. Neutropenietage beziehen sich auf den Mittelwert pro Patient. Teilweise fehlten diese Angaben in den Studien, konnten aber anhand der übrigen Daten berechnet werden.</p> <p>ANC Absolute Neutrophile Count, HDCT Hochdosischemotherapie, n.s. nicht signifikant, KCT Konventionelle Chemotherapie, KMT Knochenmarkstransplantation, RCT Randomized Controlled Trial</p> <p>¹ keine Angaben zu Signifikanztests mitgeteilt</p> <p>² p-Werte wurden anhand der gegebenen Daten berechnet</p>				

Tabelle 5.7 Pharmakoökonomische Studien über die therapeutische Anwendung bei etablierten zytostatikainduzierten Infektionen (Fortsetzung)

5.3.2 Effektivität

In allen Studien ergab sich durch den therapeutischen Einsatz von G-CSF eine Verkürzung der Neutropenedauer. In den 3 Studien, die hierzu Angaben machten, bewirkte die Therapie mit G-CSF eine Reduzierung der Fiebertage, wobei dies in 2 Fällen statistisch signifikant war. Besonders eindrucksvoll war dieser Effekt in der Studie von MATEOS ET AL (1994), die allerdings mit historischen Kontrollen arbeitete und somit von geringerer Validität ist. Bei MAYORDOMO ET AL (1995), die neben G-CSF zusätzlich noch GM-CSF evaluierten (vergleichbarer Outcome bei geringfügig höheren Kosten), bewirkte die Gabe von G-CSF eine erhebliche Senkung der In-

zidenz längerer Neutropenien, was sich positiv auf das Evaluationsergebnis auswirkte. Auch eine Verkürzung der Hospitalisierungszeit wird in allen Studien berichtet. Tabelle 5.8 zeigt am Beispiel der drei randomisierten Primäranalysen von MAYORDOMO ET AL (1995), MITCHELL ET AL (1997) und GARCÍA-CARBONERO ET AL (2001) die Veränderung wichtiger Effektivitätsparameter unter der Therapie mit G-CSF im Detail. Die beobachteten Effektivitätsverbesserungen unter G-CSF waren zwar klein, aber signifikant.

Studien Parameter	Mayordomo et al (1995)		Mitchell et al (1997)		García-Carbonero et al (2001)	
	G-CSF	Kontrolle	G-CSF	Kontrolle	G-CSF	Kontrolle
Neutropeniedauer in Tagen						
– (ANC<0,5x10 ⁹ /l)	2*	3*	3*	5*	2*	3*
– (ANC<1,0x10 ⁹ /l)	3*	5*	k.A.	k.A.	3*	4*
Fiebertage	1 ^a	2 ^a	2 ^b	3 ^b	k.A.	k.A.
Hospitalisierungstage	5*	7*	5*	7*	5*	7*
Verbrauch an Thrombocyten (%)	k.A.	k.A.	48	49	k.A.	k.A.
Verbrauch an Erythrocytenkonzentraten (%)	k.A.	k.A.	76	73	k.A.	k.A.
Antibiotika (i.v.)	20 ^d	30 ^d	5 ^{e*}	6 ^{e*}	29 ^e	43 ^e
k.A. keine Angabe in der Studie ^a (Fieber: ≥38,0°C) ^b (Fieber: ≥37,5°C) ^c Anteil der Patienten mit Antibiotikagabe ≥ 7 Tage (Angaben in %) ^d Häufigkeit, das Antibiotikum wechseln zu müssen (Angaben in %) ^e Antibiotikaverbrauch in Tagen * signifikanter Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe (p<0,05)						

Tabelle 5.8 Effektivitätsparameter randomisierter Studien bei therapeutischer Anwendung

5.3.3 Kosten

Die in den Studien verwendete Kostenart sind wiederum die durchschnittlichen gesamten direkten Behandlungskosten, die für den Kontrollarm und den Behandlungsarm berechnet wurden. Indirekte bzw. volkswirtschaftliche Kosten oder intangible Kosten wurden in den vorliegenden Studien nicht berechnet. In allen Studien wurde die Kostenperspektive des Krankenhauses eingenommen. Abb. 5.5 zeigt die relativen Kostendifferenzen beim therapeutischen Einsatz von G-CSF.

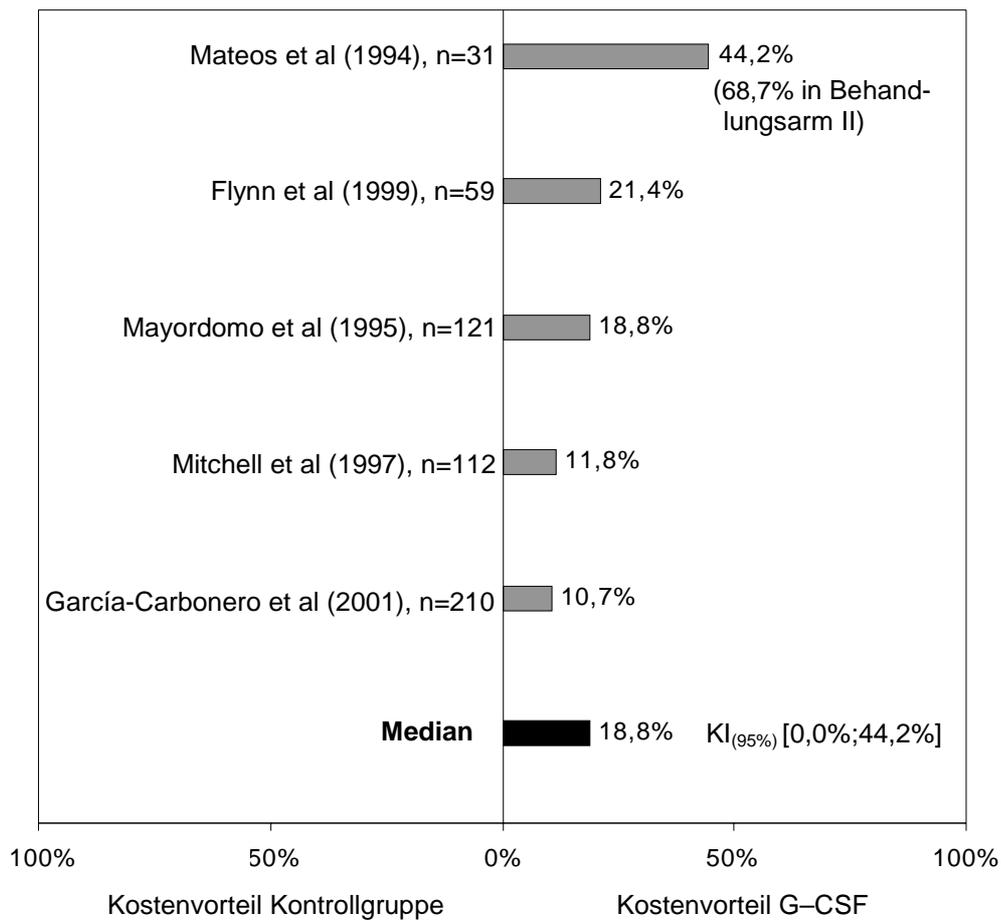


Abbildung 5.5 Kostendifferenzen bei therapeutischer Anwendung

In allen 5 Studien ergab sich unter G-CSF eine Kostenreduktion. Dabei lag die mediane Kostenreduktion bei 18,8%. Die MAD beträgt 7%. Das Konfidenzintervall (95%) für den Median umfasst den gesamten Wertebereich ($KI_{(95\%)} [0,0\%;44,2\%]$). Die stärkste Kostenreduktion zeigt die retrospektive Studie von MATEOS ET AL (1994).

In keiner der 3 Studien, die Ergebnisse von Signifikanztests mitteilten, war die beobachtete Kostenveränderung signifikant. FLYNN ET AL (1999) führten eine Sensitivitätsanalyse durch, in der sich der Kostenvorteil zugunsten von G-CSF als relativ robust erwies. In der Studie von GARCÍA-CARBONERO ET AL (2001) war der Kostenvorteil nicht nur durch die Reduzierung der Hospitalisierungszeit bedingt, auch die Behandlungskosten pro Tag waren in der Gruppe der mit G-CSF behandelten Patienten niedriger, weil weniger Komplikationen auftraten.

Während das Patientengut von FLYNN ET AL (1999) als Hochrisikogruppe anzusehen ist (neutropenisch bedingte systemische Mykosen), entsprechen die Patientenpopulationen der übrigen Studien im Hinblick auf das Infektionsrisiko eher dem niedrigen bis mittleren Risikobereich. Um so überraschender sind hier die günstigen Evaluationsergebnisse, was im Widerspruch zu den gängigen Empfehlungen steht (vgl. Kap. 2.2).

6. Diskussion

6.1 Validität der Ergebnisse und Studienqualität

Um die Validität der Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit besser einschätzen zu können, soll nachfolgend die Qualität der zugrundeliegenden pharmakoökonomischen Studien bewertet und diskutiert werden. In Anlehnung an DRUMMOND und JEFFERSON (1996) werden hierfür die Überbegriffe (1) Studiendesign, (2) Erfassung des Therapieerfolges, (3) Erfassung der Therapiekosten, (4) Datenanalyse und Ergebnisinterpretation verwendet. An dieser Stelle erfolgt eine summarische Beurteilung. Eine detaillierte Bewertung der Qualität der einzelnen Studien findet sich im Anhang.

6.1.1 Studiendesign

Von den 33 pharmakoökonomischen Analysen erhoben 25 Studien die Daten am Entstehungsort, waren also Primärstudien. Hiervon basierten 11 Studien auf einem RCT, 7 Studien waren prospektive Studien. Ebenfalls 7 Studien waren retrospektiv bzw. entsprachen einem Chart-Review. Unter den 8 Sekundärstudien befand sich eine Metaanalyse, 4 Studien griffen auf einen RCT als Datengrundlage zurück, 2 Studien verwendeten einen gemischten Ansatz mit einer Kombination von Primär- und Sekundärdaten und eine Studie bezog ihre Daten aus einem prospektiven Studiendesign, das konsekutive Patientengruppen untersuchte (siehe Abb. 6.1). Insgesamt griffen 49% der Studien komplett auf randomisiert erhobenes Datenmaterial zurück, entsprechen damit also der Forderung, die in Richtlinien zur Qualität pharmakoöko-

nomischer Evaluationen an die Herkunft des Datenmaterials gestellt wird (DRUMMOND und JEFFERSON 1996).

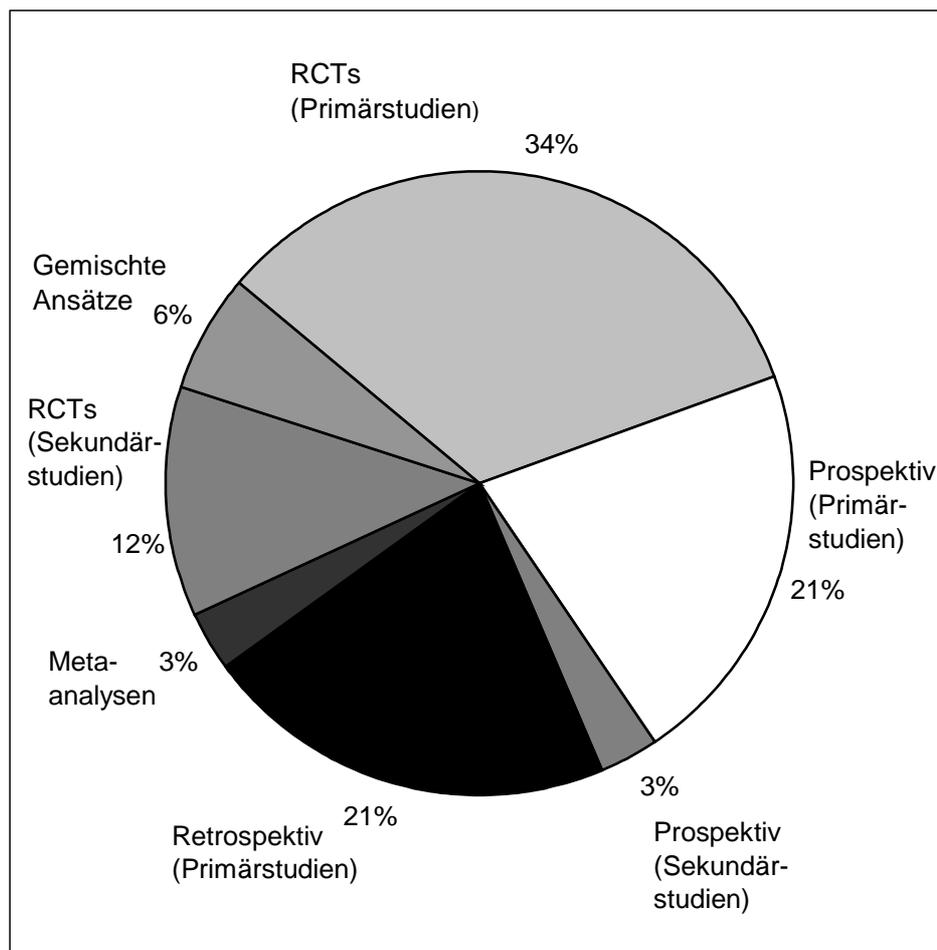


Abb. 6.1 Studiendesigns

Die vorliegenden Studiendesigns sind, wie in der klinischen Arzneimittelprüfung üblich, vornehmlich auf die Kontrolle der internen Validität ausgerichtet. Leider liegt keine Evaluation vor, die besonders die externe Validität, also den Einsatz von G-CSF unter Praxisbedingungen, prüft. Für künftig

durchzuführende pharmakoökonomische Evaluationen ist davon auszugehen, dass die Optimierung der externen Validität des Studiendesigns eine größere Rolle spielen wird. In diesem Zusammenhang sollte hinsichtlich des Studiendesigns das Konzept der klinisch-naturalistischen Prüfungen stärkere Beachtung finden (vgl. Kap. 3.2).

Im Hinblick auf die externe Validität pharmakoökonomischer Studien sollte ferner ein Vergleich mit der Therapie angestrebt werden, der bislang die größte Kosteneffektivität zugeschrieben wird bzw. die durch die neue Therapie möglicherweise ersetzt wird. Zur Behandlung und Prophylaxe febriler Neutropenien sind dies Antibiotika. Zwar wurden Antibiotika in den meisten Therapieprotokollen der vorliegenden Studien verwendet, allerdings sowohl in der Behandlungs- wie in der Kontrollgruppe.

Bei den Studien, die mit retrospektiv erhobenen Daten arbeiten, beträgt der zeitliche Abstand zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppe durchschnittlich 2 bis 3 Jahre, was auf eine für diesen Studientyp relativ hohe interne Validität der Ergebnisse schließen lässt. Zudem ist die Praxisbezogenheit der verwendeten Therapieprotokolle (externe Validität) in den retrospektiven Studien häufig höher zu bewerten als in den Studien, die prospektiv erhobenes Datenmaterial verwenden. Dies gilt einmal für die Selektionskriterien bezüglich der Patienten, die tendenziell weniger restriktiv sind. Auch durch aufwendigeres Monitoring in den Studienprotokollen der vorliegenden RCTs (v.a. Labordiagnostik) werden damit verbundene Kosten möglicherweise zu hoch eingeschätzt, wodurch unterschiedliche Hospitalisierungszeiten zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe eine hohe Kostenwirkung entfalten. Hingegen können die zur Therapie maligner Tumoren eingesetzten Chemotherapieprotokolle als relativ standardisiert gelten. Weiterhin ist zu bedenken, dass Neutropenien im Kontrollarm möglicherweise durch aufwendige-

res Monitoring in einem RCT häufiger entdeckt und konsekutive Infektionen vermieden werden können, was zu einer ungünstigeren Evaluation von G-CSF führen würde, da die Kosten der Neutropenie insgesamt zu niedrig eingeschätzt werden.

6.1.2 Erfassung des Therapieerfolges

In den vorliegenden Arbeiten wurden zur Erfassung des Therapieerfolges überwiegend Surrogatparameter benutzt. Hierbei wurden Neutropeniedauern, Neutropenieinzidenzen und Hospitalisierungszeiten am häufigsten verwendet. Nur in einer Studie (CHOUAID ET AL 1994) wurde die Lebensqualität als Endpunkt berücksichtigt, obwohl gerade hier ein Vorteil der Anwendung von G-CSF liegen könnte. Entsprechend dem kurzfristigen Zeithorizont (Krankenhausaufenthalt) in den meisten Studien wurden Nachbetrachtungen (Follow-ups) nicht berücksichtigt oder waren sehr kurz (1-3 Monate). Terminale Endpunkte, wie Überlebensraten nach entsprechend langem Follow-up, wurden leider nur von PUI ET AL (1997) untersucht (Follow-up 3 Jahre), obwohl die Verwendung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren auch längerfristige Wirkungen bezüglich der Überlebensrate erwarten lassen. Dies gilt insbesondere für den Einsatz in der HDCT. Unter ökonomischen Aspekten ist dabei bedeutsam, dass längere und höher dosierte Therapiezyklen, die durch G-CSF möglich werden, zunächst zu höheren Kosten führen können. Deswegen sind längere Evaluationszeiträume sinnvoll (BENNETT ET AL 2000).

6.1.3 Erfassung der Therapiekosten

Die einzelnen Bestandteile der Therapiekosten wurden in den meisten Studien differenziert dargelegt. Typische Positionen sind hier die Kosten für Hospitalisierung, Chemotherapie, G-CSF, Antibiotikaverbrauch und Transfusion von Blutprodukten. In keiner der vorliegenden Studien sind allerdings die mit den Kosten assoziierten Mengengerüste vollständig angegeben worden. Viele Studien wählten eine Zwischenform, indem sie die Anzahl der Tage nannten, an denen z.B. Antibiotika oder Blutprodukte benötigt wurden. Hierunter leidet z.T. die Nachvollziehbarkeit der Kostenanalysen. Die mangelhafte Kostenerfassung in vielen Studien hat ihre Ursache sicherlich auch in der Verwendung sehr einfacher Kostenrechnungsverfahren in den Krankenhäusern. Im Zuge der anstehenden Einführung fallpauschalenorientierter Abrechnungssysteme (Diagnosis Related Groups: DRGs) müssen Krankenhäuser für die ökonomisch sinnvolle Gestaltung ihres Leistungsangebotes aufwendigere Kostenrechnungssysteme – etwa die Prozesskostenrechnung – einsetzen. Hierdurch kann eine verursachungsgerechtere Aufschlüsselung der Fixkosten erreicht werden. Durch solche Bemühungen könnten für künftig durchzuführende pharmakoökonomische Studien wesentlich detailliertere Kostendaten zur Verfügung gestellt werden.

Mit Ausnahme von drei Fällen (GLASPY ET AL 1993, DRANITSARIS ET AL 1997, CHOUAID ET AL 1998) wurde in allen Studien ausschließlich die Kostenperspektive der Krankenhäuser eingenommen. Trotz dieser Konformität in der Perspektive unterscheiden sich die verwendeten Kosten hinsichtlich Definition und Erfassung in den verschiedenen Studien erheblich, auch bei Herkunft aus demselben Ursprungsland, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Eine Diskontierung der Kosten wurde in keiner Studie vorgenom-

men. Im Hinblick auf den kurzfristigen Zeithorizont der Studien erscheint dies jedoch gerechtfertigt.

In den Studien wurde nicht zwischen fixen und variablen Kosten unterschieden. Gerade wenn krankenhauserne Serviceleistungen berechnet werden, wird implizit von einer Variabilität der Kosten ausgegangen, was insofern fragwürdig ist, weil diese Kosten auch bei Nichtbeanspruchung anfallen, also zumindest kurzfristig Fixkosten sind. Gerade weil die vorliegenden Studien eine kurzfristige Perspektive haben, ist somit die Inrechnungstellung dieser Kosten kritisch zu sehen.

Die hohe Varianz der Kosten macht die Aufdeckung signifikanter Kostenunterschiede problematisch, wie anhand eines hypothetischen Beispiels gezeigt werden soll. Unterstellt man tatsächliche Kosten in Höhe von DM 10000 für die Kontrollgruppe und DM 12000 für die Behandlungsgruppe (bei einer Standardabweichung von DM 4000 in beiden Gruppen), so müsste die Stichprobe einer Studie zum Nachweis einer signifikanten Kostendifferenz aus 126 Patienten bestehen (Teststärke (Power) 80%, Signifikanzniveau 95%, zweiseitiger Test). In den meisten der vorliegenden Studien wurden jedoch deutlich kleinere Stichprobengrößen verwendet.

Bei der Kalkulation der Therapiekosten wurden in den Studien die offiziellen Listenpreise von AMGEN bzw. RHÔNE-POULENC RORER zugrunde gelegt. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Medikamente teilweise mit erheblichen Preisnachlässen an Krankenhäuser abgegeben werden. Solche Preisnachlässe werden vertraulich behandelt. Auf der inoffiziellen Preisliste der Apotheke eines Krankenhauses in Düsseldorf lagen die Preise für NEUPOGEN[®] rund 50% unter den offiziellen Listenpreisen.

6.1.4 Datenanalyse und Ergebnisinterpretation

Die statistischen Informationen in vielen der vorliegenden Studien sind unvollständig. Dies gilt insbesondere für Kostendaten, wo häufig auf Angaben bezüglich der Signifikanz der beobachteten Kostendifferenzen verzichtet wurde bzw. Signifikanztests erst gar nicht durchgeführt wurden. Im Hinblick auf Effektivitätsparameter beschränken sich die meisten statistischen Angaben der Studien auf die Nennung von Medianwerten für die Kontroll- bzw. Behandlungsgruppe sowie von Ergebnissen der Hypothesentestung (p -Werte). Standardabweichungen und Konfidenzintervalle, die zur Interpretation der Ergebnisse von Interesse sind, wurden häufig nicht angegeben. Die Verwendung des Medians für die Analyse von Kostendaten sollte skeptisch betrachtet werden. Zwar wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls der Median als Effektgröße verwendet, was aufgrund der relativ wenigen Studien bei den verschiedenen Indikationen sinnvoller erschien als die Verwendung des arithmetischen Mittels (vgl. Kap. 4.4). Grundsätzlich empfehlen THOMPSON und BARBER (2000) in ökonomischen Evaluationen, im Gegensatz zur bisherigen Praxis, für Kostendaten besser das arithmetische Mittel zu verwenden, weil der Median nicht alle Informationen über die totalen Behandlungskosten reflektiert, sondern die Ausreißer unterschlägt. Letztlich sind aber die totalen Behandlungskosten bzw. ihre Differenzen die relevante Größe für gesundheitsökonomische Entscheidungen.

Trotz allgemeiner Empfehlungen, in pharmakoökonomische Studien Sensitivitätsanalysen zu integrieren, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden in nur 30% der Studien Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dieses Ergebnis entspricht exakt dem einer Untersuchung von UDVARHELYI ET AL (1992), in der 77 pharmakoökonomische Studien bezüglich bestimmter Qualitätsmerkmale analysiert wurden. Offensichtlich hat sich die Qualität

pharmakoökonomischer Evaluationen, zumindest im Hinblick auf dieses Qualitätsmerkmal, in den letzten Jahren nicht verbessert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Qualität vieler pharmakoökonomischer Evaluationen über G-CSF kritisch zu sehen ist. Im Ergebnis der quantitativen Auswertung zur Studienqualität (siehe Anhang) zeigt sich eine Konzentration von Studien mit mittlerem Qualitätsniveau. Allein 20 der 33 Studien liegen im Intervall der einfachen Standardabweichung $[16,3 \leq \bar{x} \leq 25,0]$. Weiterhin hatten Studien, die nicht in englischsprachigen Zeitschriften publiziert wurden ($n=3$), ein deutlich niedrigeres Qualitätsniveau als der Durchschnitt ($\bar{x}=14,3$ vs. $\bar{x}=20,7$). Kein signifikanter Unterschied ergibt sich bezüglich der Studienqualität zwischen den verschiedenen Indikationen für den Einsatz von G-CSF. Studien, die in pharmakoökonomischen Fachzeitschriften erschienen sind (KUCHARSKI ET AL 1996, DRANITSARIS ET AL 1997, DUNCAN ET AL 1997, FLYNN ET AL 1999), weisen eine bessere durchschnittliche Qualität auf ($\bar{x}=23,8$), was insbesondere an der vollständigeren Datenanalyse und Ergebnisinterpretation sowie an der differenzierteren Ausweisung der Therapiekosten liegt.

Ein Schwerpunkt der Weiterentwicklung pharmakoökonomischer Evaluationen sollte in einer Vereinheitlichung der Methodik liegen. In diesem Zusammenhang wäre die Verwendung von Normierungsansätzen wie Standardpreislisten für pharmakoökonomische Studien wünschenswert. Ansätze hierzu wurden bereits formuliert. Eine Zusammenfassung von Kostendaten mit metaanalytischen Methoden wird vermutlich auch bei standardisierten pharmakoökonomischen Evaluationen problematisch bleiben (JEFFERSON ET AL 1996, HOFFMANN ET AL 2000).

6.2 Pharmakoökonomische Positionierung von G-CSF

Die Gabe von G-CSF zur Primärprophylaxe nach KCT wird kontrovers diskutiert. Die ASCO empfiehlt den Einsatz ab einer zu erwartenden Inzidenz febriler Neutropenien von über 40%. Darunter soll mit preiswerteren Antibiotika behandelt werden. Auch deutsche Fachgesellschaften wie die DGHO folgen dieser Empfehlung (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1994, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1996, MASCHMEYER ET AL 1999). UYL-DE GROOT ET AL (1996) kommen mit Hilfe einer Markow-Simulation auf einen Schwellenwert von 52%. Unter Berücksichtigung intangibler Kosten wie der Lebensqualität wird der Schwellenwert von LYMAN ET AL (1998) auf 20-25% geschätzt.

Auf Basis der vorliegenden Untersuchung kann keine eindeutige Empfehlung für diese Indikation ausgesprochen werden. Bei einem medianen Kostennachteil unter G-CSF von 14,8% waren die Ergebnisse der einzelnen Studien sehr heterogen ($K_{(95\%)} [-66,8\%;43,0\%]$). Aus ökonomischer Sicht erscheint es vorteilhaft, die Anwendung von G-CSF auf Patienten zu beschränken, die ein besonders hohes Gefährdungspotential aufweisen. Ein Ansatz hierzu ist die Sekundärprophylaxe, die verglichen mit der Primärprophylaxe zu günstigeren Evaluationsergebnissen führte, aber bisher nicht ausreichend untersucht wurde. BENNETT ET AL (1996) führten eine Befragung von Onkologen in den USA zum Einsatzprofil von G-CSF durch, mit dem Ergebnis, dass die Bereitschaft, G-CSF zur Sekundärprophylaxe einzusetzen, relativ hoch ist (44%-85%), verglichen mit der Indikation Primärprophylaxe (0,6%-20,1%).

Noch günstiger wäre es, prognostische Kriterien anzuwenden, mittels derer die Gefährdung des Patienten, eine neutropenische Komplikation zu ent-

wickeln, vor Therapiebeginn eingeschätzt werden könnte. In diesem Zusammenhang könnte die Einbeziehung individueller Risikofaktoren zu einer kosteneffektiveren Anwendung beitragen. SILBER ET AL (1998) entwickelten ein Modell, dass die Kosteneffektivität von G-CSF in der Therapie des Mammacarcinoms überprüfte und wiesen eine um 31% höhere Kosteneffektivität nach, wenn nur die 10% (anstatt 50%) der Patienten mit dem höchsten Gefährdungspotential therapiert wurden. Hierbei wurden als Risikofaktoren der Abfall von Hämoglobin und die Anzahl der neutrophilen Granulocyten im ersten Therapiezyklus berücksichtigt. Weitere denkbare Risikofaktoren sind Vorbestrahlungen, ein fortgeschrittenes Tumorstadium und Komorbiditäten. BALDUCCI ET AL (2001) befürworten die Gabe von G-CSF an Patienten über 70 Jahre, da diese einem hohen Risiko der Entwicklung eines neutropenischen Fiebers ausgesetzt seien und die Hospitalisierungszeit bei einer febrilen Neutropenie des alten Patienten länger dauere, was sowohl unter medizinischen wie ökonomischen Aspekten nachteilig wäre.

Im posttransplantativen Einsatz nach HDCT war die Kosteneinsparung mit G-CSF in 11 von 14 Studien bei einem medianen Kostenvorteil von 5,1% relativ überzeugend ($K_{(95\%)} [-3,8\%; 14,5\%]$). Für autolog gewonnene Stammzellen empfehlen die ASCO und die DGHO die Anwendung von G-CSF bei dieser Indikation, wohingegen die Empfehlungen für allogene gewonnene Stammzellen aufgrund der noch recht dürftigen Datengrundlage vorsichtiger formuliert werden und die Durchführung größerer Studien empfohlen wird (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1994, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1996, MASCHMEYER 1999).

Die Gabe von G-CSF zur Therapie etablierter zytostatikainduzierter Infektionen wird in der Literatur kritisch eingeschätzt und im allgemeinen nicht empfohlen, falls nicht besondere Konstellationen – etwa eine Sepsis – vor-

liegen (AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1994, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY 1996, LINK 1999). Im Gegensatz hierzu fiel das Evaluationsergebnis mit einer medianen Kostenreduktion von 18,8% überraschend günstig aus ($K_{(95\%)} [0,0\%;44,2\%]$).

Möglicherweise läßt sich die Kosteneffektivität von G-CSF in allen Indikationen durch eine kürzere Anwendungsdauer verbessern. ENGEL ET AL (1998) entwickelten ein Modell zur Erholung der Leukozytenwerte und zeigten, dass ein zweiwöchiges Therapieprotokoll mit dem relativ myelosuppressiven CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) und Gabe von G-CSF an fünf Tagen ebenso effektiv sein kann wie die zehntägige Gabe. Hier müssen weitere klinische Erfahrungen abgewartet werden. FRAMPTON und FAULDS (1996) verweisen auf weitere Kosteneinsparungspotenziale, insbesondere in der Anwendung bei Kindern, durch andere Darreichungsformen (kleinere Fertigspritzen). Auch mittels Lagerung und Wiederverwendung nicht vollständig entleerter Fertigspritzen beim selben Patienten können Kosten eingespart werden (PARSONS ET AL 2001). Nach einer älteren Untersuchung von YIM ET AL (1995) entstehen im klinischen Alltag nicht selten vermeidbare Kosten durch die Anwendung von G-CSF bei nicht etablierten Indikationen und die Verwendung falscher Dosierungen.

Das Ergebnis der ökonomischen Evaluation in den betrachteten Studien wurde maßgeblich durch den Einfluss von G-CSF auf die Reduzierung der Hospitalisierungszeit bestimmt. Im Zuge der geplanten Einführung der DRGs in deutschen Krankenhäusern ab 2003 wird dieser Faktor größeres Gewicht erhalten als bisher. Durch die Umstellung auf ein komplettes System von Fallpauschalen werden Medikamente, die zu einer Verkürzung der Hospitalisierungszeit beitragen, für die Krankenhäuser attraktiver.

Zu einer weiteren Kostensenkung könnten Therapieprotokolle beitragen, die in größerem Umfang ambulant durchgeführt werden können, wodurch auch ein positiver Effekt auf die Lebensqualität onkologischer Patienten erzielt würde und die Gefahr nosokomialer Infektionen mit multiresistenten Keimen gesenkt werden könnte. Neben G-CSF könnten auch neue Therapiekonzepte mit oraler Gabe von Antibiotika die Sicherheit und Praktikabilität einer ambulanten Chemotherapie erhöhen, wobei bisher nur wenig Erfahrungen auf diesem Gebiet vorliegen (KLASTERSKY 1998, PAPAMITRIS ET AL 1999, MARTINO und GIRMENIA 2000).

7. Zusammenfassung

Der Einsatz von G-CSF zur Prophylaxe und Therapie zytostatikainduzierter Infektionen wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert, insbesondere im Hinblick auf ökonomische Gesichtspunkte. Um die Kosteneffektivität der Anwendung von G-CSF zu evaluieren, wurde eine systematische Übersichtsarbeit pharmakoökonomischer Studien über G-CSF angefertigt. Es wurde eine Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken durchgeführt. Insgesamt erfüllten 33 der gefundenen Studien die Einschlusskriterien und konnten getrennt in die Indikationen (1) Prophylaxe nach konventioneller Chemotherapie, (2) posttransplantative Prophylaxe nach Hochdosischemotherapie und (3) Therapie etablierter zytostatikainduzierter Infektionen ausgewertet werden.

Bei der Prophylaxe nach konventioneller Chemotherapie konnte in nur 43% der Studien unter G-CSF ein Kostenvorteil realisiert werden, bei einem medianen Kostenvorteil von 14,8% zugunsten der Kontrollgruppe. Insgesamt waren die Evaluationsergebnisse in dieser Indikation zwischen den einzelnen Studien sehr heterogen ($KI_{(95\%)} [-66,8\%;43,0\%]$), was auf Unterschiede im Studiendesign und den verwendeten Protokollen zurückgeführt werden konnte. Die Inzidenz febriler Neutropenien und die hieraus folgende Hospitalisierungsrate zeigten sich als die wichtigsten Faktoren für das Evaluationsergebnis.

Im Einsatz von G-CSF zur posttransplantativen Prophylaxe nach Hochdosischemotherapie wurde von 79% der Studien ein Kostenvorteil zugunsten der Behandlungsgruppe (G-CSF) berichtet, bei einer medianen Kosteneinsparung von 5,1% ($KI_{(95\%)} [-3,8\%;14,5\%]$). In den Studien, die unter G-CSF

eine Kosteneinsparung feststellten, lag die mediane erzielte Einsparung bei 13,5%. Dieser Kostenvorteil resultierte hauptsächlich aus einer mittleren Verkürzung der Neutropeniedauer ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) von 3,7 Tagen ($KI_{(95\%)} [-0,4;6,4]$), mit einer konsekutiven Reduktion der mittleren Hospitalisierungszeit von 2,9 Tagen ($KI_{(95\%)} [-2,7;8,7]$). Dabei ergab sich eine mittelstarke statistische Korrelation ($r = 0,72$) zwischen Hospitalisierungszeit und Kosten. Studien mit verzögerter posttransplantativer Gabe (delayed commencement) führten nicht zur Ermittlung größerer Kosteneinsparungen. Hingegen wurde in Studien, die G-CSF in niedrigerer Dosierung als die Standarddosis einsetzten, günstigere Ergebnisse erzielt.

Im therapeutischen Einsatz zur Behandlung etablierter zytostatikainduzierter Infektionen wurde in allen Studien eine Reduzierung von Neutropeniedauer, Hospitalisierungszeit und Kosten unter der Behandlung mit G-CSF erzielt. Die mediane Kostenreduktion lag bei 18,8% ($KI_{(95\%)} [0,0\%;44,2\%]$).

Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf die Validität bzw. Qualität des Studienmaterials kritisch überprüft und diskutiert. Unter Bezugnahme auf die Kriterien (1) Studiendesign, (2) Erfassung des Therapieerfolges, (3) Erfassung der Therapiekosten, (4) Datenanalyse und Ergebnisinterpretation wurde ein Scoringverfahren zur Qualitätsmessung der einzelnen Studien durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Qualität vieler pharmakoökonomischer Studien, für die es im Gegensatz zu klinischen Studien noch keinen allgemein akzeptierten Goldstandard gibt, kritisch einzuschätzen ist. Häufige Kritikpunkte waren die ungenügende Berücksichtigung der externen Validität der Studien, das Fehlen terminaler Endpunkte wie Überlebensraten nach entsprechend langem Follow-up oder die Lebensqualität. Durch den fehlenden Ausweis der Mengengerüste, die mit den Kosten assoziiert sind, wurde teilweise die Nachvollziehbarkeit der Kostenanalysen beeinträchtigt. Auch die

fehlende Unterscheidung zwischen Fixkosten und variablen Kosten sowie unzureichende statistische Angaben für die Analyse der Kostendaten wurde an vielen der Studien bemängelt.

American Society of Clinical Oncology (1994): Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994, 12:2471-2508.

American Society of Clinical Oncology (1996): Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996, 14:1957-1960.

Antes G., R  ther A., Kleijnen J. (1996): Die Cochrane Collaboration: Erstellung, Aktualisierung und Verbreitung systematischer  bersichtsarbeiten. *M nch med Wsch* 1996, 138: 829-832.

Baker J., McCune J.S., Harvey R.D., Bonsignore C., Lindley C.M. (2000): Granulocyte colony stimulating factor use in cancer patients. *Ann Pharmacother* 2000, 34:851-857.

Balducci L., Hardy C.L., Lyman G.H. (2001): Hematopoietic growth factors in the older cancer patients. *Curr Opin Hematol* 2001, 8:170-187

Barak Y., Leibovitz E., Mogilner B., Juster-Reicher A., Amitay M. et al (1997): The in vivo effect of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in neutropenic neonates with sepsis. *Eur J Pediatr* 1997, 56:643-646.

Bennett C.L., Smith T.J., Hillner B.E., Fleishman S., Niell H.B. (1995): Free-riding and prisoner's dilemma: problems in funding economic analyses of phase III cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 1995, 13:2457-2463.

Bennett C.L., Smith T.J., Weeks J.C., Bredt A.B., Feinglass J.H. et al (1996): Use of hematopoietic colony-stimulating factors: the American Society of Clinical Oncology survey. *J Clin Oncol* 1996, 14:2511-2520.

Bennett C.L., Stinson T.J., Lane D., Amylon M., Land V.J. et al (2000): Cost analysis of filgrastim for the prevention of neutropenia in pediatric T-cell leukemia and advanced lymphoblastic lymphoma : a case for prospective economic analysis in cooperative group trials. *Med Pediatr Oncol* 2000, 34:92-96.

Bitzer E., Busse R., Dörning H., Duda L., Köbberling J. et al (1998): Bestandsaufnahme, Bewertung und Verbreitung der Implementation einer Datensammlung „Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien“ in der Bundesrepublik. In: F.W. Schwartz, J. Köbberling, H.H. Raspe, J.M. von der Schulenburg (Hrsg): Health Technology Assessment. Baden-Baden 1998.

Bolwell B., Goormastic M., Dannley R., Andresen S., Overmoyer B. et al (1997): G-CSF postautologous progenitor cell transplantation: a randomized study of 5, 10, and 16 µg/kg/day. *Bone Marrow Transplant* 1997, 19:215-219.

Bootman J.L. (1996): Introduction to pharmacoeconomics In: J.L. Bootman, R.J. Townsed, W.F. McGhan (eds): Principles of pharmacoeconomics. Cincinnati OH 1996, S.4-18.

Brecht J.G., Schädlich P.K. (1998): Pharmakoökonomische Bewertungen: Studientypen, Studienansätze und ihre Aussagekraft. In: G. Hitzenberger (Hrsg): Pharmakoökonomie: Gemeinsame Tagung der österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakologie und der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakologie. Wien 1998, S.35-43.

Brice P., Godin S., Libert O., Marolleau J.P., Makki J. et al (1994): Influence du facteur de croissance granulocytaire sur le coût des autogreffes de moelle en onco-hématologie. *Presse Med* 1994, 23:1512-1515.

Briggs A., Sculpher M.J., Buxton M.J. (1994): Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Economics* 1994, 3:95-104.

Chouaid C., Bassinett L., Fuhrmann C., Monnet I., Housset B. (1998): Routine use of granulocyte colony-stimulating factor is not cost-effective and does not increase patient comfort in the treatment of small lung cancer: an analysis using a Markov model. *J Clin Oncol* 1998, 16:2700-2707.

Chow S.C., Liu J.P. (1998): Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies. New York 1998.

Claes C., Pirk O. (2000): Field Research In: O. Schöffski, J.M. von der Schulenburg (Hrsg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen, Berlin 2000, S.57-78.

Clark R.E., Shlebak A.A., Creagh M.D. (1994): Delayed commencement of granulocyte colony-stimulating factor following autologous bone marrow transplantation accelerates neutrophil recovery and is cost-effective. *Leuk Lymphoma* 1994, 16:141-146.

Cochrane Collaboration (1999): Cochrane Reviewers Handbook. In: Review Manager (Computerprogramm), 1999, Version 4.0.

Coons S.J., Kaplan R.M. (1996): Cost-Utility Analysis. In: J.L. Bootman, R.J. Townsed, W.F. Mc Ghan (eds): Principles of pharmacoeconomics. Cincinnati OH 1996, S.102-126.

Cramer J.A., Spilker B. (1998): Quality of life and pharmacoeconomics: an introduction. Philadelphia 1998.

Crawford J., Ozer H., Stoller R., Johnson D., Lyman G. et al (1991): Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991, 325:164-170.

Crawford J., Foote M., Morstyn G. (1999): Hematopoietic growth factors in cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 1999, 18:250-267.

De Arriba F., Lonzano M., Ortuno F. Heras I., Moraleda J.M. et al (1997): Prospective randomized study of bioequivalent doses of glycolysated and nonglycolysated rG-CSF for mobilizing peripheral blood progenitor cells. *Br J Haematol* 1997, 96:418-420.

Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie (1995): Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung pharmakoökonomischer Studien. In: C. Kori-Lindner (Hrsg): Pharmakoökonomie in Deutschland. Aulendorf 1995, S.211-224.

Dickersin K., Scherer R., Levebvre C. (1994): Identifying relevant studies for systematic reviews. *Brit Med J* 1994, 309:1286-1291.

Dranitsaris G., Sutcliffe S.B. (1995): Economic analysis of prophylactic G-CSF after mini-beam salvage chemotherapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1995, 17:139-145.

Dranitsaris G., Altmayer C., Quirt I. (1997): Cost-benefit-analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during CHOP antineoplastic therapy for non-Hodgkin's Lymphoma. *Pharmacoeconomics* 1997, 11:566-577.

Drummond M., Davies L., (1991): Economic analysis alongside clinical trials: revisiting the methodological issues. *Int J Tech Ass Health Care* 1991, 7:561-573.

Drummond M, Jefferson T. (1996): Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *Br Med J* 1996, 313:275-283.

Duncan N., Hewetson M., Atra A., Dick D., Pinkerton R. (1997): An economic evaluation of the use of granulocyte colony-stimulating factor after bone marrow transplantation in children. *Pharmacoeconomics* 1997, 11:169-174.

Dunlop D.J., Fitzsimmons E.J., Mc Murray A., Morrison M., Kyle E., et al (1994): Filgrastim fails to improve haemopoietic reconstitution following myeloablative chemotherapy and peripheral blood stem cell rescue. *Br J Cancer* 1994, 70:943-945.

Engel C., Stumpp P., Franke H., Schmitz S., Loeffler M. (1998): Model based optimization of G-CSF scheduling in intensified CHOP-chemotherapies for NHL. *Blood* 1998, 10:Suppl. 1:3745.

Flynn T.N., Kelsey S.M., Hazel D.L., Guest J.F. (1999): Cost effectiveness of amphotericin B plus G-CSF compared to amphotericin monotherapy. Treatment of presumed deep fungal infection in neutropenic patients in the UK. *Pharmacoeconomics* 1999, 16:543-550.

Frampton J.E., Faulds D. (1996): Filgrastim: A reappraisal of pharmacoeconomic considerations in the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Pharmacoeconomics* 1996, 9:76-96.

García-Carbonero R., Mayordomo J.I., Tornamira M.V., López-Brea M., Rueda A., et al (2001): Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:31-38.

Geller R. (1996): Use of cytokines in the treatment of acute myelocytic leukemia: a critical review. *J Clin Oncol* 1996, 14:1371-1382.

Glaspay J.A., Bleeker G., Crawford J., Stoller R., Strauss M. (1993): The impact of therapy with filgrastim (recombinant granulocyte colony-stimulating factor) on the health care costs associated with cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993, 29A:Suppl 7:23-30.

Glass G. (1976): Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976, 5:3-8.

Greiner W. (2000): Die Berechnung von Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen. In: O. Schöffski, J.M. von der Schulenburg (Hrsg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin, 2000 S.159-173.

Gross-Weege W., Dumon K, Dahmen A., Schneider E.M., Röher H.D. (1997): Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) serum levels in surgical intensive care patients. *Infection* 1997, 25:213-216.

Hardens M., Souêtre E. (1995): Theorie und Anwendung von naturalistischen klinisch-ökonomischen Prüfungen. In: C. Kori-Lindner (Hrsg): Pharmakoökonomie in Deutschland. Aulendorf 1995, S.108-116.

Hasford J., Kipfeler P., Sanga O. (1998): Pharmacoeconomic analyses and the appropriateness of common medical data sources. In: G. Hitzenberger (Hrsg): Pharmakoökonomie: Gemeinsame Tagung der österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakologie und der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakologie. Wien 1998, S.44-59.

Hoffmann C., Schöffski O., von der Schulenburg J.M. (2000): Die Standardisierung der Methodik in In- und Ausland. In: O. Schöffski, J.M. von der Schulenburg (Hrsg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin 2000, S.421-470.

Jefferson T.O., Mugford M., Gray A., Demicheli V. (1996): An exercise on the feasibility of carrying out secondary economic analyses. *Health Economics* 1996, 5:155-165.

Kanz L. (1997): Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation: Ein neuer Weg in der Tumorthherapie. *Der Internist* 1997, 38:1045-1049.

Kastrup O., Diener H.C. (1997): Granulocyte-stimulating factor filgrastim and molgramostim induced recurring encephalopathie and focal status epilepticus. *J Neurol* 1997, 244:274-275.

Kersting W. (2000): Gerechtigkeitsethische Überlegungen zur Gesundheitsversorgung. In: O. Schöffski, J.M. von der Schulenburg (Hrsg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin 2000, S.25-49.

Klastersky J.M. (1998): Current attitudes for therapy of febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. *Curr Opin Oncol* 1998, 10:284-290.

Klumpp T., Mangan K., Goldberg S., Pearlman E.S., Macdonald J.S. (1995): Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995, 13:1323-1327.

Kucharski A.J., Ghalie R., Greenstein S., Matuszewski K. (1996): The clinical effectiveness and financial impact of utilizing peripheral blood progenitor cells as rescue therapy following autologous bone marrow transplant. *Int J Technol Assess Health Care* 1996, 12:172-179.

Kuritzkes D.R., Parenti D., Ward D.J., Rachlis A., Wong R.J. et al (1998): Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trial. *Aids* 1998, 12:65-74.

Kraemer H.C., Andrews G., (1982): A nonparametric technique for meta-analysis effect size calculation. *Psychol Bull* 1982, 91:404-412.

Le Du I., Lebert P., Le Corre P., Javaudin L. (1996): Etude pharmaco-économique du G-CSF dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens. *J Pharm Clin* 1996, 15:113-117.

Lee J.T., Sanchez L.A. (1991): Interpretation of „cost-effectiveness“ and soundness of economic evaluations in the pharmacy literature. *Am J Hosp Pharm* 1991, 48:2622-2627.

Lee S.J., Weller E., Alyea E.P., Ritz J., Soiffer R.J. (1998): Efficacy and costs of granulocyte colony-stimulating factor in allogenic T-cell depleted bone marrow transplantation. *Blood* 1998, 92:2725-2729.

Lee S.M., Radford J.A., Dobson L., Hug T, Ryder W.D. et al (1998): Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) following high-dose chemotherapy and peripheral blood progenitor cell rescue in high-grade non-Hodgkin's lymphoma: clinical benefits at no extra cost. *Br J Cancer* 1998, 77:1294-1299.

Link H. (1999): Therapie mit den hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF und GM-CSF. In H. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger (Hrsg): Kompendium internistische Onkologie Teil 1. Berlin 1999, S.1552-1575.

Lyman G.H., Lyman C.G., Sanderson R.A., Balducci L. (1993): Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85:488-493.

Lyman G.H., Balducci L. (1995): A cost analysis of hematopoietic colony-stimulating factors. *Oncology* 1995, Suppl. 9:85-91.

Lyman G.H., Kuderer N., Balducci L. (1998): The economics of febrile neutropenia: Implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer* 1998, 34:1857-1864.

Martino P, Girmenia C. (2000): The role of antimicrobial policies in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000, 16:303-307.

Maschmeyer G., Hertenstein B., Glaß B., Schiel X. (1999): Interventionelle antimikrobielle Therapie febriler Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. Standardempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Infektiologie in der Hämatologie und Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. *Dtsch med Wsch* 1999, 124:9-13.

Mateos R.J., González J.B., Lloret C.A., Soler V.M., Garcia R.D. (1994): Aproximación a un análisis coste-efectividad del tratamiento con G-CSF en tumores no sólidos. *Farm Clin* 1994, 11:122-134.

Mayordomo J.I., Rivera F., Diaz-Puente M.T., Lianes P, Colomer R. et al (1995): Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:803-808.

McGhan W.F., Kitz D.S. (1996): Cost-Benefit Analysis. In: J. Lyle, R.J. Townsed, W.F. McGhan (eds): Principles of pharmacoeconomics. Cincinnati OH 1996, S.60-75.

McQuaker I.G., Hunter A.E., Pacey S., Haynes A.P., Iqbal A. et al (1997): Low-dose filgrastim significantly enhances neutrophil recovery following autologous peripheral-blood stem-cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders: evidence for clinical and economic benefit. *J Clin Oncol* 1997, 15:451-457.

Messori A., Trippoli S., Tendi E. (1996): G-CSF for the prophylaxis of neutropenic fever in patients with small lung cancer receiving myelosuppressive antineoplastic chemo-therapy: meta-analysis and pharmacoeconomic evaluation. *J Clin Pharm Ther* 1996, 21:57-63.

Mitchell P.L., Morland B., Stevens M.C., Dick G., Easlea D. et al (1997): Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997, 15:1163-1170.

Moher D., Jadad A.R., Nichol G., Penman M., Tugwell P. et al (1995): Assessing the quality of randomized controlled trials: An annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials* 1995, 16:62-72.

Mulrow C.D. (1994): Rationale for systematic reviews. *Br Med J* 1994, 309:597-599.

Mulrow C.D., Cook D. (1998): Systematic Reviews: synthesis of best evidence for health care decisions. Philadelphia 1998.

Nichols C.R., Fox E.P., Roth B.J., Williams S.D., Loehrer P.J. et al (1994): Incidence of neutropenic fever in patients treated with standard-dose combination chemotherapy for small-cell lung cancer and the cost impact of treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994, 12:1245-1250.

Oberender P. (1996): Pharmakoökonomie: Notwendigkeit und Grenzen pharmako-ökonomischer Studien. In: J.M. von der Schulenburg (Hrsg.): Ökonomie in der Medizin. Stuttgart 1996, S.17-25.

Ojeda E., Garcia-Bustos J., Aguado M., Arrieta R., Quevedo E. et al (1999): A prospective randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor therapy after autologous blood stem cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant* 1999, 24:601-607.

Ottmann O.G., Seipelt G., Hoelzer D. (1997): Klinischer Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren. *Der Internist* 1997, 38:1160-1167.

Papamitris C., Dimopoulos M.A., Kostis E., Anagnostopoulos A., Alexopoulos G. et al (1999): Outpatient treatment of neutropenic fever with oral antibiotics and granulocyte colony stimulating factor. *Oncology* 1999, 57:127-130.

Parsons S.K., Levine K.J., Hoorntje L.E., Eichelberger W.J., Mayer D.K. et al (2001): Impact of pharmacy practices on the cost of colony-stimulating factor use in pediatric stem cell transplantation: an institution based analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001, 23:19-24.

Petitti D. (2000): Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. New York 2000.

Pettengell R., Gurney H., Radford J., Deakin D.P., James R. et al (1992): Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992, 80:1430-1436.

Pfreundschuh M. (1999): Prinzipien der medikamentösen Tumortherapie. In: H. Schmoll, H. Höffken, K. Possinger (Hrsg): Kompendium internistische Onkologie Teil 1. Berlin 1999, S.569-626.

Pocock S.J. (1983): Clinical trials: a practical approach. Chichester 1983.

Pui C.H., Boyett J.M., Hughes W.T., Rivera G.K., Hancock M.S. et al (1997): Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1997, 336:1781-1787.

Riikonen P., Rahalia J., Salonvaara M., Perkkiö M. (1995): Prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) after conventional chemotherapy in children with cancer. *Stem Cells* (Dayt) 1995, 13:289-294.

Robinson R. (1993): Cost and cost minimization analysis. *Br Med J* 1993, 307:726-728.

Rubino C., Laplanche C., Patte C., Michin J. (1998): Cost-minimization analysis of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor after introduction chemotherapy in children with non-Hodgkin's lymphoma. *J Nat Cancer Inst* 1998, 20:750-755.

Rychlik R. (1999): Gesundheitsökonomie: Grundlagen und Praxis. Stuttgart 1999.

Sachs L. (1999) *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. Berlin 1999.

Sacristan J.A., Soto J, Galende I. (1993): Evaluation of pharmacoeconomic studies: utilization of a checklist. *Ann Pharmacother* 1993, 27:1126-1133.

Schaison G., Eden O.B., Henze G., Kamps W.A., Locatelli F. et al (1998): Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a european panel. *Eur J Pediatr* 1998, 157:955-966.

Schöffski O. (1990): *Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen von Arzneimitteln: Prinzipien, Methoden und Grenzen der Gesundheitsökonomie*. Hannover 1990.

Schöffski O., Claes C. (2000): Die Datenherkunft als Hauptdeterminante des Studien-designs. In: O. Schöffski, J.M. von der Schulenburg (Hrsg.): *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin 2000, S.51-56.

Schröder C.P., de Vries E.G., Mulder N.H., Willemsse P.H., Sleijfer D.T. et al (1999): Prevention of febrile leucopenia after chemotherapy in high-risk breast cancer patients: no significant difference between granulocyte-colony stimulating growth factor or cipro-floxacin plus amphotericin B. *J Anti-microb Chemother* 1999, 43:741-743.

Schulenburg v.d. J.M., Greiner W. (1995): „Hannover-Guidelines“ für die ökonomische Evaluation von Gesundheitsgütern und Dienstleistungen. In C. Kori-Linder (Hrsg): *Pharmakoökonomie in Deutschland*. Aulendorf 1995, S. 225-230.

Schulenburg v.d. J.M. (1996.): Bedeutung von gesundheits- und pharmakökonomischen Studien – ein internationaler Vergleich. In: J.M. von der Schulenburg (Hrsg.): Ökonomie in der Medizin. Stuttgart 1996, S.39-43.

Schwabe U, Paffrath D. (2001): Arzneiverordnungsreport 2000: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin 2001.

Sheridan W.P., Begley C.G., To L.B., Grigg A., Szer J. et al (1994): Phase II study of autologous filgrastim (G-CSF)-mobilized peripheral blood progenitor cells to restore hemipoesis after high dose chemotherapy for lymphoid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1994, 14:105-111.

Silber J.H., Fridman M., Shpilsky A., Even-Shoshan O., Smink D.S. et al (1998): Modeling the cost-effectiveness of granulocyte-colony stimulating factor in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16:2435-2444.

Souêtre E., Quing W., Pénelaud P.F. (1996): Economic analysis of the use of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1996, 32A:1162-1165.

Stinson T.J., Adams J.R., Bishop M.R., Kruse S., Tarantolo S., et al (2000): Economic analysis of a phase III study of G-CSF vs. placebo following stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000, 26:663-666.

Szucs T. (1997): Medizinische Ökonomie: Eine Einführung. München 1997.

Tarella C., Castellino C., Locatelli F., Caraccioli D., Corradini D. (1998): G-CSF administration following peripheral blood progenitor cell (PBPC) autograft in lymphoid malignancies: evidence for clinical benefits and reduction of treatment costs. *Bone marrow Transplant* 1998, 21:401-407.

Theison M., Volk H.J. Hornbach G., Klaus W. (1998): Kostenverteilung im Krankenhaus: Rolle der Arzneimittelkosten. In: G. Hitzenberger (Hrsg): Pharmakoökonomie: Gemeinsame Tagung der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakologie und der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Pharmakologie. Wien 1998, S.80-93.

Thompson S.G., Barber J.A. (2000): How should cost data in pragmatic randomised trials be analysed. *Brit Med J* 2000, 320:1197-1200.

Trümper L. (2000): Stammzelltherapie. In: J. Preiß, W. Dornhoff, F.-G. Hagmann, A. Schneider (Hrsg): Onkologie 2000: Empfehlungen zur Therapie. Gemering bei München 2000, S.191-195.

Udvarhelyi S., Colditz G.A., Rai A., Epstein A.M. (1992): Cost-effectiveness and cost benefit analysis in the medical literature: are the methods being used correctly? *Ann Int Med* 1992, 116:238-244.

Uyl-de Groot C.A., Richel D.J., Rutten F.F. (1994): Peripheral blood progenitor cell transplantation mobilised by r-metHuG-CSF (filgrastim); a less costly alternative to autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1994, 30A:1631-1635.

Uyl-de Groot C.A., Vellenga E., Rutten F.F. (1996): An economic model to assess the savings from an clinical application of haematopoietic growth factors. *Eur J Cancer* 1996, 32A:57-62.

Vial T., Descotes J. (1995): Clinical toxicity of cytokines used as haemopoietic growth factors. *Drug Saf* 1995, 13:371-406.

Viens P., Genre D., Protière C., Gravis G., Bertucci F. et al (1998): Benefits of granulocyte-colony-stimulating factor after stem cell transfusion in intensive sequential chemotherapy for breast cancer. *Eur cytokine Netw* 1998, 9:93-98.

Walshe R., Diehl V. (1998): Ökonomische Evaluationen im Rahmen klinischer Studien. *Der Internist* 1998, 39:943-954.

Welte K, Gabrilove J., Bronchud M.H., Platzer E., Morstyn G. (1996): Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first ten years. *Blood* 1996, 88:1907-1929.

Welte K., Dale D. (1996): Pathophysiology and treatment of severe chronic neutropenia. *Ann Hematol* 1996, 72:158-165.

World Health Organization (1979): WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Genf, 1997.

Wiik H.T., Syrjala H.P., Silvennoinen-Kassinen S.H., Laurila J.J., Haukipuro K.A. (1999): Use of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in colorectal surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999, 18:819-822.

Wille E. (1996): Anliegen und Charakteristika einer Kosten-Nutzen-Analyse. In: J.M. von der Schulenburg (Hrsg.): *Ökonomie in der Medizin*. Stuttgart 1996, S.1-16.

Windeler J., Holle R. (1997): Beurteilung klinischer Studien: Hinweise zum kritischen Literaturstudium. *Der Internist* 1997, 38:337-343.

Yim J.M., Matuszewski K.A., Vermeulen L.C., Ratko T.A., Burnett D.A. et al (1995): Surveillance of colony-stimulating factor use in US academic health centers. *Ann Pharmacother* 1995, 29:475-481.

Zagonel V., Babare R., Merola M.C., Talamini R., Lazzarini R et al (1994): Cost-benefit of granulocyte colony-stimulating factor administration in older patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with combination chemotherapy. *Ann Oncol* 1994, 5:Suppl 2:127-132.

Suchstrategie bei der Literaturrecherche

Um ein möglichst vollständiges Retrieval zu erreichen, wurden bei der Suche die Medical Subject Headings (MeSH) und Stichwörter für hämatopoetische Wachstumsfaktoren jeweils mit den entsprechenden MeSH-Begriffen und Stichwörtern für Indikationen respektive pharmakoökonomische Evaluationen kombiniert. Eine Einschränkung der Suche auf englischsprachige Publikationen erfolgte nicht. Stichtag für den Abschluss der Literaturrecherche war der 31.01.2001. Nachfolgend sind die verwendeten Suchbegriffe aufgeführt.

Suchbegriffe: Pharmakoökonomische Evaluationen

MeSH-Begriffe	Stichwörter
Cost of illness	Benefit*
Cost-Benefit-Analysis	Cost*
Costs and Cost Analysis	Economic*
Drug Costs	Evaluation*
Economics	
Health Care Costs	
Hospital Charges	
Hospital Costs	
Length of Stay	
Treatment Outcome	

Suchbegriffe: Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

MeSH-Begriffe	Stichwörter
Filgrastim Granulocyte Colony-Stimulating Factor Lenograstim	G-CSF

Suchbegriffe: Indikationen

MeSH-Begriffe	Stichwörter
Antineoplastic Agents Bone Marrow Transplantation Carcinoma Hematopoietic Stem Cell Transplantation Human Neoplasms Neutropenia	Cancer Chemotherapy Malignac*

Erfassungsbogen zur Auswertung der Studien

Verfasser / Veröffentlichungsjahr	
Studiendesign	Patienten
Indikation	
Behandlungsarm	Kontrollarm
Evaluationsperspektive	
Therapiekosten	
Kosten (Behandlungsarm)	
Kosten (Kontrollarm)	
Konfidenzintervalle, p-Werte	
Inkrementale Kosten	
Weitere berechnete Kosten (Hospitalisierungskosten pro Tag, Medikamentenkosten etc.)	
Verwendete Kostendefinitionen bzw. Kostenbezüge	
Besonderheiten	

Therapieeffektivität
Hospitalisierung (Behandlungsarm)
Hospitalisierung (Kontrollarm)
Konfidenzintervalle für Differenz, p-Werte
Inzidenz neutropenischer Perioden (Behandlungsarm)
Inzidenz neutropenischer Perioden (Kontrollarm)
Konfidenzintervalle, p-Werte
Neutropeniedauer (Behandlungsarm)
Neutropeniedauer (Kontrollarm)
Konfidenzintervalle, p-Werte
Sonstige untersuchte Effektivitätsparameter
Besonderheiten

Qualitätsbewertung der Studien

Zur Qualitätsbewertung der Studien wurde ein Scoringverfahren konzipiert. Als Basis hierfür diente eine Checkliste mit fünfstufiger Skala (0-4). Jedes der 4 Beurteilungskriterien besteht aus 2 Items. Entsprechend der besonderen Bedeutung des Studiendesigns wurde die Gewichtung im Vergleich zu den anderen Kriterien verdoppelt, so dass das Studiendesign mit 40% in die Qualitätsbewertung einging, die übrigen Kriterien jeweils mit 20%. Hieraus ergibt sich ein Maximalwert von 40 Punkten, den eine Studie in der Qualitätsbeurteilung erreichen konnte.

Checkliste zur Qualitätsbeurteilung

Verfasser / Veröffentlichungsjahr		
Kriterium	Scoringwert	Bemerkungen
Studiendesign (40%)		
Interne Validität (Güte des zugrundeliegenden Datenmaterials, Randomisation, Placebokontrolle, etc)	___ / 8	
Externe Validität (Realitätsnahes Studiendesign)	___ / 8	
Erfassung der Therapiekosten (20%)		
Differenzierte Ausweisung der Kostenarten und Kostenbestandteile	___ / 4	
Getrennte Darstellung von Einheitskosten und Mengenangaben	___ / 4	
Erfassung des Therapieerfolgs (20%)		
Relevanz und Vollständigkeit der intermediären Endpunkte	___ / 4	
Zusätzliche Verwendung terminaler Endpunkte, Follow-Ups	___ / 4	

Checkliste zur Qualitätsbeurteilung (Fortsetzung)

Datenanalyse und Ergebnisinterpretation (20%)		
Durchführung von Modellrechnungen (Sensitivitätsanalysen, Entscheidungsbaumverfahren etc.)	___ / 4	
Vollständigkeit statistischer Informationen	___ / 4	
Punktesumme/Scoringwerte	___ /40	

Ergebnisse des Qualitätsscorings

Studie	Studien- design	Erfassung der Therapie- kosten	Erfassung des Therapieer- folges	Datenana- lyse und Ergebnisin- terpretation	Σ
	40% (0-16)	20% (0-8)	20% (0-8)	20% (0-8)	
Studien über den prophylaktischen Einsatz nach konventioneller Chemotherapie					
Bennett et al 2000	12	5	4	7	28
Chouaid et al 1998	8	2	4	6	20
Dranitsaris und Sutcliffe 1995	6	7	3	2	18
Dranitsaris et al 1997	8	8	4	7	27
Gaspy et al 1993	12	5	4	7	28
Le Du et al 1996	8	2	2	1	13
Lyman et al 1993	10	1	3	7	21
Messori et al 1996	10	1	2	4	17
Nichols et al 1994	8	2	2	2	14
Pui et al 1997	8	3	5	4	20

Ergebnisse des Qualitätsscorings (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Erfassung der Therapie- kosten	Erfassung des Therapieer- folges	Datenana- lyse und Ergebnisin- terpretation	Σ
	40% (0-16)	20% (0-8)	20% (0-8)	20% (0-8)	
Riikonen et al 1995	10	4	3	3	20
Rubino et al 1998	10	6	3	6	25
Schröder et al 1999	8	2	3	2	15
Zagonel et al 1994	6	3	3	4	16
Studien zur posttransplantativen Prophylaxe nach Hochdosischemotherapie					
Brice et al 1994	8	4	2	2	16
Clark et al 1994	6	4	4	2	16
Duncan et al 1997	8	7	4	6	25
Dunlop et al 1994	8	3	3	3	17
Kucharski et al 1996	6	3	4	3	16
Lee S.J. et al 1998	8	5	6	5	24

Ergebnisse des Qualitätsscorings (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Erfassung der Therapie- kosten	Erfassung des Therapieer- folges	Datenana- lyse und Ergebnisin- terpretation	Σ
	40% (0-16)	20% (0-8)	20% (0-8)	20% (0-8)	
Lee S.M. et al 1998	10	6	3	3	22
McQuaker et al 1997	12	4	4	5	25
Ojeda et al 1999	10	6	6	4	26
Sou�tre et al 1996	6	6	3	5	20
Stinson et al 2000	8	6	6	3	23
Tarella et al 1998	8	4	3	4	19
Uyl- de Groot et al 1994	8	7	3	5	23
Viens et al 1998	8	4	4	2	18
Studien zur Therapie etablierter zytostatika-induzierter Infektionen					
Flynn et al 1999	10	6	4	7	27
Garc�a- Carbonero et al 2001	8	4	6	6	24

Ergebnisse des Qualitätsscorings (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Erfassung der Therapie- kosten	Erfassung des Therapieer- folges	Datenana- lyse und Ergebnisin- terpretation	Σ
	40% (0-16)	20% (0-8)	20% (0-8)	20% (0-8)	
Mateos et al 1994	6	2	4	2	14
Mayordomo et al 1995	12	2	4	3	21
Mitchell et al 1997	12	5	4	3	24

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Hr. Prof. Dr. med. H. Brunner, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die Anregung des Themas und die hervorragende Betreuung der Arbeit.

Hr. Priv.-Doz. Dr. med. W. Groß-Weege, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Fr. Dr. med. E. Schäufele danke ich für ihre kritischen Anmerkungen und hilfreichen Vorschläge.

Hr. Dipl.-Stat. G. Wendland, Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie der Universität zu Köln, danke ich für seine Anregungen bezüglich der statistischen Auswertung.

Fr. Dr. rer. nat. A. Kersten, Zentralapotheke der medizinischen Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, danke ich für die Überlassung von Verbrauchsdaten zu G-CSF.

ABSTRACT

Marc Esser: Ökonomische Evaluation des hämatopoetischen Wachstumsfaktors G-CSF in Prophylaxe und Therapie zytostatikainduzierter Infektionen

Der Einsatz von Granulocyten-Kolonien stimulierendem Faktor (G-CSF) zur Prophylaxe und Therapie zytostatikainduzierter Infektionen wird in der Fachliteratur kontrovers diskutiert, insbesondere im Hinblick auf ökonomische Gesichtspunkte. Um die Kosteneffektivität der Anwendung von G-CSF zu evaluieren, wurde eine systematische Übersichtsarbeit pharmakoökonomischer Studien über G-CSF angefertigt. Es wurde eine Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken durchgeführt. Insgesamt erfüllten 33 der gefundenen Studien die Einschlusskriterien und konnten getrennt in die Indikationen (1) Prophylaxe nach konventioneller Chemotherapie, (2) posttransplantative Prophylaxe nach Hochdosischemotherapie und (3) Therapie etablierter zytostatikainduzierter Infektionen ausgewertet werden.

Bei der Prophylaxe nach konventioneller Chemotherapie konnte in nur 43% der Studien unter G-CSF ein Kostenvorteil realisiert werden, bei einem medianen Kostenvorteil von 14,8% zugunsten der Kontrollgruppe. Insgesamt waren die Evaluationsergebnisse bei dieser Indikation zwischen den einzelnen Studien sehr heterogen ($KI_{(95\%)} [-66,8\%;43,0\%]$), was auf Unterschiede im Studiendesign und den verwendeten Protokollen zurückgeführt werden konnte. Im Einsatz von G-CSF zur posttransplantativen Prophylaxe nach Hochdosischemotherapie wurde von 79% der Studien ein Kostenvorteil zugunsten der Behandlungsgruppe (G-CSF) berichtet, bei einer medianen Einsparung von 5,1% ($KI_{(95\%)} [-3,8\%;14,5\%]$). Dieser Kostenvorteil resultierte hauptsächlich aus einer mittleren Verkürzung der Neutropeniedauer von 3,7 Tagen ($KI_{(95\%)} [-0,4;6,4]$), mit einer konsekutiven Reduktion der mittleren Hospitalisierungszeit von 2,9 Tagen ($KI_{(95\%)} [-2,7;8,7]$). Im therapeutischen Einsatz zur Behandlung etablierter zytostatikainduzierter Infektionen wurde in allen Studien eine Reduzierung von Neutropeniedauer, Hospitalisierungszeit und Kosten unter der Behandlung mit G-CSF erzielt. Die mediane Kostenreduktion lag bei 18,8% ($KI_{(95\%)} [0,0\%;44,2\%]$).

Die Ergebnisse wurden im Hinblick auf die Validität bzw. Qualität des Studienmaterials kritisch überprüft und diskutiert. Unter Bezugnahme auf die Kriterien (1) Studiendesign, (2) Erfassung des Therapieerfolges, (3) Erfassung der Therapiekosten, (4) Datenanalyse und Ergebnisinterpretation wurde ein Scoringverfahren zur Qualitätsmessung der einzelnen Studien durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Qualität vieler pharmakoökonomischer Studien, für die es im Gegensatz zu klinischen Studien noch keinen allgemein akzeptierten Goldstandard gibt, kritisch einzuschätzen ist. Häufige Kritikpunkte waren die ungenügende Berücksichtigung der externen Validität der Studien, das Fehlen terminaler Endpunkte wie Überlebensraten nach entsprechend langem Follow-up oder die Lebensqualität. Durch den fehlenden Ausweis der Mengengerüste, die mit den Kosten assoziiert sind, wurde teilweise die Nachvollziehbarkeit der Kostenanalysen beeinträchtigt. Auch die fehlende Unterscheidung zwischen Fixkosten und variablen Kosten sowie unzureichende statistische Angaben für die Analyse der Kostendaten wurde an vielen der Studien bemängelt.