

Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München
im Klinikum rechts der Isar
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. M. B. Kiechle)

**Ressourcenverbrauch und direkte Kosten
in der Behandlung der Chemotherapie-assoziierten
febrilen Neutropenie bei Patientinnen
mit primärem Mammakarzinom**

Prospektive Analyse von Behandlungsmustern, Ressourcenverbrauch und Kosten
aus der Perspektive einer deutschen Universitätsklinik

Stefanie Christiane Mayer

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. V. R. Jacobs
2. Univ.-Prof. Dr. B. Schmalfeldt

Die Dissertation wurde am 11.01.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 24.03.2010 angenommen.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Febrile Neutropenie unter Chemotherapie des Mammakarzinoms.....	7
1.2 Die MAEGHIC-EI-Studie und ihre ökonomischen Aspekte	8
1.3 Fragestellung	9
2. Material und Methoden	10
2.1. Die MAEGHIC-EI-Studie.....	10
2.2. Studiendesign	11
2.2.1. Studiendesign MAEGHIC-EI	11
2.2.2. Analysekollektiv und Zielkriterien der vorliegenden Arbeit	11
2.3. Vorbedingungen zur Studiendurchführung und -Teilnahme	12
2.4. Kriterien zur Studienteilnahme	12
2.4.1. Einschlusskriterien	12
2.4.2. Ausschlusskriterien	13
2.5. Definitionen.....	13
2.6. Datenquellen.....	14
2.6.1. Patientendaten	15
2.6.1.1. Identifikationsbogen.....	15
2.6.1.2. Anamnesebögen	16
2.6.1.3. Patientenakte	18
2.6.2. Kostendaten	19
2.7. Datensammlung und Datenauswertung.....	19
2.8. Ausgewertete Parameter.....	19
2.8.1. Teilnahmebereitschaft	19
2.8.2. Vergleich teilnahmebereiter und nicht teilnahmebereiter Patienten	19
2.8.3. Patientenkollektiv der MAEGHIC-EI-Studie	20
2.8.4. Patientenkollektiv der Subgruppenanalyse	20
2.8.4.1. Demographische Beschreibung des Analysekollektivs.....	20
2.8.4.2. Klinische Beschreibung des Analysekollektivs	20
2.8.4.3. Charakterisierung der Tumorerkrankungen des Analysekollektivs	21
2.8.4.4. Therapieschemata des Analysekollektivs.....	21
2.8.5. Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen.....	22
2.8.6. Ereignisse mit febriler Neutropenie	23
2.8.6.1. Häufigkeit febriler Neutropenie	24
2.8.6.2. Beschreibung des FN-Kollektivs und des Vergleichskollektivs	24
2.8.7. Ressourcenverbrauch und Behandlungsmuster bei der Therapie der febrilen Neutropenie	25
2.8.7.1. Versorgung im Krankenhaus.....	26
2.8.7.2. Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen	26
2.8.7.3. Diagnostischen Maßnahmen	26
2.8.7.4. Ambulante Besuche.....	27
2.8.8. Kostenbewertung der stationären und ambulanten Versorgung der FN-Episoden	27
2.8.8.1. Kosten der stationären und ambulanten Versorgung	28
2.8.8.2. Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen	29

2.8.8.3. Diagnostische Maßnahmen	29
2.8.9. Gegenüberstellung von Behandlungskosten der stationären Therapie und DRG-Erlöse der FN-Episoden:	30
2.8.10. Einsatz von G-CSF	30
2.9. Statistische Methoden	31
3. Ergebnisse	32
3.1. Patientenkollektiv	32
3.2. Teilnahmebereitschaft	33
3.3. Vergleich teilnahmebereiter und nicht teilnahmebereiter Patienten	33
3.4. Patientenkollektiv der Subgruppenanalyse	33
3.4.1. Demographische Beschreibung des Analysekollektivs.....	34
3.4.2. Klinische Beschreibung des Analysekollektivs	34
3.4.3. Charakterisierung der Tumorerkrankungen des Analysekollektivs	35
3.4.4. Therapieschemata des Analysekollektivs.....	36
3.5. Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen.....	38
3.5.1. Auftreten von Neutropenien und Leukopenien	38
3.6. Febrile-Neutropenie-Ereignisse	40
3.6.1. Häufigkeit der febrilen Neutropenie	41
3.6.2. Beschreibung des FN-Kollektivs und des Vergleichskollektivs	42
3.6.3. Ressourcenverbrauch und Behandlungsmuster.....	44
3.6.3.1. Stationäre Versorgung	45
3.6.3.2. Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen	45
3.6.3.3. Diagnostische Maßnahmen	46
3.6.3.4. Ambulante Vorstellungen MRI.....	47
3.6.4. Kostenbewertung der FN-Episoden	48
3.6.4.1. Kosten der stationären und ambulanten Versorgung	49
3.6.4.2. Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen	49
3.6.4.3. Diagnostische Maßnahmen	51
3.7. Gegenüberstellung von Behandlungskosten und DRG-Erlösen der FN-Episoden.....	52
3.8. G-CSF-Prophylaxe	55
4. Diskussion	56
4.1. Diskussion der Ergebnisse	56
4.1.1. Studienkollektiv	56
4.1.2. Ressourcenverbrauch	57
4.1.3. Kosten.....	58
4.1.4. DRG-Erlöse	58
4.1.5. G-CSF.....	59
4.2. Einordnung der Ergebnisse in die Literatur	59
4.2.1. Studienkollektiv	59
4.2.2. Ressourcen	61
4.2.3. Kosten.....	62
4.2.4. G-CSF.....	65
4.3. Ausblick und Perspektiven.....	66
5. Zusammenfassung.....	68
6. Abkürzungsverzeichnis	69
7. Literaturverzeichnis	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht Studienteilnahme	32
Abbildung 2: Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen.....	39
Abbildung 3 : Hämatologische Nebenwirkungen und G-CSF-Prophylaxe auf Zyklusebene..	39
Abbildung 4: Übersicht Erfassung und Auswertung der UE-Erfassungsbögen	40
Abbildung 5: Übersicht über das Auftreten der FN-Ereignisse im Verlauf der Zyklen	41
Abbildung 6 : Gegenüberstellung von stationären Gesamtbehandlungskosten und DRG-Erlösen für FN-Episoden.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausgewertete Parameter und Datenquellen	15
Tabelle 2: Kriterien der Kausalitätsbeurteilung nach WHO-UMC.....	18
Tabelle 3: ECOG Performance Status.....	20
Tabelle 4: Einteilung der Komorbidität in vier Krankheitsstufen.....	21
Tabelle 5: Klassifikation hämatologischer Nebenwirkungen nach NCI CTCAE v3.0.....	23
Tabelle 6: Ressourcenverbrauch des Managements der FN-Episoden aus der Krankenhausperspektive	25
Tabelle 7: Kostenbewertung des Ressourcenverbrauchs und verwendete Datenquellen	28
Tabelle 8: Zusammensetzung der stationären und ambulanten Versorgungskosten.....	29
Tabelle 9: Vergleich teilnahme- und nicht teilnahmebereiter Patienten	33
Tabelle 10: Demographische Daten des Analysekollektivs.....	34
Tabelle 11: Klinische Daten des Analysekollektivs.....	35
Tabelle 12: Daten der Tumorerkrankungen des Analysekollektivs	36
Tabelle 13: Übersicht Chemotherapie des Analysekollektivs.....	37
Tabelle 14: Übersicht verabreichte Chemotherapiezyklen	38
Tabelle 15: Übersicht hämatologischer Nebenwirkungen auf Patientenebene	38
Tabelle 16: Übersicht FN-Ereignisse unter der Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen...	42
Tabelle 17: Übersicht FN-Ereignis und prophylaktische G-CSF-Gabe im Zyklus der FN	42
Tabelle 18: Gegenüberstellung FN-Kollektiv und Vergleichskollektiv: demographische Parameter.....	43
Tabelle 19: Gegenüberstellung FN-Kollektiv und Vergleichskollektiv: klinische Parameter.	43
Tabelle 20: Gegenüberstellung FN-Kollektiv und Vergleichskollektiv: Tumorerkrankung ...	44
Tabelle 21: Versorgung der FN-Ereignisse.....	45
Tabelle 22: Übersicht Ressourcenverbrauch: Pflage tage bei stationärem Aufenthalt zur Behandlung der FN-Episoden	45
Tabelle 23: Übersicht Ressourcenverbrauch: Arzneimittel bei stationärem Aufenthalt zur Behandlung der FN-Episoden	46
Tabelle 24: Übersicht Ressourcenverbrauch: diagnostische Maßnahmen bei stationärem Aufenthalt zur Behandlung der FN-Episoden	47
Tabelle 25: Übersicht Ressourcenverbrauch: zusätzliche ambulante Vorstellungen bei der Behandlung der FN-Episoden	47
Tabelle 26: Übersicht Kostenbewertung der stationären und ambulanten Behandlung der FN-Episoden	48
Tabelle 27 : Übersicht Gesamtkosten stationäre und ambulante Aufenthalte (€).....	48
Tabelle 28: Übersicht Kostenbewertung Basiskosten der stationären und ambulanten Aufenthalte zur Behandlung der FN-Episoden	49
Tabelle 29: Übersicht Kostenbewertung Arzneimittel, Transfusionen und parenterale Ernährung bei stationärem Aufenthalt zur Behandlung FN-Episode.....	50

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabelle 30: Übersicht Kostenbewertung diagnostischer Maßnahmen bei stationärem und ambulanten Aufenthalt zur Behandlung der FN-Episoden	51
Tabelle 31: Übersicht über die verwendeten DRGs.....	54
Tabelle 32: Übersicht Gegenüberstellung von DRG-Erlös und Gesamtbehandlungskosten und Differenz.....	54

1. Einleitung

1.1 Febrile Neutropenie unter Chemotherapie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist der häufigste maligne Tumor der Frau, in Deutschland wird im Laufe ihres Lebens derzeit etwa jede 10. Frau an einem Mammakarzinom erkranken [12] [22] [33]. Das derzeitige Behandlungskonzept für Patientinnen mit primärem Mammakarzinom hat einen multimodalen Ansatz. Es besteht aus den Komponenten Operation, primärsystemische und /oder adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie, ggf. Hormontherapie und ggf. einer Antikörpertherapie. Eine der schwerwiegenden Nebenwirkungen der chemotherapeutischen Behandlung des Mammakarzinoms ist die Leukopenie und Neutropenie durch die myelosuppressive Wirkungsweise der Zytostatika. In der schwersten Ausprägung der Immunabwehrschwäche kann sie zu einer febrilen Neutropenie (FN) führen, einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung. Die FN ist definiert als das simultane Auftreten von Fieber und einer niedrigen absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten (ANZ). Aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität erfordert diese bei den meisten Patienten eine stationäre Behandlung und einen intensiven medizinischen und diagnostischen Aufwand. Am Klinikum München Rechts der Isar (MRI), dem Universitätsklinikum der Technischen Universität München, ist die gängige Vorgehensweise bei Diagnose bzw. bei Verdacht auf eine FN, eine umgehende stationäre Aufnahme des Patienten, eine ausführliche körperliche Untersuchung und die Durchführung einer Basis-Diagnostik. Diese beinhaltet Blut- und Urinuntersuchungen sowie eine konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme. Sie ist gefolgt von einer empirischen intravenösen (i.v.) Antibiose, wie es von den entsprechenden Fachgesellschaften empfohlen wird [20] [31]. Dadurch werden neben der Chemotherapie weitere medizinische Ressourcen in Anspruch genommen und zusätzliche Kosten entstehen.

Mit der Entwicklung des rekombinanten humanen Granulozyten- koloniestimulierenden-Faktors (G-CSF) steht seit einigen Jahren ein Medikament zur Verfügung, von dem in mehreren Studien [48] [23][19] bewiesen werden konnte, dass es zur Behandlung und Vorbeugung einer Leuko- und Neutropenie sowie FN eingesetzt werden kann. Diesen positiven Effekten stehen die hohen Kosten des Medikaments gegenüber, die einen uneingeschränkten prophylaktischen Einsatz zur Prävention der FN bei allen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, nicht praktikabel machen. Des Weiteren sind die z.T. noch unerforschten Langzeitwirkungen des Medikaments und seine Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Aus diesen Gründen ist der Einsatz von G-CSF zur Prophylaxe und Therapie

der hämatologischen Nebenwirkungen einer Chemotherapie unter klinischen, ethischen aber auch gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten differenziert zu betrachten.

1.2 Die MAEGHIC-EI-Studie und ihre ökonomischen Aspekte

Die MAEGHIC-EI-Studie („Miscellaneous Adverse Events in German Hospital Oncology Service Patients induced by Chemotherapy-Economic Investigation“) ist eine prospektive Beobachtungsstudie, die an zwei Universitätskliniken in München und zwei Kreiskrankenhäusern im Großraum München durchgeführt wurde. Sie untersucht Behandlungsmuster, Ressourcenverbrauch und analysiert die Kosten beim Management Chemotherapie-assoziiertes Nebenwirkungen im klinischen Alltag. Kostenanalysen und pharmako-ökonomische Evaluationen sind aufgrund des steigenden Kostendrucks im Gesundheitssystem zunehmend häufiger Inhalte von Studien. Die Kostenanalyse wird benutzt, um die Kosten einer Krankheit zu erfassen und den durchschnittlichen Ressourcenverbrauch in Bezug auf medizinische Güter und Dienstleistungen zu erheben [15]. Die Kosten werden dabei aus unterschiedlichen Perspektiven erfasst, z.B. aus der Sicht der Krankenversicherungen, der Patienten oder der Krankenhäuser. Es können zudem verschiedene Kostenarten untersucht werden wie direkte und indirekte Kosten. Die direkten Kosten beschreiben Kosten, die konkret einer bestimmten Leistung zuzuordnen sind. Das sind die Kosten für Medikamente, diagnostische Maßnahmen, Operationen oder auch die Versorgung im Krankenhaus. Die indirekten Kosten sind die volkswirtschaftlichen Kosten, die vor allem in dem Produktivitätsverlust bestehen, welcher der Volkswirtschaft durch die Morbidität und Mortalität der Patienten entsteht. So wird versucht, die Aufwendungen, die durch eine Krankheit entstehen, in Kosten zu quantifizieren, die dann analysiert und verglichen werden können. Verschiedene Therapieansätze können so auf ihre Effizienz hin miteinander verglichen werden. Während die Effektivität die Wirksamkeit eines Medikaments beschreibt, steht die Effizienz für seine Wirtschaftlichkeit [49]. Therapierelevante und pharmako-ökonomische Aspekte, die sich bei der Analyse ergeben, könnten weit reichende Konsequenzen für die Therapiedurchführung haben. Bei der untersuchten Gruppe handelt es sich um die Subgruppe von Patientinnen mit Mammakarzinom, Sie ist von besonderem Interesse, da sie durch den adjuvanten Therapieansatz, das geringere Durchschnittsalter, sowie dem überdurchschnittlich guten Allgemeinzustand mit geringer Komorbiditäts-Rate als quasi „gesunde“ Patienten im Gegensatz zu den anderen Tumorentitäten der MAEGHIC-EI-Studie steht.

1.3 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit untersucht prospektiv im Rahmen einer Beobachtungsstudie eine Gruppe von 50 Patientinnen, die wegen eines primären Mammakarzinoms adjuvant mittels Chemotherapie behandelt wurden. Sie erfasst standardisiert und strukturiert die Häufigkeit des Auftretens von schweren hämatologischen Nebenwirkungen und FN während der Therapie. Sie hat zum Ziel, das Management und vor allem die Kosten der Chemotherapie-induzierten FN in einem Universitätsklinikum prospektiv zu erfassen und analysieren. Sie untersucht dabei den Ressourcenverbrauch und die Behandlungsmuster bei der stationären und ambulanten Versorgung der FN und die direkten Kosten, die dem Krankenhaus als Leistungserbringer dadurch entstehen. Sie überprüft nachfolgend, ob die direkten Kosten des Krankenhauses durch die DRG-Erlöse kostendeckend erbracht werden. Abschließend wird untersucht, ob die erhobenen Daten eine Aussage darüber erlauben, dass der primärprophylaktische Einsatz von G-CSF für alle Patientinnen eine kosteneffiziente Alternative gewesen wäre.

2. Material und Methoden

2.1. Die MAEGHIC-EI-Studie

Die MAEGHIC–EI-Studie ist eine multizentrische, longitudinale pharmako-ökonomische, nicht interventionelle Beobachtungsstudie. Sie untersucht das Management und die Kosten der chemotherapie-assoziierten hämatologischen und nichthämatologischen Nebenwirkungen in einer deutschen Krankenhausversorgung. Unter Federführung und Studienleitung der Universitätsklinikums-Apotheke des MRI nahmen die folgenden Institutionen daran teil: die Hämato-Onkologische Abteilung der III. Medizinischen Klinik und die Onkologische Tagesklinik der Frauenklinik der Technischen Universität München, des weiteren das Klinikum Freising, die Medizinische Klinik und Poliklinik III der Ludwig-Maximilians-Universität München im Klinikum München-Großhadern sowie das Klinikum Garmisch. Dabei wurden sämtliche therapie- und insbesondere nebenwirkungsbezogenen direkten Kosten prospektiv erfasst. Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 338 Patienten mit soliden und nicht-soliden malignen Tumoren. Die Patienten hatten entweder ein nicht-kleinzelliges Bronchial-Karzinom (NSCLC) (n= 120), ein primäres Mammakarzinom (n= 52) oder ein Hodgkin- bzw. Non-Hodgkin-Lymphom (n= 153). Die Auswertung der Daten fand auf Patienten-, auf Fall- und auf der Ebene der insgesamt 1.282 verabreichten Chemotherapiezyklen statt. Das primäre Zielkriterium der Studie war die Analyse des Ressourcenverbrauchs und der assoziierten direkten und indirekten Kosten pro Patient und Behandlungszyklus, die im Rahmen der onkologischen Betreuung durch ein Krankenhaus in der ambulanten, teil- und vollstationären Versorgung entstehen. Es wurde untersucht, welche Kosten dabei aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenkassen, des Krankenhauses und des Patienten unter Alltagsbedingungen resultieren. Sekundäre Zielkriterien waren einerseits die Abschätzung der Häufigkeit chemotherapieassoziiierter Nebenwirkungen nach Art und Schweregrad unter Alltagsbedingungen. Zum anderen die Darstellung der Behandlungsmuster beim Management chemotherapiebedingter Nebenwirkungen unter Alltagsbedingungen und schließlich die Identifizierung von Behandlungs- und Patientencharakteristika, die mit einer Erhöhung des Ressourcenverbrauchs und der Kosten verbunden sind.

2.2. Studiendesign

2.2.1. Studiendesign MAEGHIC-EI

Die MAEGHIC-EI-Studie gliedert sich aufgrund des unterschiedlichen zeitlichen Beginns in zwei Teilprojekte. Im Teilprojekt I wurden Behandlungsmuster, Ressourcenverbrauch und Kosten des Managements Chemotherapie-induzierter Nebenwirkungen in einer nicht interventionellen Beobachtungsstudie bei hämato-onkologischen Patienten mit NSCLC und Lymphomen prospektiv untersucht.

Zur Erweiterung der Beobachtungsgrundlage um gynäkologische Tumoren wurde zeitlich versetzt das Teilprojekt II begonnen. Dieses schließt zusätzlich Patientinnen der Frauenklinik des MRI ein und beobachtet analog Frauen, die aufgrund ihres primären Mammakarzinoms mit einer adjuvanten Chemotherapie behandelt wurden.

Für das Teilprojekt II wurden die Patientinnen beim postoperativen Vorgespräch der weiteren Therapieplanung bzw. bei Beginn ihrer adjuvanten Therapie angesprochen und über die Möglichkeit einer Studienteilnahme informiert. Stimmte die Patientin einer Teilnahme zu, so wurde sie entsprechend aufgeklärt. Der Einschluss der Studienteilnehmerinnen erfolgte konsekutiv von Januar 2006 bis November 2006. Die Patientinnen wurden vom ersten Zyklus bis zum Abschluss ihrer Therapie begleitet, je nach Behandlungsplan waren das vier bis sechs Zyklen. Der Beobachtungszeitraum endete 3 Wochen nach der letzten Chemotherapiegabe. Kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie, endete die Beobachtung 3 Wochen nach dem letzten noch verabreichten Zyklus.

Erhielt die Patientin nicht ihre ganze Chemotherapie im MRI, so gab es zwei unterschiedliche Vorgehensweisen: wechselte die Patientin während der Therapie zu einem niedergelassenen Onkologen oder Gynäkologen im Stadtgebiet München, so wurde in Rücksprache mit dem jeweiligen Arzt die Datenerhebung in MRI-identischer Weise schriftlich durch ihn, sein medizinisches Personal oder telefonisch durch einen am Projekt beteiligten Pharmazeuten der Universitätsklinikums-Apotheke des MRI fortgeführt. Wurde die Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus weitergeführt, so endete die Beobachtung ebenfalls 3 Wochen nach dem letzten am MRI oder einer der kooperierenden Praxen durchgeführten Zyklus.

2.2.2. Analysekollektiv und Zielkriterien der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit beinhaltet eine monozentrische Analyse des Teilprojekts II der MAEGHIC-EI-Studie, der Gruppe der Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. Das primäre Ziel dieser Subgruppenanalyse ist die prospektive Erfassung der Anzahl Chemotherapie-induzierter schwerer hämatologischer Nebenwirkungen und febriler

Neutropenien bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. Es werden der Ressourcenverbrauch und die direkten Kosten erhoben, welche dem Krankenhaus durch die stationäre und ambulante Versorgung der FN entstehen. Die errechneten Kosten werden den DRG-Erlösen der stationären Aufenthalte auf Fallebene gegenübergestellt.

Als sekundäres Ziel werden die dem Krankenhaus durch die Behandlung entstandenen direkten Kosten sowie die Vergütung durch die Krankenkassen den Kosten einer hypothetischen primären G-CSF-Prophylaxe aller Patientinnen gegenübergestellt.

2.3. Vorbedingungen zur Studiendurchführung und -Teilnahme

Das MAEGHIC-EI-Projekt wurde den Ethikkommissionen der teilnehmenden Häuser vorgelegt und von ihnen genehmigt: Zum einen im Gutachten der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München mit der Projektnummer 1449/05 vom 25.11.2004, zum anderen mit dem Gutachten der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwigs-Maximilians-Universität München mit der Projektnummer 212-05 vom 27.02.2006 und der Beurteilung des Ethikkomitees des Klinikums Garmisch-Partenkirchen vom 16.10.2006.

Mit dem ersten Amendment, Aktenzeichen 1449/05, gab die Ethikkommission des MRI am 22.12.2005 ohne Auflagen ihre Zustimmung für das Teilprojekt II. Die Patientinnen wurden über den Umfang und Inhalt der Studie durch ärztliches Personal der Frauenklinik oder einen geschulten Pharmazeuten der Universitätsklinikums-Apotheke des MRI aufgeklärt. Die Teilnahme war freiwillig und weder mit positiven noch negativen Sanktionen verbunden. Stimmte die Patientin einer Teilnahme zu, wurde sie im Sinne des Informed-Consent-Modells aufgeklärt und gebeten, ihre Einwilligung auf einem speziell vorgefertigten Formular zu unterschreiben. Die schriftliche Einverständniserklärung der Patientinnen war Voraussetzung für eine Studienteilnahme.

2.4. Kriterien zur Studienteilnahme

Für die Studienteilnahme wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

2.4.1. Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für das Teilprojekt II der MAEGHIC-EI-Studie waren eine unterschriebene Einverständniserklärung, Volljährigkeit, die Diagnose eines primären, nicht metastasierten Mammakarzinoms und der Beginn einer adjuvanten, anthrazyklinhaltigen und bzw. oder taxanhaltigen und damit potentiell myelosuppressiven Chemotherapie.

2.4.2. Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien für die Teilnahme am Teilprojekt II waren sprachliche oder inhaltliche Verständnisschwierigkeiten, sowie das absehbare Unvermögen, das Patiententagebuch der MAEGHIC-EI-Studie auszufüllen, das nicht Teil dieser Subgruppenanalyse war. Zudem wurden keine Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen weniger als zwei Chemotherapiezyklen am Studienzentrum geplant waren. Um im Bezug auf die Funktionsfähigkeit des Knochenmarks bei Verabreichung einer myelosuppressiven Chemotherapie ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten, wurde für die Subgruppe der vorliegenden Arbeit ein weiteres Ausschlusskriterium aufgestellt: Patientinnen, die als Vortherapie bereits eine Chemotherapie mit einem Anthrazyklin oder einem Taxan erhalten hatten, wurden wegen einer möglichen Vorschädigung des Knochenmarks ausgeschlossen.

2.5. Definitionen

1. Behandlungszyklus

Beobachtungszeitraum von Beginn einer Chemotherapie bis zum geplanten Ende oder Abbruch der Therapie

2. Chemotherapiezyklus

Aufeinanderfolge von Chemotherapiegabe und anschließende Behandlungspause. Zykluslänge und Anzahl der Behandlungstage unterscheiden sich je nach Chemotherapieschema.

3. Chemotherapiegabe

Eintägige Applikation von Zytostatika gefolgt von einem Abstand von mindestens 7 therapiefreien Tagen bis zur darauf folgenden Applikation von zytostatischen Medikamenten.

4. Dosisreduktion

Reduktion der Medikamentendosis nach Auftreten von Nebenwirkungen entsprechend der Angaben in der Fachinformation. Das Therapieschema wird prinzipiell beibehalten, es werden aber die Dosierungen der einzelnen zytostatischen Substanzen reduziert.

5. Febrile Neutropenie

Material und Methoden

Eine Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, gemessen axillär, rektal, oral oder im Ohr mit einem handelsüblichen Fieberthermometer und eine ANZ Grad 3 oder 4, welche am gleichen Tag bzw. mit höchstens einem Tag Unterschied zu der erhöht gemessenen Temperatur bestimmt wurde. Bei Fehlen eines Differentialblutbildes und somit nicht-vorhandender ANZ, wird eine Leukopenie Grad 4 als äquivalent zu einer Neutropenie Grad 3 gewertet (siehe Tabelle 5).

6. FN-Ereignis

Identifizierung einer FN über die Dokumentation von Fieber und Zytopenie mit zeitgleicher Dokumentation in der Patientenakte.

7. FN-Episode

Zeitraum der Krankenhausbehandlung, die mit einer FN assoziiert war. Beginn mit Aufnahme der Patientin und Dokumentation in der Patientenakte und Ende bei Entlassung der Patientin.

8. Auswertung auf Patientenebene

Alle Patienten, die in das Kollektiv eingeschlossen wurden bzw. der untersuchten Gruppe angehören, sind in die Auswertung mit einbezogen

9. Auswertung auf Fallebene

Jede FN-Episode ist ein Fall und wird in die Auswertung mit einbezogen

10. Auswertung auf Zyklusebene

Alle Chemotherapie-Zyklen, in denen die Patienten beobachtet wurden, sind in die Auswertung mit einbezogen.

2.6. Datenquellen

Zur Erhebung der Patientendaten einerseits, sowie der Kostendaten auf der anderen Seite, standen folgende Datenquellen zur Verfügung (Tabelle 1):

Tabelle 1: Ausgewertete Parameter und Datenquellen

Parameter	Datenquelle
Charakterisierung des Analysekollektivs	
Alter	
Geschlecht	
ECOG-Status	Patientenakte/
Begleiterkrankungen	Identifikationsbogen
Hormonstatus	
Tumorerkrankung	
Therapie regime	
Nebenwirkungen der Chemotherapie (nach NCI CTCAE v3.0)	
Neutropenie/Leukozytopenie	UE-Erfassungsbogen/
Fieber	Patientenakte
Subgruppe mit FN	
1. Ressourcenverbrauch	
Versorgung im KKH (Aufenthaltsdauer, Versorgungsart)	UE-Erfassungsbogen/
Arzneimittel, Tranfusionen, parenterale Ernährung	Patientenakte
Diagnostik	
2. Kosten des Ressourcenverbrauchs	Controlling MRI / interne Preislisten der leistungserbringenden Abteilung
3. DRG-Erlöse	Controlling MRI

2.6.1. Patientendaten

Die Verarbeitung der Patientendaten erfolgte anonym. Datenquellen für die Auswertung der Studie waren zum einen der Identifikationsbogen, mit dem die Patienten über die Zuteilung einer drei- bis vierstelligen Codenummer anonymisiert wurden, die Patientenakte aus der Frauenklinik und ein speziell für die MAEGHIC-EI-Studie entwickelter Anamnesebogen, welcher gezielt die Nebenwirkungen der Chemotherapie abfragt.

2.6.1.1. Identifikationsbogen

Von allen angesprochenen Personen wurden in einem sogenannten Identifikationsbogen (ID-Bogen) Name, Geburtsdatum, Einschlussdatum, Tumorart und der Performance Status nach der Einteilung der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) festgehalten und ggf. der Ablehnungsgrund bzw. der Grund für den Rückzug des Einverständnisses. Zur Erhöhung der

Rekrutierungstransparenz wurde die Grundgesamtheit aller angesprochenen Patientinnen mittels Identifikationsbogen dokumentiert, um mit den erhobenen Daten einen Vergleich der nicht teilnahmewilligen zu den teilnahmebereiten Patienten durchführen zu können.

Den teilnahmebereiten Frauen wurde mit der Aufnahme in den ID-Bogen auch eine drei- bis vierstellige Code-Nummer zugeteilt, um die anschließende Datenerhebung zu anonymisieren. Die Deanonymisierung war nur dem jeweiligen Studienzentrum und der Universitätsklinikums-Apotheke des MRI als Studienleitung und Dateneingabe-Zentrum möglich.

2.6.1.2. Anamnesebögen

Für die MAEGHIC-EI-Studie wurde ein standardisierter Anamnesebogen entwickelt, mit dem die Patientinnen bei jedem ihrer Aufenthalte zur Chemotherapie von einem der zuständigen Ärzte oder einem am Projekt beteiligten Pharmazeuten befragt wurden. Mit diesem Bogen wurde das Auftreten von sogenannten unerwünschten Ereignissen, d.h. Nebenwirkungen der Chemotherapie, im Verlauf des jeweils vorangegangenen Zyklus dokumentiert. Die Befragung über den letzten Zyklus fand bei der Nachbesprechung der Chemotherapie oder telefonisch statt.

Dieser sogenannter Unerwünschte-Ereignisse-Erfassungsbogen (UE-Erfassungsbogen) listet nach den Kriterien des National Cancer Instituts (NCI) einige der häufigsten unerwünschten Ereignisse auf. Das NCI hat mit den Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) [7] eine Einteilung entwickelt, um Nebenwirkungen zu erfassen und in Schweregrade einzuteilen. Nach dem Beschriften des UE-Erfassungsbogens mit der Codenummer des Patienten, dem Abfragedatum und der entsprechenden Zyklusnummer wurde jeder der aufgeführten Punkte vom Interviewer einzeln abgefragt und das Ergebnis durch Ankreuzen markiert. Hatte der Patient seit dem letzten Zyklus keine Beschwerden, so entsprach dies einer Null auf der angewendeten Skala, gleichbedeutend mit Nein. Waren Beschwerden aufgetreten, so wurden diese nach ihrer Ausprägung bewertet und nach den Schweregraden 1-4 eingeteilt und entsprechend markiert. Die 1 stand dabei für eine leichte, die 2 für eine moderate, die 3 für eine schwere und die 4 für eine lebensbedrohende bzw. eine Behinderung verursachende Ausprägung der Symptome. Der Schweregrad 5 war nicht auf dem UE-Erfassungsbogen aufgeführt, er steht für den Tod verursacht durch Nebenwirkungen. Die Bewertung des Kausalzusammenhangs mit der verabreichten Chemotherapie erfolgte in Anlehnung an die Kriterien des World Health Organisation Uppsala Monitoring Center (WHO-UMC) [52]. Es wurde eine vereinfachte fünfstufige Bewertung verwendet, da für die

Material und Methoden

Studie v.a. die Unterscheidung zwischen möglichem und unwahrscheinlichem Zusammenhang mit der Chemotherapie ausschlaggebend war. Die Einteilung der Kausalitätsbeurteilung wird in Tabelle 2 dargestellt.

Auf dem UE-Erfassungsbogen wurden außerdem die Ergebnisse der Blutbild-Kontrolle, die im Intervall, d.h. zwischen dem 7.-14. Tag nach der Zytostatikagabe durchgeführt worden war, mit Abnahmedatum dokumentiert. Weiterhin wurde schriftlich festgehalten, ob es seit der letzten Chemotherapie-Gabe zu einem stationären Aufenthalt gekommen war. Traf dies zu, so wurde dokumentiert, in welchem Krankenhaus der Patient gewesen war und aus welchem Grund.

Die ausgefüllten Bögen wurden mit der Hauspost in die Krankenhaus-Apotheke des MRI geschickt, wo sie nach der Eingabe in eine Access-Datenbank in einem Studienordner gesammelt wurden. Bei der späteren Dokumentation der Daten aus der Patientenakte wurden sie in dieser abgelegt. War die Zytostatika-Gabe in einer der kooperierenden onkologischen Praxis durchgeführt worden, so schickten die Patienten die UE-Erfassungsbögen entweder mit der Post in die Krankenhaus-Apotheke des MRI oder sie wurden bei der Dokumentation der Patientenakte in der Praxis eingegeben.

Wurde bei der Eingabe in die Access-Datenbank das Fehlen von UE-Erfassungsbögen über bestimmte Zyklen festgestellt, so wurden diese nachdokumentiert. Die Nachdokumentation fand entweder durch eine nachträgliche telefonische Befragung des Patienten statt oder wurde anhand der Patientenakte durchgeführt. Bei letzterer wurden vorwiegend die unerwünschten Ereignisse Fieber, Infektion und Blutungen und eine stationäre Behandlung berücksichtigt. Wenn diese nicht explizit dokumentiert worden waren, wurden sie als nicht aufgetreten gewertet. Wenn im Kurzarztbrief der Tagesklinik oder in der Patientenakte einer Praxis ein weiteres UE speziell dokumentiert worden war, wurde es ebenfalls nachdokumentiert. Die Kausalitätsbewertung wurde bei der Nachdokumentation für Fieber, Infektion und Blutung immer als zumindest möglich beurteilt.

Tabelle 2: Kriterien der Kausalitätsbeurteilung nach WHO-UMC

Begriff	Kriterium
Sicher	Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte mit plausiblen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels nicht durch andere Umstände wie Begleiterkrankungen oder -medikation erklärbar plausible Reaktion auf Absetzen oder Reexposition pharmakologisch oder phänomenologisch bestimmtes Ereignis, falls notwendig durch Reexpositionsverfahren
wahrscheinlich	Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte mit plausiblen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels wahrscheinlich nicht durch andere Umstände wie Begleiterkrankungen oder -medikation erklärbar plausible Reaktion auf Absetzen Reexposition nicht notwendig
möglich	Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte mit plausiblen Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels auch durch Begleiterkrankungen oder -medikation erklärbar Information über die Reaktion beim Absetzen fehlend oder unklar
unwahrscheinlich	Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte unwahrscheinlicher zeitlicher Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels durch Begleiterkrankungen oder -medikation erklärbar
Kein Zusammenhang	Klinisches Ereignis/ auffällige Laborwerte unwahrscheinlicher zeitlicher Zusammenhang zur Gabe des Arzneimittels eindeutig durch Begleiterkrankungen oder -Medikation erklärbar

2.6.1.3. Patientenakte

Aus der Patientenakte wurden Daten zur differenzierten Beschreibung der Patienten in Bezug auf demographische Parameter, Begleiterkrankungen, die Tumorerkrankung und die jeweilige Therapie erhoben. Auch die Informationen über den Ressourcenverbrauch während eines stationären oder ambulanten Aufenthaltes wurden aus der Patientenakte übernommen. Aus Anamnesebogen, Verlaufsdokumentation, Patientenkurven, Labor- und Diagnostikabschnitt, Tumor-Board-Konsens, Kurzarztbriefen und Therapieplänen der Tagesklinik konnten der Verlauf der Chemotherapie und das Auftreten von Nebenwirkungen sowie ihre Behandlung dokumentiert werden. Wurde die Behandlung der Patientin in einer onkologischen Praxis fortgesetzt, so wurden die gesonderten Patientenakten der niedergelassenen Ärzte, d.h. ihre handschriftlichen oder elektronischen Karteikarten, vor Ort eingesehen und dokumentiert.

2.6.2. Kostendaten

Die Gesamtbehandlungskosten der FN-Episoden wurden über den Ressourcenverbrauch ermittelt. Die Daten über die Kostenbewertung der einzelnen Leistungen stammen vom Controlling des MRI und aus den zum Zeitpunkt der erbrachten Leistung gültigen internen Preislisten der jeweiligen Abteilung des MRI, welche die Leistung erbracht hatte.

Die Einnahmen des Krankenhauses für die stationäre Behandlung der FN-Episoden wurden aus dem SAP-System des MRI anhand der patientenindividuellen DRG-Rechnung für die stationäre FN-Episode ermittelt. Die ambulanten Besuche zur Behandlung der FN-Episoden wurden über den Krankenschein pauschal abgerechnet.

2.7. Datensammlung und Datenauswertung

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der MAEGHIC-EI-Studie. Für das Teilprojekt II wurden dabei von Januar 2006 bis Juni 2007 die Daten der Patienten aus der Frauenklinik erhoben und kontinuierlich dokumentiert. Die Daten der UE-Erfassungsbögen wurden direkt nach Eingang in der Krankenhausapotheke des MRI, in eine speziell zu diesem Zweck programmierte Access-Datenbank eingegeben. Nach Abschluss des jeweiligen Beobachtungszeitraums, d.h. drei Wochen nach Gabe der letzten Chemotherapie, wurden die Daten aus der Patientenakte retrospektiv ebenfalls in die Access-Datenbank eingepflegt. Alle personenbezogenen Daten wurden gemäß den Vorgaben des Datenschutzes erfasst und ausgewertet

2.8. Ausgewertete Parameter

2.8.1. Teilnahmebereitschaft

In der Identifikationsliste wurden alle angesprochenen Personen namentlich festgehalten, um die Teilnahmebereitschaft auf Patientenebene nachvollziehen zu können.

2.8.2. Vergleich teilnahmebereiter und nicht teilnahmebereiter Patienten

Von allen angesprochenen Patientinnen wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Art der Tumorerkrankung und ECOG Performance Status im Identifikationsbogen der Studie festgehalten. Damit kann untersucht werden, ob zwischen den Studienteilnehmerinnen und den Patientinnen, die eine Teilnahme ablehnten oder ihr Einverständnis zurückgezogen hatten, Unterschiede in diesen Parametern vorliegen. Hiermit wurde geprüft, ob die untersuchte Patientengruppe für alle angesprochenen Patienten repräsentativ ist, d.h. für all jene, die prinzipiell die Einschluss- und Ausschlusskriterien erfüllt hätten.

2.8.3. Patientenkollektiv der MAEGHIC-EI-Studie

Alle Patienten, die an der Studie teilnehmen wollten, die Einschlusskriterien erfüllten und auf die keine Ausschlusskriterien zutrafen, wurden in das Studienkollektiv aufgenommen. Von ihnen wurden weitere Daten erhoben, die sowohl einer genaueren Beschreibung des Kollektivs als auch der Auswertung im Bezug auf die spezifische Fragestellung der MAEGHIC-EI-Studie dienen.

2.8.4. Patientenkollektiv der Subgruppenanalyse

Folgende Angaben wurden erfasst.

2.8.4.1. Demographische Beschreibung des Analysekollektivs

Das Geschlecht, der Performance-Status und das Alter der Patienten wurden aus dem ID-Bogen übernommen; letzteres war mittels des Geburtsdatums zum Zeitpunkt des Studieneinschluss berechnet worden. Gewicht und Größe wurden aus dem jeweils ersten Chemotherapieprotokoll übernommen, denn für die Berechnung der Zytostatikadosis werden diese Werte genau bestimmt.

2.8.4.2. Klinische Beschreibung des Analysekollektivs

Für die klinische Beschreibung des Analysekollektivs wurden Angaben über Begleiterkrankungen und den Hormonstatus des Patienten aus dem Anamnesebogen, aus früheren Arztbriefen, z.T. aus dem präoperativen Anästhesiebogen des Hausarztes und anhand von Laborergebnissen aus der Patientenakte erhoben. Der Performance Status des Analysekollektivs nach der Einteilung des ECOG wurde aus dem ID-Bogen übernommen. Der ECOG-Performance Status ist ein Bewertungssystem aus dem Bereich der Hämatologie, mit welchem der Gesamt-Zustand eines Patienten quantifiziert werden kann [35]. Es gehen die Fähigkeiten, Aktivitäten und ggf. Abhängigkeiten in der Versorgung mit ein. Für die MAEGHIC-EI-Studie wurde folgende vereinfachte Einteilung verwendet (Tabelle 3):

Tabelle 3: ECOG Performance Status

Grad	ECOG Performance Status
0	uneingeschränkte Aktivität
1	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung
2	<50% der Zeit im Bett
3	>50% der Zeit ans Bett gebunden
4	bettlägrig

Material und Methoden

Zur Abschätzung der Schwere der Begleiterkrankungen wurde der Charlson Comorbidity Index (CCI) verwendet. Anhand dieses Komorbiditätsscores kann vorausgesagt werden, wie hoch das relative Risiko ist, an den Begleiterkrankungen selbst zu versterben. Für 19 verschiedene Erkrankungen wird je nach Auswirkung auf die Mortalität eine Punktzahl von 1-6 vergeben, maximal kann eine Summe von 32 Punkten erreicht werden. Erst ab einem CCI von 1 liegen Begleiterkrankungen vor, die als eigenständige Risikofaktoren der Mortalität gewertet werden [8]. Das Alter wurde in der vorliegenden Studie nicht mit in die Bewertung einbezogen, da sich der Beobachtungszeitraum pro Patientinnen über weniger als ein Jahr erstreckte. Das Endergebnis wird zur Vereinfachung in 4 verschiedene Krankheitskategorien eingeteilt, die in Tabelle 4 dargestellt werden.

Tabelle 4: Einteilung der Komorbidität in vier Krankheitsstufen

CCI Punktzahl (ohne Alter)	0	1-2	3-4	≥ 5
Komorbiditätsgrad	1	2	3	4
Einteilung der Komorbidität in vier Krankheitsstufen	keine Zweiterkrankung	leichte -mässige Erkrankungen	mittel-schwere Erkrankungen	sehr schwer erkrankt

2.8.4.3. Charakterisierung der Tumorerkrankungen des Analysekollektivs

Für die Differenzierung der Tumorerkrankungen wurden die Angaben des Tumor-Board-Konsens übertragen, welcher auf dem endgültigen pathologischen Befund über den Tumor basiert. Zum Abgleich findet sich der histopathologische Bericht mit der TNM-Klassifizierung ebenfalls in der Patientenakte; er dokumentiert Tumorart, Anzahl der resezierten LK und deren etwaigen Befall, ggf. Metastasierung, Tumorigradung, Resektionsgrenzen sowie die Ausprägung der Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron und des HER-2-neu Rezeptors im Tumorgewebe.

2.8.4.4. Therapieschemata des Analysekollektivs

Aus dem Formular über den Konsens des Tumorboards und der Verlaufsdokumentation in der Patientenakte wurde das angewendete Therapieschema übernommen und in den Chemotherapieprotokollen noch einmal überprüft, um eventuelle Übertragungsfehler auszuschließen. Ebenso wurde aus der Patientenakte erhoben, wo die Chemotherapie durchgeführt worden war: entweder teil-/stationär oder ambulant in der Tagesklinik des MRI

oder in einer Praxis. Eine stationäre Durchführung von Chemotherapie fand nicht statt. Es wurden alle Daten der Aufenthalte zur Chemotherapie und die genauen Substanzen und ihre Dosierung dokumentiert, sowie ob die Therapie plangemäß zu Ende geführt oder vorzeitig abgebrochen wurde.

2.8.5. Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen

Hämatologische Nebenwirkungen sind ein unvermeidbarer Nebeneffekt einer zytostatischen Therapie, da Chemotherapeutika sich nicht nur gegen ein tumorspezifisches Wachstum richten, sondern auf alle sich schnell teilenden Zellen des Körpers wirken, insbesondere auch die blutbildenden Zellen des Knochenmarks. Im Durchschnitt kommt es zwischen dem 7. und dem 14. Tag nach Chemotherapie-Gabe zu einem Absinken der Leukozyten im peripheren Blut. Als Nadir wird dabei der tiefste Wert bezeichnet, der im Verlauf der Zytopenie gemessen wird. Der physiologische Wert der Leukozyten, der eine funktionsfähige Immunabwehr gewährleistet, wird dabei oft unterschritten. Das Ziel der MAEGHIC-EI-Studie war es, für jeden Chemotherapie-Zyklus unter Beobachtung ein Kontroll-Blutbild der Patienten aus dem Zeitraum des potentiellen Nadirs zu dokumentieren, um das Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen zu erkennen. Deswegen wurde für jeden Zyklus ein Blutbild, das zwischen dem 7. und 14. Tag nach Zytostatika-Gabe abgenommen worden war, im UE-Erfassungsbogen dokumentiert. Lagen aus dem Zeitraum mehrere Blutbilder vor, so wurde das mit den niedrigsten Werten übernommen. Um das Auftreten von Neutropenien und der febrilen Neutropenie untersuchen zu können, wurde die Dokumentation eines Differentialblutbilds mit ANZ angestrebt, was sich aber unter den Alltagsbedingungen nicht durchgehend verwirklichen ließ. War nur ein kleines Blutbild abgenommen worden, so wurde die Zahl der Leukozyten dokumentiert.

Die Blutbild-Kontrollen wurden im Rahmen der Chemotherapie routinemäßig in der Tagesklinik bzw. Ambulanz des MRI abgenommen oder von einem niedergelassenen Arzt durchgeführt. Durch eine schriftliche Mitteilung wurden die auswärtigen Kollegen gebeten, ihre Befunde weiterzuleiten, d.h. die Laborergebnisse als Fax in die Tagesklinik zu schicken, wo die Befunde von dem die Chemotherapieeinheit betreuenden Arzt gesehen und beurteilt wurden. Bei Vorliegen eines pathologischen Befundes erfolgte die Rücksprache mit dem Patienten und die Festlegung des Prozedere. Zeigte das Blutbild z.B. eine neutrophile oder leukozytäre Zytopenie, so wurde abgeklärt, ob bei der Patientin gleichzeitig auch eine erhöhte Temperatur oder Symptome einer Infektion vorlagen, was die dringende Empfehlung einer stationären Aufnahme zur Folge gehabt hätte.

Material und Methoden

Beim Übertragen der Blutwerte in den UE-Erfassungsbogen, bzw. beim Eintrag in die Access-Datenbank, wurden diese anhand der Skala des NCI-CTCAE v3.0 [7] zu hämatologischen Nebenwirkungen in die Grade 0-4 eingeteilt und anhand dieser dokumentiert (Tabelle 5). Der Grad 0 bedeutet dabei, dass der Wert noch über dem unteren Grenzwert des Referenzbereichs liegt, bzw. diesem genau entspricht (LLN: Lower Limit of Normal). In der vorliegenden Arbeit wurden dabei die Referenzwerte des MRI angewendet. Die unteren Grenzwerte für Leukozyten sind im Labor des MRI bei 4000/ μ l und für die Neutrophilen bei 2000/ μ l festgelegt.

Tabelle 5: Klassifikation hämatologischer Nebenwirkungen nach NCI CTCAE v3.0

	Leukozyten [L / μ l] 1)	Neutrophile [N / μ l] 2)
Grad 1	<LLN-3000	<LLN-1500
Grad 2	<3000-2000	<1500-1000
Grad 3	<2000-1000	<1000-500
Grad 4	<1000	<500

1) [L/ μ l]= Leukozyten/ μ l.

2) [N/ μ l]= Neutrophile/ μ l.

Die Auswertung der Blutwerte auf Patienten- und auf Zyklusebene konzentrierte sich aufgrund der klinischen Relevanz auf das Auftreten von Neutropenien der Grade ≥ 3 . Da im klinischen und ambulanten Alltag bei sehr niedrigen Leukozytenzahlen auf die Durchführung eines Differentialblutbildes verzichtet wird, ist teilweise nur die Leukozytenzahl zu dokumentieren. Da bei einem Gesamtwert der Leukozyten unter 1000/ μ l die ANZ nicht über 1000/ μ l liegen kann, liegt in diesen Fällen mindestens eine Grad 3 Neutropenie vor. Deshalb wurden auch Leukopenien Grad 4 mit in die Auswertung einbezogen. Alle Neutro- und Leukopenien wurden von der Kausalität her als zumindest „möglicherweise“ durch die Chemotherapie verursacht angesehen. Als weiterer Punkt wurde ausgewertet, in wie vielen Zyklen die Patienten eine Prophylaxe mit G-CSF erhalten hatten, und ob es trotz dieser Unterstützung zu leukozytären Zytopenien gekommen war.

2.8.6. Ereignisse mit febriler Neutropenie

Zur Identifizierung des Auftretens einer febrilen Neutropenie, d.h. dem Absinken der Neutrophilen bzw. der Leukozyten unter einen kritischen Wert und der gleichzeitigen

Material und Methoden

Erhöhung der Körpertemperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, wurden die Einträge der UE-Erfassungsbögen ausgewertet.

Dabei wurden nur die UE-Erfassungsbögen mit einbezogen, in denen auch ein Blutbild erfasst worden war. Das UE Fieber wurde nur akzeptiert, wenn die Kausalität zumindest als „möglicherweise durch die Chemotherapie verursacht“ bewertet worden war. Beim relativ seltenen Auftreten von Datenlücken in diesem Punkt, wurden diese durch Recherche in der Patientenakte nachdokumentiert. Hierdurch konnten die Zyklen gefunden werden, in denen es zu einem Auftreten des unerwünschten Ereignisses „Neutropenie \geq Grad 3/Leukopenie Grad 4“ einerseits und zu Fieber, d.h. einer Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ andererseits, gekommen war. Die Information über den zeitlichen Zusammenhang dieser beiden Ereignisse wurde anschließend aus der Patientenakte erhoben. Konnte in der Patientenakte festgestellt werden, dass es zu keinem gleichzeitigen Auftreten ± 1 Tag der beiden unerwünschten Ereignisse Fieber und Zytopenie gekommen war, wurde dies nicht als febrile Neutropenie gewertet.

2.8.6.1. Häufigkeit febriler Neutropenie

Auf Zyklus- und auf Patientenebene wurde das Auftreten einer febrilen Neutropenie (FN) ausgewertet. Zur Einteilung in die Schweregrade FN-N3: Fieber und Neutropenie Grad 3, FN-N4: Fieber und Neutropenie Grad 4 oder FN-L4: Fieber und Leukopenie Grad 4, wurden diejenigen Blutbildwerte herangezogen, die definitionsgemäß zusammen mit fieberhaften Temperaturen aufgetreten waren. Es wurde ebenfalls auf Fallebene die Verteilung der FN-Ereignisse auf die verschiedenen Zyklen untersucht und analog der Frage nachgegangen, ob und wie oft es zu einem FN-Ereignis unter einer prophylaktischen G-CSF-Gabe gekommen war. Zudem wurde untersucht, ob die FN unter Anthrazyklin- oder Taxangabe aufgetreten war.

2.8.6.2. Beschreibung des FN-Kollektivs und des Vergleichskollektivs

Als FN-Kollektiv wird die Gesamtheit der Patienten bezeichnet, bei welchen es im Verlauf der Chemotherapie zu einer febrilen Neutropenie gekommen war. Diese Gruppe wurde genauer charakterisiert und in einem zweiten Schritt mit den Patientinnen verglichen, die nicht an einer FN erkrankten. Es sollte untersucht werden, ob bestimmte Risikofaktoren für das Auftreten einer FN gefunden werden konnten. Dabei wurden demographische, klinische und Parameter der Tumorerkrankung untersucht.

2.8.7. Ressourcenverbrauch und Behandlungsmuster bei der Therapie der febrilen Neutropenie

Aus Sicht des Universitätsklinikums MRI als Leistungserbringer wurden der Ressourcenverbrauch und die Behandlungsmuster beim Management der FN in der ambulanten und stationären Versorgung auf Fallebene dargestellt. Die Daten über die stationären Aufenthalte wurden nach Abschluss des Beobachtungszeitraums der Studienteilnehmer retrospektiv aus der Patientenakte erhoben. Als Datenquellen dienten dabei die Verlaufsdocumentation der Patientenakte mit der Anordnung der stationären Aufnahme, von Medikamenten und Untersuchungen, die Patientenkurven der stationären Aufenthalte in denen alle verabreichten Arzneimittel und ein Teil der durchgeführten Diagnostik dokumentiert sind, die Laborergebnisse der Blutuntersuchungen und die Befunde durchgeführter diagnostischer Maßnahmen.

Die Ressourcen, die bei ambulanten Vorstellungen im MRI in Anspruch genommen wurden, die zusätzlich zu einem stationären Aufenthalt stattfanden, konnten ebenfalls retrospektiv aus der Patientenakte erhoben werden. Ambulante Besuche von Patientinnen, die eine Chemotherapie am MRI erhalten, werden ebenfalls in der stationären Patientenakte dokumentiert. Die Ressourcen werden getrennt von den stationären Aufenthalten dargestellt. Zudem wurde untersucht, ob es am MRI auch zu einer rein ambulant geführten Behandlung der FN gekommen war. Als einzelne Parameter wurden dabei untersucht: Versorgungsart, Arzneimittelverbrauch, Transfusionen, diagnostische Maßnahmen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ressourcenverbrauch des Managements der FN-Episoden aus der Krankenhausperspektive

Versorgung im Krankenhaus [Tage]	Arzneimittel 1) [Stück]	Transfusionen [TE]	Diagnostik 1), 2) [Maßnahmen]
Normalstation	Antiinfektive Therapie: z.B. Antibiotika	Erythrozyten- konzentrate	Bildgebende Diagnostik: z.B. Röntgen, Ultraschall
Intensivstation	Supportive Therapie: z.B. Volumensubstitution	Thrombozyten- konzentrate	Funktionelle Diagnostik: z.B. EKG, Lungenfunktion
Ambulanz / Tagesklinik 3)	Prophylaktische Therapie: z.B. Heparin Wachstumsfaktoren Parenterale Ernährungstherapie	Plasmapräparate	Mikrobiologische Diagnostik: z.B. U-Stix, Blutkultur Blutuntersuchungen Konsiliarische Untersuchungen

1) ausgenommen Arzneimittel, diagnostische und therapeutische Verfahren, die zur Therapie einer Begleiterkrankung oder der Tumorerkrankung eingesetzt wurden.

2) Leistungen, die nicht von der versorgenden Abteilung selbst erbracht wurden.

3) Ambulante Besuche unterschieden in: alleinige Versorgung der FN oder zusätzlich zu stationärer Behandlung im gleichen Zyklus wie diese.

Über FN-Ereignisse, die nicht ambulant oder stationär am MRI behandelt wurden, sondern die in einem auswärtigen Krankenhaus oder einer Praxis versorgt wurden, wurden im Hinblick auf den Ressourcenverbrauch keine Daten erhoben. Ein stationärer Aufenthalt in einem externen Krankenhaus wäre über den speziellen Vermerk auf dem UE-Erfassungsbogen ermittelt worden, ambulante Vorstellungen in einer der kooperierenden Praxen wurden bei der Dokumentation der Patientenakte der niedergelassenen Ärzte erfasst.

2.8.7.1. Versorgung im Krankenhaus

Bei der stationären Versorgung wurde untersucht, ob die Behandlung auf einer Intensivstation oder einer Normalstation durchgeführt worden war, und wie lange der Aufenthalt währte. Dabei wurden der Aufnahme- und der Entlasstag analog zum Abrechnungssystem zusammen als ein ganzer Tag bewertet. Behandlungstage, an denen die Chemotherapie durchgeführt bzw. fortgesetzt wurde, z.B. direkt im Anschluss an die Therapie der FN, wurden nicht in die Bewertung mit einbezogen.

2.8.7.2. Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen

Um den Ressourcenverbrauch im Bezug auf den Einsatz der kausalen und supportiven Therapie festzustellen, wurden alle in der Patientenkurve des stationären Aufenthalts abgezeichneten, d.h. als verabreicht dokumentierten Medikamente, nach Art und Menge dokumentiert, ebenso parenterale Ernährungslösungen und Transfusionen. In den Ressourcenverbrauch gingen weder die Medikamente zur Behandlung von Begleiterkrankungen, noch die zur Chemotherapie verwendeten Substanzen oder die bei der Entlassung verschriebenen Medikamente mit ein.

2.8.7.3. Diagnostischen Maßnahmen

Diagnostische Leistungen, welche nicht von der versorgenden Abteilung selbst erbracht wurden, konnten anhand der Nachweise über ihre Durchführung, wie z.B. Laborergebnisse und Befunde, sowie Anordnungen in der Verlaufsdokumentation und konsiliarische Arztbriefe, einzeln nach Art und Anzahl auf Fallebene erhoben werden. Dazu gehörte beispielsweise die intern bezogenen Leistungen (IBLs) wie Bildgebung mittels MRT oder CT, Röntgenbilder wie Thoraxaufnahmen und Ultraschalluntersuchungen, die funktionelle Diagnostik mit EKG oder Lungenfunktionsprüfung und mikrobiologische Untersuchungen, wie die bakteriologische Diagnostik von Urin, Stuhl und Blut, sowie die hämatologische und serologische Aufarbeitung von Blutproben.

2.8.7.4. Ambulante Besuche

Bei ambulanten Vorstellungen zusätzlich zur stationären Behandlung einer FN, wurde jeder Besuch einzeln gewertet. Es wurden diejenigen Therapeutika gewertet, welche während des Aufenthalts gegeben und dokumentiert wurden. Medikamente, die für die weitere Behandlung zuhause rezeptiert wurden, gingen dagegen nicht in den Ressourcenverbrauch mit ein. Diagnostische Maßnahmen, die während des Aufenthaltes in der Tageklinik oder der Ambulanz des MRI durchgeführt worden waren, wurden analog zu den stationären Aufenthalten dokumentiert.

2.8.8. Kostenbewertung der stationären und ambulanten Versorgung der FN-Episoden

Auf Fallebene wurden die Gesamtbehandlungskosten ermittelt, d.h. welche direkten Kosten dem Krankenhaus als Leistungserbringer durch die Behandlung der FN-Episoden entstanden. Dafür wurden dem ermittelten Ressourcenverbrauch anhand von internen Preislisten Kosten zugeordnet und diese auf Fallebene ausgewertet (Tabelle 7). Zur Berechnung der Basiskosten der stationären und ambulanten Aufenthalte dienten die internen Abschätzwerte der Controlling-Abteilung des MRI für das Jahr 2006. Pro stationären Pflage tag werden 259,50 € und pro ambulanten Besuch 15,00 € berechnet. Da die Kosten aus Sicht des Universitätsklinikums dargestellt werden sollen, gehen außer den stationären Aufenthalten im MRI nur die ambulanten Besuche in die Kostenbewertung mit ein, die ebenfalls im MRI stattgefunden haben.

Tabelle 7: Kostenbewertung des Ressourcenverbrauchs und verwendete Datenquellen

Ressourcen	Kosten pro Einheit	Quelle
stationäre Versorgung 1)	€ pro Pflage-tag	stationsindividuelle Durchschnittskosten pro Tag, Abteilung für Controlling MRI
ambulante Versorgung	€ pro Besuch	stationsindividuelle Durchschnittskosten pro Tag, Abteilung für Controlling MRI
Arzneimittel und parenterale Ernährung	€ pro Stück	Beschaffungskosten, Krankenhausapotheke MRI
Transfusionen	€ pro Einheit	Beschaffungskosten, Blutdepot MRI
Diagnostik 2)	€ pro diagnostische Maßnahme	interner Verrechnungspreis der leistungserbringenden Abteilung, MRI nach GOÄ

1) Kosten diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, die nicht von der versorgenden Abteilung erbracht wurden, wurden zusätzlich addiert.

2) Nicht von der versorgenden Abteilung erbrachte diagnostische Leistungen.

Es wurde zudem analysiert, welchen Anteil die Mittelwerte der einzeln ausgewerteten Parameter an den Gesamtkosten der stationären oder ambulanten Aufenthalte haben. Auch der Anteil innerhalb der Bereiche Versorgungs-, Arzneimittel- und Diagnostik-Kosten wurde dargestellt. Außerdem wurde untersucht, ob Ausreißer identifiziert werden können.

2.8.8.1. Kosten der stationären und ambulanten Versorgung

Die sogenannte Hotelleistung, Sachleistungen und ärztliche und pflegerische Betreuung, die von der behandelnden Station erbracht werden, fließen als Basiskosten in die Bewertung der Gesamtkosten ein. Dabei werden die durchschnittlichen Tageskosten der jeweiligen betreuenden Station, die von der Abteilung für Controlling des MRI errechnet werden, mit der Anzahl der Tage des stationären Aufenthaltes bewertet. Aufnahme- und Entlasstag werden dabei analog zum DRG-System als ein Tag bewertet. Die Behandlungstageskosten beinhalten ärztliche und pflegerische Versorgung, medizinischen Bedarf, Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf und eine Umlage der Gemeinkosten (Tabelle 8). Dies gilt gleichermaßen für die Berechnung der Kosten einer ambulanten Vorstellung in der Tagesklinik oder der Ambulanz der Frauenklinik des MRI.

Tabelle 8: Zusammensetzung der stationären und ambulanten Versorgungskosten

Kostenart	Komponenten
Personal	Ärztlicher Dienst, Pflegedienst, Wache
Medizinischer Bedarf	Verbands- und Verbrauchsmittel, Narkose- und OP-Bedarf, Laborbedarf, Röntgen- und Nuklearbedarf, Instandhaltung medizinischer Bereich
Wirtschafts- und Verwaltungsbedarf	Büromaterial
Gemeinkostenumlage	Gebäude/Reinigung, Versorgungsstellen (z.B. Apotheke, Wäsche, Zentrallager), personalbezogene (z.B. Betriebsarzt, Personalrat, -wäsche) und sonstige (z.B. Finanzverwaltung) Umlagen

1) Betrachtet wurde eine gynäkologische Normalstation.

Es wird dargestellt, welchen prozentualen Anteil die reinen Versorgungskosten an den Gesamtkosten haben.

2.8.8.2. Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen

Zur Ermittlung der Kosten für die medikamentöse Therapie und die Ernährungslösungen wurden die internen Preislisten der Apotheke des MRI aus dem Jahr 2006 herangezogen und die verabreichten Substanzen pro Stück bewertet. Für die Transfusionen, pro Transfusionseinheit (TE) gewertet, gelten die internen Beschaffungskosten des Blutdepots des MRI aus dem Jahre 2006. Es werden die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Fall aufgeführt. Für Medikamentengruppen, die einen hohen prozentualen Anteil an der Entstehung der Kosten haben, werden die Einzeldosis-Preise zur Verbesserung der Nachvollziehbarkeit der Kosten dargestellt. Auch im Bezug auf die Arzneimittel wird aufgezeigt, welchen Anteil sie an den Gesamtkosten haben.

2.8.8.3. Diagnostische Maßnahmen

Auf Fallebene werden die Kosten für diagnostische Leistungen dargestellt, welche nicht von der versorgenden Abteilung selbst erbracht werden. Die Kostenbewertung der einzelnen diagnostischen Maßnahmen erfolgte über die internen Preislisten des MRI analog zu oben. Um die Kosten der durchgeführten Blutuntersuchungen detailliert darzustellen, wurden

folgende Parameter einzeln bewertet: kleines Blutbild, Differentialblutbild, C-reaktives Protein (CRP) und ob die Untersuchung als Notfall oder reguläre Untersuchung durchgeführt wurde. In der Klinischen Chemie wurden einige Werte zusammengefasst bewertet:

Leberwerte: GOT/GPT, Nierenwerte: Kreatinin / Harnstoff, Gerinnungswerte: Quick / PTT, Elektrolyte: Natrium / Kalium; sonstige Leistungen wurden einzeln abgerechnet. Hier wurden alle Untersuchungen als Routine-Untersuchung gewertet. Der Anteil der Kosten für die diagnostischen Maßnahmen an den Gesamtkosten wird prozentual dargestellt.

2.8.9. Gegenüberstellung von Behandlungskosten der stationären Therapie und DRG-Erlöse der FN-Episoden:

Für eine Kostenanalyse der Ausgaben bzw. der direkten Kosten, die dem Krankenhaus durch die stationäre Behandlung der FN entstehen, und den Einnahmen, welche das Krankenhaus durch die Abrechnung der Fallpauschalen erzielt, werden die Gesamtbehandlungskosten der FN-Episoden den DRG-Erlösen gegenübergestellt. Zudem wurde untersucht, welche DRGs verwendet wurden, und ob diese die FN adäquat verschlüsseln.

Über die Kalenderdaten des stationären Aufenthaltes im Rahmen der FN-Episode wurden von der internen Abteilung Medizinisches Controlling der Frauenklinik die Behandlungsfalldaten ermittelt. Die Auszüge enthalten die Patientendaten, den DRG-Code, mit welchem der Fall verschlüsselt wurde, das effektive Relativgewicht dieses Codes, sowie die Baserate mit der multipliziert wird. Ebenso ist hier die aktuelle Verweildauer dokumentiert, wobei der Aufnahme- und der Entlasstag als ein Tag zusammengefasst werden, der totale DRG-Erlös, sowie der durchschnittlichen Tageserlös. Alle Angaben wurden mit der Codiernummer des Patienten in einer Exceltabelle anonymisiert. Die DRG-Erlöse entsprechen den von den Ärzten tatsächlich kodierten und somit abgerechneten Fallpauschalen. Obwohl die Frauenklinik des MRI seit Jahren routinemäßig ein internes Medizinisches Controlling aller DRGs, im Sinne eines Right-Coding, vor der Abrechnung durchführt, muss nicht immer zwingend die DRG-Kodierung für die Abrechnung einer FN als Hauptdiagnose verwendet worden sein. Dies kann im Einzelfall zu reduzierten DRG-Einnahmen führen.

2.8.10. Einsatz von G-CSF

Im Rahmen dieser nicht interventionellen Beobachtungsstudie wurde die Anwendung von granulopoetischen Wachstumsfaktoren dokumentiert und ausgewertet, in welchem Ausmaß und mit welchem Ansatz sie verschrieben wurden. Als Primärprophylaxe wurde dabei gewertet, wenn G-CSF vom ersten Zyklus in Anwendung kam, als Sekundärprophylaxe, wenn der Wachstumsfaktor erst nach dem Auftreten einer Zytopenie bzw. einer febrilen

Material und Methoden

Neutropenie verschrieben wurde. Als therapeutische Gabe wurde das Verabreichen von G-CSF während einer bestehenden Zytopenie bewertet. Die Anwendungspraxis wird sowohl auf Patienten- als auch auf Zyklusebene dargestellt. Dabei wird zudem betrachtet, ob Filgrastim (Neupogen ®) oder Pegfilgrastim (Neulasta ®) verwendet wurde. In einem weiteren Schritt wird dargestellt, welche Kosten aus Sicht der Krankenkassen durch eine primärprophylaktische Versorgung aller Patienten mit dem granulopoetischen Wachstumsfaktor entstanden wären.

2.9. Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Funktionen von Microsoft Office Access und Excel 2000. Für die deskriptive statistische Analyse der klinischen Daten des Studienkollektivs, des Ressourcenverbrauchs und der Gesamtbehandlungskosten der FN-Episoden wurden arithmetisches Mittel, Median, Minimum und Maximum angegeben, wenn die Werte keine Normalverteilung zeigten. Lag eine Normalverteilung vor, so wurden Mittelwert und als Streumaß die Standardabweichung ermittelt und der 95% -Konfidenzintervall angegeben. Als statistisch signifikant wurden alle Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.05$ festgelegt. Die Anzahl der untersuchten Stichprobe wird als „n“ bezeichnet. Die statistische Auswertung wurde vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der TU München unterstützt und betreut.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Von 61 Patientinnen, die in der Frauenklinik des MRI im Bezug auf eine Teilnahme an der Studie angesprochen wurden, waren 52 dazu bereit und nahmen an der MAEGHIC-EI-Studie teil (Abbildung 1). Von dieser Gruppe wurden 2 Patientinnen von der vorliegenden Subgruppenanalyse ausgeschlossen, weil sie deren erweitertes Ausschlusskriterium erfüllten. Obwohl das Studiendesign der MAEGHIC-EI-Studie einen Zweiteinschluss von Patienten bei einer Umstellung der Chemotherapie zugelassen hätte, kam es im Teilprojekt II nicht dazu.

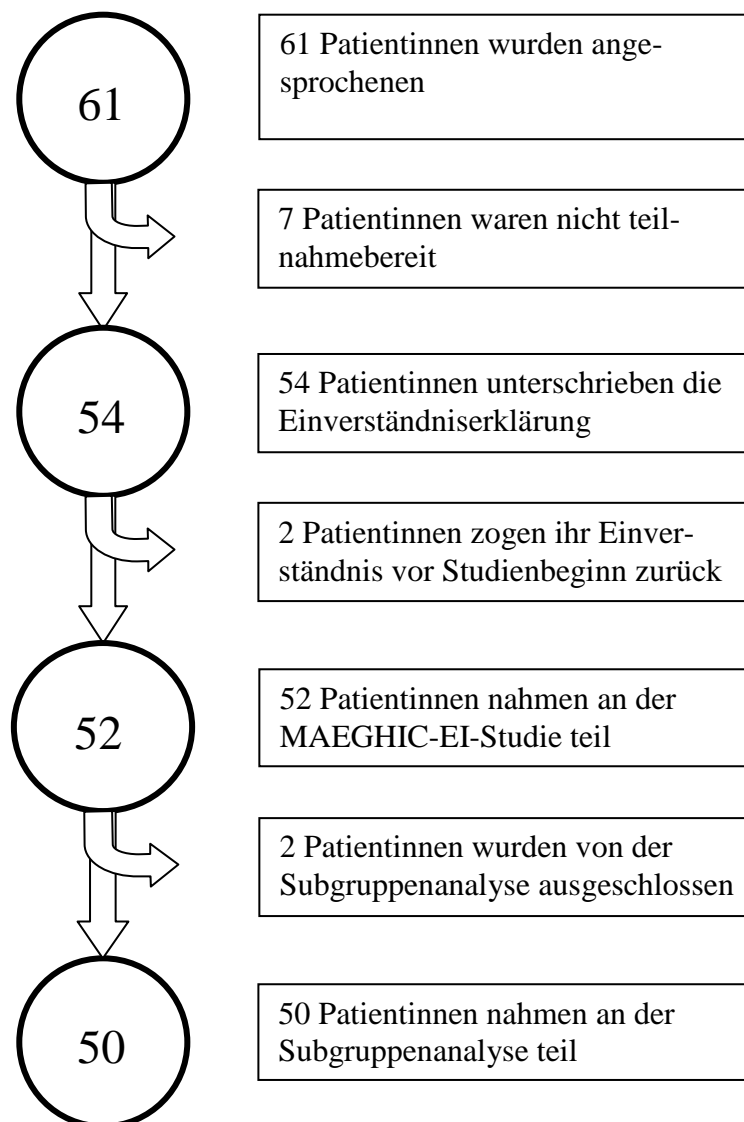


Abbildung 1: Übersicht Studienteilnahme

3.2. Teilnahmebereitschaft

Von 61 angesprochenen Patientinnen, die sich in der Tagesklinik des Instituts für Frauenheilkunde des MRI zur Chemotherapie vorstellten, und mit denen ein Aufklärungsgespräch geführt worden war, willigten letztendlich 52 Patientinnen ein, bei der Studie mitzumachen. Dies entspricht einer Teilnahmebereitschaft von 85,2%. Von den 9 Patientinnen, die nicht teilnehmen wollten, hatten 7 kein Interesse und 2 zogen ihr anfängliches Einverständnis nachträglich aber vor Beginn der Studie wieder zurück.

3.3. Vergleich teilnahmebereiter und nicht teilnahmebereiter Patienten

Um mögliche Unterschiede zwischen den teilnahmebereiten und den nicht teilnahmebereiten Patienten festzustellen, wurden die im Identifikationsbogen von allen Angesprochenen festgehaltenen Informationen auf Patientenebene ausgewertet. Alle Patienten waren weiblichen Geschlechts. Die nicht teilnahmebereiten Frauen waren im Durchschnitt etwas jünger als die teilnahmebereiten, bei der statistischen Analyse konnte aber, ebenso wie für den ECOG Performance Status, kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich teilnahme- und nicht teilnahmebereiter Patienten

	Anzahl Patienten teilnahmebereit n=52	(%)	Anzahl Patienten nicht teilnahmebereit n=9	(%)	p-Wert
Alter [Jahre] ¹⁾					0,823
Mittelwert	57,1		55,4		
Median	61		59,8		
Min - Max	32-74		37-70		
>= 65 ²⁾	13		3		0,552
ECOG ³⁾					1,000
0	51	(98,1)	9	(100)	
1	1	(1,9)	0		
>= 2	0		0		
Mamma-Karzinom	52	(100)	9	(100)	

1) Auswertung Alter mit Wilcoxon-Rangsummentest (SPSS).

2) Auswertung Alter >=65 mit Fishers Exact Test (Excel).

3) Auswertung ECOG Performance Status mit Fishers Exact Test (SPSS).

Hinweis: alle Parameter bei Studieneinschluss bzw. Ansprache der Teilnehmerinnen gemessen.

3.4. Patientenkollektiv der Subgruppenanalyse

Das ausgewertete Patientenkollektiv betrug n=50.

3.4.1. Demographische Beschreibung des Analysekollektivs

Das Analysekollektiv hatte einen Alterdurchschnitt von 57,4 Jahren, der Median des Alters lag bei 61 Jahren, das somit nicht normal verteilt war. 37 Patientinnen waren bei Studieneinschluss jünger als 65 Jahre, 13 waren älter bzw. genau 65 Jahre. Für das Gewicht konnte ein Mittelwert von 68,7 kg, und ein Median von 68 kg errechnet werden, bei der Größe lag der Mittelwert bei 165 cm, der Median bei 164,5 cm (Tabelle 10).

Tabelle 10: Demographische Daten des Analysekollektivs

	Analysekollektiv n=50	(%)
Alter [Jahre]		
Mittelwert / Median	57,4 / 61	
Minimum - Maximum	32-74	
>=65 Jahre [Anzahl Patientinnen]	13	(26,0)
Größe [cm]		
Mittelwert / Median	165,0 / 164,4	
Minimum-Maximum	150 - 183	
Gewicht [kg]		
Mittelwert / Median	68,7 / 68,0	
Minimum-Maximum	49,3-104,0	

Hinweis: alle Parameter bei Studieneinschluss gemessen.

3.4.2. Klinische Beschreibung des Analysekollektivs

Der ECOG Performance Status war bei allen Patientinnen der Subgruppenanalyse bei Studieneinschluss mit 0 bewertet worden. Die Patientinnen waren überwiegend postmenopausal. Begleiterkrankungen wurden bei 38 Patientinnen dokumentiert, nach Bewertung der Erkrankungen mit dem CCI kam keine der Patientinnen über einen Komorbiditätsgrad von 2 (Tabelle 11).

Tabelle 11: Klinische Daten des Analysekollektivs

	Analysekollektiv n=50	(%)
ECOG		
<1	50	(100,0)
>= 1	0	
CCI		
0	44	(88,0)
1	5	(10,0)
2	1	(2,0)
>=3	0	
hormoneller Status		
prämenopausal	13	(26,0)
perimenopausal	1	(2,0)
postmenopausal	36	(72,0)

Hinweis: alle Parameter bei Studieneinschluss gemessen.

3.4.3. Charakterisierung der Tumorerkrankungen des Analysekollektivs

Der Pathologie-Befund zeigte bei 34 Frauen ein invasiv-duktales Mammakarzinom, bei 9 Patientinnen ein invasiv-lobuläres und bei 7 Patientinnen eine anderweitige Histologie. Die Untersuchung der Lymphknoten ergab bei 17 Frauen einen positiven Befund. Bei 30 Patientinnen waren im Tumorgewebe beide Hormonrezeptoren positiv, bei 7 nur der Östrogenrezeptor und bei 13 Frauen zeigten sich in der Untersuchung beide Rezeptoren negativ. Bei 5 Patientinnen wurde der HER-2-neu Rezeptor 3-fach positiv getestet, was einer starken Überexpression entspricht. Der Tumorstatus war bei 26 von 50 Tumorstadium 1, bei 19 Patientinnen Stadium 2, und bei 5 Stadium ≥ 3 . Bei 92,0% der Patientinnen wurde das Karzinom vollständig entfernt, bei 4 Patienten war der Resektions-Status nicht bekannt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Daten der Tumorerkrankungen des Analysekollektivs

	Analysekollektiv n=50	(%)
Tumorart		
invasiv-duktral	34	(68,0)
invasiv-lobulär	9	(18,0)
Sonstiges 1)	7	(14,0)
T-Stadium		
1	25	(50,0)
2	19	(38,0)
>=3	5	(10,0)
pTX	1	(2,0)
Lymphknoten-Status		
negativ	33	(66,0)
positiv	17	(34,0)
Resektions-Status		
R 0	46	(92,0)
R X	4	(8,0)
Rezeptor-Status		
ER und PR		
ER + und PR +	30	(60,0)
ER + und PR -	7	(14,0)
ER - und PR +	0	
ER - und PR -	13	(26,0)
Her-2 Neu		
3+++	5	(10,0)

1) 3 Patientinnen: invasiv-medullär, 1 Patientin: invasiv-tubulär, 1 Patientin: invasiv tubulär-lobulär, 1 Patientin: invasiv adenoid-zystisch und 1 Patientin: invasives Karzinom.

3.4.4. Therapieschemata des Analysekollektivs

N=30 Patientinnen hatten ein rein anthrazyklinhaltiges Schema, die Meisten mit n=28

Fluoruracil/ Epirubicin/ Cyclophosphamid in der Dosierung 500/100/500 mg/m²

Körperoberfläche (KÖF) im Abstand von 21 Tagen (FEC q21). Die 2 anderen Patientinnen

erhielten ein Schema mit Epirubicin und Cyclophosphamid in jeweils unterschiedlicher

Dosierung (90/600 mg/m², q21 bzw. 60/600 mg/m², q21). Die restlichen n=20 erhielten eine

Kombination aus einem Anthrazyklin und Taxan, davon n=19 3 Zyklen FEC gefolgt von 3

Zyklen mit dem Taxan Docetaxel in der Dosierung 100 mg/m² KÖF. Eine

Studienteilnehmerin hatte 4 Zyklen Doxorubicin und Cyclophosphamid in der Dosierung

60/600 mg/m² KÖF gefolgt von 4 Zyklen Docetaxel in oben genannter Dosierung.

Ergebnisse

42 Patientinnen führten ihre Therapie plangemäß zu Ende, 2 davon unter Dosisreduktion auf 75 bzw. 80%. Bei 8 Patientinnen kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie: 2 Frauen verweigerten die Fortführung der Therapie, 1 Mal wurde die Therapie wegen Kardiotoxizität abgebrochen. Bei einer Patientin wurde in einem ersten Schritt die Chemotherapie von FEC q21 auf EC 90/600 umgestellt, dann aber wegen der weiterhin bestehenden Hämatotoxizität abgebrochen. Drei Mal wurde die Therapie in einem auswärtigen Krankenhaus stationär fortgeführt und ein Mal wurden zum Grund des Abbruchs keine weiteren Angaben gemacht (Tabelle 13).

Tabelle 13: Übersicht Chemotherapie des Analysekollektivs

	Analysekollektiv n=50	(%)
Therapieschema		
Anthrazyklin	30	(60,0)
Anthrazyklin plus Taxan	20	(40,0)
Therapieverlauf		
plangemäßes Therapieende	40	(80,0)
Dosisreduktion	2	(4,0)
vorzeitiges Therapieende	8	(16,0)

Insgesamt wurden 270 Zyklen durchgeführt und dokumentiert, die Mehrzahl von 232 Zyklen (86,0%) wurde in der Tagesklinik des MRI verabreicht. 38 Zytostatikagaben wurden ambulant in einer gynäko-onkologischen bzw. onkologischen Praxis verabreicht. Die durchschnittliche Zyklenzahl lag bei 6,0 geplanten und 5,4 tatsächlich verabreichten Zyklen pro Patient (Tabelle 14).

Tabelle 14: Übersicht verabreichte Chemotherapiezyklen

	Chemotherapiezyklen	(%)
Zyklenzahl pro Patient (Mittelwert)		
geplant	5,9	
durchgeführt	5,4	
dokumentierte Zytostatikagaben		
gesamt	270	
im MRI verabreicht	232	(86,0)
in kooperierender Praxis verabreicht	38	(14,0)

3.5. Häufigkeit hämatologischer Nebenwirkungen

Für die 270 verabreichten Zyklen konnten 246 Kontroll-Blutbilder (91,1%) zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Chemotherapie dokumentiert und ausgewertet werden, in 24 Fällen (8,9%) lag kein Blutbild aus dem entsprechenden Zeitraum vor. Bei den Blutbild-Kontrollen war 161 Mal (59,6%) ein Differentialblutbild bestimmt worden, 85 Mal (31,5%) ein Blutbild ohne spezielle Auszählung der Neutrophilen.

3.5.1. Auftreten von Neutropenien und Leukopenien

Bei der Auswertung der Daten auf Patientenebene wurden bei 40 Patientinnen mindestens einmal das Absinken der Neutrophilen oder Leukozyten auf eine Neutropenie Grad 3 oder 4 bzw. eine Leukopenie Grad 4 beschrieben. Bei 31 Patientinnen kam es zu einer Neutropenie Grad 4, bei 7 Studienteilnehmerinnen sank der Wert der Neutrophilen mindestens einmal auf einen Grad 3 ab, aber niemals tiefer. Bei 2 Patientinnen wurde bei fehlenden Differentialblutbildern mindestens einmal eine Leukozytopenie Grad 4 dokumentiert (Tabelle 15).

Tabelle 15: Übersicht hämatologischer Nebenwirkungen auf Patientenebene

	Anzahl Patienten n=50	(%)
Neutropenie Grad 3	7	(14,0)
Neutropenie Grad 4	31	(62,0)
Leukopenie Grad 4	2	(4,0)
Total	40	(80,0)

Ergebnisse

Bei der Auswertung der internen Daten auf Zyklusebene wurden festgestellt, dass es in 102 von 246 Zyklen (37,8%) zu einer Neutropenie Grad 3 oder 4 bzw. einer Leukopenie Grad 4 gekommen war.

Die Verteilung der leukozytären Zytopenien auf die Zyklen wird in Abbildung 2 dargestellt.

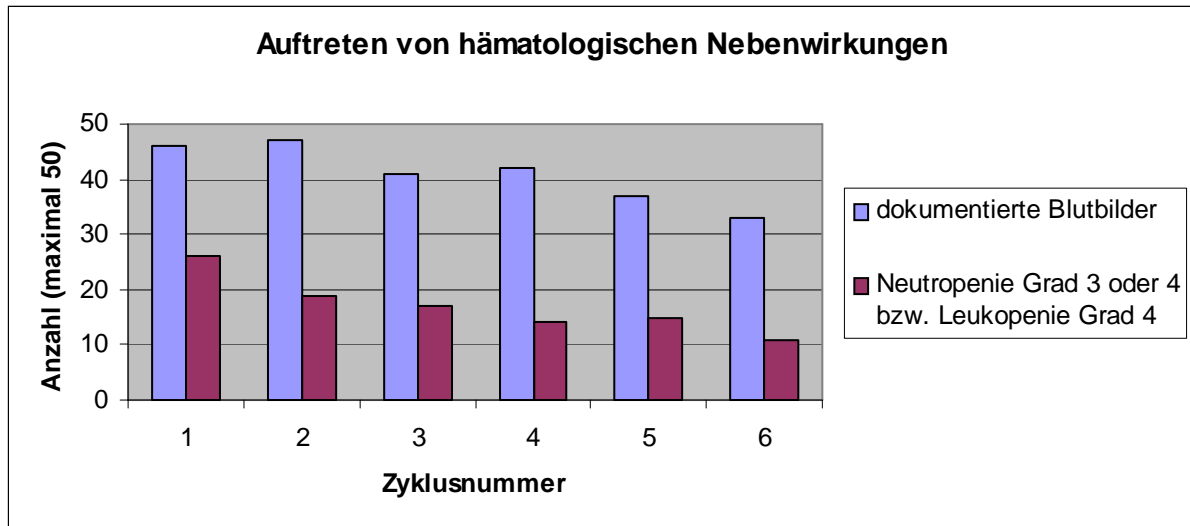
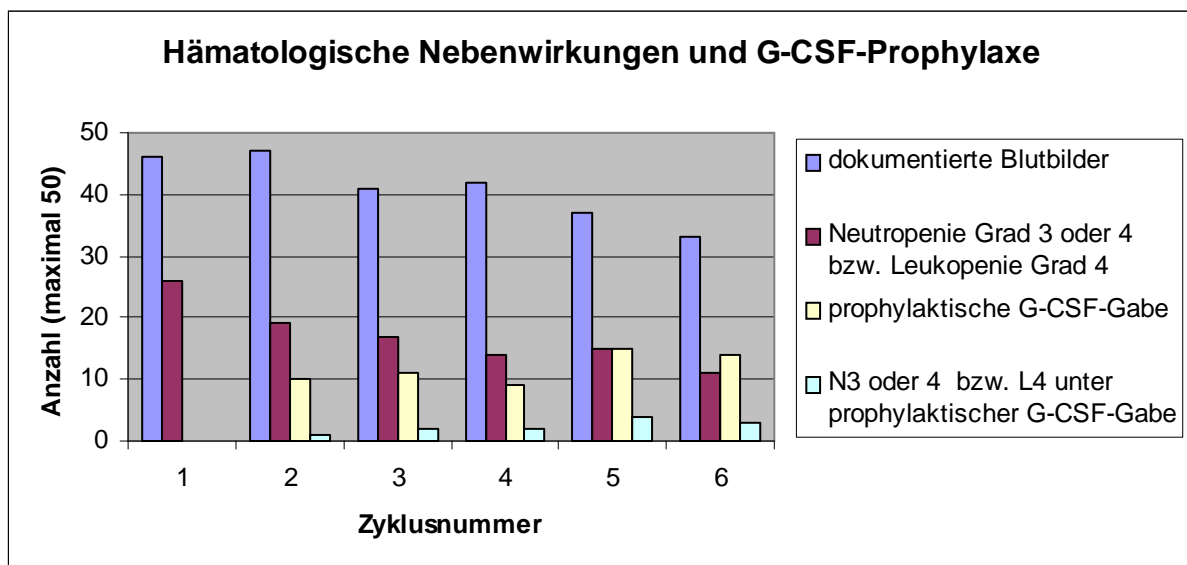


Abbildung 2: Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen

Die Ergebnisse der Untersuchung auf Zyklen mit G-CSF in prophylaktischer Intention und ob es trotz einer solchen Unterstützung zu einer Neutropenie \geq Grad 3 bzw. Leukopenie Grad 4 gekommen ist, sind in der folgenden Abbildung 3 dargestellt.



Anmerkung: N3 oder 4 bzw. L4 : Neutropenie Grad 3 oder 4 bzw. Leukopenie Grad 4

Abbildung 3 : Hämatologische Nebenwirkungen und G-CSF-Prophylaxe auf Zyklusebene

3.6. Febrile-Neutropenie-Ereignisse

Die FN-Ereignisse sind im folgenden graphisch dargestellt (Abbildung 4):

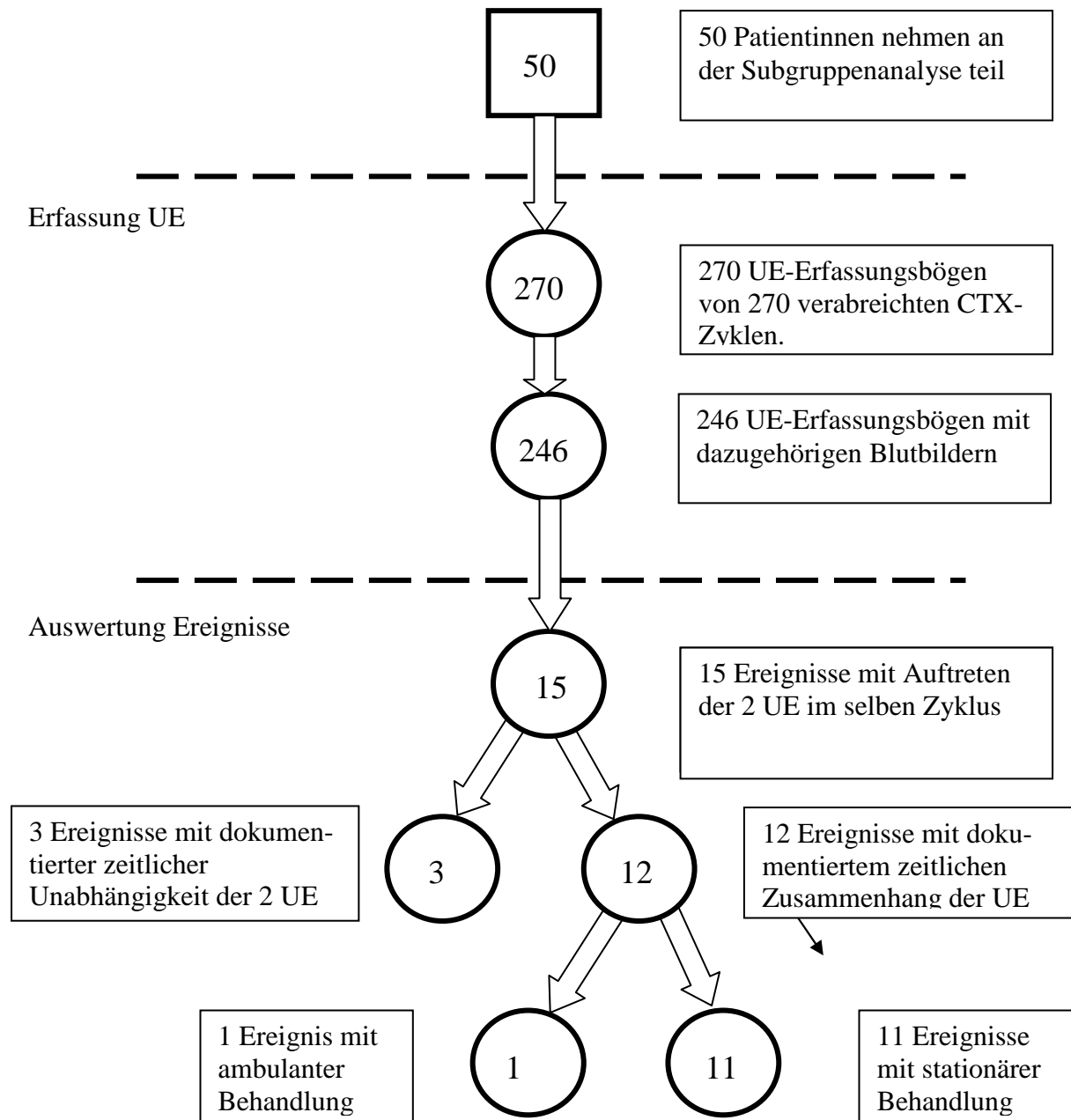


Abbildung 4: Übersicht Erfassung und Auswertung der UE-Erfassungsbögen

Für jeden der 270 verabreichten Chemotherapie-Zyklen lag ein UE-Erfassungsbogen vor. Für 246 (91,1%) der Zyklen unter Beobachtung lag ein UE-Erfassungsbogen mit Blutbildkontrolle vor. Durch Auswertung dieser 246 UE-Erfassungsbögen konnten 15 Ereignisse identifiziert werden, bei denen es im selben Zyklus zum Auftreten von Fieber

einerseits und Neutropenie bzw. Leukopenie andererseits gekommen war. Bei der Überprüfung des zeitlichen Zusammenhangs der beiden UE konnte für 12 Ereignisse die Dokumentation eines zeitgleichen ± 1 Tag Auftretens von Fieber $\geq 38,0$ °C und einer Neutropenie Grad 3 oder 4 bzw. bei Fehlen einer ANZ, einer Leukopenie Grad 4, in der Patientenakte gefunden werden. Bei 3 Ereignissen war in der Patientenakte dokumentiert worden, dass es keinen zeitlichen Zusammenhang zwischen den beiden Ereignissen gab. Damit erfüllten 12 Ereignisse die in dieser Arbeit verwendete Definition einer FN.

3.6.1. Häufigkeit der febrilen Neutropenie

Auf Zyklusebene wurde in 12 Zyklen von 246 Zyklen ein FN-Ereignis beobachtet, dies entspricht einer Häufigkeit von 4,8 %. Bei der Auswertung der Daten auf Patientenebene zeigte sich das Auftreten einer FN bei 11 von 50 Patientinnen, denn eine Patientin erkrankte zweimal, das wiederum entspricht einer Häufigkeit von 22,0%. Eine Übersicht über die gleichmässige Verteilung der FN-Ereignisse über die Zyklen zeigt die Abbildung 5.

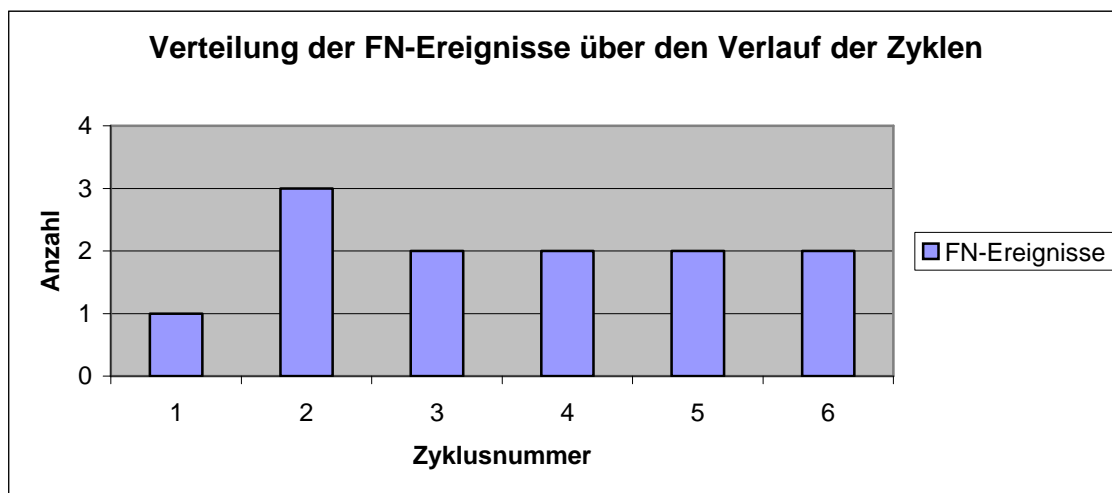


Abbildung 5: Übersicht über das Auftreten der FN-Ereignisse im Verlauf der Zyklen

Bei der Analyse der Daten im Bezug auf die Chemotherapie der Patientinnen, bei denen eine FN aufgetreten war, wurde festgestellt, dass 10 der 12 Frauen im FEC-Schema waren, bei 2 von 12 Patientinnen ein Regime mit 3 x FEC gefolgt von 3 x Docetaxel. Es zeigte sich, dass 11 von 12 FN-Ereignissen unter FEC bzw. im FEC-Abschnitt des Therapieschemas aufgetreten waren, also in Folge einer oder mehrerer Anthrazyklingaben. In einem Fall kam es zu der FN nach der ersten Taxan-Gabe, die sich an 3 Zyklen FEC anschloss. Um die Häufigkeit der FN-Ereignisse unter den Substanzen Anthrazyklin oder Taxan darstellen zu können, wurden die Zyklen 1-3 und 4-6 getrennt betrachtet (Tabelle 16).

Ergebnisse

Tabelle 16: Übersicht FN-Ereignisse unter der Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen

	Anzahl verabreichter Zyklen	Anzahl FN-Ereignisse	(%)
Zyklus 1-3			
mit Anthrazyklin	134	6	(4,5)
Zyklus 4-6			
mit Anthrazyklin	69	5	(7,2)
mit Taxan	43	1	(2,3)

Hinweis: es wurden nur Zyklen berücksichtigt, für die ein Kontrollblutbild vorliegt.

Es zeigte sich für die Auswertung auf Zyklusebene, dass in 4 der 12 Zyklen in denen ein FN-Ereignis aufgetreten war, prophylaktisch G-CSF gegeben wurde (Tabelle 17).

Tabelle 17: Übersicht FN-Ereignis und prophylaktische G-CSF-Gabe im Zyklus der FN

	FN-Ereignis n=12	(%)
FN-Ereignis in Zyklus ohne prophylaktische G-CSF Gabe	8	(66,7)
FN-Ereignis in Zyklus mit prophylaktischer G-CSF Gabe	4	(33,3)

3.6.2. Beschreibung des FN-Kollektivs und des Vergleichskollektivs

Auf Patientenebene wurden die Studienteilnehmerinnen, die an einer FN erkrankt waren mit den Frauen verglichen, bei welchen es während ihrer chemotherapeutischen Behandlung nicht zu einem FN-Ereignis nach der Definition dieser Arbeit gekommen war. In der statistischen Analyse konnte für die demographischen Parameter Alter, Größe und Gewicht kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Tabelle 18).

Ergebnisse

Tabelle 18: Gegenüberstellung FN-Kollektiv und Vergleichskollektiv: demographische Parameter

	FN-Kollektiv n=12	(%)	Vergleichskollektiv n=39	(%)	p-Wert 1)
Geschlecht weiblich			weiblich		
Alter [Jahre]	54,5 / 61,0 [32,0 - 67,0] 2)		58,2 / 61,0 [40,0 - 74,0] 2)		0,418 3)
>= 65	2	(18,2)	11	(28,2)	0,704 4)
Größe [cm]	165,9 / 164,0 [151,0 - 178,0] 2)		164,7 / 165,0 [150,0 - 183,0] 2)		0,751 3)
Gewicht[kg]	70,9/ 71,5 [50,0 - 95,0] 2)		68,1 / 65,0 [49,3 - 104,0] 2)		0,367 3)

1) alle p-Werte mit SPSS berechnet

2) Mittelwert / Median [Minimum – Maximum]

3) mit Wilcoxon–Rangsummen-Test berechnet

4) mit Fishers-Exact-Test berechnet

Wie die Tabelle 19 zeigt, konnte auch im Hinblick auf die klinischen Merkmale Hormonstatus, CCI der Patientinnen und ECOG Performance Status kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Tabelle 19: Gegenüberstellung FN-Kollektiv und Vergleichskollektiv: klinische Parameter

	FN-Kollektiv n=11	(%)	Kollektiv der Subgruppe n=39	(%)	p-Wert 1)
ECOG-Status					
<1	11	(100,0)	50	(100,0)	
>=1	0		0		
CCI					0,382 2)
0	11	(100,0)	44	(88,0)	
1	0		5	(10,0)	
2	0		1	(2,0)	
>=3	0		0		
hormoneller Status					0,864 2)
prämenopausal	3	(27,3)	13	(26,0)	
perimenopausal	0		1	(2,0)	
postmenopausal	8	(72,7)	36	(72,0)	

1) alle p-Werte mit SPSS berechnet.

2) mit Chi-Square-Test berechnet.

Tabelle 20: Gegenüberstellung FN-Kollektiv und Vergleichskollektiv: Tumorerkrankung

	FN-Kollektiv n=11	(%)	Vergleichskollektiv n=39	(%)	p-Wert 1)
T-Stadium					0,730 2)
I	5	(45,5)	20	(51,3)	
II	4	(36,4)	15	(38,5)	
>=III	2	(18,2)	3	(7,7)	
pTX	0		1	(2,6)	
LK-Status					0,728 3)
positiv	3	(27,3)	14	(35,9)	
negativ	8	(72,7)	25	(64,1)	
Rezeptorstatus					
ER und PR					0,247 2)
ER+ PR+	5	(45,5)	25	(64,1)	
ER+ PR-	1	(9,1)	6	(15,4)	
ER- PR-	5	(45,5)	8	(20,5)	
Her-2-neu					1,000 3)
positiv (+++)	1	(9,1)	4	(10,3)	
negativ	10	(90,9)	35	(89,7)	

1) alle p-Werte mit SPSS berechnet.

2) mit Chi-Square-Test berechnet.

3) mit Fishers-Exact-Test berechnet.

Beim Vergleich zwischen den beiden Gruppen konnte auch in dieser Hinsicht für das T-Stadium, den LK- und Rezeptor-Status durch die statistische Analyse kein signifikanter Unterschied gefunden werden wie die Tabelle 20 zeigt.

3.6.3. Ressourcenverbrauch und Behandlungsmuster

Bei der Untersuchung zeigte sich, dass 11 der 12 FN-Episoden stationär im MRI versorgt wurden. In 3 der stationär versorgten Episoden kam es zu zusätzlichen ambulanten Vorstellungen im MRI. Eine Patientin mit einem FN-Ereignis war ambulant in einer der kooperierenden gynäko-onkologischen Praxen behandelt worden, über ihre Behandlung wurden keine weiteren Daten erhoben. Am MRI war kein FN-Ereignis ausschließlich ambulant behandelt worden (Tabelle 21).

Tabelle 21: Versorgung der FN-Ereignisse

	FN-Ereignisse n=12	(%)
stationäre Versorgung	11	(91,7)
stationäre Versorgung am MRI	11	(91,7)
stationäre Versorgung an auswärtigem KKH	0	
ambulante Versorgung		
ambulante Versorgung in Praxis	1	(8,3)
ambulante Versorgung am MRI	0	
zusätzliche ambulante Versorgung am MRI	3	(25,0)

3.6.3.1. Stationäre Versorgung

Von den 11 FN-Episoden, die am MRI stationär behandelt wurden, konnten alle Patientinnen auf einer Normalstation versorgt werden, keine der Frauen musste auf einer Intensivstation behandelt werden. Die durchschnittliche Liegedauer auf der Normalstation betrug 5,4 Tage (Tabelle 22).

Tabelle 22: Übersicht Ressourcenverbrauch: Pflegetage bei stationärem Aufenthalt zur Behandlung der FN-Episoden

	durchschnittliche Liegedauer [Tage] n=11
Normalstation	
Mittelwert / Median	5,4/5
Minimum - Maximum	4-8
Intensivstation	
	0

3.6.3.2. Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen

In allen 11 Fällen erhielten die Patientinnen eine Antibiotika-Therapie, mit durchschnittlich 28 Einzeldosen. Virustatika oder Antimykotika wurden nicht eingesetzt. Des Weiteren kamen in 2 Fällen granulopoetische Wachstumsfaktoren, in einem Fall ein erythropoetischer Wachstumsfaktor zum Einsatz. In allen 11 Episoden wurde ein niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe angewendet. Transfusionen oder eine parenterale Ernährung wurden nicht gegeben. In der Rubrik Sonstiges wurden Medikamente wie z.B. Schlafmittel und Magenschutztabletten zusammengefasst (Tabelle 23).

Tabelle 23: Übersicht Ressourcenverbrauch: Arzneimittel bei stationärem Aufenthalt zur Behandlung der FN-Episoden

	Anzahl Episoden mit Ressourcenverbrauch n=11	(%)	Anzahl Stück pro Episode (Mittelwert) ¹⁾
Antiinfektive Therapie			
Antibiotika	11	(100,0)	28
Antimykotika	0		0
Virustatika	0		0
kausale Therapie			
Erythropoetische Wachstumsfaktoren	1	(9,1)	2
Granulopoetische Wachstumsfaktoren	2	(18,2)	3
Supportive und prophylaktische Therapie			
Thromboseprophylaxe mit Heparin	11	(100,0)	4,8
Fiebersenkung mit Paracetamol	2	(18,2)	2
Flüssigkeitsersatz mit Ringerlösung ²⁾	6	(54,5)	2
Sonstige Medikamente			
	8	(72,7)	16,6
parenterale Ernährung			
	0		0
Transfusionen			
	0		0

1) Mittelwert der Stückzahl der FN-Episoden, in denen die Medikamente angewendet wurden.

2) Ringerlösung = 1 Liter 0,9% NaCl.

3.6.3.3. Diagnostische Maßnahmen

Der Ressourcenverbrauch im Bereich der Diagnostik stellte sich folgendermaßen dar: in 6 Fällen wurden bildgebende diagnostische Maßnahmen durchgeführt, in 10 Fällen mikrobiologische Maßnahmen, aus dem Bereich der funktionellen Diagnostik dagegen wurden keine Ressourcen in Anspruch genommen. In allen 11 FN-Episoden wurden Blutuntersuchungen getätigt, im Mittel 11,5 Einzeluntersuchungen. Eine konsiliarische Behandlung wurde in 2 Fällen dokumentiert (Tabelle 24).

Tabelle 24: Übersicht Ressourcenverbrauch: diagnostische Maßnahmen bei stationärem Aufenthalt zur Behandlung der FN-Episoden

	Anzahl Episoden mit Ressourcenverbrauch n=11	(%)	Anzahl Massnahmen pro Episode (Mittelwert) 1)
Bildgebung	6	(54,5)	1
Funktionelle Diagnostik	0		0
Mikrobiologische Diagnostik	10	(90,9)	2
Blutuntersuchungen 2)	11	(100,0)	11,5
Konsiliarische Untersuchungen	2	(18,2)	1

1) Mittelwert der Maßnahmen der FN-Episoden, in denen die Maßnahmen angewendet wurden.

2) Einzeln mit Kosten bewertete Parameter wurden als je eine Untersuchung gewertet.

3.6.3.4. Ambulante Vorstellungen MRI

Von den 10 Patientinnen, die im MRI wegen ihrer FN stationär behandelt wurden, stellten sich 3 Patientinnen innerhalb des Zyklus ihrer FN-Episode zusätzlich zu ihrem stationären Aufenthalt, auch ambulant in der Tagesklinik bzw. der Ambulanz des MRI vor. Insgesamt kam es dabei zu 5 ambulanten Besuchen. Der Ressourcenverbrauch, der im Rahmen dieser Aufenthalte dokumentiert wurde, zeigte den Einsatz von mikrobiologischer Diagnostik und Untersuchungen des Blutes. Sonst wurden keine weiteren diagnostischen Maßnahmen oder Arzneimittel, Transfusionen oder parenterale Ernährungslösungen angewendet (Tabelle 25).

Tabelle 25: Übersicht Ressourcenverbrauch: zusätzliche ambulante Vorstellungen bei der Behandlung der FN-Episoden

	Ambulante Vorstellungen mit Ressourcenverbrauch n=5	Anzahl Massnahmen pro Episode (Mittelwert) 1)
Arzneimittel, Transfusionen, parenterale Ernährung	0	0
diagnostische Massnahmen:		
Bildgebung	0	0
Funktion	0	0
Mikrobiologie	2	1
Blutuntersuchungen 2)	3	4
Konsile	0	0

1) Mittelwert der Maßnahmen der FN-Episoden, in denen die Maßnahmen angewendet wurden.

2) Einzeln mit Kosten bewertete Parameter wurden als je eine Untersuchung gewertet.

3.6.4. Kostenbewertung der FN-Episoden

Von allen 11 FN-Episoden die im MRI stationär und ggf. zusätzlich ambulant behandelt wurden, konnten über den ermittelten Ressourcenverbrauch die Kosten der Aufenthalte auf Fallebene erfasst werden. In der folgenden Tabelle 26 werden die durchschnittlichen Kosten in einem Überblick dargestellt.

Tabelle 26: Übersicht Kostenbewertung der stationären und ambulanten Behandlung der FN-Episoden

	durchschnittliche Kosten pro FN-Episode (€)		
	Total	stationär	ambulant
Total	1675,97	1664,11	11,86
Basiskosten 1)	1398,68	1391,86	6,82
Arzneimittel, Transfusionen, parenterale Ernährung	174,16	174,16	0
Diagnostik	103,13	98,09	5,04

1) Aufnahme- und Entlasstag bei stationärem Aufenthalt zusammen als ein Tag gewertet

Die Analyse der Mittelwerte der einzeln untersuchten Kostengruppen für stationäre und ambulante Aufenthalte zur Behandlung der FN zusammen im Hinblick auf ihren Anteil an den Gesamtbehandlungskosten ergab, dass die Basiskosten 83,5% der gesamten Kosten ausmachen. Die Kosten für Medikamente, Transfusionen und parenterale Ernährung haben einen Anteil von 10,4% und die diagnostischen Maßnahmen von 6,2%. Die Gesamtkosten der stationären und ambulanten Aufenthalte zur Behandlung der FN werden in der folgenden Tabelle 27 noch mal als Übersicht dargestellt.

Tabelle 27 : Übersicht Gesamtkosten stationäre und ambulante Aufenthalte (€)

	Gesamtkosten FN-Behandlung Mittelwert / Median (Minimum - Maximum)
stationär	1664,11 / 1608,46 (1155,46 - 2343,86)
ambulant	11,86 / 0,00 (0,00 - 58,99)
total	1675,97 / 1623,90 (1214,45 - 2342,86)

Wenn die Mittelwerte zugrunde gelegt werden, ergibt sich für die stationären Aufenthalte ein Anteil an den totalen Gesamtkosten von 99,3%, die Kosten der ambulanten Besuche machen 0,7% aus.

Ergebnisse

Die Gesamtkosten pro Tag für den stationären Aufenthalt lagen in Durchschnitt bei 314,66 €, Minimum 284,64 €, Maximum 402,12 €.

3.6.4.1. Kosten der stationären und ambulanten Versorgung

Im stationären Bereich wurde dabei von einem Tagessatz von 259,50 € ausgegangen, es ergeben sich dadurch für jede der 11 Episoden durchschnittliche Kosten von 1392,86 €.

Im ambulanten Bereich wurde bei den zusätzlich zu einem stationären Aufenthalt nötigen Vorstellungen in der Ambulanz jeder Besuch mit einem Basissatz von 15,00 € bewertet.

Damit ergaben sich für alle 11 FN-Ereignisse durchschnittlich ambulante Basiskosten von 6,82 € (Tabelle 28).

Tabelle 28: Übersicht Kostenbewertung Basiskosten der stationären und ambulanten Aufenthalte zur Behandlung der FN-Episoden

	durchschnittliche Basiskosten pro FN-Episode (€) Mittelwert / Median (Minimum - Maximum)
stationär	1391,86 / 1297,50 (1038,00 - 2076,00)
ambulant	6,82 / 0,00 (0,00 - 45,00)
total	1398,68 / 1297,50 (1038,00 - 2076,00)

Die stationären Versorgungskosten machen 99,5% der totalen Basiskosten aus, die ambulante Versorgung kommt auf 0,5%, wenn die Mittelwerte herangezogen werden. Wird der Anteil ausgewertet, den die Basiskosten an den jeweiligen Gesamtbehandlungskosten haben, so ergibt sich für den stationären Bereich ein Wert von 83,6%, für den ambulanten Bereich ein Wert von 57,5% und für die beiden zusammen betrachtet von 83,5%.

3.6.4.2. Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen

Bei Auswertung der Kosten für Medikamente konnte für die 11 FN-Episoden ein durchschnittlicher Wert von 173,80 € für den gesamten Arzneimittelverbrauch ermittelt werden. Da im ambulanten Bereich in dieser Hinsicht keine Ressourcen verbraucht wurden, wie in Tabelle 29 gezeigt, bezieht sich dieser Wert allein auf die während des stationären Aufenthalts entstandenen Kosten.

Ergebnisse

Tabelle 29: Übersicht Kostenbewertung Arzneimittel, Transfusionen und parenterale Ernährung bei stationärem Aufenthalt zur Behandlung FN-Episode

	durchschnittliche Kosten für Arzneimittel, parenterale Ernährung und Transfusionen pro stationär versorgte FN-Episode (€) [Mittelwert / Median (Minimum - Maximum)]
Antiinfektive Therapie	
Antibiotika	90,96 / 95,32 (18,58-125,64)
Antimykotika	0,00
Virustatika	0,00
Kausale Therapie	
Erythropoetische Wachstumsfaktoren 1)	41,04 / 0,00 (0,00 - 451,49)
Granulopetische Wachstumsfaktoren 2)	34,08 / 0,00 (0,00- 249,93)
Supportive und prophylaktische Therapie 3)	6,28 / 6,19 (3,04 - 12,04)
Sonstige medikamentöse Therapie	1,78 / 0,48 (0,00 - 6,33)
parenterale Ernährung	0,00
Transfusionen	0,00
Total	174,16 / 114,76 [23,05 - 537,24]

1) Während der stationären Aufenthalte kam nur Epoetin beta zum Einsatz.

2) Während der stationären Aufenthalte kam nur Filgrastim zum Einsatz.

3) Beinhaltet: Fiebersenkung, Flüssigkeitsersatz und Thromboseprophylaxe.

Für die Kosten der einzelnen Arzneimittelgruppen wurde untersucht, wie hoch ihr prozentualer Anteil an den Gesamtkosten für Medikamente war. Dabei wurde jeweils von den Mittelwerten der Kosten ausgegangen: 52,2% der Gesamtkosten wurden durch Antibiotika verursacht, gefolgt von den erythropoetischen und granulopetischen Wachstumsfaktoren mit 23,6% bzw. 19,6%. Die supportiven und prophylaktischen Medikamente machten 3,6% der Kosten aus, die Arzneimittel, die sich keiner der vorhergehenden Gruppen zuordnen ließen und unter Sonstiges zusammengefasst wurden, 1,0%. Für Antibiotika, erythropoetische (Epoetin beta) und granulopoetische (Filgrastim) Wachstumsfaktoren wurden pro Einzeldosis durchschnittliche Werte von 3,25 €, 225,74 € und 6248 € errechnet. Bei der Auswertung des Anteils an den totalen Gesamtbehandlungskosten ergab sich ein Wert von 10,4%, an den stationären Gesamtkosten von 10,5%.

3.6.4.3. Diagnostische Maßnahmen

Tabelle 30: Übersicht Kostenbewertung diagnostischer Maßnahmen bei stationärem und ambulanten Aufenthalt zur Behandlung der FN-Episoden

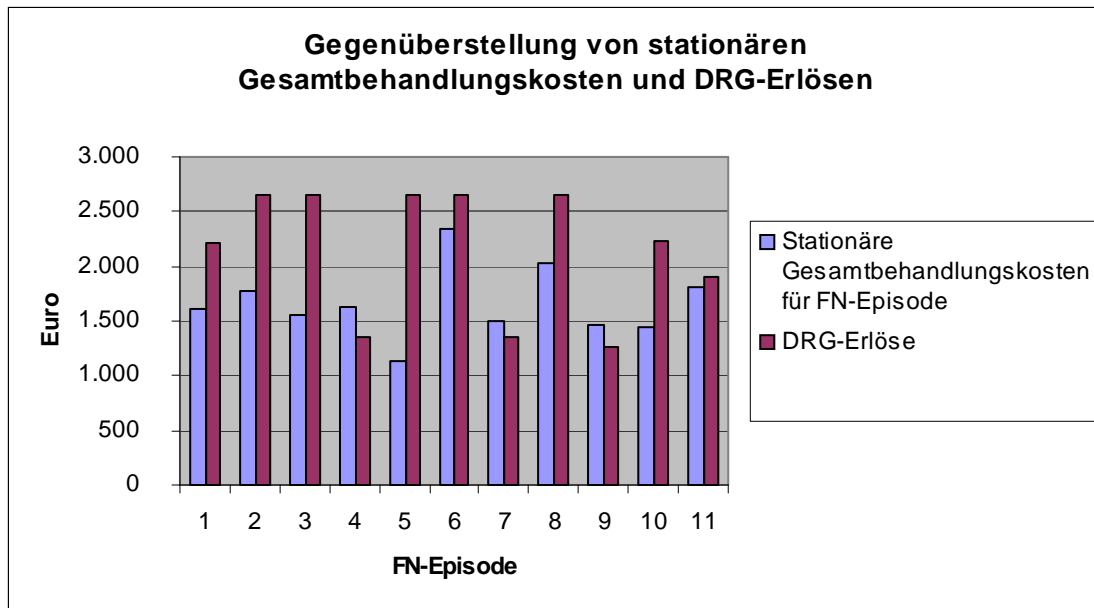
	durchschnittliche Kosten für diagnostische Massnahmen pro FN-Episode (€) [Mittelwert / Median (Minimum - Maximum)]
stationär	
bildgebende Diagnostik	9,77 / 17,91 (0,00 - 17,91)
funktionelle Diagnostik	0
mikrobiologische Diagnostik	9,64 / 3,60 (0,00 - 27,53)
Blutuntersuchungen:	59,37 / 57,13 (31,42 - 112,08)
Konsiliarische Untersuchungen	19,32 / 0,00 (0,00 - 137,49)
Total stationär	98,09 / 96,77 (33,22 - 178,81)
ambulant	
bildgebende Diagnostik	0
funktionelle Diagnostik	0
mikrobiologische Diagnostik	0,33 / 0,00 (0,00 - 1,80)
Blutuntersuchungen:	4,71 / 0,00 (0,00 - 21,63)
Konsiliarische Untersuchungen	0
Total ambulant	5,04 / 0,00 (0,00 - 23,43)
Gesamt stationär und ambulant	
bildgebende Diagnostik	9,77 / 17,91 (0,00 - 17,91)
funktionelle Diagnostik	0
mikrobiologische Diagnostik	9,96 / 3,60 (0,00 - 27,53)
Blutuntersuchungen:	64,08 / 57,13 (35,73 - 112,08)
Konsiliarische Untersuchungen	19,32 / 0,00 (0,00 - 137,49)
Total stationär und ambulant	103,13 / 102,31 (37,53 - 185,31)

Ergebnisse

Die Kostenbewertung für diagnostische Maßnahmen ergab auf Ebene der 11 FN-Episoden einen Mittelwert von 103,13 € für Untersuchungen, die während der stationären Aufenthalte und zusätzlicher ambulanter Besuche durchgeführt worden waren. Darin waren sowohl mikrobiologische, bildgebende als auch Untersuchungen des Blutes und Konsile enthalten. Für die Funktionsdiagnostik konnte wie die Tabelle 30 zeigt, keine durchgeführten Maßnahmen ermittelt werden. Die Kosten für die Diagnostik, allein während der stationären Versorgung betrachtet, ergaben einem Mittelwert von 98,09 €, Minimum 33,22 € und Maximum 178,81 €. Dagegen lagen die Ausgaben speziell für die Diagnostik während der ambulanten Behandlung im Durchschnitt bei 5,04 € und reichten von 0,00 bis 23,43 €. Ausgehend von den Mittelwerten der Kosten für diagnostische Maßnahmen, die zusammengefasst während der stationären und ambulanten Aufenthalte durchgeführt worden waren, errechnete sich ein Anteil der Blutuntersuchungen an den Gesamtkosten für diagnostische Maßnahmen von 62,1%, für konsiliarische Behandlungen von 18,7%, für die Mikrobiologie 9,7% und für die Bildgebung 9,5%.

3.7. Gegenüberstellung von Behandlungskosten und DRG-Erlösen der FN-Episoden

Die stationären Aufenthalte zur Behandlung der FN werden dem Krankenhaus durch die Abrechnung von Fallpauschalen vergütet. Um zu überprüfen, inwieweit die dem Krankenhaus durch das Behandeln der FN-Episoden entstehenden Kosten durch die DRG-Erlöse abgedeckt werden, wurden auf Fallebene die stationären Gesamtbehandlungskosten des FN-Kollektivs den Einnahmen durch die DRG-Erlöse gegenübergestellt. Es zeigte sich dass in 8 der 11 FN-Episoden (72,7%), die Einnahmen des Krankenhauses durch die Fallpauschale höher als die berechneten direkten Kosten waren. Die durchschnittlichen Überschüsse betrugen 741,14 €. Nur in 3 von 11 Fällen (27,3%), wurden die berechneten Kosten nicht vollständig durch die DRG-Erlöse gedeckt, es entstanden im Mittel Verluste von 208,15 €. Die Abbildung 6 zeigt die einzelnen FN-Episoden mit den jeweiligen Gesamtbehandlungskosten und den dazugehörigen DRG-Erlös.



Hinweis: für die Darstellung in der Tabelle wurden die Beträge auf ganze Euro gerundet

Abbildung 6: Gegenüberstellung von stationären Gesamtbehandlungskosten und DRG-Erlösen für FN-Episoden

Den durchschnittlichen Kosten der stationären Behandlung von 1.675,97 € stehen DRG-Erlöse von im Mittel 2.144,82 € gegenüber. Der Median der DRG-Erlöse liegt bei 2.228,74 €, Minimum 1.266,49 €, Maximum 2.659,84 €. Den durchschnittlichen Tageskosten eines stationären Aufenthalts von 314,66 € (Minimum 284,64 €, Maximum: 402,12 €) stehen mittlere DRG-Tageserlöse von 417,41 € (Minimum 253,30 € Maximum 664,96 €) gegenüber.

Bei der Auswertung der DRGs, mit denen die stationären Aufenthalte der FN-Episoden kodiert wurden, zeigte sich, dass verschiedene Diagnosen verwendet worden waren. Die folgende Tabelle 31 stellt diese dar:

Ergebnisse

Tabelle 31: Übersicht über die verwendeten DRGs

DRG-Code	Diagnosen
Q60A/ Q60C	Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems, des Immunsystems und Gerinnungsstörungen mit komplexer Diagnose oder CC
Q61D	Erkrankungen der Erythrozyten ohne komplexe Diagnose, ohne aplastische Anämie, ohne äußerst schwere CC
J62B	Bösartige Neubildung der Mamma, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC
T64C	Andere infektiöse und parasitäre Krankheiten ohne Lyme-Krankheit

Bei der weiteren Auswertung der Daten zeigte sich, dass in den Episoden, in denen die errechneten Gesamtbehandlungskosten nicht durch die DRG-Erlöse abgedeckt wurden, die FN nicht als Hauptdiagnose kodiert worden war (Tabelle 32).

Tabelle 32: Übersicht Gegenüberstellung von DRG-Erlös und Gesamtbehandlungskosten und Differenz

FN-Episode	DRG-Code	DRG-Erlös	Ausgaben	Differenz
1	Q61D	2207,35	1608,460	598,89
2	Q60A	2659,84	1765,706	894,13
3	Q60A	2659,84	1552,662	1107,18
4	J62B 1)	1345,87	1623,902	-278,03
5	Q60A	2659,84	1138,56	1521,28
6	Q60A	2659,84	2343,857	315,98
7	J62B 1)	1345,87	1496,733	-150,86
8	Q60A	2659,84	2038,391	621,45
9	J62B 1)	1266,49	1462,044	-195,55
10	Q60C	2228,74	1449,786	778,95
11	T64C	1899,49	1808,208	91,28

1) die unterschiedlichen Erlöse für die J62B ergeben sich durch hausinterne unterjährige Veränderungen der Baserate.

3.8. G-CSF-Prophylaxe

Die Auswertung auf Patientenebene zeigte, dass keine der Patientinnen eine primär prophylaktische Gabe mit einem granulozytenstimulierenden Wachstumsfaktor erhalten hatte. Als Sekundärprophylaxe hatten 20 von 50 Patienten (40,0%) ein G-CSF verordnet bekommen. Bei 5 Patientinnen wurde die Prophylaxe nach dem Auftreten einer FN verordnet, bei 14 Patientinnen nach einer Neutro- bzw. Leukopenie \geq Grad 3. In einem Fall lag kein Blutbild aus dem Zyklus vor Beginn der G-CSF-Gabe vor. Auf Zyklusebene wurden 21,9% der Zyklen unter G-CSF-Prophylaxe verabreicht. Therapeutisch wurde G-CSF bei 2 Patienten während eines stationären Aufenthaltes zur Behandlung der FN gegeben.

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden Ressourcenverbrauch und Behandlungsmuster in der stationären und ambulanten Versorgung der chemotherapie-assoziierten FN von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom untersucht, deren Daten im Rahmen der MAEGHIC-EI Studie erfasst wurden. Es wurden hier erstmals die direkten Kosten transparent gemacht, die dem behandelnden Krankenhaus dabei entstanden sind. Dabei zeigte sich, dass sowohl der Ressourcenverbrauch als auch die Gesamtbehandlungskosten niedriger waren, als die Ergebnisse vergleichbarer internationaler Studien erwarten ließen. Zudem werden sie in der Gesamtheit durch die DRG-Erlöse vollständig abgedeckt [21].

4.1. Diskussion der Ergebnisse

4.1.1. Studienkollektiv

Durch das Design der Studie konnten Patienten rekrutiert werden, die das Patientengut der Frauenklinik des MRI sehr gut repräsentieren. Es fand keine negative Selektion der älteren Patienten oder derjenigen statt, die sich bereits initial in einem reduzierten Allgemeinzustand befunden hätten. Die Teilnehmerquote von >85,0% zeigt eine hohe Akzeptanz der Studie, wozu eine gute Studienaufklärung aber auch der rein beobachtende Charakter der Studie beigetragen haben können. Die Teilnehmerinnen der Studie waren zu Beginn der Studie nicht durch die Tumorerkrankung in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Alle Patientinnen hatten zu Beginn der Chemotherapie einen ECOG von 0. Keine der Frauen litt an einer schwerwiegenden Begleiterkrankung. Alle indizierten Chemotherapien mit FEC oder FEC-Docetaxel wurden auch regulär durchgeführt.

Hämatologische Nebenwirkungen wurden dabei erwartungsgemäß sehr häufig gesehen, bei 80,0% der Patienten kam es mindestens einmal zu einer Neutropenie \geq Grad 3 bzw. einer Leukopenie Grad 4. Vor allem der erste Zyklus erwies sich hierfür als ein besonderes Risiko, dort trat bei mehr als der Hälfte der Patientinnen eine schwere Zytopenie auf. Im ersten Zyklus hatte, Leitlinien-konform, allerdings keine der Patientinnen eine Prophylaxe mit G-CSF erhalten. Im weiteren Verlauf stieg die Anzahl der Zyklen, die unter G-CSF-Gabe verabreicht wurden, korrelierend mit der zunehmenden Anzahl von Indikationen für eine Sekundärprophylaxe. Im 2. Zyklus erhielten bereits 21,3% der Frauen einen granulopoetischen Wachstumsfaktor und im 6. Zyklus 42,4%, worunter dann immer noch 33,0% der Patientinnen eine schwere Zytopenie erlitten. Einerseits könnte die Prophylaxe mit G-CSF die Erklärung für die abnehmende Zytopenie-Häufigkeit sein. Zum anderen haben 8

Diskussion

Patienten (16,0%) die vorgesehene Zyklen-Zahl nicht vollständig erhalten, sondern die Therapie aufgrund der Hämatotoxizität vorzeitig abgebrochen, in 3 Fällen (6,0%) kam es zu einer Umstellung bzw. Dosisreduktion.

Die Häufigkeit der FN mit 22,0% erscheint angesichts der verwendeten Therapieschemata und den für sie beschriebenen FN-Raten in der Literatur relativ hoch [1]. Eine Erklärung könnte die Definition der FN sein, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Die Definitionen in den Empfehlungen der einzelnen nationalen und internationalen Fachgesellschaften und auch bei den verschiedenen Studien zu diesem Thema unterscheiden sich z.T. sehr deutlich [1] [20]. Die Definition, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wird, entspricht der Aufnahme- und Behandlungspraxis in der Frauenklinik des MRI und hat so die entscheidende klinische Relevanz. Auffallend ist, dass es auf Patientenebene in 4 Fällen zu einer FN kam, obwohl im selben Zyklus prophylaktisch G-CSF gegeben worden war. Das G-CSF war in allen Fällen sekundärprophylaktisch eingesetzt worden, d.h. nach dem Auftreten einer schweren hämatologischen Nebenwirkung wie einer leukozytären Zytopenie Grad 3 oder 4 bzw. einer FN.

Zwischen den Patienten mit einer FN und dem Analysekollektiv konnten keinerlei statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden. Hier könnte allerdings auch die relativ kleine Patientenzahl von n=11 Patientinnen eine Rolle spielen.

Zur Erfassung der hämatologischen Nebenwirkungen und der FN wurden die Blutwerte dokumentiert, die im Nadir bestimmt wurden. Da die meisten Blutabnahmen ambulant, z.B. beim Hausarzt, durchgeführt wurden, bestand hier potentiell die Möglichkeit von Datenlücken durch Unterdokumentation. Insgesamt konnten aber 91,1% (246 von 270) Blutbilder dokumentiert werden. Die fehlenden Werte wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Es ist aber davon auszugehen, dass bei aufgetretenen Komplikationen vermehrt Blutabnahmen durchgeführt worden wären und damit auch Werte aus dem relevanten Zeitraum vorgelegen hätten.

4.1.2. Ressourcenverbrauch

Bei der Untersuchung des Ressourcenverbrauchs zeigte sich, dass alle FN-Episoden ohne weitere Komplikationen routinemäßig behandelt werden konnten. Alle FN-Episoden ließen sich auf Normalstation behandeln, eine Patientin konnte – auf eigenen Wunsch – sogar ambulant geführt werden. Mit einer standardmäßigen parenteralen Antibiotika-Gabe konnten alle Patienten ausreichend versorgt werden, Antimykotika oder Virustatika mussten beispielsweise nicht eingesetzt werden. Auch der niedrige Ressourcenverbrauch im Bereich der sonstigen supportiven Medikamentengruppen lässt auf relativ unkompliziert verlaufende

Diskussion

Therapien und einen standardisierten Behandlungsablauf rückschließen. Als kostenintensive Ausreißer wurde allerdings die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren gesehen. Dass in zwei FN-Episoden bei sonst so unauffälligen Krankheitsverläufen G-CSF gegeben wurde, ist eher ungewöhnlich und nicht Leitlinien-konform, dasselbe gilt für die Verabreichung von Erythropoetin in einer Episode. Bei einer ausgeprägten symptomatischen Anämie wäre eine Transfusion zunächst das Mittel der Wahl.

Insgesamt zeigt sich in dieser Untersuchung ein eher zurückhaltendes diagnostisches Verhalten. Bei komplizierten Verläufen hätte man eine intensive Erweiterung der klinischen Untersuchung durch apparative Diagnostik erwartet. Im FN-Kollektiv erhielt aber nur die Hälfte der Patientinnen eine Röntgen-Thorax-Aufnahme, was ebenfalls die Annahme bestätigt, dass die FN bei den ansonsten relativ gesunden Patientinnen des Studienkollektivs eher blande verlief.

4.1.3. Kosten

Können die FN-Episoden auf Normalstation behandelt werden und verlaufen sie ohne Komplikationen, ergibt sich an Gesamtbehandlungskosten für die stationären und zusätzlich ambulanten Behandlungen zusammen ein Mittelwert von 1.675,97 € pro FN-Episode. Die Höhe der direkten Kosten hängt dabei unmittelbar mit der Dauer des stationären Aufenthaltes zusammen. Bei der FN-Episode mit den geringsten Gesamtbehandlungskosten im Kollektiv dieser Untersuchung wurden 4 stationäre Versorgungstage berechnet, bei der mit den höchsten Kosten waren es dagegen 8 Tage. Die Episoden, in denen die teuren hämatopoetischen Wachstumsfaktoren gegeben wurden, sind dahingegen nicht die kostenintensivsten; Kostentreiber ist primär die Länge des stationären Krankenhausaufenthaltes. Auch wenn die Kosten der Arzneimittel näher betrachtet werden, liegen die Kosten für die Antibiotika vor denen der Wachstumsfaktoren. Obwohl der Preis pro Dosis mit durchschnittlich 3,25 € deutlich unter dem der Zytokine liegt, haben sie mengenmäßig absolut den höheren Anteil. Im Bereich der Diagnostik fanden sich die größten Kosten erwartungsgemäß im Bereich der wiederholten Blutuntersuchungen. Die konsiliarischen Untersuchungen, die in 2 FN-Episoden veranlasst wurden, fallen dagegen als Ausreißer auf. Die Kosten hierfür liegen noch vor den Ausgaben für die bildgebende Diagnostik.

4.1.4. DRG-Erlöse

Überraschenderweise wurden die direkten Kosten, die dem MRI in der stationären Behandlung der 11 FN-Episoden entstanden sind, in ihrer Gesamtheit durch die DRG-Erlöse

abgedeckt. In der Mehrheit der betrachteten Fälle konnte nicht nur kostendeckend abgerechnet, sondern sogar ein Überschuss erzielt werden. Dieser betrug im Mittel 741,14 €. Nur in 3 der 11 Fälle überstiegen die direkten Kosten die Erlöse der DRG, die Verluste betragen hierbei durchschnittlich 208,15 €. Die z.T. sehr stark divergierenden Erlöse erklären sich durch die unterschiedlichen Kodierungen. Trotz der klinisch einheitlichen Diagnose FN, kann diese den DRG-Kodierrichtlinien korrekt folgend nicht immer abgerechnet werden. Wenn die DRG „Q60 Erkrankungen des retikuloendothelialen Systems, des Immunsystems und Gerinnungsstörungen“ abgerechnet werden konnte, war diese immer kostendeckend. Dies liegt sicher an dem speziellen Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit, die Patienten mit primären Mammakarzinom ohne Metastasierung sind an sich normale „gesunde“ Patientinnen und durch ihre Tumorerkrankung wenig beeinträchtigt. Auch Komorbiditäten spielen allein schon aufgrund des Alters keine so bedeutsame Rolle wie bei Patienten anderer Tumorentitäten.

4.1.5. G-CSF

Trotz des guten Allgemeinzustandes der Patienten und des geringen mittleren Alters erhielt mehr als ein Drittel der Patienten eine sekundäre Prophylaxe mit einem G-CSF. Eine Rolle könnten gut aufgeklärte Patienten spielen, die sich über die verschiedenen Möglichkeiten der Behandlung von Nebenwirkungen informieren. Zum anderen könnte der kurative Ansatz der Therapie dazu führen, der Gabe von Wachstumsfaktoren den Vorzug gegenüber einer Dosisreduktion zu geben. Eine Dosisreduktion kann potentiell den Erfolg der adjuvanten Therapie gefährden [6].

4.2. Einordnung der Ergebnisse in die Literatur

4.2.1. Studienkollektiv

Sowohl von Seiten der demographischen und klinischen Merkmale, als auch von Seiten der Tumorerkrankung entsprechen die erhobenen Daten Angaben des Tumorregister München, des Robert-Koch-Instituts und vergleichbaren Studien [28][12][27] für Patienten mit Mammakarzinom. Nur das Durchschnittsalter der Studienteilnehmerinnen lag mit 57,4 Jahren deutlich niedriger als dort beschrieben. Ein Grund könnte darin liegen, dass sich jüngere Patientinnen von einer Behandlung in einer Uniklinik eine Maximalversorgung und eine den neuesten Therapiestandards gemäße Therapie versprechen und deshalb auch größere Anfahrtswege auf sich nehmen. Ältere Patientinnen könnten es vorziehen, sich in einem

Diskussion

heimatnahen Krankenhaus behandeln zu lassen. Der niedrige Altersdurchschnitt bestätigt sich auch im WBC-Benchmarking für 2006 des MRI [51].

Wie bereits aufgeführt stellt sich das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit durch die Erkrankung selbst, sowie Begleiterkrankungen, gesundheitlich wenig beeinträchtigt dar. Dieses bestätigt sich in vergleichbaren Studien zum primärem Mammakarzinom [48] [37]. Dies fällt v.a. im Vergleich zu den anderen Tumorentitäten der MAEGHIC-EI-Studie auf. Patienten, die an einer malignen hämatologischen Erkrankung oder einem Bronchialkarzinom leiden, sind durch Begleiterkrankungen wesentlich mehr beeinträchtigt [37] [38]. In weiteren Studien welche den Einsatz von G-CSF untersuchen, wird ebenfalls bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen oder NSCLC im Vergleich zum Mammakarzinom eine deutlich schlechtere Performance gesehen [37]. Dies ist vor allem wichtig, wenn die Häufigkeit einer FN untersucht wird, da ein höheres Alter und ein reduzierter Performance Status zusätzlich zum angewendeten Chemotherapieschema als Risikofaktoren für das Auftreten einer FN gelten [23] [44].

Im Bezug auf das Auftreten einer Neutropenie \geq Grad 3 bestätigte sich auch im vorliegenden Studienkollektiv der in mehreren Arbeiten beschriebene Effekt, dass sich die Myelosuppression im ersten Zyklus am deutlichsten auswirkt [23]. In einer amerikanischen Studie [37] kommt es trotz einer primärprophylaktischen Gabe von Pegfilgrastim bei Patientinnen mit Mammakarzinom im 1. Zyklus in 24,7% zu Neutropenien Grad 3-4. Über den gesamten Verlauf der chemotherapeutischen Behandlung erleiden 35,3% der Teilnehmerinnen eine Neutropenie \geq Grad 3.

Im Gegensatz zum Auftreten einer afebrilen Neutropenie stellt sich der erste Zyklus im Kollektiv der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf die FN nicht als das Risiko dar, als dass er oft beschrieben wird [23] [14] [47]. In einer amerikanischen Studie traten z.B. unter Docetaxel im ersten Zyklus 2/3 aller FN-Ereignisse auf [48].

Die Angaben über das prozentuale Risiko für das Auftreten einer FN unter Anthrazyklinen und Taxanen differieren zwischen den verschiedenen Studien, allen gemein aber ist eine Häufigkeit von $< 20\%$ [1] [17] [41] [48] [41][19]. Dies ist ein wichtiger Punkt, denn ab einem Risiko von $> 20\%$ wird, unabhängig von zusätzlichen Risikofaktoren, eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen [44] [1]. Hier gegenüber erscheint die FN-Häufigkeit in unserem Kollektiv von 22,0% als etwas überhöht. Allerdings wird die FN-Häufigkeit z.T. unter prophylaktischer Antibiotika-Gabe bestimmt, was niedrigere Raten erwarten lässt. Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Studie MAEGHIC-EI war nicht dazu konzipiert, die Wirksamkeit von G-CSF zu beurteilen. Dass in der vorliegenden Arbeit aber ein Drittel der

FN-Fälle unter G-CSF Prophylaxe aufgetreten sind, überrascht, da diese Häufigkeit nicht zu erwarten war. In den meisten Studien wird allerdings eine signifikante Reduktion der FN durch eine G-CSF Prophylaxe nur für den ersten Zyklus beschrieben [48][47].

Gerade in der Diskussion um den Sinn einer primärprophylaktischen Anwendung von G-CSF, wird als eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten einer FN ein Alter ≥ 65 Jahre beschrieben [1]. In der vorliegenden Arbeit konnte zwischen den Patienten des FN-Kollektivs und dem Studienkollektiv in dieser Hinsicht kein Unterschied gesehen werden. Dieses könnte aber auch an der kleinen Patientenzahl mit nur 11 Fällen liegen. Auch Komorbiditäten der Patienten werden als Risikofaktoren bewertet, allerdings hatte sich schon in der Auswertung des Studienkollektivs gezeigt, dass hier eine starke Homogenität herrscht und schon allein deshalb keine signifikanten Unterschiede zu erwarten sind. Ähnliches galt auch für den ECOG-Performance-Status.

4.2.2. Ressourcen

Hinsichtlich des Ressourcenverbrauchs ergeben sich einerseits im internationalen Vergleich, als auch im Vergleich mit Patienten mit anderen Tumoren deutliche Unterschiede bei der Behandlung der FN. Die sofortige stationäre Aufnahme zur weiteren Behandlung und Diagnostik entspricht dem aktuellen Standard und den Empfehlungen der deutschen und amerikanischen Fachgesellschaften [31] [20]. Eine ambulante Therapie der FN ist nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen zu verantworten: wenn ein lebensbedrohlicher Infektionsverlauf nicht zu erwarten ist, eine orale Antibiotika-Gabe möglich (kein rezidivierendes Erbrechen, keine antibiotische Vormedikation, gute Compliance) und die Patientin bewusstseinsklar ist, demzufolge die Risiken versteht, nicht allein lebt und ein Krankenhaus in weniger als einer Stunde zu erreichen ist [30]. In der spanischen Studie von Mayordomo et al [32], welche analog zur vorliegenden Studie die Kosten der FN bei Patientinnen mit Mammakarzinom untersucht, wird ebenfalls die überwiegende Mehrheit (97.6%) stationär aufgenommen. Auch von der Liegedauer ergibt sich mit durchschnittlich 6 Tagen ein vergleichbares Ergebnis. Eine amerikanische Studie dagegen, [25] welche FN-Episoden bei erwachsenen Tumor-Patienten hinsichtlich der Mortalität, Morbidität und den assoziierten Kosten untersucht, sieht bei Patientinnen mit Mammakarzinom dagegen eine durchschnittliche Liegedauer von 8,0 Tagen. Werden auch andere solide und nicht solide Tumoren mit einbezogen, wie Lymphome oder Leukämien, ergibt sich eine Liegezeit von durchschnittlich 11,5 Tagen. Bei der Auswertung der anderen Tumorentitäten der MAEGHIC-EI-Studie sind ebenfalls längere Liegezeiten gesehen worden und erforderten z.T. eine intensivmedizinische Behandlung [38].

Diskussion

Die empirische parenterale Gabe eines Beta-Laktam-Antibiotikums mit Pseudomonas-Wirkung wird bei FN standardmäßig von den Fachgesellschaften bei Hoch- und Niedrig-Risiko-Patienten empfohlen [31]. Die Gabe von Antimykotika und/oder Virusstatika wird erst bei persistierender febriler Neutropenie, d.h. ohne Entfieberung nach 96 h, empfohlen.

In anderen Studien zu diesem Thema sind die einzelnen Medikamentengruppen nicht so detailliert aufgeführt, so dass ein Vergleich hier schwierig ist. Der therapeutische Einsatz von G-CSF wird demzufolge von den Fachgesellschaften nur bei Hochrisiko-Patienten empfohlen [1]: Patienten die auf eine angemessene Antibiotikabehandlung nicht ansprechen und lebensbedrohliche Infektionen entwickeln, wie beispielsweise eine schwere Sepsis oder wenn Patienten prognostische Faktoren aufweisen, die ein schlechtes Behandlungsergebnis erwarten lassen. Dazu gehören z.B. Alter > 65 Jahre, eine länger als 10 Tage anhaltende Neutropenie, eine unkontrollierte Tumorerkrankung oder eine Pneumonie [44].

In der Studie von Mayordomo haben ebenfalls 100% der Patientinnen eine antibiotische Behandlung erhalten, allerdings deutlich mehr, 65,3%, eine therapeutische G-CSF-Gabe. Zudem wurden bei 28,5% Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Die Gabe des erythropoetischen Wachstumsfaktors in der vorliegenden Untersuchung ist eher ungewöhnlich und erscheint nicht zwingend. Im Falle einer ausgeprägten, behandlungsbedürftigen Anämie werden üblicherweise Erythrozytenkonzentrate transfundiert, zudem die Frage nach einer erhöhten Morbidität wie Mortalität durch venöse Thromben bei Krebspatienten unter Erythropoetin nicht abschließend geklärt ist [5].

Von den Fachgesellschaften wird eine ausführliche mikrobiologische und bildgebende Diagnostik vor allem bei klinischen Symptomen empfohlen [31]. Das eher zurückhaltende diagnostische Ordnungsverhalten in der vorliegenden Studie ist also durchaus nachvollziehbar. In der bereits mehrfach erwähnten spanischen Studie [32] erhalten aber deutlich mehr Patienten eine bildgebende Diagnostik (86,7%).

4.2.3. Kosten

Die direkten Kosten für die stationäre Behandlung der FN in dieser Studie liegen deutlich niedriger als in vergleichbaren europäischen und amerikanischen Studien. Dies gilt sowohl im Vergleich mit Mammakarzinom-Patienten, als auch für Patienten mit Lymphomen oder anderen soliden Tumoren.

Die Kosten pro stationärem Pflgetag des MRI auf einer gynäkologischen Normalstation werden mit einem Tagessatz von 259,50 € berechnet. Im Vergleich mit Daten aus amerikanischen Studien zur stationären Versorgung der FN sind diese Kosten eher niedrig. Hier werden Tageskosten zwischen US\$1.302 (ca. 950,36 € berechnet mit dem damals

Diskussion

gültigen Umrechnungskurs von 1 € entspricht US\$ 1,30) [34] (und hier ist die ärztliche Versorgung noch nicht mit einberechnet) und US\$1.691 (ca. 1.352,80 €) [25] angegeben. Im europäischen Vergleich z.B. mit den Niederlanden werden mit 270 € pro Pflgetag [45] allerdings vergleichbare Kosten angegeben. Da die Basiskosten einen so großen Anteil an den Gesamtkosten ausmachen, ist es extrem wichtig, sie realistisch abzubilden. Schon Lyman sah im Jahr 1998 die Kosten der FN-Behandlung direkt mit der Dauer des stationären Aufenthalts verknüpft [29]. In einer weiteren amerikanischen Übersichtsarbeit, die 41.779 FN-Episoden aus 5 Jahren auswertet, werden durchschnittliche Kosten pro Episode von US\$19.110 (ca. 15.411,29 €) angegeben [24]. Die durchschnittliche Liegedauer beträgt hier allerdings 11,2 Tagen. Eine andere Arbeit, welche den selben Datensatz verwendet [25], untersucht die Risikofaktoren, die zu erhöhten Kosten und einer erhöhten Mortalität führen, und sieht dabei die Anzahl der relevanten Komorbiditäten als einen Faktor an. Das würde bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit - mit einem sehr niedrigen CCI und der relativ kurzen Liegedauer - die im Vergleich deutlich günstigen Krankenhaus-Aufenthalte erklären. In der Arbeit werden 78,0% der Kosten durch die 35,0% Patienten verursacht, die eine Liegedauer von mehr als 10 Tagen hatten. In einer randomisierten niederländischen Studie aus dem Jahr 2008 [46] werden die Kosten bei Patienten mit SCLC aus der Sicht der Krankenkassen als Kostenträger untersucht. Die mittleren Kosten für eine FN-Episode werden hier mit 3.290 € angegeben. In einer Studie, die ebenfalls aus den USA stammt [4], werden die Unterschiede zwischen einem ambulanten und einem stationären Behandlungsmuster untersucht. Während die totalen direkten Kosten hier für Patienten mit Mammakarzinom US\$10.354 (ca. 7.557,66 €) pro stationär versorgter FN-Episode betragen, ergaben sich ambulant nur US\$1.094 (ca. 798,54 €).

Zu ambulanten Besuchen, die zusätzlich zu einer stationären Behandlung stattfanden, findet sich nur wenig vergleichbare Literatur. In einer amerikanischen Kosten-Effizienz-Studie [40] werden die Kosten für die weitere ambulante Betreuung nach einer FN Episode auf 20% der stationären Kosten geschätzt. In der vorliegenden Arbeit liegt der Anteil deutlich unter diesem Wert. Allerdings wurden nur die ambulante Vorstellung am MRI selbst mit einbezogen, die Betreuung durch den Hausarzt oder niedergelassenen Gynäkologen ging nicht in die Berechnungen mit ein, so dass ein direkter Vergleich mit der amerikanischen Studie schwierig ist.

Bei der Berechnung der Kosten im Bereich der Arzneimittel wurden durch die Verwendung der Klinik-internen Preislisten deutlich niedrigere Preise errechnet, als bei der Verwendung der offiziellen Marktpreise entstanden wären. Die Krankenhaus-Apotheke eines

Diskussion

Universitätsklinikums kann andere Konditionen aushandeln als beispielsweise die eines Kreiskrankenhauses. Es werden in vielen Studien, die das Thema FN behandeln, höhere Kosten in der Sparte der Arzneimittel gesehen. Aus dem Jahr 2006 werden z.B. in einer niederländischen Studie Kosten von 388 € für Antibiotika pro FN-Episode aufgeführt, es handelt sich hierbei allerdings um Patienten mit SCLC [45]. In der bereits erwähnten spanischen Studie, die ebenfalls Mammakarzinom-Patienten untersucht, werden für alle Medikamente außer G-CSF pro FN-Episode ebenfalls 399,74 € gerechnet. Um den Vergleich mit Amerika herzustellen: hier werden in einer Studie aus dem Jahr 2007 allein US\$36 (ca. 26,28 €) pro Antibiotika-Gabe gewertet [11], in einer zweiten aus demselben Zeitraum sogar US\$727 (ca. 530,66 €) pro Tag, dies aber bei Patientinnen mit Ovarial-Karzinom [34]. In vielen Studien wird allerdings mit statistischen Modellen gerechnet, die Preise anhand von offiziellen Marktpreisen geschätzt, und Preisnachlässe nur z.T. mit einberechnet. Das wird auch am Beispiel des G-CSF deutlich. In amerikanischen Studien zur Kosteneffizienz desselben wird G-CSF, in einem Fall Filgrastim, mit US\$282 (ca. 205,84 €) pro Dosis berechnet [11], in einem anderen Fall wird Pegfilgrastim verwendet und als Preis US\$2.000 (ca. 1459,85 €) angegeben [34]. In einer europäischen Studie wurde für Filgrastim 1.605 € pro Zyklus mit 10 tägiger Behandlungsdauer veranschlagt [45]. Gerade wenn die Kosteneffizienz beurteilt werden soll, ist es wichtig, mit realistischen Zahlen zu arbeiten. So könnte durch die unterschiedlichen Preise zwischen USA und Deutschland die Kosteneffizienz eines Medikaments ganz anders beurteilt werden [2] [42].

Auch die supportiven Medikamente, Flüssigkeitsersatz und die Antithrombose-Prophylaxe, haben in der vorliegenden Studie nur einen marginalen Anteil an den Kosten im Vergleich zu anderen Studien. In der bereits oben erwähnten Studie mit Ovarialkarzinom-Patienten werden beispielsweise für den intravenösen Flüssigkeitsersatz Kosten von US\$257 (ca. 187,59 €) pro Tag angegeben. Diese Kosten sind aus Sicht des deutschen Gesundheitssystems nicht nachvollziehbar.

Für den stationären Bereich wären durch eine leitliniengerechte Behandlung im Bereich der bildgebenden Diagnostik höhere Ausgaben zu erwarten gewesen. Hier wird bei jedem wegen einer FN aufgenommenen Patienten die Durchführung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme empfohlen. Für eine solche wird in der vorliegenden Arbeit entsprechend den internen Preislisten des MRI jeweils 17,91 € berechnet. In einer niederländischen Studie [45] welche die Kosteneffektivität von G-CSF in der Primärprophylaxe untersucht, werden mit 41 € mehr als das Doppelte dafür veranschlagt, in einer amerikanischen Studie sogar US\$557 (ca. 406,57 €).

Auch die Blutuntersuchungen und mikrobiologische Diagnostik scheinen in den USA z.T. um das 50fache teurer zu sein als hierzulande, im Vergleich wird z.B. für ein großes Blutbild in der vorliegenden Studie 5,38 € berechnet, bei Numnum [34] US\$399 (ca. 291,24 €).

4.2.4. G-CSF

Im beobachteten Kollektiv wurde der granulozyten-stimulierende Wachstumsfaktor nur sekundärprophylaktisch oder therapeutisch eingesetzt. Dass keine der Patientinnen primärprophylaktisch einen Wachstumsfaktor erhielt, entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Sie sprechen sich für eine primärprophylaktische Gabe aus, wenn die Chemotherapie-Schemata ein sehr hohes FN-Risiko haben oder Hoch-Risiko-Patienten behandelt werden. Für letztere wird auch ein therapeutischer Einsatz empfohlen [9]. Sekundärprophylaktisch wird der Einsatz von G-CSF für alle Patienten vorgeschlagen, da auch eine stattgehabte FN als Risikofaktor für eine weitere gilt [26]. Auffällig ist, dass es bei dem relativ kleinen FN-Kollektiv mit 12 FN-Ereignissen 4 Fälle gibt, in denen es trotz der sekundärprophylaktischen Gabe von G-CSF zu einer FN gekommen ist. Dies hinterfragt die tatsächliche sekundärprophylaktische Wirksamkeit des Medikamentes.

Wenn der Einsatz von G-CSF die Häufigkeit der FN reduzieren bzw. die Dauer einer Neutropenie verkürzen kann, können Krankenhausaufenthalte in der Dauer und Häufigkeit reduziert und damit Kosten und Ressourcen eingespart werden. Diesen potentiellen Einsparungen stehen aber die konkreten hohen Kosten des Medikaments gegenüber. Es stellt sich die Frage, ob es neben dem rein klinischen Benefit durch die Vermeidung der FN [16] und dem Gewinn an Lebensqualität auch Situationen gibt, in denen G-CSF aus Gründen der Kosteneffizienz eingesetzt werden kann [3] [10] [18] [37] [39].

Die Frage, ob eine prophylaktische G-CSF-Gabe aus Sicht der Krankenversicherer zur Kostenminderung hätte eingesetzt werden können, lässt sich durch die vorliegende Arbeit nicht abschließend beantworten. Die Datenerhebung der MAEGHIC-EI Studie war als nicht interventionelle Beobachtungsstudie primär darauf ausgelegt, die direkten Kosten, die dem behandelnden Krankenhaus entstehen, zu erheben. Es können aber einerseits diese mittleren Kosten von 1.675,97 € pro FN Episode, und andererseits die Kosten einer DRG Q60 mit durchschnittlich 2.659,84 € für den Krankenversicherer, den Kosten für eine G-CSF Prophylaxe gegenübergestellt werden. Für Pegfilgrastim wären das 1.053,75 € pro Zyklus, für Filgrastim 62,48 € pro Einzeldosis, wenn die Preiseder Krankenhaus-Apotheke des MRI zu Grunde gelegt werden.

Angesichts der oben genannten Ergebnisse und Zahlen stellt sich die Frage, ob bei einem Patientenkollektiv wie dem der vorliegenden Arbeit, mit einem sehr niedrigen CCI und

ECOG, sowie der adjuvanten Behandlung einer Tumorerkrankung, die Frage der Kosteneffizienz von G-CSF nicht negativ beantwortet werden müsste. Im Vergleich zu den Tumorentitäten anderer Studien kommt es hier zu kurzen und komplikationslosen Krankenhausaufenthalten. Im Hinblick auf die direkten Kosten, die in anderen Studien berechnet werden, können in der vorliegenden Arbeit deutlich niedrigere Kosten gesehen werden. Dies liegt zum einen sicher daran, dass aufgrund des kleinen Patientenkollektivs von 11 Fällen sehr genau dokumentiert werden konnte. Zum anderen wird in vielen Studien zur Kosteneffizienz ein statistisches Rechenmodell zur Erhebung der Kosten angewendet, die z.T. zweckorientiert sind. Es wird für eine hypothetische Patientengruppe unter einem bestimmten Chemotherapieschema, ein aus klinischen Studien übernommenes FN-Risiko angewendet und ein durchschnittlicher Betrag für die direkten Kosten eines Krankenhausaufenthaltes festgesetzt [42]. Demgegenüber konnten in der vorliegenden Arbeit realen Daten verwendet werden. Die verwendeten Kostenmodelle können außerdem nur bedingt auf andere Gesundheitssysteme und Länder übertragen werden, da sich die Kosten für medizinische Maßnahmen und Leistungen deutlich unterscheiden können, wie am Beispiel zwischen den USA und Europa aufgezeigt.

4.3. Ausblick und Perspektiven

Angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass die Resultate internationaler und auch europäischer Studien nicht generell auf deutsche Verhältnisse übertragen werden können. Da aufgrund des Kostendruckes im deutschen Gesundheitswesen die Frage nach der Kosteneffizienz von Arzneimitteln und medizinischen Leistungen eine immer größere Rolle spielen wird, ist auch zur Beurteilung des kosteneffektiven Einsatzes von G-CSF in Deutschland die Kenntnis über die Höhe der Kosten eines stationären Aufenthaltes hierzulande eine entscheidend. Es ist deshalb wichtig über eine genaue Darstellung des Ressourcenverbrauchs, die Entstehung der Kosten nachvollziehbar zu machen.

Die Sichtweise, aus welcher die Kosten erhoben werden, kann sehr unterschiedlich sein. Bei Mayordomo z.B. werden die Kosten der stationären Behandlung der FN aus der Sicht der Krankenversicherungen erhoben. Die Kosten, welche dem Krankenhaus von den Krankenkassen bezahlt werden, können sich aber - in einem pauschalisierten Vergütungssystem wie dem G-DRG [13] - von denen unterscheiden, welche dem Krankenhaus konkret bei der Behandlung entstehen. Diese direkten Kosten detailliert darzustellen, wird gerade in Deutschland im Rahmen der Umstellung des

Diskussion

Abrechnungssysteme für die Krankenhäuser sehr interessant. Es ist für sie aus ökonomischer Sicht wichtig zu wissen, wie gerade solche routinemäßigen Abläufe, wie die stationäre Aufnahme und antibiotische Versorgung einer FN, die häufig zum Einsatz kommen, funktionieren. Es ist ebenfalls von Interesse, Kostentreiber und Ausreißer identifizieren zu können, und ob und wie das standardisierte Prozedere der Aufenthalte im Krankenhaus im ökonomischen Sinne optimiert werden kann.

Es bleibt anhand der vorgelegten Daten – unabhängig von Leitlinien - zum gegenwärtigen Zeitpunkt offen, ob und in welchen Fällen granulopoetischen Wachstumsfaktoren medizinisch sinnvoll, aber auch kosteneffektiv zur Prophylaxe der febrilen Neutropenie in Deutschland eingesetzt werden können. Der Einsatz von G-CSF kann sich ökonomisch nur durchsetzen, wenn der Kostenträger Krankenhaus auch davon profitiert. Eine DRG-Vergütung der Krankenhausleistung zur Behandlung der febrilen Neutropenie über den Eigenkosten wirkt möglicherweise auch prohibitiv auf einen G-CSF-Einsatz.

5. Zusammenfassung

Erstmals in Deutschland wurden bei 50 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom in einer prospektiven, nicht interventionellen Beobachtungsstudie detailliert das Management, der Ressourcenverbrauch und die direkten Kosten in der Behandlung der Chemotherapie-assoziierten FN analysiert. Es zeigt sich, dass es, den verwendeten Zytostatika entsprechend, erwartungsgemäß bei 22,0% der Patienten zu einer FN kommt und diese, bis auf eine Ausnahme, zu einer stationären Aufnahme und Behandlung geführt hat. Alle stationären Patienten konnten mit einer durchschnittlichen Liegedauer von 5,4 Tagen auf einer Normalstation behandelt werden. Der größte Ressourcenverbrauch liegt erwartungsgemäß im Bereich der Arzneimittel bei den Antibiotika, der zweitgrößte Posten waren die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Diese wurden zwar nur bei insgesamt 3 Patientinnen therapeutisch angewendet, haben allerdings preislich eine ganz andere Größenordnung im Vergleich zu den Antibiotika. Im Bereich der Diagnostik liegt der Aufwandschwerpunkt bei den Blutuntersuchungen. Die bildgebende Diagnostik spielt eine untergeordnete Rolle, da sie nicht routinemäßig durchgeführt wurde. Es zeigt sich, dass der größte Anteil der Gesamtkosten auf die Basiskosten entfällt und somit die Gesamtkosten mit der Dauer des Krankenhausaufenthaltes entscheidend verbunden sind. Zudem zeigte sich, dass die direkten Kosten, die dem Krankenhaus bei der stationären Behandlung entstehen, durch die DRG-Erlöse abgedeckt werden können, wenn die FN als abrechnungsrelevante Hauptdiagnose kodiert werden kann.

Verschiedene Fachgesellschaften wie z.B. die ASCO empfehlen inzwischen vor allem aus klinischen Gründen schon einen primärprophylaktischen G-CSF-Einsatz bei einem deutlich niedrigeren FN-Risiko als noch im Jahr 2000. Allerdings werden bei immer knapper werdenden Ressourcen im Gesundheitswesen zunehmend ökonomische Überlegungen zum Einsatz dieses Medikaments eine entscheidende Rolle spielen. Unseren Ergebnissen zufolge kann unter Betrachtung der entstehenden direkten Kosten eine FN mindestens kostenneutral vom Krankenhaus behandelt werden. Es erscheint daher aus pharmakoökonomischer Sicht ein prophylaktischer Einsatz von G-CSF bei einem relativ „gesunden“ Patientenkollektiv mit primärem Mammakarzinom als nicht zwingend. Die MAEGHIC-EI-Studie war primär nicht darauf ausgelegt, die Kosteneffizienz von G-CSF zu beurteilen. Hierfür sind weitere Studien notwendig.

6. Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
ANC	absolute neutrophil count
ANZ	absolute Neutrophilen Zahl
BMI	Body Mass Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRG	Diagnosis related groups
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FEC-Schema	Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamid-Schema
FN/FL	febrile Neutropenie / febrile Leukopenie
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
Hb	Hämoglobin
IBL	intern bezogene Leistungen
ID-Bogen	Identifikations-Bogen
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMSE	Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie
KÖF	Körperoberfläche
L	Leukozyten
MAEGHIC–EI	Miscellaneous Adverse Events in German Hospital oncology service patients Induced by Chemotherapy- Economic Investigation
MRI	München Rechts der Isar, Universitätsklinikum der Technischen Universität München
N	Neutrophile
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Non-Small-Cell-Lung-Cancer, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
SCLC	Small-Cell Lung Cancer, kleinzelliges Bronchialkarzinom
Th	Thrombozyten
TNM-Stadium	Tumor-Nodal-Metastasierungs-Status
UE	Unexpected Event oder unerwünschtes Ereignis
UE-Bogen	Erfassungsbogen für unerwünschte Ereignisse
UMC	Uppsala Monitoring Center
WHO	World Health Organization

7. Literaturverzeichnis

- [1] Aapro, M.S, Cameron, D.A., Pettengell, R., Bohlius, J., Crawford, J., Ellis, M., Kearney, N., Lyman, G.H., Tjan-Heijnen, V.C., Walewski, J., Weber, D.C., Zielinski, C. EORTC-Richtlinien zur Anwendung des Granulozyten-koloniestimulierenden Faktors zur Reduktion der Inzidenz von Chemotherapie-induzierten febrilen Neutropenien bei erwachsenen Patienten mit Lymphomen und soliden Tumoren. *Eur J Cancer* 42 (2006) 2433-2453
- [2] Adams, J.R., Angelotta, C., Bennett, C.L. When the risk of Febrile Neutropenia Is 20%, Prophylactic Colony-Stimulating Factor Use Is Clinically Effective, but Is It Cost-Effective? *J Clin Oncol* 24 (2006) 2975-2977
- [3] Al-Kali, A., Ozer, H. First-Cycle CSF use in breast cancer and NHL: guidelines and recommendations. *Oncology (Williston Park)* 20 (2006) 7-12
- [4] Bennett, C.L., Calhoun, E.A. Evaluating the total costs of chemotherapy-induced febrile neutropenia: results from a pilot study with oncology cancer patients. *Oncologist* 12 (2007) 478-483
- [5] Bennet, C.L., Silver, S.M., Djulbegovic, B., Samaras, A.T., Blau, A., Gleason, K.J., Barnato, S.E., Elverman, K.M., Courtney, D.M., McKoy, J.M., Edwards, B.J., Tigue, C.C., Raisch, D.W., Yarnold, P.R., Dorr, D.A., Kuzel, T.M., Tallman, M.S., Trifilio, S.M., West, D.P., Lai, S.Y., Henke, M. Venous Thromboembolism and Mortality Associated With Recombinant Erythropoetin and Darbepoetin Administration for the Treatment of Cancer-Associated Anemia. *JAMA* 299 (2008) 914-924
- [6] Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, A., Zambetti, M., Brambilla, C. Adjuvant Cyclophosphamid, Methotrexat, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer-The Results of 20 Years of Follow-Up. *N Engl J Med.* 332 (1995) 901-906
- [7] Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). Publish Date August 9, 2006, <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
- [8] Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 40 (1987) 373-383
- [9] Clark, O.A.C., Lyman, G.H., Castro, A.A., Clark, L.G.O., Djulbegovic, B. Colony-Stimulating Factors for Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: A Meta-Analysis of Randomized Cotrolled Trials. *J Clin Oncol* 23 (2005) 4198-4214

- [10] Cosler, L.E., Calhoun, E.A., Agboola, O., Lyman, G.H. Effects of Indirect and Additional Direct Costs on the Risk Threshold for Prophylaxis with Colony-Stimulating Factors in Patients at Risk for Severe Neutropenia from Cancer Chemotherapy. *Pharmacotherapy* 24 (2004) 488-494
- [11] Eldar-Lissai, A., Cosler, L.E., Culakova, E., Lyman, G.H. Economic Analysis of Prophylactic Pegfilgrastim in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *Value Health* 11 (2007) 172-179
- [12] Engel, J., Hölzel, G., Schubert-Fritschle, G. Epidemiologie. In: „Mammakarzinome, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“, Sauer, H. (Hrsg), W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York, 2005, 10.Auflage, 1-11
- [13] Glocker, S., Roeder, N. Pauschalierte Onkologie. *Der Onkologe* 10 (2004) 77-81
- [14] Green, M.D., Koehl, H., Baselga, J., Galid, A., Guillem, V., Gascon, P., Lalisang, R.I., Samonigg, H., Clemens, M.R., Zani, V., Liang, B.C., Renwick, J., Piccart, M.J. A Randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 14 (2003) 29-35
- [15] Greiner, W. Die Rolle der Pharmaökonomie zur Ressourcenallokation im Gesundheitswesen – Überblick und Implikationen für Deutschland. *Gesundh ökon Qual manag* 12 (2007) 51-56
- [16] Haim, N., Shulman, K., Goldberg, H., Tsalic, M. The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia. *Med Oncol* 22 (2005) 229-232
- [17] Harbeck, N., Anthuber, C., Ataseven, A., Bauerfeind, I., Beinert, T., Eiermann, W., Kahlert, S., Lutz, L., Michl, G., Oberlechner, E., Petrides, P., Pihusch, R., Rack, B., Salat, C., Sattler, D., Sommer, H., Walther, J, Wolf, C. Adjuvante Systemtherapie. In: „Mammakarzinome“, Janni, W. (Hrsg), W. Zuckschwerdt Verlag München Wien New York, 11.Auflage 2007 138-163
- [18] Heuser, M., Ganser, A. Colony-stimulating factors in the management of neutropenia and its complications. *Ann Hematol* 84 (2005) 697-708
- [19] Holmes, F.A., O`Shaughnessy, J.A., Vukelja, S., Jones, S.E., Shogan, J., Savin, M., Glaspy, J., Moore, M., Meza, L., Wiznitzer, I., Neumann, T.A., Hill, L.R., Liang, B.C. Blinded, Randomized, Multicenter Study to Evaluate Single Administration Pegfilgrastim Once per Cycle Versus Daily Filgrastim as an Adjunct to Chemotherapy in Patients With High-Risk Stage II or Stage III/IV Breast Cancer. *J Clin Oncol* 20 (2002) 727-731
- [20] Hughes, W.T., Armstrong, D., Bodey, G.P., Bow, E.J., Brown, A.E., Calandra, T., Feld, R., Pizzo, P.A., Rolston, K.V.I., Shenep, J.L., Young, L.S.: 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. IDSA Guidelines. <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/339215?cookieSet=1>

Literaturverzeichnis

- [21] Jacobs, V.R., Mayer, S.C., Paessens, B., Anker, G., Schwarz-Boeger, U., Paepke, S., Harbeck, N., Bernard, R., Kiechle, M., Ihbe-Heffinger, A., Prospective study comparing hospital costs and DRG reimbursement of inpatient treatment of febrile neutropenia during adjuvant anthracycline-based CTX for primary breast cancer. *JCO* 27 (2009) Abstractnr11570
- [22] Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 6. Auflage 2008, 54-57
http://www.rki.de/cln_100/nn_203956/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2008,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/KID2008.pdf Stand 24.07.08
- [23] Krol, J., Paepke, S., Jacobs, V.R., Paepke, D., Euler, U., Kiechle, M., Harbeck, N. G-CSF in the Prevention of Febrile Neutropenia in Chemotherapy in Breast Cancer Patients. *Onkologie* (2006) 29 171-178
- [24] Kuderer, N.M., Crawford, J., Dale, D.C., Lyman, G.H. Complications and costs associated with febrile neutropenia in hospitalized adult cancer patients. *J Clin Oncol* 22 (2004) 6049
- [25] Kuderer, N.M., Dale, D.C., Crawford, J., Cosler, L.E., Lyman, G.H. Mortality, Morbidity, and Cost Associated with Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients. *Cancer* 106 (2006) 2258-2266
- [26] Kunzmann, V., Wilhelm, M. Supportive Behandlungsmöglichkeiten bei malignen Erkrankungen. Bayerischer Internistenkongress 2000 W. Zuckerschwerdt Verlag München (2001) 1-6
- [27] Lebeau, A., Högel, B., Nährig, J., Permanetter, W. Pathomorphologie des Mammakarzinoms. In: "Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Mammakarzinome" Sauer, H. (Hrsg.), W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York, 2005, 10. Auflage, 48-72
- [28] Leonard, R.C.F., Miles, D., Thomas, R., Nussey, F. Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy. *Br J Cancer* 89 (2003) 2062-2068
- [29] Lyman, G.H., Kuderer, N.M., Greene, J., Balducci, L. The Economics of Febrile Neutropenia: Implications for the Use of Colony-stimulating Factors. *Eur J Cancer* 34 (1998) 1857-1864
- [30] Maschmeyer, G., Haas, A. Therapie der febrilen Neutropenie. In: „Supportivtherapie mit G-CSF.“ Basara, N., Ehninger, G., Ho, A.D., Link, H., Schmitz, N., Straka, C., (Hrsg.) *Onkologisch* 2 2007 7-9
- [31] Maschmeyer, G., Kern, W.V.: Infektionen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen. *dgho* (2004) 1-10
http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_101.pdf Stand: 24.06.08
- [32] Mayordomo, J.I., Lopez, A., Vinolas, N., Castellanos, J., Pernas, S., Alonso, J.D., Frau, A., Layola, M., Gasquet, J.A., Sanchez, J. Cost of febrile neutropenia management in

- cancer patients in Spain. *J Clin Oncol* 24 (2006) 6089
- [33] Meyer, M., Gärtig-Daug, A., Geiss, K., Radespiel-Tröger, M., Rieß, C.: Bericht des Bevölkerungsbezogenen Krebsregisters Bayern für das Jahr 2006. *Krebs in Bayern im Jahr 2004*. http://www.krebsregister-bayern.de/Documents/Jahresbericht_2006.pdf Stand 24.07.08
- [34] Numnum, T.M.; Kimbali, K.J., Rocconi, R.P., Kilgore, L.C., Straughn, J.M. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithel ovarian carcinoma – a cost-effectiveness analysis. *Int J Gynecol Cancer* (2007) 1-6
- [35] Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5 (1982) 649-655
- [36] Ozer, H., Armitage, J.O., Bennett, C.L., Crawford, J., Demetri, G., Pizzo, P.A., Schiffer, C.A., Smith, T.J., Somlo, G., Wade, J.C., Wade, J.L. III, Winn, R.J., Wozniak, A.J., Somerfield, M.R. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 18 (2000) 3558-3585
- [37] Ozer, H., Mirtsching, B., Rader, M., Luedke, S., Noga, S.J., Ding, B., Dreiling, L. Neutropenic Events in Community Practices Reduced by First and Subsequent Cycle Pegfilgrastim Use. *Oncologist* 12 (2007) 484-494
- [38] Paeßens, B. Transfusion von Blutkomponenten zum Management von chemotherapieinduzierten hämatologischen Nebenwirkungen: Analyse von Behandlungsmustern, Ressourcenverbrauch und Kosten aus der Perspektive eines deutschen Universitätsklinikums. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät 2008
- [39] Rader, M. Granulocyte colony-stimulating factor use in patients with chemotherapy-induced neutropenia: clinical and economic benefits. *Oncology (Williston Park)* 5 (2006) 16-21
- [40] Ramsey, S.D., Liu, Z., Boer, R., Sullivan, S.D., Malin, J., Doan, Q., Dubois, R.W., Lyman, G.H., Cost-Effectiveness of Primary versus Secondary Prophylaxis with Pegfilgrastim in Women with Early-Stage Breast Cancer Receiving Chemotherapy. *Value Health* 12 (2008) 217-225
- [41] Roché, H., Fumoleau, P., Spielmann, M., Canon, J.-L., Delozier, T., Serin, D., Symann, M., Kerbrat, P., Soulié, P., Eichler, F., Viens, P., Monnier, A., Vindevoghel, A., Campone, M., Goudier, M.-J., Bonnetterre, J., Ferrero, J.-M., Martin, A.-L., Genève, J., Asselain, B. Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patients: The FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 24 (2006) 5664-5671
- [42] Schuler, U., Haag, C. CSF-Prophylaxe – Berücksichtigung ökonomischer Parameter. In: „Supportivtherapie mit G-CSF.“ Basara, N., Ehninger, G., Ho, A.D., Link, H., Schmitz, N., Straka, C., (Hrsg.) *Onkologisch* 2 (2007) 4-6

- [43] Sittek, H., de Waal, J.C., Engel, J., Hellemann, H.P., Heywang-Köbrunner, S.H., Kessler, M., Mahl, G., Perlet, C., Sommer, H., Strauss, A., Strigl, R., Untch, M. Mammographie-Screening, bildgebende und minimal-invasive Diagnostik. ManualMammakarzinom 2005 Tumorzentrum München und Zuckerschwerdt Verlag München
- [44] Smith, T.J., Khatcheressian, J., Lyman, G.H., Ozer, H., Armitage, J.O., Balducci, L., Bennett, C.L., Cantor, S.B., Crawford, J., Cross, S.J., Demetri, G., Desch, C.E., Pizzo, P.A., Schiffer, C.A., Schwartzberg, L., Somerfield, M.R., Somlo, G., Wade, J.C., Wade, J.L., Winn, R.J., Wozniak, A.J., Wolff, A.C. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 24 (2006) 3187-3205
- [45] Timmer-Bonte, J.N.H., Adang, E.M.M., Smit, H.J.M., Biesma, B., Wilschut, F.A., Bootsma, G.B., de Boo, T.M., Tjan-Heijnen, V.C.G. Cost-Effectiveness of Adding Granulocyte Colony-Stimulating Factor to Primary Prophylaxis With Antibiotics in Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 24 (2006) 2991-2997
- [46] Timmer-Bonte, J.N.H., Adang, E.M.M., Termeer, E., Severens, J.L., Tjan-Heijnen, V.C.G. Modeling the Cost Effectiveness of Secondary Febrile Neutropenia Prophylaxis During Standard-Dose Chemotherapy. *J Clin Oncol* 26 (2008) 290-296
- [47] Timmer-Bonte, J.N., de Boo, T.M., Smit, H.J., Biesma, B., Wilschut, F.A., Cheragwandi, S.A., Termeer, A., Hensing, C.A., Akkermans, J., T.M., Adang, E.M., Bootsma, G.P., Tjan-Heijnen, V.C. Prevention of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia by Prophylactic Antibiotics Plus or Minus Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Small-Cell Lung Cancer: A Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 23 (2005) 7974-7984
- [48] Vogel, C.L., Wojtukiewicz, M.Z., Carroll, R.R., Tjulandin, S.A., Barajas-Figueroa, L.J., Wiens, B.L., Neumann, T.A., Schwartzberg, L.S. First and Subsequent Cycle Use of Pegfilgrastim Prevents Febrile Neutropenia in Patients With Breast Cancer: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J Clin Oncol* 23 (2005) 1178-1184
- [49] Waller, H. Gesundheitswesen. In: „Sozialmedizin: Grundlagen und Praxis“ Kohlhammer Verlag Stuttgart Berlin Köln 6.Auflage 2007 68-101
- [50] Webster, D.J., Wilde, J.Z., Orzol, A.R., Davis, J.L., Troxell, M.L., Bae, D. Recombinant Human G-CSF Increases Invasiveness of Breast Cancer Cells. *Cancer Res* 69 (2009) Abstractnr 4057
- [51] Westdeutsches Brust Centrum (WBC) Benchmarking, Frauenklinik des Universitätsklinikum München Rechts der Isar, Düsseldorf 2006
- [52] WHO:Uppsala Monitoring Centre – Definitions 2007 The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. <http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>

Danksagung

Ich möchte mich bei Frau Prof. Marion Kiechle bedanken für die Möglichkeit, diese Doktorarbeit an ihrem Institut durchzuführen. Herrn PD Volker Jacobs möchte ich ganz herzlich danken für seinen unermüdlichen Glauben an diese Arbeit und mich und seine nie endende Geduld! Ich bin Frau Dr. Angela Ihbe-Heffinger und Frau Dr. Bernadette Paessens aus der Krankenhausapotheke des MRI sehr dankbar für ihre Hilfe und Kollegialität. Außerdem gilt mein Dank meinem Vater für seine Hilfe mit dem Computer und der Rechtschreibung und Andreas für die Unterstützung bei der Struktur.