

Zeitschrift für Rheumatologie

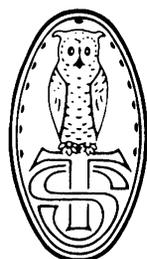
Band 53, Heft 1, Jan./Feb. 1994

In eigener Sache	1
Originalarbeiten	
Tröltzsch M (Leipzig) Farbdoppleruntersuchung bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis und mit einer Sklerodermie	2
Kolb G, Funck R, Maisch B, Havemann K (Marburg) Paradoxes Auftreten von Symptomen des rheumatischen Fiebers nach einer Lysetherapie mit Streptokinase – eine allergische Spätreaktion?	7
Curio I, Scholz OB (Bonn) Schmerzdeskription und Krankheitsverhalten in Schmerztagebüchern von Fibromyalgie- und Polyarthritiden-Patienten	11
Olczyk K (Sosnowiec/Polen) Altersbedingte Veränderungen der Proteoglykane in der menschlichen Bandscheibe *)	19
Kovac C, Krapf M, Ettlín T, Mennet P, Stratz T, Müller W (Bad Säckingen/Rheinfelden) Nachweismethoden von Tonusveränderungen der Muskulatur	26
Stucki G, Sangha O (Boston/USA) Kritische Beurteilung von ökonomischen Analysen am Beispiel der Misoprostol-Prophylaxe antirheumatika-induzierter Gastropathien	37
Mitteilungen der Gesellschaften	46

*) Beitrag in Englisch

Volume 53, Number 1, Jan./Feb. 1994

On our own behalf	1
Original Contributions	
Tröltzsch M (Leipzig) Color-Doppler ultrasound examination in patients with rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis	2
Kolb G, Funck R, Maisch B, Havemann K (Marburg) Paradoxical occurrence of rheumatic-fever-like symptoms after lysis therapy with streptokinase – a case of delayed hypersensitivity?	7
Curio I, Scholz OB (Bonn) Pain description and illness behavior in pain diaries of fibromyalgia and rheumatoid arthritis patients	11
Olczyk K (Sosnowiec/Poland) Age-related changes in proteoglycans of human intervertebral discs	19
Kovac C, Krapf M, Ettlín T, Mennet P, Stratz T, Müller W (Bad Säckingen/Rheinfelden) Methods of proving variations in muscle tonus	26
Stucki G, Sangha O (Boston/USA) Critical appraisal of economic evaluations. The example of misoprostol-prophylaxis of antirheumatic drug-induced gastropathy	37
Announcements of the Societies	46



Steinkopff Darmstadt

Indexed in Current Contents
Z. Rheumatol. ISSN 0340-1855 Titel-Nr. 393
Gedruckt auf säurefreiem Papier

Kritische Beurteilung von ökonomischen Analysen am Beispiel der Misoprostol-Prophylaxe antirheumatika-induzierter Gastropathien

G. Stucki und O. Sangha

Multipurpose Arthritis and Musculoskeletal Disease Center, Department of Rheumatology/Immunology,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School (Direktor: Prof. M. H. Liang, MD, MPH), Boston, USA

Critical appraisal of economic evaluations. The example of misoprostol-prophylaxis of antirheumatic drug-induced gastropathy

Zusammenfassung: Die Diskussion über den sinnvollen Anteil der Gesundheitskosten am Gesamthaushalt und die Verteilung der Mittel haben zu einer zunehmenden Bedeutung von Untersuchungen der Wirtschaftlichkeit von Versorgungskonzepten, Präventionsprogrammen sowie diagnostischen und therapeutischen Strategien geführt. Sowohl aus gesellschaftlicher als auch aus berufspolitischer Sicht besteht ein Interesse, wirtschaftliche Interventionen zu identifizieren und gegenüber weniger effizienten vorzuziehen. Dies bedingt die Verwendung geeigneter Analysetechniken, einer klaren Definition der klinisch relevanten Alternativen, die Festlegung einer Betrachtungsebene, eine adäquate Untersuchung sowohl der Kosten als auch der Konsequenzen und die kritische Interpretation der Resultate. Am Beispiel der Misoprostol-Prophylaxe der NSAR-induzierten Gastropathie werden diese Aspekte beleuchtet und ein Vorgehen zur kritischen Beurteilung ökonomischer Untersuchungen vorgeschlagen.

Summary: Public and professional concern about the limited resources and increasing costs of medical care in absolute and relative terms have stimulated research on the costs and benefits of health care programs and interventions. The identification of cost-effective alternatives requires the choice of the type of analysis, definition of the perspective, comprehensive assessment of the costs as well as the effects and the critical interpretation of the results. These aspects are illustrated with the example of misoprostol-prophylaxis for NSAID-induced gastropathy. A summary of relevant criteria for an economic analysis in clinical practice is provided.

Schlüsselwörter: Kosten-Analyse – Kosten-Wirksamkeits-Analyse – Kosten-Nutzwert-Analyse – Kosten-Nutzen-Analyse – Misoprostol

Key words: Cost analysis – cost-effectiveness analysis – cost-utility analysis – cost-benefit analysis – Misoprostol

Einleitung

Wie jedes Individuum, so verfügt auch eine Gesellschaft über beschränkte Ressourcen. Zu einem bestimmten Zeitpunkt können Kapital, Arbeitskraft sowie natürliche Ressourcen als definiert betrachtet werden. Jede Verwendung von Ressourcen für einen bestimmten Bereich, sei es z. B. für die Erziehung oder das Gesundheitswesen, bedeutet deshalb zwangsläufig, daß diese Mittel für einen anderen Zweck nicht mehr zur Verfügung stehen (15). Zudem konkurrieren innerhalb der Gesundheitsversorgung wiederum verschiedenste Programme miteinander. Es besteht deshalb ein gesellschaftliches Interesse, einerseits gleich gut wirksame, aber kostengünstigere Diagnose und Therapieverfahren zu identifizieren und andererseits solche mit einem günstigeren Verhältnis zwischen Kosten und Konsequenzen zu bevorzugen. Ökonomische Analysen ermöglichen solche Vergleiche und erleichtern damit eine effiziente Allokation der Ressourcen; sie dienen zudem als Basis für Entscheidungen über die insgesamt zur Verfügung zu stellenden Mittel.

Aus gesellschaftlicher Sicht sind bei der Beurteilung neuer Präventions-, Diagnose- und Behandlungsstrategien deshalb nicht nur das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil, sondern auch die wirtschaftlichen Folgen zu berücksichtigen. Ob ökonomische Erwägungen Eingang in die klinische Praxis finden, hängt unter anderem von den Vorteilen ab, die den Patienten, Ärzten, Versicherungen und politischen Entscheidungsträgern durch ein entsprechendes Verhalten erwachsen. Für

den in dieser Publikation angesprochenen klinisch tätigen Arzt stehen das individuelle Wohl und die bestmögliche Behandlung seiner Patienten zweifellos im Vordergrund. Nichtsdestotrotz spielen Kostenerwägungen, geleitet durch die klinische Erfahrung und durch die Rahmenbedingungen der Kostenträger, eine entscheidende Rolle im klinischen Alltag; sie beeinflussen die Wahl beim Verschreiben eines bestimmten Medikamentes und bei der Anwendung diagnostischer Abklärungsverfahren sowie das Überweisungsverhalten. Zunehmend wird der Kliniker aber auch direkt mit ökonomischen Analysen konfrontiert; sie dienen als immer beliebteres Marketinginstrument und werden, bisher vor allem in den Vereinigten Staaten, bei der Entwicklung von standardisierten Praxis-Richtlinien mitberücksichtigt.

Eine kritische Überprüfung der Methodik und der Gültigkeit der Resultate sowie eine gewisse Vorsicht bei der Interpretation ökonomischer Untersuchungen ist deshalb angebracht. In der Rheumatologie ist die Frage nach der Wirtschaftlichkeit von Misoprostol zur Prophylaxe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) induzierten Gastropathie Gegenstand einer aktuellen Diskussion. Während Roth und Kollegen (19) in einem Leitartikel feststellten, daß die Kosten-Effizienz der Misoprostol Prophylaxe bei Patienten mit erhöhtem Risiko erwiesen sei, haben andere Autoren auf methodologische Probleme und damit auf die beschränkte Aussagefähigkeit der veröffentlichten Untersuchungen hingewiesen (30, 5, 9, 27).

Am Beispiel der fünf international publizierten ökonomischen Studien (10, 16, 3, 12, 7) zur Prophylaxe der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) induzierten Gastropathie (21) weisen wir exemplarisch auf Aspekte hin, die bei der Bewertung ökonomischer Analysen von Bedeutung sind. Zusätzlich wird ein praktisches Vorgehen zur kritischen Beurteilung ökonomischer Untersuchungen vorgeschlagen.

Analyseverfahren

Grundsätzlich werden bei der ökonomischen Untersuchung von alternativen klinischen Interventionen die jeweiligen Ausgaben und Einsparungen (Kosten) den Wirkungen und Nebenwirkungen (Konsequenzen) gegenübergestellt. Allen Methoden gemeinsam ist, daß die finanziellen Folgen der verschiedenen Behandlungsoptionen in der Kosten-Analyse verglichen werden. Je nach Analyseverfahren werden hingegen die Wirkungen und Nebenwirkungen auf verschiedene Weise erfaßt (2).

Kosten-Analyse

Die Kosten setzen sich grundsätzlich aus der Häufigkeit der Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen und deren Preisen zusammen und umfassen sowohl Ausgaben als auch Einsparungen. Eine Kosten-

Analyse ist dann ausreichend, wenn bei einer nachweislich wirksamen Behandlung die Einsparungen die Ausgaben übertreffen. Auch beim Vergleich mehrerer Behandlungen mit vergleichbarem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil erübrigt sich der Einbezug der Konsequenzen; nötig ist einzig die Ermittlung der kostengünstigsten Behandlung in einer sogenannten Kostenminimierungs-Analyse.

Im Rahmen der ersten, amerikanischen, ökonomischen Untersuchung (10) der Misoprostol-Prophylaxe der NSAR-induzierten Gastropathie wurde in einer Kosten-Analyse die Frage untersucht, wie hoch der Preis für Misoprostol maximal sein darf, damit die Medikamentenkosten die zu erwartenden Einsparungen aufgrund verhinderter, ulkusbedingter, ambulanter und stationärer Behandlungen nicht übersteigen. Der in der amerikanischen Studie errechnete Betrag von \$ 1,74 (sFr 2,59 im Jahr 1987 (11)) wurde als günstig, und damit die Misoprostol-Prophylaxe als kosteneinsparend beurteilt.

Eine britische Analyse (16) basierte ihre Kosten-Analyse auf dem Misoprostol-Preis in Großbritannien und folgerte, daß die zu erwartenden Einsparungen die Medikamentenkosten übersteigen.

Bei beiden Analysen war entsprechend dem Resultat (Einsparungen überwiegen Ausgaben) keine Berücksichtigung der Konsequenzen notwendig. Allerdings hat dieses Vorgehen den Nachteil, daß bei veränderten Ausgangswerten, z. B. neu festgelegten Medikamentenpreisen oder genaueren epidemiologischen Daten zur Wirksamkeit keine Kosten-Wirksamkeits-Analyse möglich ist.

Kosten-Wirksamkeits-Analyse („cost-effectiveness analysis“) (28)

Eine alleinige Kosten-Analyse ist ungenügend, wenn eine wirksame Behandlung mit Nettokosten (behandlungsbedingte Ausgaben überwiegen die Einsparungen) verbunden ist. Die Kostenseite wird deshalb bei der Kosten-Wirksamkeits-Analyse in Relation zu den Konsequenzen gesetzt, in der Regel als Verhältnis von Nettokosten geteilt durch die Konsequenzen. Verschiedene Behandlungsstrategien für die gleiche klinische Problematik werden miteinander verglichen, indem die zusätzlichen Kosten der zusätzlichen Wirkung der nächstbesser wirksamen Alternative gegenübergestellt werden („incremental cost-effectiveness ratio“). Die zusätzlich verursachten Kosten pro gewonnener Wirkung werden so besser ersichtlich und sind bei der Wahl einer bestimmten Behandlung relevanter als der bloße Vergleich der Durchschnittskosten.

Theoretisch kann unter Annahme eines definierten Budgets die bestmögliche Behandlungsstrategie, die „gerade noch ins Budget paßt“, gewählt werden. In der Praxis basieren Entscheide für eine bestimmte Behandlungsform aber eher auf einem qualitativ wertenden, auf der klinischen Einschätzung beruhenden Vergleich der Kosten-Wirksamkeit der Alternativen.

Tab. 1. Richtlinien zur Beurteilung ökonomischer Analysen klinischer Praxis

Kriterien	Fragen
Analysen-Typ	Kosten-Analyse, Kosten-Wirksamkeits-Analyse, Kosten-Nutzwert-Analyse, Kosten-Nutzen-Analyse?
Betrachtungsebene	Gesellschaft, Staat, Versicherung, Patient?
Intervention	Alle relevanten Alternativen (inklusive „Null“-Alternative) berücksichtigt? Wirksamkeit erwiesen in randomisierten, kontrollierten Studien? Wirksamkeit in spezifischen Patientengruppen in der klinischen Praxis?
Erfassung der Konsequenzen	Intermediäres Kriterium (z.B. Blutdruckreduktion, Knochendichte)? Natürliche Einheit (z.B. Myokardinfarkte, Frakturen)? „Utility“ (QALYs, HYE) oder monetärer Wert (WTP)? Alle relevanten Krankheitsdimensionen und Konsequenzen (Wirkungen und Nebenwirkungen) einbezogen?
Kosten-Typen	Direkte Kosten (medizinische Intervention), indirekte Kosten (Produktionsausfall) berücksichtigt?
Erfassung der Kosten	Verwendung von Schätzungen, Durchschnittskosten oder Produkt von Kosten pro Leistungseinheit und Benützung von Leistungen? Basierend auf Rechnungsstellung oder Kostenerfassung?
Analysetechnik	Anpassung künftiger Kosten und Einsparungen an den aktuellen Wert („Discounting“). Berechnung zunehmender Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse verschiedener Alternativen („incremental cost/effectiveness“)? Testung des Einflusses ungewisser Annahmen auf das Resultat in einer Empfindlichkeitsanalyse („sensitivity analysis“)?

Da die Behandlungskonsequenzen in natürlichen Einheiten (z. B. Blutdruckreduktion in mmHg, Verlust an Knochendichte, Häufigkeit von Myokardinfarkten) gemessen werden, können grundsätzlich nur Behandlungen mit identischen Einheiten verglichen werden. Zudem bleiben die Nebenwirkungen definitionsgemäß unberücksichtigt, und die Nettokosten werden nicht allen Konsequenzen (Wirkungen minus Nebenwirkungen), sondern ausschließlich der Hauptwirkung gegenübergestellt. Auch läßt sich die Kosten-Wirksamkeit von Behandlungen verschiedener Krankheiten nicht sinnvoll miteinander vergleichen. Die Kosten-Wirksamkeits-Analyse ist dementsprechend nur geeignet, wenn eine bestimmte Wirkung ganz klar im Vordergrund steht und die Nebenwirkungen nicht ins Gewicht fallen.

Klinisch relevante Wirksamkeitskriterien (geringere Häufigkeit von Myokardinfarkten oder Wirbelsäulenfrakturen) werden gegenüber klinischen Befunden (Blutdruckreduktion, Knochendichte) bevorzugt. Einerseits ist die klinische Relevanz und damit die Inter-

pretation von intermediären Effekten problematisch, und andererseits setzt die Extrapolation auf klinisch relevante Wirkungen in der Regel verschiedene willkürliche Annahmen voraus und erzeugt so zusätzliche Unschärfen in der ökonomischen Analyse.

Bei der Untersuchung von Misoprostol haben drei Studien eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse gewählt (12, 7, 3). Alle Autoren verwenden die Prävention eines „symptomatischen Magenulkus“ als Wirksamkeitskriterium; wegen ungenügender epidemiologischer Daten wurde unter Annahme von 40% „stummer Magenculcera“ von der Inzidenz „endoskopisch nachgewiesener Magenculcera“ auf die Häufigkeit „symptomatischer Magenculcera“ extrapoliert. Die Interpretation der Ergebnisse dieser Kosten-Wirksamkeits-Studien ist problematisch. Sind die Kosten pro verhindertes „symptomatisches Magenulkus“ von \$ 5300 (sFr 8692; 1989) wirklich als kostenunwirksam (3) und \$ 625 (sFr 868; 1990) als kostenwirksam (7) zu betrachten? Offensichtlich bedingen solche Schlußfolgerungen ein Werturteil, das schwer nachvollziehbar ist, da wir einerseits keinen Vergleich mit der Kosten-Wirksamkeit von Behandlungen anderer Krankheiten vornehmen können und sich andererseits hinter dem Begriff „symptomatisches Magenulkus“ sowohl ambulant als auch stationär behandelte Ulcera mit stark unterschiedlicher Beeinträchtigung der Lebensqualität verbergen.

Zudem haben diese Analysen methodenbedingt nur die Hauptwirkung („symptomatisches Magenulkus“) in die Analyse einbezogen und dabei nicht nur die mit der NSAR-assoziierten Gastropathie verbundene Letalität, sondern auch die Nebenwirkungen einer Misoprostol-Therapie unberücksichtigt gelassen. Obwohl die Bedeutung dieser Aspekte umstritten ist (19, 5), wird die Aussagekraft der Untersuchungen dadurch eingeschränkt.

Kosten-Nutzwert-Analyse („cost-utility analysis“) (23)

Bei dieser Sonderform der Kosten-Wirksamkeits-Analyse werden verschiedene Wirkungen und Nebenwirkungen in einer gemeinsamen Einheit ausgedrückt und damit der Vergleich der Wirtschaftlichkeit von Behandlungen unterschiedlicher Krankheiten ermöglicht. Im Gegensatz zur Kosten-Wirksamkeits-Analyse werden die Nettokosten nicht nur einer Hauptwirkung, sondern allen Konsequenzen (Wirkungen und Nebenwirkungen) gegenübergestellt.

Die klassische gemeinsame Einheit, in der die Konsequenzen gemessen werden, sind die sogenannten der „Lebensqualität angepaßten Lebensjahre“ („Quality adjusted life years“ oder QALYs) (23) oder neuerdings die „gesunden Lebensjahr-Äquivalente“ („healthy year equivalents“ oder HYE) (17, 14). Bei beiden Methoden wird grundsätzlich davon ausgegangen, daß der Wert des Lebens in einem bestimmten Krankheitszustand quantitativ in Beziehung zu einem Leben in voller Gesundheit gesetzt werden kann. So kann z. B.,

wenn ein Lebensjahr mit einer Halbseitenlähmung einem halben Jahr in voller Gesundheit entspricht, dies als 0,5 QALYs ausgedrückt werden.

Die Aggregation verschiedener Konsequenzen in QALYs bedingt, daß die relative Beeinträchtigung der Lebensqualität und damit der Gewinn (z. B. durch eine wirksame Therapie) oder Verlust (z. B. durch Nebenwirkungen) an QALYs für jeden einzelnen Gesundheitszustand definiert werden muß.

Die relative Lebensqualität verschiedener Gesundheits- (oder Krankheits-) Zustände kann durch Befragen von Experten festgelegt werden. Vorzuziehen ist aber die Befragung einer Bevölkerungsstichprobe mittels spezieller Techniken wie dem sogenannten „Standardspiel“ („standard gamble“) (26, Torrance 86) oder Zeit-Abwägen („time trade-off“) (24, Torrance 86). Beim Standardspiel ist der Befragte aufgefordert, die Wahrscheinlichkeit anzugeben, bei der er maximal gewillt ist, einen sicheren Krankheitszustand einem Glücksspiel zwischen Tod und vollständiger Gesundheit vorzuziehen. Beim Zeit-Abwägen wird erfaßt, wieviele Lebensjahre eines gegebenen Zeitabschnitts der Befragte zugunsten von Beschwerdefreiheit maximal aufzugeben bereit ist. Diese Methode hat den Vorteil, daß die Konsequenzen einer Behandlung, welche neben einer verlängerten Lebenszeit auch zu einer verbesserten Lebensqualität führt, durch Zeit-Abwägen in der gemeinsamen Einheit QALYs erfaßt werden können. Interessant ist dies speziell für Behandlungen mit gegenläufiger Auswirkung auf die Lebenszeit und die Lebensqualität (z. B. Krebsbehandlung). Da die Konsequenzen in einer gemeinsamen Einheit erfaßt werden, können auch die wirtschaftlichen Folgen (Kosten pro QALY) von Behandlungen verschiedener Krankheitszustände verglichen werden. Aus einer entscheidungsanalytischen Perspektive und bei Vorliegen eines (wiederum eher theoretischen) fixen Budgets würden verschiedene Behandlungsprogramme in der Reihenfolge ihres Kosten-Nutzwertes implementiert. In der Praxis wird der Kosten-Nutzwert einer Behandlung aber in der Regel aufgrund empirischer Kriterien, welche das Wertesystem und die Präferenzen einer Gesellschaft reflektieren, beurteilt. So wird in der angelsächsischen Literatur ein Wert von \$ 20000 (sFr 29800; 1988) pro QALY als kostengünstig, \$ 20000–\$ 100000 (sFr 29800–149000) als möglicherweise kostengünstig und über \$ 100000 (sFr 149000) als teuer betrachtet (23).

Eine einzige Misoprostol-Studie (3) analysierte alternativ zu den Kosten pro „verhindertes symptomatisches Magenulkus“ (Kosten-Wirksamkeits-Analyse) die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr dank der Prävention letaler Blutungen. Allerdings wurde nicht versucht, weitere Konsequenzen (Prävention nicht letaler Ulcera und Gewinn an Lebensqualität) in QALYs auszudrücken und mit dem Gewinn an Lebensjahren zu aggregieren. Damit wird aber der wichtigste, positive Effekt der Misoprostol-Prophylaxe nicht berücksichtigt und nur ein Teil der Konsequenzen den Nettoko-

sten gegenübergestellt. Das Resultat von \$ 381 500 (sFr 624096; 1989) pro verhinderter letaler Ulkuskrankheit oder \$ 95 600 (sFr 156392) pro gewonnenes Lebensjahr hat dabei sicherlich einen informativen Wert, ist aber zur vollständigen Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der Misoprostol-Prophylaxe nicht ausreichend.

Kosten-Nutzen-Analyse („cost-benefit analysis“) (18, 13)

Die Kosten-Nutzen-Analyse ist das konsequenteste Verfahren, da die Konsequenzen in monetären Einheiten ausgedrückt werden. Ein nachträgliches Werturteil wie bei der Kosten-Wirksamkeit- und Kosten-Nutzwert-Analyse entfällt, da der monetäre Wert der Konsequenzen direkt durch Befragen ermittelt wird. Im Gegensatz zu den anderen Analyseformen hängt die Wirtschaftlichkeit einer Behandlung einzig davon ab, ob der Nettonutzen (Differenz der Nettokosten und des monetären Wertes der Konsequenzen) größer als Null ist.

Die Erfassung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen in monetären Einheiten erfolgt durch die Fragetechnik der „Bereitschaft zur Bezahlung“ („willingness to pay“ oder WTP) (13, 22). Die Probanden, seien es Experten, zufällig ausgewählte Personen oder Patienten, werden aufgefordert, den Betrag zu nennen, den sie bereit wären, für eine bestimmte Konsequenz zu bezahlen. So würde ein Proband zum Beispiel nach dem maximalen Preis gefragt, den er zu zahlen gewillt ist, um einen detailliert beschriebenen Krankheitszustand zu vermeiden. Ein Patient andererseits würde gefragt, wieviel ihm die Erleichterung seiner Schmerzen und Verbesserung seiner Funktionsfähigkeit maximal wert wäre. Die Schwierigkeit dieses Ansatzes besteht darin, daß die WTP naturgemäß von der individuellen Einkommens- und Vermögenssituation abhängig ist. Deshalb muß eine Berücksichtigung und gegebenenfalls statistische Korrektur der Einkommensverhältnisse und des Alters erfolgen. Alternativ wird zuerst der prozentuale Anteil des Einkommens ermittelt, den Probanden für bestimmte Konsequenzen zu bezahlen gewillt sind und erst danach die absolute WTP durch Multiplikation mit einem bevölkerungsrelevanten Einkommenswert errechnet.

Betrachtungsebene (28)

Bei der Interpretation der Resultate von ökonomischen Analysen ist darauf zu achten, aus welcher Sichtweise diese vorgenommen wird. Je nach Perspektive kann derselbe Kostenfaktor einmal als Ausgabe oder aber als Einsparung erscheinen. Da die Perspektive oft nicht explizit erwähnt wird, kann diese indirekt durch Identifikation der berücksichtigten Ausgaben und Einsparungen herausgefunden werden. So werden neben den direkten (medizinischen) auch indirekte Kosten (z. B. Arbeitsausfall) typischerweise in Analysen

aus der Sicht der Gesellschaft mit eingeschlossen. Krankenhauskosten aus der Sicht eines Versicherers entsprechen dagegen nur dem Rechnungsbetrag, aber nicht den effektiven Kosten, die durch zusätzliche Leistungsträger (z. B. staatliche Beiträge) mitfinanziert werden. Leistungen, die der Patient selbst erbringt, sind aus dieser Sicht ebenfalls nicht berücksichtigt. Aus der Perspektive des Patienten hingegen wären nur Versicherungsleistungen und Selbstbehalte (Zuzahlungen) auf der Ausgabenseite zu berücksichtigen, was zur bekannten Präferenz für oft vollständig gedeckte Krankenhausbehandlungen gegenüber ambulanten Behandlungen mit einem Selbstkostenanteil führt. In publizierten, ökonomischen Analysen findet sich sehr häufig die Perspektive des „Gesundheitswesens“, welche alle direkten Kosten, unabhängig der verschiedenen Träger (Patient, Arzt, Versicherung, Staat) einbezieht, aber auf den Einfluß der indirekten Kosten verzichtet. Wenn allerdings die Analyse nicht die Sicht eines spezifischen Entscheidungsträgers reflektieren soll, ist grundsätzlich die gesellschaftliche Perspektive, welche auch die indirekten Kosten umfaßt, relevant. Entscheidend ist, daß alle aus der Sicht eines bestimmten Entscheidungsträgers relevanten Kosten in die Analyse miteinbezogen werden und sich der Leser überlegt, inwieweit das aus einer bestimmten Perspektive dargestellte Resultat auch aus seiner Sicht Gültigkeit hat.

Mit Ausnahme von Jönsson wählten alle Misoprostol-Studien die erwähnte Perspektive des „Gesundheitssystems“. Jönsson übernahm die gesellschaftliche Sicht und präsentierte die Resultate unter Ein- und Ausschluß der indirekten Kosten. Dabei zeigte er exemplarisch den Einfluß der Altersstruktur der untersuchten Population auf das Resultat; aufgrund der angenommenen Altersstruktur der Patienten mit nur einem Viertel Erwerbstätiger war die Behandlung nur minimal kostenwirksamer, wenn die indirekten Kosten mit eingeschlossen wurden.

Kosten (23)

Die Kostenseite der ökonomischen Analyse kann grundsätzlich in direkte Gesundheitskosten und indirekte Kosten durch den Produktionsausfall aufgegliedert werden. Die direkten Gesundheitskosten umfassen neben den eigentlichen, medizinischen Leistungen wie Arztvisiten, Abklärungsuntersuchungen und Behandlungen sowie Krankenhausaufenthalten auch nicht-medizinische Leistungen wie Transporte, „Hotelkosten“ im Krankenhaus, Haushalt- und Familienhilfe, krankheitsbedingte, bauliche Anpassungen usw. Gerade die nicht-medizinischen Kosten bedeuten oft einen wesentlichen Kostenfaktor aus der Sicht des Patienten.

Bei der Erfassung der verschiedenen Kostenelemente werden Verfahren unterschiedlicher Gültigkeit angewandt. Allen Leistungserfassungen gemeinsam ist die

Kombination von Preis und Häufigkeit der Inanspruchnahme von Leistungen ($\text{Kosten} = \text{Preis} \times \text{Menge}$). Im Idealfall wird der Preis pro Leistung detailliert, unter Berücksichtigung von variablen und fixen Kosten, erfaßt. Die typische Inanspruchnahme von Leistungen (Menge) wiederum wird am besten durch eine repräsentative Anzahl prospektiver Fallbeobachtungen erhoben. In der Praxis finden sich hier aber beträchtliche Abweichungen. Für stationäre Aufenthalte werden überwiegend Durchschnittskosten pro Diagnose oder pro Abteilung (Chirurgie, Medizin) verwendet. In Studien ambulanter Behandlungen werden oft „typische“ Nutzungsprofile durch Experten festgelegt oder durch eine retrospektive Fallbeobachtung erhoben. In amerikanischen Studien werden statt effektiver Kosten oft Rechnungsbeträge („charges“) verwendet.

Indirekte Kosten entstehen durch krankheitsbedingte Produktionsverluste oder Produktionsminderungen. Es ist dabei umstritten, ob im Todesfall auch die verlorene künftige Produktionsleistung zu berücksichtigen ist. Konsequenterweise müßte dann aber auch die Nichtinanspruchnahme von Leistungen abgezogen werden und auf der Konsequenzseite der Nachteil der überlebenden Angehörigen definiert und quantifiziert werden.

Generell sollte der Wert von erst später anfallenden Kosten und auch von erst mit der Zeit zu erwartenden Konsequenzen durch einen reduzierten Wert in die aktuelle Analyse eingeschlossen werden („Discounting“). In der Regel wird die jährliche Entwertung künftiger Kosten und Leistungen mit 5% beziffert (4).

Bezüglich der Kostenerfassung lassen sich deutliche Qualitätsunterschiede zwischen den Misoprostol-Studien feststellen. Die kanadische Studie (7) und die amerikanischen (10, 3) Studien stützen sich auf Rechnungen, während die englische Studie die Kosten repräsentativ und detailliert erhebt und vergleicht. Die Erfassung der Inanspruchnahme von Leistungen während einem Krankenhausaufenthalt basiert einzig in der englischen Studie auf Fallbeobachtungen, während sich Gabriel auf eine Expertenschätzung stützt. Hillman und Edelson verwendeten publizierte Durchschnittswerte pro Diagnose und Jönsson verwendete Durchschnittskosten pro Aufenthalt in einer bestimmten Abteilung (Innere Medizin bei konservativer, Chirurgie bei operativer Behandlung). Die Erhebung der ambulanten Leistungs-Inanspruchnahme beruht bei allen Studien auf einem Expertenkonsens und nur Jönsson und Knill berichten über direkte Kostenerhebungen; die anderen Studien basieren wiederum auf Rechnungen. Dies ist insofern erstaunlich, da bereits die erste Studie von Hillman in einer Sensitivitätsanalyse (Demonstration des Resultats in Funktion von variierenden Annahmen) zeigte, daß die Ergebnisse vorwiegend von den ambulanten und weniger von den stationären Kosten abhängen. Ein approximativer Ansatz bei der Erfassung der Krankenhauskosten ist demzu-

folge sinnvoll und eine detaillierte Erfassung wäre nicht wirtschaftlich; hingegen sollten die ambulanten Kosten detailliert durch direkte Erhebungen und prospektive Fallbeobachtungen ermittelt und insbesondere auch die Kosten der Behandlung von Nebenwirkungen mit einbezogen werden.

Analysetechnik (29, 20)

Ökonomische Analysen verwenden zunehmend entscheidungsanalytische Modelle, zum Beispiel in Form von „Entscheidungsbaum“ (Figur 1: Entscheidungsbaum Misoprostol). Das Modell startet mit der Entscheidung für eine der zu vergleichenden alternativen Behandlungsstrategien. In der Folge werden dann die verschiedenen Ereignissequenzen (entsprechend den „Verästelungen“) mit auf epidemiologischen Studien basierenden Wahrscheinlichkeiten versehen. Für die verschiedenen Sequenzen lassen sich dann die Kosten berechnen und durch Gewichtung nach Wahrscheinlichkeit der Sequenzen die Gesamtkosten für die verschiedenen Alternativen (Misoprostol-Prophylaxe vs. keine Prophylaxe) ermitteln. Aufwendigere Modelle simulieren zusätzlich die Zeitachse (1) und haben den Vorteil, daß die Wahrscheinlichkeit des Überganges von einem zu einem anderen Krankheitszustand für verschiedene Patientencharakteristika (z. B. Alter) berücksichtigt werden kann.

Zumindest bei einfacheren Modellen kann der Leser mühelos überprüfen, ob der Entscheidungsbaum alle

relevanten klinischen Situationen berücksichtigt. Schwieriger ist es hingegen, die Quellen und die Gültigkeit der verwendeten Wahrscheinlichkeiten zu überprüfen. Kritisch ist insbesondere das Erkennen von oft weitgehend willkürlichen Annahmen wie beim erwähnten „Übersetzen“ der Inzidenz klinischer Befunde (Häufigkeit endoskopischer Ulcera unter NSAR) in klinisch relevante Ereignisse („symptomatische Ulkuskrankheit“). Ebenfalls problematisch ist die Multiplikation einer Inzidenz (übernommen aus einer Kohortenstudie) mit relativen Risiken (aus einer Fall-Kontrollstudie); dies führt in der Regel zu einer massiven Überschätzung der absoluten Risikoverminderung, und damit sowohl der Wirkung als auch der Wirtschaftlichkeit einer Behandlung. Der Effekt einer Behandlung (absolute Risikoreduktion endoskopischer Ulcera unter Misoprostol-Prophylaxe) wird oft aus einer randomisierten, klinischen Studie mit speziell ausgewählten Patienten und überdurchschnittlicher Compliance übernommen. Die in solchen Studien demonstrierte optimale Wirksamkeit („efficacy“) ist in der Regel deutlich höher als die für ein entscheidungsanalytisches Modell relevante Wirksamkeit in der täglichen Praxis („effectiveness“). Dies führt tendenziell zu einer Überschätzung der Kosten-Wirksamkeit. In entscheidungsanalytischen Modellen muß deshalb der im klinischen Alltag gegenüber einer randomisierten, kontrollierten Studie verminderten Compliance Rechnung getragen werden (siehe Figur 1: Arm „Nicht-Compliance“).

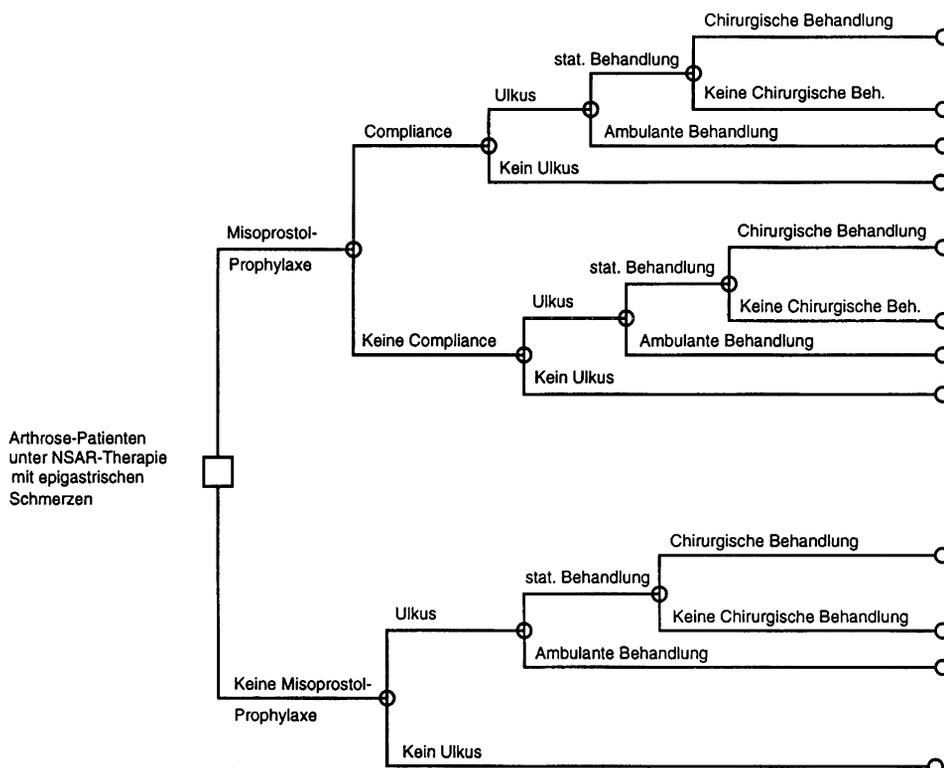


Abb. 1. Entscheidungsanalytisches Modell zur Misoprostol-Prophylaxe der NSAR-induzierten Gastropathie (nach Hillman [10]) für Patienten mit Cox- oder Gonarthrose unter NSAR und epigastrischen Schmerzen

Tab. 2. Methodologische Charakteristika der fünf ökonomischen Untersuchungen zur Misoprostol-Prophylaxe der NSAR-induzierten Gastropathie

	Hillman & Bloom (10)	Knill-Jones et al. (16)	Jönsson & Haglund (12)	Edelson et al. (3)	Gabriel et al. (7)
Analysen-Typ	Kosten-Analyse	Kosten-Analyse	Kosten-Wirksamkeits-Analyse	Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosten-Wirksamkeits-Analyse
Betrachtungsebene	Gesundheits-System	Gesundheits-System	Gesellschaft	Gesundheits-System	Gesundheits-System
Erfassung der Effekte	–	–	Symptomatisches Magenulkus	Gewonnene Lebensjahre	Symptomatisches Magenulkus
Kosten-Typen	Direkte Kosten	Direkte Kosten	Direkte und indirekte Kosten	Direkte Kosten	Direkte Kosten
Erfassung der Krankenhauskosten					
– Preis pro Leistungseinheit	Rechnung	Kostenaufstellung	Durchschnittskosten pro Krankenhaus	Rechnung	Rechnung
– Leistungs-Inanspruchnahme	Epidemiologische Studie	Fall-Beobachtung		Annahmen der Autoren	Experten-Konsens
Erfassung der ambulanten Kosten					
– Preis pro Leistungseinheit	Rechnung	Kostenaufstellung	Kostenaufstellung	Rechnung	Rechnung
– Leistungs-Inanspruchnahme	Internisten-Befragung	Allgemeinarzt-Befragung	Annahmen der Autoren	Annahmen der Autoren	Experten-Konsens

Diese Probleme lassen sich in den Misoprostol-Studien nachweisen. Wie bereits erwähnt, hat kein Modell alle klinisch relevanten Situationen berücksichtigt. In den Untersuchungen von Edelson und Gabriel sind die epidemiologischen Quellen nicht im einzelnen überprüfbar, und die Kombination von absoluten und relativen Risiken führt zu unpräzisen Annahmen. Alle Analysen basierten auf einer einzigen, randomisierten, kontrollierten Studie von Graham (8) mit einer vorselektierten Patientenpopulation mit epigastrischen Schmerzen unter NSAR zu Studieneinschluß. Die hohe absolute Risikoverminderung von 20,3 Prozenteinheiten (von 21,7% auf 1,4%) war wahrscheinlich auf die selektionierte Patientengruppe zurückzuführen und ließ sich dann auch in neueren Studien ohne dieses Einschlusskriterium nicht reproduzieren (25).

Alle Studien zeigten aber übereinstimmend, daß die Kosten-Wirksamkeit in einer Sensitivitätsanalyse empfindlich von der absoluten Risikoverminderung abhängt. Der Vergleich der Studienresultate unter verschiedenen Ausgangswerten ergibt zudem, daß die variierenden Resultate weitgehend durch die unterschiedlichen Annahmen bezüglich der absoluten Risikoverminderung und Häufigkeit stationärer Aufenthalte erklärt werden können.

Diskussion

Das Beispiel der Wirtschaftlichkeits-Untersuchung von Misoprostol in der Prophylaxe der NSAR-assoziierten Gastropathie verdeutlicht die Vor- und Nachteile unterschiedlicher Analysetypen sowie die Probleme bei der Interpretation solcher Studien.

Das Hauptproblem von Kosten-Wirksamkeits-Analysen liegt neben der einseitigen Berücksichtigung nur einer Hauptwirkung in der Schwierigkeit der Bewertung des Kosten-Konsequenz-Verhältnisses. Die deutlich aufwendigere Erfassung der Konsequenzen in einer Kosten-Nutzen-Analyse ermöglicht die Aggregation verschiedener Wirkungen und Nebenwirkungen und damit auch den Vergleich mit Behandlungen anderer klinischer Probleme. Die für den Patienten ungewohnte Bestimmung von QALYs, der Einfluß von Alter und Risikoscheu sowie die praktische Schwierigkeit der Anwendung für kleine und nur kurzzeitig vorhandene klinische Probleme limitieren aber die Gültigkeit und Durchführbarkeit der Kosten-Nutzwert-Analyse. Bei der Entscheidung, wieviel ein QALY wert ist, läßt sich zudem ein subjektives Urteil nicht vermeiden. Nur bei der Durchführung einer Kosten-Nutzen-Analyse kann auf eine nachträgliche Bewertung verzichtet werden, da der monetäre Wert der Konsequenzen direkt evaluiert wird. Generell ist festzuhalten, daß alle besprochenen Methoden noch wenig erforscht sind und Schlußfolgerungen aus solchen ökonomischen Analysen in der Regel zwar wichtige Informationen liefern, aber noch nicht als gültige Basis, z. B. für gesundheitspolitische Entscheidungen, dienen können (13).

Neben diesen grundsätzlichen, in der Methodik begründeten Problemen, ist die Qualität jeder Analyse von der umfassenden Berücksichtigung aller relevanten Faktoren, sowohl auf der Kosten- als auch auf der Effektseite abhängig. Ein häufiges Problem sind mangelnde, epidemiologische Daten, vor allem in bezug auf die Wirksamkeit von Behandlungen in der klinischen Praxis, wie sie für eine ökonomische Untersuchung von Bedeutung sind.

Die Frage, ob die Misoprostol-Prophylaxe der NSAR induzierten Gastropathie in bestimmten klinischen Situationen wirtschaftlich ist, kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht abschließend beantwortet werden. Die untersuchte Situation von Arthrose-Patienten unter einer kaum als adäquat zu bezeichnenden, dreimonatigen Dauertherapie mit NSAR, scheint klinisch nicht relevant. Keine der bisherigen Studien hat alle wesentlichen, klinischen Konsequenzen berücksichtigt und in einer gemeinsamen Einheit ausgedrückt. Die verwendeten epidemiologischen Daten und das Resultat von Sensitivitätsanalysen in bezug auf die relevante absolute Risikoverminderung endoskopisch nachgewiesener Magengeschwüre lassen vermuten, daß die Konsequenzseite überschätzt wurde und die Ausgaben die Einsparungen übertreffen. Inwieweit die Misoprostol-Prophylaxe bei bestimmten Patientengruppen mit definierten Risikoprofilen und definierter Dauer der Behandlung wirtschaftlich ist, kann nur aufgrund neuer epidemiologischer Untersuchungen entschieden werden. Dabei sollten klinisch maßgebliche Situationen, wie die kurzzeitige NSAR-Therapie im Rahmen akuter traumatischer und weichteilrheumatischer Probleme, die intermittierende, kurzzeitige NSAR-Therapie bei degenerativen Gelenkerkrankungen und die Langzeittherapie bei entzündlichen, rheumatischen Erkrankungen untersucht werden. Die Duplikation von Analysen für klinisch nicht relevante Problemstellungen, basierend auf unvollständigen Modellen und epidemiologischen Daten, ist dagegen nicht hilfreich; deren Schlußfolgerungen mögen zwar „konsistent“ (19) erscheinen, werden dadurch aber nicht gültiger. Der kritische Leser wirtschaftlicher Analysen ist also aufgefordert, deren klinische Relevanz, Methodik, Gültigkeit und Übertragbarkeit der Schlußfolgerungen für die eigene Situation selber zu überprüfen.

Danksagung

Wir danken Dr. Magnus Johannesson, Visiting Professor, Harvard School of Public Health, für die Durchsicht einer frühen Version der Arbeit und Frau Susanne Stucki für die Hilfe bei der Vorbereitung des Manuskripts.

Dr. Stucki wird unterstützt durch Stipendien der Forschungskommission des Schweizerischen Nationalfonds der Universität Zürich, der SGPMR/SGR und der EULAR. Dr. Sangha wird unterstützt durch ein Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes.

Literatur

1. Beck RJ, Pauker SG (1983) The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 3:419–458
2. Drummond MF, Stoddard GL, Torrance GW (1987) *Methods for economic evaluation of health care programmes*. Oxford Medical Publications
3. Edelson JT, Tosteson ANA, Sax P (1990) Cost-effectiveness of misoprostol for prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 264:41–47
4. Editorial. Discounting health care (1992) Only a matter of timing? *Lancet* 340:148–149
5. Gabriel SE (1991) Is misoprostol prophylaxis indicated for NSAID induced adverse gastrointestinal events? An epidemiologic opinion. *J Rheumatol* 18:958–960
6. Gabriel SE, Campion ME, O'Fallon WM (1993) Patient preferences for nonsteroidal antiinflammatory drug related gastrointestinal complications and their prophylaxis. *J Rheumatol* 20:358–361
7. Gabriel SE, Jaakkimainen RL, Bombardier C (1993) The cost-effectiveness of misoprostol for nonsteroidal antiinflammatory drug-associated adverse gastrointestinal events. *Arthritis Rheum* 36:447–459
8. Graham DY, Agrawal NM (1988) Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1277–1280
9. Greene JM, Winickoff RN (1992) Cost-conscious prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for adults with arthritis. *Arch Intern Med* 152:1995–2002
10. Hillman AL, Blooms BS (1989) Economic effects of prophylactic use of misoprostol to prevent gastric ulcer in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 149:2061–2065
11. International Monetary Fund: National currency units per dollar, annual averages
12. Jönsson B, Haglund U (1992) Cost-effectiveness of misoprostol in Sweden. *Intl J of Technology Assessment in Health Care* 8:234–244
13. Johannesson M, Jönsson B (1991) Economic evaluation in health care: Is there a role for cost-benefit analysis? *Health Policy* 17:1–23
14. Johannesson M, Pliskin JS, Weinstein MC (in press) Are healthy-years equivalents an improvement over quality-adjusted life years? *Med Decis Making*
15. Johannesson PO (1991) *An introduction to modern welfare economics*. Cambridge University Press, Cambridge
16. Knill-Jones R, Drummond M, Kohli H, Linda D (1990) Economic evaluation of gastric ulcer prophylaxis in patients with arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad Med J* 66:639–646
17. Mehrez A, Gafni A (1989) Quality adjusted life-years, utility theory and healthy-years equivalents. *Med Decis Making* 9:142–149
18. Mishan EJ (1976) *Cost-benefit analysis*, 2nd edition. New York: Praeger
19. Roth SH, Fries JF, Abadi IA, Hubscher O, Mintz G, Samara AM (1991) Prophylaxis of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy: a clinical opinion. *J Rheumatol* 18:956–958
20. Pauker SG, Kassirer JP (1987) Decision analysis. *New Engl J Medicine* 316:250–257
21. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D (1991) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Int Medicine* 114:307–319
22. Thompson MS (1986) Willingness to pay and accept risks to cure chronic disease. *AJPH* 4:392–396
23. Torrance GW (1986) Measurement of health state utilities for economic appraisal: a review. *J of Health Economics* 5:1–30
24. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL (1972) A utility maximization model for evaluation of health care programmes. *Health Services Research* 7:118–133
25. Verdickt W, Moran C, Hantzschel H, Fraga AM, Stead H, Geis GS (1992) A double-blind comparison of the gastroduodenal safety and efficacy of diclofenac and a fixed dose combination of diclofenac and misoprostol in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 21:85–91
26. Von Neumann J, Morgenstern O (1953) *Theory of games and economic behaviour*. New York: Wiley
27. Walt RP (1992) Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory-drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Engl J Med* 327:1575–1580
28. Weinstein MC (1990) Principles of cost-effective resource allocation in health care organisations. *Intl. J. of Technology Assessment in Health care* 6:93–103

29. Weinstein MC, Fineberg HV (1980) Clinical decision analysis. W. B. Saunders, Philadelphia
30. Zeidler H (1992) Epidemiology and economics of NSAID-induced gastropathy. Scand J Rheumatol (Suppl) 92:3–8

Eingegangen 28. Oktober 1993
akzeptiert 20. Dezember 1993

Für die Verfasser:
Dr. Gerold Stucki
Multipurpose Arthritis and Musculoskeletal
Disease Center
Department of Rheumatology/Immunology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
75 Francis Street
Boston, MA 02115
USA