

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Michael von Bergwelt

## **Versorgungsforschung zur Unterstützung von gesundheitsökonomischen Entscheidungsprozessen in der Hämatologie**

Kumulative Habilitationsleistung  
zum Erwerb der Lehrbefähigung für das Fachgebiet  
Versorgungsforschung

vorgelegt von  
Dr. rer. biol. hum. Karin Berger–Thürmel  
(2019)

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
I. Zusammenfassung.....	4
1 Hintergrund .....	4
1.1 Relevanz des Themas.....	4
1.2 Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie .....	6
2 Zielsetzung und Beitrag zur wissenschaftlichen Diskussion .....	8
3 Ergebnisse .....	9
3.1 Stationäre Supportivtherapie: angewandte Versorgungsforschung .....	9
3.1.1 Budget-Impact-Berechnungen.....	9
3.1.2 Patientenberichtete Outcomes .....	12
3.1.3 Qualitätsmessung in der Routineversorgung .....	14
3.1.4 Modellberechnungen aus der Gesellschaftsperspektive .....	17
3.2 Register-, Sekundärdaten zur Versorgungsforschung in der Hämatologie.....	20
4 Fazit und Ausblick .....	23
5 Literaturverzeichnis .....	26
II. Danksagung .....	32
III. Vollständiges Publikationsverzeichnis der Habilitandin .....	33
IV. Fachpublikationen des kumulativen Habilitationsprojekts.....	39

## Abkürzungsverzeichnis

Apherese-TK	Apherese-Thrombozytenkonzentrat
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASHIP	Association of Statutory Health Insurance Physicians
BIA	Budget-Impact-Analyse
DAPI	Deutsche Arzneimittelprüfungsanstalt
DESTATIS	Statistische Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DHR	Deutsches Hämophileregister
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESMO	European Society of Medical Oncology
FFP	Frisch Gefrorenes Plasma
FDZ-RV	Forschungsdatenzentrum der Rentenversicherung
GePaRD	German Pharmacoepidemiological Research Database
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPA	Human Platelet Antigen
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IFI	Invasive Pilzinfektion
ITP	Immunthrombozythopenie
ITT	Immuntoleranztherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	intravenös
Mrd.	Milliarden
NHSBT	National Health Service Blood and Transplant
NRS	Numeric Rating Scale
OM	Orale Mucositis
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Pool-TK	Pool-Thrombozytenkonzentrat
PRISMA-P	Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols
RCT	Randomized Clinical Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
TK	Thrombozytenkonzentrat
VOD	Venookklusive Erkrankung
z.B.	zum Beispiel

## I. Zusammenfassung

### 1 Hintergrund

#### 1.1 Relevanz des Themas

In Europa sind ca. 80 Millionen Menschen von einer hämatologischen Erkrankung betroffen (Engert, Balduini et al. 2016). Hämatologische Erkrankungen können als maligne (ICD-10 C81-96) sowie nicht-maligne (ICD-10 D50-89) eingestuft werden. Die häufigsten bösartigen Erkrankungen des lymphatischen und blutbildenden Systems sind akute und chronische Leukämien, Lymphome und das Plasmozytom. Zu den nicht-malignen hämatologischen Erkrankungen gehören Krankheiten der roten und weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen. Beispiele hierfür sind Anämien wie die Sichelzellanämie, die Thalassämie, die Immunthrombozytopenie (ITP), die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) und die Hämophilie A und B.

In Deutschland hat sich die Zahl der Erkrankungsfälle mit bösartigen Neubildungen der blutbildenden oder lymphatischen Organe in den letzten 40 Jahren mehr als verdoppelt. Rund 39.000 Menschen erkranken jährlich (Robert Koch Institut 2016). Aufgrund prognostizierter demographischer Veränderungen wird z.B. für das Non-Hodgkin-Lymphom und die Leukämie ein Anstieg der Inzidenz von 2007 bis 2050 um 55% vorausgesagt (Engert, Balduini et al. 2016). Zudem ist mit einer Vielzahl neuer innovativer Therapien ein verlängertes Überleben dieser Patienten und damit einhergehend ein wachsender Versorgungsbedarf zu erwarten (Heymach, Krilov et al. 2018).

Der Großteil nicht-maligner hämatologischer Erkrankungen sind seltene Erkrankungen. Epidemiologische Daten zu Inzidenz und Prävalenz liegen meist unvollständig vor. Für die ITP werden zum Beispiel zwischen 5.000 und 13.000 potentiell behandlungsbedürftige Patienten in Deutschland geschätzt (DGHO 2019) Für die Hämophilie A und B wird geschätzt, dass ca. 3.000 – 4.000 Patienten dauerhaft behandlungsbedürftig sind (König 2010). Für die PNH liegen keine verlässlichen Schätzungen deutscher epidemiologischer Daten vor.

Hämatologische Erkrankungen sind mit einer hohen Krankheitslast verbunden. In den meisten Fällen erhalten Patienten hochtoxische Chemotherapien, verbunden mit einer Vielzahl von behandlungsbedürftigen Nebenwirkungen und häufigen Krankenhausaufenthalten. Nicht selten ist eine Stammzelltransplantation der letzte therapeutische Ansatz. Bei vielen Krankheitsentitäten muss die Therapie lebenslang durchgeführt werden. Die Lebensqualität der Patienten ist in den meisten Fällen stark eingeschränkt.

Die ökonomische Last hämatologischer Erkrankungen wurde für 31 europäische Länder auf 23 Mrd. Euro pro Jahr (2012) geschätzt (Burns, Leal et al. 2016, Luengo-Fernandez, Burns et al. 2016). Die Kosten für maligne und nicht-maligne hämatologische Erkrankungen sind mit 12 Mrd. beziehungsweise 11 Mrd. Euro nahezu vergleichbar. 62% der Kosten (maligne Erkrankungen) und 75% der Kosten (nicht-maligne Erkrankungen) sind der medizinischen Versorgung zuzurechnen, 30%, respektive 19% den Produktivitätsverlusten und 8% bzw. 6% der Pflege durch Freunde und Angehörige. Die jährlichen Produktivitätsverluste aufgrund einer relativ hohen Mortalitätsrate von Patienten mit Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen werden auf ca. 4,3 Mrd. Euro in Europa geschätzt (Hanly, Soerjomataram et al. 2015).

Aktuelle deutsche Krankheitskostenberechnungen für hämatologische Erkrankungen, unter Einbeziehung epidemiologischer Entwicklungen, Diagnostik- und Behandlungspfaden aus der Perspektive der Leistungsträger, sowie der Gesellschaft sind für Deutschland rar oder gar nicht vorhanden. Krankheitskostenberechnungen stellen wichtige grundlegende Information für politische Diskussionen sowie Managementfunktionen auf verschiedenen Ebenen in Einrichtungen des Gesundheitswesens zur Verfügung (Tarricone 2006). Krankheitskostenanalysen sind ebenso die Grundlage für entscheidungsanalytische Evaluationsstudien.

Für die Behandlung hämatologischer Erkrankungen ist eine Vielzahl von innovativen Therapien oder sogenannten „break through“ Innovationen, wie zum Beispiel Gentherapien oder immunonkologische Therapien in der Entwicklung oder bereits kürzlich zugelassen worden (Heymach, Krilov et al. 2018). Für die Behandlung von Leukämien wurden in den letzten 5 Jahren ca. 10 Substanzen, für die Behandlung des Multiplen Myeloms ca. 6 Substanzen zugelassen (IQVIA Institute 2018). Für die Behandlung der Hämophilie A und B ist ebenfalls eine Reihe innovativer Therapieoptionen kurz vor der Zulassung oder bereits zugelassen, wie z.B. Faktorenkonzentrate mit verlängerter Halbwertszeit, monoklonale Antikörper sowie Gentherapie (Mannucci, Mancuso et al. 2016). Es ist davon auszugehen, dass die Kosten für alle neuen Therapien sehr hoch sein werden und der Druck für ein wirtschaftliches Ordnungsverhalten steigen wird.

Eine Befragung von 345 Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie (2012) zu teuren Therapien und Therapieentscheidungen hat gezeigt, dass zwei Drittel der Befragten bereits in der Vergangenheit Patienten teure Therapien vorenthalten haben (Krause, Schildmann et al. 2013). 70% begründeten ihre Entscheidung mit einer nicht überzeugenden Evidenz, 59% gaben eine unvorteilhafte Kosten- / Nutzen-Relation an.

Lediglich 29% der Ärzte gaben an, die Patienten über die Nichtverschreibung von teuren Medikamenten informiert zu haben.

Um Rationierung, d.h. das Vorenthalten von Therapien aufgrund hoher Preise zu vermeiden, wäre es wichtig, Evidenz zum klinischen und patientenberichteten Outcome sowie den Kosten zu erfassen und zueinander in Relation zu setzen. Dies ist vor allem notwendig, da Preise im Gesundheitswesen aus unterschiedlichen Gründen kein Wertmaßstab wie in anderen Märkten sind (Breyer and Zweifel 1992). Zur Wertdefinition und relativen Wertbestimmung in der Hämatologie und Onkologie haben internationale Fachgesellschaften wie die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die European Society for Medical Oncology (ESMO) kürzlich Grundsatzpapiere erarbeitet, um behandelnden Ärzten Möglichkeiten aufzuzeigen wie relative Wertbetrachtungen in klinischen Entscheidungen im Sinne des Patienten einbezogen werden können (Cherny, Sullivan et al. 2015, Schnipper, Davidson et al. 2015, Schnipper, Davidson et al. 2016). Des Weiteren soll damit auch eine Grundlage für Diskussionen mit Entscheidungsträgern bezüglich Entscheidungen der Kostenübernahme von Therapien geschaffen werden. Grundsätzlich wird der Begriff „Wert“ von ASCO und ESMO als das Verhältnis von Kosten zu Nutzen definiert, jedoch unterscheiden sich die Methoden der Nutzenbestimmung (Chandra, Shafrin et al. 2016).

Vor diesem Hintergrund ergibt sich die dringliche Aufgabe, für Deutschland Evidenz zur Versorgung hämatologisch erkrankter Patienten für gesundheitsökonomische Entscheidungen zu generieren, bereitzustellen und zu diskutieren.

## 1.2 Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie

Die Versorgungsforschung rückt seit dem Scheitern vieler Gesundheitsreformen, die zumeist Kostendämpfungsmaßnahmen im Fokus hatten und mittel- bis langfristig keine zufriedenstellenden Ergebnisse zeigten, als wissenschaftliche Disziplin zunehmend in den Vordergrund. Bereits 1996 hatte der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen in einem Sondergutachten darauf hingewiesen, dass zur Gewährleistung der Aufdeckung von Wirtschaftlichkeitsreserven und der Vermeidung drohender Rationierungen eine systematische Evaluation von Programmen, Verfahren und Institutionen unverzichtbar seien (Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen 2002). Aktuell fordert EU-Gesundheitskommissar Andriukaitis die effizientere Nutzung von Ressourcen im deutschen Gesundheitswesen.

Diese Forderung basiert auf einer Analyse der Europäischen Kommission die zeigt, dass Deutschland mit 11,2 Prozent seines Bruttoinlandsprodukts an der Spitze der Ausgaben für Gesundheit im europäischen Vergleich (43 Prozent mehr als im EU-Schnitt) liegt, jedoch in Hinblick auf die durchschnittliche Lebenserwartung lediglich Platz 18 einnimmt (Die Welt 2019).

Hinzu kommt, dass durch prognostizierte demografische Entwicklungen aufgrund einer Vielzahl an kostenintensiven Innovationen zur verbesserten Diagnostik und Behandlung von Patienten die Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) steigen werden, sich jedoch gleichzeitig ein Trend für weniger Einnahmen abzeichnet und somit eine Finanzierungslücke vorhergesagt wird (Institut der Deutschen Wirtschaft 2017). Um diese Lücke möglichst klein zu halten, ist davon auszugehen, dass die Identifizierung und Realisierung von Einsparpotentialen, z.B. durch die Vermeidung von Unter-, Über- und Fehlversorgung bzw. die Frage nach der optimalen Ressourcenallokation steigen wird. Daraus ist die Notwendigkeit für wissenschaftliche Evidenz aus der Versorgungsforschung für eine Vielzahl von Entscheidungsträger gewachsen. Mit der Versorgungsforschung sollen unter anderem Über-, Unter- und Fehlversorgung identifiziert werden (Scriba 2006).

Die Versorgungsforschung ist ein interdisziplinäres Forschungsgebiet, das die Kranken- und Gesundheitsversorgung von Einzelnen und der Bevölkerung und ihre Rahmenbedingungen beschreibt und kausal erklärt, zur Entwicklung wissenschaftlich fundierter Versorgungskonzepte beiträgt, die Umsetzung neuer Versorgungskonzepte begleitend erforscht und die Ergebnisse und Qualität unter Alltagsbedingungen bewertet (Bundesärztekammer Arbeitskreis Versorgungsforschung 2004, Pfaff and Schrappe 2011). Die Versorgungsforschung ist ein interdisziplinäres Fach und greift auf die Methodiken der einzelnen Fachgebiete zurück und bedarf daher auch keiner speziellen Forschungsmethodik (Pfaff, Glaeske et al. 2009). Zur Versorgungsforschung zählen beispielsweise die Inanspruchnahmeforschung, medizinische Biometrie, systematische Reviews, Qualitätsforschung, Gesundheitsökonomie und Health Technology Assessment (HTA) (Scriba 2009).

Für ökonomische Fragestellungen stehen der Versorgungsforschung Ansätze und Methoden der Gesundheitsökonomie zu Verfügung. Die Gesundheitsökonomie beschäftigt sich generell mit Fragen der Ressourcenallokation unter den Bedingungen der Ressourcenknappheit. Welche gesundheitsökonomischen Konzepte und Methoden für die Versorgungsforschung relevant sind, hängt von den Forschungszielen und daraus resultierenden Fragestellungen ab.

Häufig ist die gesundheitsökonomische Analyse nicht unabhängig von epidemiologischen Studien, Outcomestudien und Analysen zur Qualität der medizinischen Versorgung durchzuführen.

Die Ergebnisse der Versorgungsforschung werden genutzt, um die Akteure im Gesundheitswesen, insbesondere die Politik auf der Basis valider wissenschaftlicher Erkenntnisse in größtmöglicher Objektivität und Transparenz zu unterstützen und zu beraten (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2007).

## **2 Zielsetzung und Beitrag zur wissenschaftlichen Diskussion**

Die vorliegende Habilitationsschrift hat zum Ziel, einen Beitrag zur wissenschaftlichen Diskussion von Fragestellungen, Methoden und der Machbarkeit versorgungsrelevanter Studien als Grundlage für gesundheitsökonomische Entscheidungen in der Hämatologie zu leisten.

Um die Bandbreite an Fragestellungen und methodischen Ansätzen zur Beantwortung versorgungsrelevanter / ökonomischer Fragestellung in der stationären Routineversorgung zu illustrieren, werden Beispiele aus der Versorgung von Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen gezeigt. Es werden Antworten darauf gegeben, ob

- Budget-Impactberechnungen für Entscheidungen in der onkologisch / hämatologisch klinischen Versorgung relevant sind.
- die Messung von patientenberichteten Outcomes als wichtiger Bestandteil von gesundheitsökonomischen Entscheidungen in der stationären Routineversorgung machbar ist.
- Qualitätsmessungen in der stationären Routineversorgung zur Vermeidung von Unter-, Über- oder Fehlversorgung sinnvoll und machbar sind.
- es versorgungsrelevante Konsequenzen für die stationäre Versorgung aufgrund von kostengetriebenen Entscheidungen auf der Makroebene geben kann, wenn Evidenz aus dem Versorgungsalltag fehlt
- die Qualität und Vollständigkeit der in der Routinedokumentation erfassten Daten zur Durchführung von Versorgungs-/ Gesundheitsökonomischen Analysen genügt.

Darüber hinaus wurde im Rahmen der Habilitationsarbeit am Beispiel der Hämophilie der Frage nachgegangen, ob Register- und Sekundärdaten die richtigen Informationen in ausreichender Form zur Beantwortung versorgungsrelevanter / gesundheitsökonomischer Fragestellungen bereitstellen.

### **3 Ergebnisse**

Im nachstehenden Kapitel werden im ersten Teil Beispiele versorgungsrelevanter Fragestellungen mit gesundheitsökonomischer Relevanz in der stationären hämatologischen Versorgung vorgestellt. Vorwiegend werden Fragen zur Supportivtherapie, im Rahmen der Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, behandelt. Die Supportivtherapie umfasst alle unterstützenden, häufig multidisziplinären Behandlungsmaßnahmen in der Behandlung einer malignen Erkrankung. Sie behandelt und verhindert im besten Fall Komplikationen der malignen Erkrankung und deren Therapie. Mit der Prophylaxe und Behandlung von Komplikationen sind, meist unterschätzte ökonomische Konsequenzen, wie Beispiele zur Neutropenie und Bluttransfusionen zeigen, verbunden (Jacobs, Mayer et al. 2011, Paessens, von Schilling et al. 2011, Paessens, Ihbe-Heffinger et al. 2012, Ihbe-Heffinger, Paessens et al. 2013). Aufgrund einer Vielzahl hoch wirksamer, aber auch sehr toxischer innovativer Medikamente und der Zunahme allogener und autologer Transplantationen (2007-2017 45%) ist davon auszugehen, dass die Relevanz der Supportivtherapie aus klinischer und ökonomischer Perspektive zunehmen wird.

Der zweite Teil fokussiert auf die Versorgung im ambulanten Bereich am Beispiel der Hämophilie. Es wird der Frage nachgegangen inwieweit Register und Sekundärdaten im Sinne von Krankenkassenabrechnungsdaten valide Informationen für die Versorgungsforschung und die Beantwortung ökonomischer Fragestellungen bereitstellen.

#### **3.1 Stationäre Supportivtherapie: angewandte Versorgungsforschung**

##### **3.1.1 Budget-Impact-Berechnungen**

Aus der Sicht einer Klinik stellt sich die Frage, welchen Einfluss diagnostische Maßnahmen, Interventionen, oder innovative Medikamente auf das Budget einer Klinik haben. Insbesondere ist dies der Fall, wenn weitestgehend vergleichbare Verfahren oder Medikamente unterschiedliche Preise haben und diese nur im Rahmen einer Diagnosis Related Group (DRG) abgerechnet werden können. Um rationale Entscheidungen, unter der Voraussetzung unvermeidbarer Ressourcenbeschränkungen, für oder gegen den Einsatz vergleichsweise teurer Maßnahmen treffen zu können, ist es wichtig, den jeweiligen budgetverantwortlichen Entscheidungsträgern transparente Informationen hinsichtlich finanzieller Konsequenzen zur Verfügung zu stellen. Budget-Impact-Analysen (BIA), werden meist für Betrachtungen aus der Leistungsträgerperspektive, überwiegend in nationalen Gesundheitssystemen gefordert, jedoch können sie auch für einzelne Gesundheitseinrichtungen eine wichtige Entscheidungsgrundlage liefern (Mauskopf, Sullivan et al. 2007).

Hierbei handelt es sich um eine reine Kostenbetrachtung, die abschätzt, welche finanziellen Konsequenzen eine Investition nach sich zieht. Hierdurch ist die Budget-Impact Analyse komplementär zur Kosten-Effektivitäts-Analyse (Neumann 2007). Für Krankenhäuser, die im Rahmen des DRG-Systems auch Leistungsträger sind, ist die BIA eine anwendungsnahe Methode, um z.B. die finanziellen Konsequenzen des Einsatzes eines teureren Medikamentes zu berechnen.

### **Economic and clinical aspects of intravenous versus oral busulfan in adult patients for conditioning prior to HSCT.**

1) Berger K, Schopohl D, Rieger C, Ostermann H.

Support Care Cancer. 2015 Dec;23(12):3447-54. doi: 10.1007/s00520-015-2695-8

Zur Abschätzung der Konsequenzen des Einsatzes einer kostenintensiven Therapie im Rahmen der Stammzelltransplantation wurden Modellberechnungen zu Busulfan, einem Zytostatikum, das in Kombination mit Cyclophosphamid als Konditionierungstherapie gegeben wird, durchgeführt (Berger, Schopohl et al. 2015). Hintergrund der Berechnungen war die Tatsache, dass Busulfan in intravenöser Applikationsform 4mal teurer ist als in oraler Applikationsform. Für Kinder und Jugendliche wurde ein Zusatzentgelt für die i.v. Therapie eingeführt, für Erwachsene waren die Kosten für Busulfan oral und i.v. weiterhin mit der DRG für die Stammzelltransplantation abgedeckt. Dies führte dazu, dass erwachsenen Patienten, trotz der bekannten Vorteile, aus Kostengründen und dem Fehlen von Wirtschaftlichkeitsbetrachtungen diese Therapie zum Teil vorenthalten wurde. Die Vorteile der i.v. Gabe von Busulfan im Vergleich zur oralen Gabe sind ein besseres Dosierungsmanagement durch eine kontrollierbare Dosierung, weniger stark ausgeprägte Nebenwirkungen wie orale Mukositis, Infektionen, Übelkeit und Erbrechen und eine geringere Mortalität z.B. als Folge der venookklusiven Erkrankung (Aggarwal, Gupta et al. 2006, Nath and Shaw 2007, Bredeson, LeRademacher et al. 2013, Parmar, Rondon et al. 2013).

Kostenrelevante klinische Endpunkte für die Modellberechnungen waren die Orale Mukositis (OM), Infektionen durch OM und die venookklusive Erkrankung (Elting, Cooksley et al. 2003, Lee, Choi et al. 2005, Sobecks, Rybicki et al. 2012).

Um Unsicherheiten aufgrund von Preisänderungen und Annahmen, die aufgrund fehlender Daten in der Literatur und / oder aus dem Versorgungsalltag auf Basis von Expertenmeinungen getroffen werden in das Kalkül einzubeziehen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Sensitivitätsanalysen dienen dazu, die Robustheit der Ergebnisse der Modellberechnungen zu prüfen (York Health Economic Consortium 2016).

Die Ergebnisse zeigten, dass die Kosten der Behandlung von Nebenwirkungen in der Konditionierungstherapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen in der Gruppe mit intravenöser Busulfangabe für eine Population von 10 Patienten aufgrund des Vermeidens von Komplikationen rund 42.000 Euro geringer sind, als in der Gruppe für Patienten mit oraler Therapie. Bezieht man die Kosten für Busulfan mit ein, berechnet sich für den Basisfall der Modellberechnungen eine Einsparung von 6.000 Euro.

Sensitivitätsanalysen wurden in mehreren Varianten gerechnet. Variation der Wahrscheinlichkeiten für Nebenwirkungen entsprechend alternativer Literaturangaben (Kashyap, Wingard et al. 2002, Lee, Choi et al. 2005, Ferrara, Mele et al. 2009, Sobecks, Rybicki et al. 2012). Da die medikamentöse VOD-Therapie (moderate HVOD: ca. 22.000 Euro, schwere HVOD ca. 66.000 Euro) und ein mit der VOD einhergehendes Organversagen (ca. 60.000 Euro) mit sehr hohen Kosten verbunden sind, wurden Szenarien mit und ohne VOD berechnet. Des Weiteren wurde ein Szenario mit den für die i.v. Busulfan-Gabe ungünstigsten Voraussetzungen angenommen: 25% weniger Nebenwirkungen der oralen Busulfantherapie im Vergleich zum Basisfall, 25% mehr Nebenwirkungen in der Gruppe intravenöses Busulfan. Unter Einbeziehung aller Nebenwirkungen (OM, OM assoziierte Infektionen, VOD), unterschiedlicher Literaturangaben errechneten sich für die intravenöse Gabe von Busulfan im Vergleich zur oralen Busulfan Gabe Kosteneinsparungen zwischen rund 5.000 Euro und rund 13.000 Euro. Bei Betrachtung nur der Kosten für die Therapie der VOD variieren die Kosteneinsparung zwischen rund 2.000 Euro und rund 1.000 Euro. Im worst-case Szenario errechneten sich die zusätzlichen Kosten für 10 Patienten mit intravenöser Gabe von Busulfan auf 27.570 Euro.

Mit Hilfe der Modellberechnungen am Beispiel von Busulfan bei Patienten mit Stammzelltransplantation konnte gezeigt werden, dass Entscheidungen ausschließlich auf Medikamentenpreisen basierend irreführend sein können, wenn die ökonomischen Konsequenzen nicht quantifiziert werden. Budget-Impact-Modellberechnungen sind ein geeignetes Instrument Unsicherheiten bzgl. der finanziellen Konsequenzen innovativer Handlungsoptionen der stationären Versorgung abzuschätzen.

Mit der konsequenten Durchführung von Budget-Impact Betrachtungen ergäbe sich eine transparentere Entscheidungsgrundlage und eine bessere Planbarkeit zukünftiger Ausgaben, auch die Lösung des Problems einer potentiellen Gegenfinanzierung kann möglicherweise angegangen werden.

Die Berechnungen waren limitiert durch das Fehlen von aktuellen Behandlungspfaden von epidemiologischen Zahlen zum Auftreten von Nebenwirkungen in der Routineversorgung sowie den damit einhergehenden Ressourcenverbräuchen und Kosten.

### 3.1.2 Patientenberichtete Outcomes

Für rationale Entscheidungen ist es wichtig, die Kosten in Relation zu klinischen und / oder patientenberichteten Outcomes (patient reported outcomes, PRO) wie Lebensqualität und Patientenpräferenzen zu setzen (siehe Kapitel 1.2). Eine Nebenwirkung der Chemo- und / oder Strahlentherapie ist die orale Mukositis (OM). Die OM ist ein entzündlicher, ulzerierender Prozess der Mundschleimhaut. Abhängig vom Ausmaß der OM sind Patienten beim Schlucken und damit beim Essen, Trinken und Sprechen beeinträchtigt, OM Patienten müssen häufig flüssig oder gar parenteral ernährt werden (Bellm, Epstein et al. 2000). Hinzu kommen Schmerzen, Blutungen, Gewichtsverlust und ein erhöhtes Risiko für Infektionen (Woo, Sonis et al. 1993, Elting, Cooksley et al. 2003, Jones, Qazilbash et al. 2008).

### **Burden of Oral Mucositis: A Systematic Review and Implications for Future Research**

2) Berger K, Schopohl D, Bollig A, Strobach D, Rieger C, Rublee D, Ostermann H

Oncol Res Treat. 2018;41(6):399-405. doi: 10.1159/000487085.

Um den Einfluss des Auftretens einer OM auf die Lebensqualität von Patienten mit Stammzelltransplantation zu quantifizieren, wurde ein systematischer Literaturreview entsprechend den „Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis“ Protocols (PRISMA-P) durchgeführt (Shamseer, Moher et al. 2015). Identifiziert wurden 1.372 Treffer die nach ex ante definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft wurden. Danach konnten lediglich 16 Studien (2000-2013) in die Bewertung eingeschlossen werden. Diese Studien wurden nach „GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) - Kriterien bezüglich Ihrer Qualität von zwei Reviewern beurteilt (Balshem, Helfand et al. 2011). Die Bewertung der Studien ergab, dass mehr als die Hälfte der Studien einen Evidenzlevel in Hinblick auf die Methodik von „niedrig“ bis „sehr niedrig“ besaßen. Zudem waren die Studien aufgrund unterschiedlicher Behandlungen der Grunderkrankung, unterschiedlicher Assessmentinstrumente (z.B. NCI-CTCAE Scale, WHO Scale) und 13 unterschiedlicher Instrumente zur Lebensqualitätsmessung nicht vergleichbar.

Die Schlussfolgerung aus der vorstehenden Arbeit war, dass aus der zur Verfügung stehenden Literatur keine validen Aussagen zum Einfluss der OM auf die Lebensqualität von Patienten mit Stammzelltransplantation in Deutschland abgeleitet werden konnten.

Daher wurde eine monozentrische, nicht interventionelle Beobachtungsstudie zur Lebensqualitätserfassung bei OM bei Patienten mit Stammzelltransplantation initiiert.

### **Burden of oral mucositis in stem cell transplant patients-the patients' perspective.**

3) Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Ostermann H, Berger K

Support Care Cancer. 2018 May;26(5):1577-1584. doi: 10.1007/s00520-017-4000-5.

Zur Messung des Einflusses der OM auf das Ausmaß von Schmerzen, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität wurden in einem Zeitraum von sechs Monaten Patienten mit Stammzelltransplantation, nach schriftlicher Einwilligung, konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Die OM wurde mit der WHO Oral Toxicity Scale bestimmt (World Health Organization 1979). Das Ausmaß von Schmerzen wurde mit der Numeric Rating Scale (NRS) (McCafferey and Beebe 1993) erfasst und der Einfluss auf den Leistungsstatus mit dem ECOG-Score (Oken, Creech et al. 1982) gemessen. Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC QLQ-C30 (Aaronson, Ahmedzai et al. 1993) and dem QLQ-OH15 (Hjermstad, Bergenmar et al. 2016) gemessen.

In die Studie wurden 45 Patienten (20 autologe, 25 allogene Stammzelltransplantation) (2016/2017) eingeschlossen. Mehr als die Hälfte der Patienten (58%, 95% CI: 42% - 72%) entwickelte eine OM. Zehn Patienten litten an OM 10 Grad I, vier an Grad II, acht an Grad III, vier an Grad IV. Zwischen dem Schweregrad der OM und Schmerzen, gemessen mit der NRS wurde eine positive Korrelation gezeigt ( $r = 0.93$ , 95% CI: 0.89–0.96,  $p < 0.001$ ). Patienten mit OM litten im Vergleich zu Patienten ohne OM an deutlich mehr Schmerzen und die Entwicklung einer OM ging mit einer deutlich niedrigeren Leistungsfähigkeit (34.5 vs 7.5,  $p = 0.003$ ) sowie einer deutlich schlechteren Lebensqualität der Patienten einher (24.3 vs 7.7,  $p = 0.006$ ). Insbesondere Patienten mit einer OM Grad III und Grad IV litten trotz Schmerztherapie an sehr starken Schmerzen, in Folge waren die Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität dieser Patienten besonders stark eingeschränkt. Daher sollte es Ziel der Behandlung sein, Strategien zu entwickeln, wie das Auftreten von Schweregraden III und IV verhindert werden könnte. Cullen et al konnten zeigen, dass durch eine intensive Aufklärung des Patienten und intensive Betreuung durch das Pflegepersonal die Häufigkeit des Auftretens von OM mit hohen Schweregraden reduziert werden kann (Cullen, Baumler et al. 2018). Dies erfordert jedoch eine hinreichende Zahl an qualifiziertem Pflegepersonal in der Routineversorgung.

Eine Pilotumfrage in der Medizinischen Klinik III des Klinikums der Universität München hat gezeigt, dass für die zeitliche Aufklärung und das Nachhalten des Einhaltens der Mundhygiene in der täglichen Routineversorgung nicht genügend Zeit zur Verfügung steht (Bollig 2016). Die Versorgung von Patienten, insbesondere mit OM Grad III und IV, ist durch die Hilfe bei der Nahrungsaufnahme, das Anlegen von Perfusoren und dem Reinigen von Sonden zur Nahrungsaufnahme sehr zeitintensiv. Nur wenige Pflegekräfte haben eine Zusatzausbildung „orale Mukositis“.

Diese Arbeit verdeutlicht vermeidbare relevante Komplikationen und damit verbunden starke Einschränkungen für den Patienten, die sonst im klinischen Alltag nicht systematisch erfasst werden. Um Evidenz zur Optimierung der Prävention und Behandlung der oralen Mukositis bereitzustellen, wurden weitere Daten in dieser Studie erhoben, die derzeit noch im Publikationsprozess sind (Staudenmaier, Ostermann et al. 2017): Beschreibung von Risikofaktoren für das Auftreten der Mukositis, Erfassung des Patientenbewusstseins hinsichtlich der Notwendigkeit und Einhaltung der empfohlenen Mundhygiene, um ggf. Patienteninformationsmaterial zu entwickeln und das Pflegepersonal entsprechend zu schulen. Des Weiteren werden die OM assoziierten Kosten ausgewertet, um anschließend zu evaluieren, ob mit optimierter Patientenaufklärung, einer Risikostratifizierung und einem erhöhten Einsatz des Pflegepersonals Einsparpotentiale realisiert werden können.

### 3.1.3 Qualitätsmessung in der Routineversorgung

Qualitätsverbesserungsprogramme in der Medizin werden u.a. im Kontext der Suche nach Kosteneinsparungspotentialen diskutiert. Vor der Entwicklung von Qualitätsverbesserungsprogrammen ist im ersten Schritt jedoch, die Qualität der Versorgung im Versorgungsalltag zu messen, um ärztliche und pflegerische Leistungen transparenter zu machen. Dadurch sollen Unter-, Fehl-, und Überversorgung identifiziert und anschließend durch Qualitätsverbesserungsmaßnahmen vermieden und Kosten eingespart werden. Qualität und Wirtschaftlichkeit sind eng miteinander verbunden da sonst Ressourcen für weniger effektivere Leistungen gebunden werden, die dann für andere, sinnvollere Leistungen nicht mehr zur Verfügung stehen. Die Messung der Versorgungsqualität kann mit verschiedenen Methoden wie z.B. Benchmarkanalysen, Messung der Adhärenz an Medizinische Leitlinien erfolgen.

Im Rahmen des Habilitationsprojekts wurde am Beispiel der antimykotischen Therapie in der hämatologischen Versorgung die Qualität in Bezug auf Leitlinienadhärenz und Abweichungen von Arzneimittelzulassungstexten erfasst und gemessen.

Die Prävention der invasiven Pilzinfektion (IFI) hat klinisch und ökonomisch eine hohe Relevanz (Hennen 2009, Dodds Ashley, Drew et al. 2012). Patienten, die an einer hämatoonkologischen Erkrankung leiden haben ein hohes Risiko zusätzlich an einer IFI zu erkranken (Lin, Schranz et al. 2001, Schmiedel and Zimmerli 2016). Die Mortalität aufgrund von Aspergillose-Infektionen bei hämatologischen Patienten bewegt sich aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika und Studiendesigns zwischen 27% und 39% (Pagano, Caira et al. 2006, Koehler, Hamprecht et al. 2017). Eine weitere Komplikation von IFI ist das Verschieben der Chemotherapie, was wiederum den Therapieerfolg beeinträchtigen kann.

In der stationären Versorgung entstehen dem Krankenhaus im Falle des Auftretens einer IFI bei einem hämatoonkologischen Patienten rund 21.000 Euro (Rieger, Cornely et al. 2012). Dabei verursacht die antimykotische Therapie 36% der Kosten, der stationäre Aufenthalt 32% und Blutprodukte 23%.

Studien zur Leitlinienadhärenz in Spanien und Frankreich als Instrument zur Beschreibung der qualitätsorientierten Versorgung haben einen relevanten Anteil nicht leitliniengerechter oder fraglicher Verordnungen von Antimykotika aufgezeigt (Pagano, Caira et al. 2010, Nivoix, Launoy et al. 2012).

Für Deutschland gab es bislang zu diesem Thema keine aktuelle Publikation. Für die Prophylaxe und Behandlung von IFI hat die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in der Hämatologie eine evidenzbasierte Leitlinie erstellt (Mousset, Buchheidt et al. 2014).

#### **Antifungal treatment in haematological and oncological patients: Need for quality assessment in routine care.**

4) Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, Berger K

*Mycoses*. 2018 Jul;61(7):464-471. doi: 10.1111/myc.12768.

Ziel der Studie war es, die Antimykotikaverordnungen in der Medizinischen Klinik III des Klinikums der Universität München in einem Zeitraum von 6 Monaten zu erfassen, die Qualität der Verordnungen im Vergleich zu der entsprechenden DGHO-Leitlinie und Arzneimittelzulassungstexten zu bewerten und die Notwendigkeit der Durchführung eines Stewardship-Projektes zu evaluieren.

Zur Vermeidung eines Verhaltensbias in der Verordnung wurde das Design einer sechsmonatigen retrospektiven Beobachtungsstudie gewählt. Eingeschlossen wurden Patienten  $\geq 18$  Jahre, die eine systemische antimykotische Prophylaxe oder Therapie erhielten, ausgeschlossen wurden Patienten mit Haut- und Nagelpilztherapie.

Folgende Qualitätskategorien wurden auf der Grundlage der Arbeit von Nivoix (Nivoix, Launoy et al. 2012) definiert: sachgemäße Verordnung, fragliche Verordnungen und nicht sachgemäße Verordnung. Die Kategorien beziehen sich auf die Dimensionen Indikation, Wahl des Medikaments, Dosierung, Arzneimittelwechselwirkung und Kontraindikation.

Insgesamt erhielten von 1.278 Patienten 104 (8.1%) ein Antimykotikum. Es wurden 171 Antimykotika zur Prophylaxe (48), zur empirischen Therapie (104) und zur zielgerichteten Therapie (19) eingesetzt. Die Indikation der Gabe von Antimykotika entsprechend der Leitlinie wurde in 127 Verordnungen (74.3%) gestellt, die Wahl der Antimykotika entsprach in 132 Verordnungen (77.2%) dem Zulassungstext und der DGHO-Leitlinie. Die antimykotische Therapie wurde in 131 (76.6%) Fällen korrekt dosiert gegeben. In 34 (20.0%) Fällen wurden die Antimykotika mit anderen Medikamenten verabreicht die gegenseitige nicht erwünschte Arzneimittelwechselwirkungen haben können (5 milde/moderate, 29 schwere). Abschließend konnten 38% der 171 verordneten Antimykotika als sachgemäß verordnet, 15,2% als fraglich und 46,8 als nicht sachgerecht klassifiziert werden. Klinische Konsequenzen der Leitlinienabweichungen und / oder der nicht erwünschten Arzneimittelwechselwirkungen konnten aufgrund nicht routinemäßig dokumentierter relevanter Daten in Patientenakten, klinischen Dokumentationssystemen in dieser retrospektiven Studie nicht gemessen werden. Wichtig wäre es, diese Art von Messungen und Bewertungen in wiederkehrenden Abständen durchzuführen, zu bewerten und den behandelnden Ärzten vorzustellen. Die manuelle Erfassung der Daten ist sehr zeitaufwendig und regelmäßig in der Routineversorgung nicht durchführbar. Daher wäre es wichtig, im Rahmen von elektronischen Patientenakten qualitätsrelevante Daten zu erheben und Softwarelösungen zu entwickeln mit deren Unterstützung es möglich ist, in wiederkehrenden Abständen relevante Daten auszuwerten.

Die am Klinikum der Universität München durchgeführte Studie war eine Pilotstudie, um zum einen die Notwendigkeit der Qualitätsmessung in diesem Bereich zu evaluieren, zum anderen Instrumente zu entwickeln und zu testen, Datenquellen zu identifizieren, die für solch eine Erhebung notwendig sind.

Für eine umfassende Qualitätsbewertung wäre der Vergleich mit anderen klinischen Einrichtungen im Rahmen von Benchmarkvergleichen inklusive Outcomeanalysen wichtig. Evidenzbasierte klinische Leitlinien basieren auf randomisierten klinischen Studien oder Expertenmeinungen und können nicht Empfehlungen für alle möglichen klinischen Situationen in der Routineversorgung abgeben. Beispielsweise gibt die DGHO-Leitlinie keine Empfehlung zur Antimykotikabehandlung bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie. Ergebnisse dieser Art von Datenerhebungen v.a. im multizentrischen Design, könnten komplementär zu den Ergebnissen randomisierter klinischer Studien (RCTs) in der Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien diskutiert werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass der Einsatz von Antimykotika in der Routineversorgung in einem akademischen Haus der Maximalversorgung zu ca. 60% von den Empfehlungen der evidenzbasierten DGHO-Leitlinie und den Zulassungstexten abweicht. Um den Einsatz von Antimykotika zu optimieren wurde auf Basis dieser Ergebnisse ein Stewardship-Programm mit Schulungen, einer „Antimykotika-Kitteltasche“ und der Einsatz einer Apothekerin vor Ort auf der Station entwickelt.

#### 3.1.4 Modellberechnungen aus der Gesellschaftsperspektive

Blutkomponenten sind ein wichtiger Bestandteil in der Versorgung stationärer hämatologischer Patienten. Die vorhergesagte demographische Entwicklung für Deutschland lässt einen negativen Einfluss auf das Angebot von zellulären Blutprodukten und einen Anstieg der Nachfrage durch entsprechende Morbiditätsentwicklungen vermuten (Katalinic, Beske et al. 2010, Seifried, Klueter et al. 2011). Dieser Trend könnte bei fehlender Planung, schlechter Logistik der Blutspende und Herstellung von Blutkomponenten in einer Unterversorgung und steigenden Preisen enden. Es ist davon auszugehen, dass insbesondere Thrombozytenkonzentrate aufgrund der Tatsache, dass für deren Spende jüngere Spender gebraucht werden und deren Haltbarkeit nur 4 Tage bzw. 5 Tage nach Testung auf bakterielle Kontamination beträgt, dies zutreffen wird.

Der Großteil an Thrombozytentransfusionen findet in Häusern der Maximalversorgung in Onkologischen / Hämatologischen Abteilungen statt. Im Klinikum der Universität, München werden z.B. ca. 60% aller ausgegebenen Thrombozytenkonzentrate (TKs) bei hämatologischen Patienten transfundiert.

In Deutschland werden Apherese-TKs und Pool-TKs zur Versorgung bereitgestellt. Das Apherese-TK stammt von einem einzelnen Spender, während das Pool-TK in Deutschland aus 4-6 Vollblutspenden hergestellt wird. Klinische Leitlinien unterscheiden nicht zwischen der Anwendung von Pool-TK oder Apherese TK. Ausschließlich für Patienten mit immunvermittelter Transfusionsrefraktion und fetaler und neonatale Alloimmun-Thrombozytopenie wird die Transfusion von Human Leukocyte Antigen (HLA) kompatibler und / oder Human-Platelet Antigen (HPA) kompatibler Apherese-TKs empfohlen (Bundesärztekammer 2017).

Die Herstellung von Apherese-Konzentraten ist aufwendiger, daher sind sie im Vergleich zu Pool-TKs teurer. Aufgrund fehlender klinischer Evidenz für eine Apherese-TK Transfusion, außer für die vorstehenden Fälle, übernehmen Krankenkassen die höheren Kosten für Apherese-TKs nicht mehr.

Aufgrund dieser Tatsache ist davon auszugehen, dass die Nachfrage nach Apherese-TKs zurückgehen wird und ein Anreiz zur vermehrten Pool-TK-Produktion gesetzt ist. Die Produktion unterschiedlicher Blutkomponenten ist jedoch nicht unabhängig voneinander, zum Beispiel gehen bei der Herstellung von Pool-TKs mit Hilfe von Buffy Coats ca. 10% der Erythrozyten einer Vollblutspende verloren.

Zudem garantiert die Spende und Herstellung von Apherese-TKs den Aufbau und Erhalt von Spenderstämmen, die für die Herstellung von HLA / HPA gemachten TKs für die Versorgung von kritisch kranken Patienten notwendig sind. Verschiebungen zugunsten einer gesteigerten Pool-TK Herstellung könnten daher Konsequenzen für die Versorgung von beispielsweise TK-refraktären Patienten haben. Des Weiteren ist es wichtig abzuschätzen wie viele EKs mit der Pool-TK-Herstellung durch den Produktionsprozess verloren gingen. In Deutschland sind ca. 60% aller hergestellten Thrombozytenkonzentrate (TK) Apherese Konzentrate (Paul Ehrlich Institut 2019). Getrieben von finanziellen Argumenten, hat der National Health Service Blood and Transplan (NHSBT) in England gefordert den 80%tigen Anteil von Apherese TKs auf 60% zu senken (NHS Blood and Transplant 2019). Für Deutschland wurde bislang noch keine Entscheidungsgrundlage zur Diskussion eines optimalen Verhältnisses von Apherese und Pool-TKs zur Sicherstellung eines ausreichenden Spenderstammes und Apherese-TKs für schwerstkranke Patienten zur Verfügung gestellt.

## **Blood Product Supply in Germany: The Impact of Apheresis and Pooled Platelet Concentrates.**

5) Berger K, Schopohl D, Wittmann G, Schramm W, Ostermann H, Rieger C

Transfus Med Hemother. 2016 Nov;43(6):389-394

Um eine Grundlage zur Diskussion über die optimale Menge an herzustellenden Apherese-Tks in Deutschland zu generieren wurden Modellberechnungen aus der Gesellschaftsperspektive durchgeführt. Die Basiskalkulationen erfolgten auf der Grundlage von Literaturangaben und Daten des Paul-Ehrlich-Instituts. In Szenarien wurde der Anteil der Pool-TK-Herstellung an der gesamten jährlichen Thrombozytenherstellung zwischen 10 und 100% variiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass im Basisfall bei der Pool-TK-Herstellung durch den Buffy-Coat-Prozess schätzungsweise 41,957–83,913 Erythrozytenkonzentrate verloren gehen, was 1–2% der jährlichen EK-Herstellung in Deutschland entspricht. Die Szenarienkalkulationen schätzen den EK-Verlust zwischen 1.5–5.0% der jährlichen EK-Herstellung (65,430–218,099 EKs), den Verwurf auf 9.4–12.0% was jährlich ca. 54,189–69,022 EKs entsprechen würde. Hinzu kommt, dass mehr Vollblutspenden für die Herstellung von mehr Pool-TKs gebraucht werden was wiederum negative Auswirkungen auf die Herstellung anderer Blutpräparate haben kann.

Die Modellberechnungen sind limitiert durch das nicht Vorhandensein evidenzbasierter Inputdaten aus der Routineversorgung. Beispielsweise fehlen epidemiologische Daten zur TK-Refraktärität und dem zukünftigen Anteil an Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für häufige und /oder viele TK-Transfusionen, unterschiedliche Herstellungsverfahren und der damit einhergehende Erythrozytenverlust, Spenderverfügbarkeit und zukünftigen Spenden.

Aufgrund fehlender valider epidemiologischer Daten sind die durchgeführten Modellberechnungen als ein erster Schritt für zukünftige Prognosemodelle zu sehen. Es konnte gezeigt werden, dass ökonomische Entscheidungen im Gesundheitswesen komplexe Entscheidungen sind und nicht ausschließlich auf der Grundlage von Preisen einzelner Präparate wie in diesem Fall den höheren Preis für Apherese-TKs getroffen werden können. Das Modell zeigt auf, welche Aspekte in die Berechnung in Betracht gezogen werden sollten und welche Daten aus dem Versorgungsalltag fehlen, um zukünftig Aussagen über die Bereitstellung und Sicherstellung einer optimalen Menge an Apherese-Konzentraten in Deutschland machen zu können.

Diese Daten umfassen den zukünftigen TK Bedarf, die Spenderverfügbarkeit, das Spendenvolumen, den Spenderpool, der für HLA/HPA gematchte Apherese TKs benötigt wird, den Verfall von gepoolten und Apherese TKs, sowie den Bedarf an Apherese TKs aus Einzelspenden für spezifische Patienten.

Sowohl gepoolte TKs als auch Apherese TKs werden benötigt, um eine patienten- und qualitätsorientierte Versorgung mit TKs in Deutschland sicherzustellen. Daher sollten Entscheidungen, die die Produktion betreffen, nicht von Kosten ausgehen, sondern von qualitätsorientierten Versorgungsdaten.

### 3.2 Register-, Sekundärdaten zur Versorgungsforschung in der Hämatologie

In einer Zeit steigender Gesundheitskosten gibt es ein starkes Interesse daran, jene Faktoren zu identifizieren und zu belegen, die den Wert teurer Therapien für seltene Krankheiten bestimmen. Nachstehendes Projekt, bezogen auf das Krankheitsbild „Hämophilie“, soll als Beispiel für andere seltene, nicht-maligne hämatologische Erkrankungen dienen.

Die angeborene Hämophilie ist eine genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung. Das klinische Erscheinungsbild ist maßgeblich dadurch gekennzeichnet, dass die Blutgerinnung im Vergleich zu Gesunden verlangsamt ist oder kaum stattfindet. Entsprechend der Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors, die durch die jeweils vorliegende Mutation determiniert ist, werden verschiedene Ausprägungsgrade der Hämophilie unterschieden: schwer (<1%), mittel (1% bis ≤5%), mild (>5% – ≤15%) und leicht (Subhämophilie A: 15% - 50%). In Deutschland sind ca. 6.000 bis 7.000 Patienten von der Hämophilie betroffen, wobei ca. 3.000 bis 4.000 dauerhaft behandlungsbedürftig sind.

Die Therapie der Hämophilie A ist zu 90% durch die Substitution von Faktor VIII bestimmt. Die Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten ist eine lebenslange, sehr teure Therapie. Da die Therapie individuell an den Patienten angepasst werden sollte, können die Therapiekosten einzelner Patienten stark variieren.

Sehr hohe Kosten können entstehen, wenn Hämophilie Patienten Inhibitoren gegen den Gerinnungsfaktor entwickeln. Hier wird oft die Immuntoleranztherapie eingesetzt. Die Kosten für eine Immuntoleranztherapie (ITT) bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie schwanken und werden zwischen 287.500 € (6 Monate, „low responder“) bis zu 17.253.000 € (36 Monate, „high responder“) geschätzt (Auerswald, von Depka Prondzinski et al. 2004).

In der nahen Zukunft stehen mehrere innovative Faktorenkonzentrate und Gentherapien, zusätzlich zu einer Reihe bereits zur Verfügung stehender Faktorenkonzentraten aus Plasma sowie rekombinanten Präparate zur Zulassung und Markteinführung an, so dass mehr als ein Dutzend Therapieoptionen zur Verfügung stehen werden. Daraus erwächst die Notwendigkeit den patientenrelevanten Nutzen / Outcome (klinisch und patientenberichtet) der Hämophilie zu definieren, zu messen und den entsprechenden Ressourcenverbrauch und die Krankheitskosten zu erfassen, um Entscheidungen bzgl. eines wirtschaftlichen Ordnungsverhaltens treffen zu können. Klinische und patientenrelevante Outcomes wurden für Deutschland bislang nicht ausreichend publiziert.

Im Rahmen des nachstehend beschriebenen Projekts wurden systematische Recherchen und Bewertungen von Register und Sekundärdatenquellen durchgeführt, um die Frage zu beantworten, inwieweit mit diesen nachstehende Evidenzlücken geschlossen werden können:

- Wie hoch sind Inzidenz und Prävalenz inklusive therapieassoziierten Nebenwirkungen?
- Wie lassen sich die Behandlungspfade in der Routineversorgung beschreiben und mit welchen klinischen Outcomes sind diese assoziiert?
- Wie hoch sind der Ressourcenverbrauch und die Kosten in der Gesamtgruppe und verschiedenen Subgruppen?
- Besteht Über- Unter oder Fehlversorgung

#### **Prospects for research in haemophilia with real-world data-An analysis of German registry and secondary data.**

6) Schopohl D, Bidlingmaier C, Herzig D, Klamroth R, Kurnik K, Rublee D, Schramm W, Schwarzkopf L, Berger K., Haemophilia. 2018 Jul;24(4):584-594. doi: 10.1111/hae.13443

Nach systematischen Recherchen und ex ante formulierten Ein- und Ausschlusskriterien konnten vier Register und nachstehende Sekundärdatenquellen: DESTATIS, ASHIP, DIMDI GKV / WIdO, GePaRD, FDZ-RV DAPI mit potentiellen Daten für Versorgungsforschung in der Hämophilie identifiziert werden. Zu drei der vier Registern ist der Zugang ausschließlich beteiligten Zentren möglich. Der Zugang zu anonymisierten Daten für Forschungszwecke aus dem Deutschen Hämophileregister sowie den meisten Sekundärdatenquellen ist nach Einreichung einer Forschungssynopse und deren Prüfung möglich.

Zur Evaluation der einzelnen Datenquellen wurde eine Variablenliste entsprechend der Fragestellungen auf Basis von publizierten Studien, klinischem Expertenwissen, Input von Versorgungswissenschaftlern, Gesundheitsökonomern und Krankenkassen erstellt. Im darauffolgenden Schritt wurden alle eingeschlossenen Datenquellen entsprechend der Variablenliste abgeglichen.

Die Bewertung der Datenquellen hat ergeben, dass in Registern die klinischen Aspekte wie Entwicklung von Nebenwirkungen und die Versorgung von Kindern erfasst werden. Klinische Outcomes sowie patientenberichtete Outcomes werden bislang nur für Kinder ansatzweise z.T. mit nicht validierten Instrumenten erfasst. Daten für epidemiologische Analysen im Sinne von repräsentativer Prävalenz und Inzidenz, die Versorgung von erwachsenen Patienten mit Hämophilie sowie Ressourcenverbrauch und Kosten, stellen die klinischen Register nicht ausreichend zur Verfügung. Lebensqualität und Patientenpräferenzen werden in den identifizierten klinischen Registern ebenso nicht erfasst. Die Kosten können in Sekundärdaten wie zum Beispiel aus den Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung erhoben werden, jedoch ist keine weitere Differenzierung wie z.B. von Patientencharakteristika nicht möglich, die eine genauere Betrachtung der Ergebnisse erlauben würde. Hinzu kommt die Tatsache, dass die Dokumentation von Sekundärdaten auf der Codierung nach dem ICD-10 erfolgt und demnach keine Stratifizierung der Ergebnisse in Subgruppen nach Schweregraden wie mild, moderat oder schwer oder nach Patienten mit seltenen / häufigen und oder leichten / schweren Blutungen möglich ist.

Umfassende gesundheitsökonomischen Analysen im Sinne der Wertbestimmung sind derzeit aufgrund fehlender Daten, der starken Fragmentierung der Daten und der nicht bestehenden Möglichkeit der Verknüpfung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen nicht realisierbar.

#### **4 Fazit und Ausblick**

Die vorliegende Habilitationsarbeit zeigt, dass Analysen von Daten aus dem Versorgungsalltag Ärzte bei Entscheidungen unterstützen können, um begrenzt zur Verfügung stehende Ressourcen möglichst optimal zu verteilen. Nach dem Wirtschaftlichkeitsgebot sind Ärzte grundsätzlich angehalten ausreichend, das Maß des Notwendigen nicht überschreitend, zweckmäßig und wirtschaftlich zu verordnen, damit Leistungsträger die anfallenden Kosten beanspruchen und die Krankenkassen diese bewilligen können (Sozialgesetzbuch V Dez. 2018). Zudem wurde gezeigt welche Daten für Versorgungsforschung routinemäßig dokumentiert werden sollten.

Nicht selten fehlt jedoch die Transparenz bzgl. der Wirtschaftlichkeit medizinischer Maßnahmen und Entscheidungen werden häufig ausschließlich auf Basis des Preises von Diagnostika oder Therapien getroffen.

Mit der Modellberechnung zur i.v. Therapie von Busulfan im Rahmen der Stammzelltransplantation und der Modellberechnung zur Herstellung von Apherese- und Pool-TKs wurde gezeigt, dass Entscheidungen basierend auf Preisbetrachtungen irreführend sein können, da mögliche Einsparungen oder übergeordnete Versorgungsaspekte in Wirtschaftlichkeitsüberlegungen nicht einbezogen werden.

Zur umfassenden Beurteilung der Werthaltigkeit von Maßnahmen als Grundlage rationaler Entscheidungsfindung sind Informationen zu patientenberichteten Outcomes unabdingbar. Dass PROs als Grundlage für rationale Entscheidungen wichtig sind, konnte am Beispiel der oralen Mukositis gezeigt werden. Die Ergebnisse der Studie machten vermeidbare relevante Komplikationen transparent, die sonst im klinischen Alltag nicht systematisch erfasst werden, transparent.

Eine weitere wichtige Grundlage für ökonomische Entscheidungen sind Analysen der Versorgungsqualität. Am Beispiel des Einsatzes teurer antimykotischer Therapien wurde die Qualität der Prophylaxe und Therapie, bezogen auf klinische Leitlinien und Arzneimittelzulassungstexte, gemessen. Der optimale prophylaktische und therapeutische Einsatz von Antimykotika ist aufgrund der hohen Medikamentenkosten und dem Auftreten und der Behandlung von Nebenwirkungen wichtig. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verordnung systemischer Antimykotika in einer beträchtlichen Anzahl von den Leitlinien und Arzneimittelzulassungstexten abweicht.

Die Interpretation der Ergebnisse war dadurch limitiert, dass klinische Outcomes, zur Beurteilung der patientenrelevanten Konsequenzen des Abweichens retrospektiv nicht aus Krankenakten erfasst werden konnten. In weiterführenden Studien sollte an einer größeren Patientenzahl der Frage nachgegangen werden, ob Patientencharakteristika im Versorgungsalltag von jenen in RCTs, die die Grundlage evidenzbasierter Leitlinien sind, abweichen und bei der Erstellung zukünftiger Leitlinien als komplementär zu RCTs diskutiert werden. Die Ergebnisse dieser Studie waren die Rationale für ein weiterführendes Projekt, das misst, ob die Kommunikation der erkannten Defizite, Schulungsmaßnahmen und pharmazeutische Beratung auf Station zu einer kostenrelevanten Qualitätssteigerung beitragen.

Ob Register- und Sekundärdaten für Versorgungsforschung und gesundheitsökonomische Entscheidungen hinreichende Informationen bereitstellen wurde am Beispiel der Hämophilie evaluiert. Die systematische Analyse und Bewertung zeigte, dass zugängliche krankheitsspezifische Register Informationen zu klinischen Fragestellungen geben, jedoch keine Daten zu patientenrelevanten Outcomes mit standardisierten Instrumenten erfasst werden, und Behandlungsmuster für Deutschland weder aus Register- noch Sekundärdaten repräsentativ abzuleiten sind. Weiterhin wurde festgestellt, dass Sekundärdaten vorwiegend ausschließlich auf der ICD-10 Kodierung basieren, und Analysen stratifiziert nach spezifischen Patientencharakteristika, wie zum Beispiel nach Schweregraden und Komorbiditäten kaum möglich sind. Es können nur grobe Aussagen zu Prävalenz und Inzidenz der Hämophilie A und B und Behandlungskosten sowie Therapieadhärenz gemacht werden.

Die vorgestellten Analysen / Studien erhärten die Relevanz der Schaffung einer fortlaufenden wissenschaftlichen Erkenntnisgrundlage für objektivierte Entscheidungen hin zu einer bedarfsgerechten und wirtschaftlichen Versorgung. Limitiert waren alle Anwendungsstudien durch die Qualität und Vollständigkeit der zur Verfügung stehenden Daten in der stationären Versorgung. Für die ambulante Versorgung zeigte die systematische Bewertung von Register- und Sekundärdaten am Beispiel der Hämophilie ähnliche Limitationen. Daten zu PROs im Versorgungsalltag stehen kaum zur Verfügung. Die Machbarkeit der derzeit aufwendigen Erfassung von PROs in der Routineversorgung sollte diskutiert und verbessert werden.

Für die standardisierte Dokumentation indikationsspezifischer, klinischer, patientenrelevanter Outcomes, die ebenfalls häufig fehlt, ist die Voraussetzung, dass seitens medizinischer Experten indikationsspezifisch patientenrelevante klinische Endpunkte definiert und entsprechende Erfassungstools entwickelt werden.

Um in der Zukunft eine möglichst valide und stets aktuelle Evidenzgrundlage für gesundheitsökonomische Entscheidungen in der Hämatologie bereitzustellen ist es wichtig,

- interdisziplinär zu evaluieren, welche Daten routinemäßig im Versorgungsalltag für die Durchführung von Versorgungsforschungsprojekten in der Hämatologie erfasst werden sollten und anschließend abzugleichen welche Informationen bereits vorliegen und welche Daten in Zukunft dokumentiert werden sollten.
- Daten aus unterschiedlichen Stellen der klinischen Versorgung in gesicherten IT-Plattformen zusammenzuführen und den Zugang zu anonymisierten Informationen für wissenschaftliche Zwecke zu regeln.
- für einen Langzeit-Follow Up den Zugang zu Daten und das Linkage von Daten aus dem stationären Bereich und dem ambulanten Sektor zu ermöglichen.
- zu diskutieren von wem und wie hoch ein durch eine gegebenenfalls aufwändigere Dokumentation entstehender Mehraufwand vergütet wird.

## 5 Literaturverzeichnis

Aaronson, N. K., S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. J. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S. B. Fleishman, J. C. de Haes and et al. (1993). "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology." J Natl Cancer Inst **85**(5): 365-376.

Aggarwal, C., S. Gupta, W. P. Vaughan, G. B. Saylor, D. E. Salzman, R. O. Katz, A. G. Nance, A. B. Tilden and M. H. Carabasi (2006). "Improved outcomes in intermediate- and high-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation substituting intravenous for oral busulfan in a busulfan, cyclophosphamide, and etoposide preparative regimen." Biol Blood Marrow Transplant **12**(7): 770-777.

Auerswald, G., M. von Depka Prondzinski, B. Ehlken, W. Kreuz, K. Kurnik, H. Lenk, I. Scharrer, W. Schramm and R. Zimmermann (2004). "Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in patients with inhibitors in Germany." Haemophilia **10**(5): 499-508.

Balshem, H., M. Helfand, H. J. Schunemann, A. D. Oxman, R. Kunz, J. Brozek, G. E. Vist, Y. Falck-Ytter, J. Meerpohl, S. Norris and G. H. Guyatt (2011). "GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence." J Clin Epidemiol **64**(4): 401-406.

Bellm, L. A., J. B. Epstein, A. Rose-Ped, P. Martin and H. J. Fuchs (2000). "Patient reports of complications of bone marrow transplantation." Support Care Cancer **8**(1): 33-39.

Berger, K., D. Schopohl, C. Rieger and H. Ostermann (2015). "Economic and clinical aspects of intravenous versus oral busulfan in adult patients for conditioning prior to HSCT." Support Care Cancer **23**(12): 3447-3454.

Bollig, A. (2016). "Die Krankheitslast der Oralen Mukositis [https://edoc.ub.uni-muenchen.de/19389/1/Bollig\\_Antonia.pdf](https://edoc.ub.uni-muenchen.de/19389/1/Bollig_Antonia.pdf)", abgerufen am 12. April 2019.

Bredeson, C., J. LeRademacher, K. Kato, J. F. Dipersio, E. Agura, S. M. Devine, F. R. Appelbaum, M. R. Tomblyn, G. G. Laport, X. Zhu, P. L. McCarthy, V. T. Ho, K. R. Cooke, E. Armstrong, A. Smith, J. D. Rizzo, J. M. Burkart and M. C. Pasquini (2013). "Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation." Blood **122**(24): 3871-3878.

Breyer, F. and P. Zweifel (1992). Gesundheitsökonomie. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.

Bundesärztekammer. (2017). "Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) Gesamtnovelle 2017 file:///C:/Users/KCBer/Desktop/Richtlinie\_Haemotherapie\_2017.pdf." abgerufen am 28.04.2019.

Bundesärztekammer Arbeitskreis Versorgungsforschung (2004). Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. Berlin.

Burns, R., J. Leal, R. Sullivan and R. Luengo-Fernandez (2016). "Economic burden of malignant blood disorders across Europe: a population-based cost analysis." Lancet Haematol **3**(8): e362-370.

Chandra, A., J. Shafrin and R. Dhawan (2016). "Utility of Cancer Value Frameworks for Patients, Payers, and Physicians." JAMA **315**(19): 2069-2070.

Cherny, N. I., R. Sullivan, U. Dafni, J. M. Kerst, A. Sobrero, C. Zielinski, E. G. de Vries and M. J. Piccart (2015). "A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for

Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)." *Ann Oncol* **26**(8): 1547-1573.

Cullen, L., S. Baumler and M. Farrington (2018). "Oral Care for Head and Neck Cancer Symptom Management." *AJN* **118**: 24-34.

Die Welt. (2019). "Deutschland leistet sich eine Überversorgung (<https://www.welt.de/politik/ausland/article182687326/EU-Gesundheitskommissar-Deutschland-leistet-sich-eine-Ueberversorgung.html>)." abgerufen am 17.01.2019.

Dodds Ashley, E., R. Drew, M. Johnson, R. Danna, D. Dabrowski, V. Walker, M. Prasad, B. Alexander, G. Papadopoulos and J. Perfect (2012). "Cost of invasive fungal infections in the era of new diagnostics and expanded treatment options." *Pharmacotherapy* **32**(10): 890-901.

Elting, L. S., C. Cooksley, M. Chambers, S. B. Cantor, E. Manzullo and E. B. Rubenstein (2003). "The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis." *Cancer* **98**(7): 1531-1539.

Engert, A., C. Balduini, A. Brand, B. Coiffier, C. Cordonnier, H. Dohner, T. D. de Wit, S. Eichinger, W. Fibbe, T. Green, F. de Haas, A. Iolascon, T. Jaffredo, F. Rodeghiero, G. Salles, J. J. Schuringa and E. H. A. R. f. E. H. Research (2016). "The European Hematology Association Roadmap for European Hematology Research: a consensus document." *Haematologica* **101**(2): 115-208.

Ferrara, F., G. Mele, S. Palmieri, M. Pedata, C. Copia, C. Riccardi, T. Izzo, C. Criscuolo and P. Musto (2009). "Continuous infusion idarubicin and intravenous busulphan as conditioning regimen to autologous stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukaemia." *Hematol Oncol* **27**(4): 198-202.

Hanly, P., I. Soerjomataram and L. Sharp (2015). "Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe." *Int J Cancer* **136**(4): E136-145.

Hennen, C. R. (2009). "Pharmacoeconomic evaluations of antifungal therapies." *Curr Med Res Opin* **25**(7): 1751-1758.

Heymach, J., L. Krilov, A. Alberg, N. Baxter, S. M. Chang, R. Corcoran, W. Dale, A. DeMichele, C. S. Magid Diefenbach, R. Dreicer, A. S. Epstein, M. L. Gillison, D. L. Graham, J. Jones, A. H. Ko, A. M. Lopez, R. G. Maki, C. Rodriguez-Galindo, R. L. Schilsky, M. Sznol, S. N. Westin and H. Burstein (2018). "Clinical Cancer Advances 2018: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology." *J Clin Oncol* **36**(10): 1020-1044.

Hjermstad, M. J., M. Bergenmar, K. Bjordal, S. E. Fisher, D. Hofmeister, S. Montel, O. Nicolatou-Galitis, M. Pinto, J. Raber-Durlacher, S. Singer, I. M. Tomaszewska, K. A. Tomaszewski, I. Verdonck-de Leeuw, N. Yarom, J. B. Winstanley, B. B. Herlofson and E. Q. Group (2016). "International field testing of the psychometric properties of an EORTC quality of life module for oral health: the EORTC QLQ-OH15." *Support Care Cancer* **24**(9): 3915-3924.

Ihbe-Heffinger, A., B. Paessens, K. Berger, M. Shlaen, R. Bernard, C. von Schilling and C. Peschel (2013). "The impact of chemotherapy-induced side effects on medical care usage and cost in German hospital care--an observational analysis on non-small-cell lung cancer patients." *Support Care Cancer* **21**(6): 1665-1675.

Institut der Deutschen Wirtschaft. (2017). "Kranken- und Pflegeversicherung - Große Finanzierungslücke droht [https://www.iwkoeln.de/fileadmin/publikationen/2017/333241/IW-Pressmitteilung\\_2017\\_18\\_Kranken-\\_und\\_Pflegeversicherung.pdf](https://www.iwkoeln.de/fileadmin/publikationen/2017/333241/IW-Pressmitteilung_2017_18_Kranken-_und_Pflegeversicherung.pdf)." abgerufen am 28.04.2019.

IQVIA Institute. (2018). "Global Oncology Trends 2018 <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>." abgerufen am 20. Januar 2019.

Jacobs, V. R., S. C. Mayer, B. J. Paessens, R. Bernard, N. Harbeck, M. Kiechle and A. Ihbe-Heffinger (2011). "Comparison of actual hospital costs versus DRG revenues for in-patient treatment of febrile neutropenia during adjuvant anthracycline plus/minus taxane-based chemotherapy for primary breast cancer." *Onkologie* **34**(11): 614-618.

Jones, J. A., M. H. Qazilbash, Y. C. Shih, S. B. Cantor, C. D. Cooksley and L. S. Elting (2008). "In-hospital complications of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoid malignancies: clinical and economic outcomes from the Nationwide Inpatient Sample." *Cancer* **112**(5): 1096-1105.

Kashyap, A., J. Wingard, P. Cagnoni, J. Roy, S. Tarantolo, W. Hu, K. Blume, J. Niland, J. M. Palmer, W. Vaughan, H. Fernandez, R. Champlin, S. Forman and B. S. Andersson (2002). "Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVD), HVD-related mortality, and overall 100-day mortality." *Biol Blood Marrow Transplant* **8**(9): 493-500.

Katalinic, A., F. Beske and R. Pritzkeleit (2010). "Projection of morbidity 2030 and 2050: impact for the national health system and blood supply." *Transf Med Hemother* **2010** **37**: 155-159.

Koehler, P., A. Hamprecht, O. Bader, I. Bekeredjian-Ding, D. Buchheidt, G. Doelken, J. Elias, G. Haase, C. Hahn-Ast, M. Karthaus, A. Kekule, P. Keller, M. Kiehl, S. W. Krause, C. Kramer, S. Neumann, H. Rohde, P. La Rosee, M. Ruhnke, P. Schafhausen, E. Schalk, K. Schulz, S. Schwartz, G. Silling, P. Staib, A. Ullmann, M. Vergoulidou, T. Weber, O. A. Cornely and M. J. Vehreschild (2017). "Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study." *Int J Antimicrob Agents* **49**(2): 218-223.

Konig, T. (2010). "[National health fund and morbidity-based risk structure equalization with focus on haemophilia]." *Hamostaseologie* **30** **Suppl 1**: S70-75.

Krause, S. W., J. Schildmann, C. Lotze and E. C. Winkler (2013). "Rationing cancer care: a survey among the members of the german society of hematology and oncology." *J Natl Compr Canc Netw* **11**(6): 658-665.

Lee, J. H., S. J. Choi, J. H. Lee, S. E. Kim, C. J. Park, H. S. Chi, M. S. Lee, J. S. Lee, W. K. Kim and K. H. Lee (2005). "Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation." *Ann Hematol* **84**(5): 321-330.

Lin, S. J., J. Schranz and S. M. Teutsch (2001). "Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature." *Clin Infect Dis* **32**(3): 358-366.

Luengo-Fernandez, R., R. Burns and J. Leal (2016). "Economic burden of non-malignant blood disorders across Europe: a population-based cost study." Lancet Haematol **3**(8): e371-378.

Mannucci, P. M., M. E. Mancuso, E. Santagostino and M. Franchini (2016). "Innovative Pharmacological Therapies for the Hemophilias Not Based on Deficient Factor Replacement." Semin Thromb Hemost **42**(5): 526-532.

Mauskopf, J. A., S. D. Sullivan, L. Annemans, J. Caro, C. D. Mullins, M. Nuijten, E. Orlewska, J. Watkins and P. Trueman (2007). "Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis." Value Health **10**(5): 336-347.

McCafferey, M. and A. Beebe (1993). Pain: clinical manual for nursing practice, Baltimore: VV Mosby Company.

Mousset, S., D. Buchheidt, W. Heinz, M. Ruhnke, O. A. Cornely, G. Egerer, W. Kruger, H. Link, S. Neumann, H. Ostermann, J. Panse, O. Penack, C. Rieger, M. Schmidt-Hieber, G. Silling, T. Sudhoff, A. J. Ullmann, H. H. Wolf, G. Maschmeyer and A. Bohme (2014). "Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)." Ann Hematol **93**(1): 13-32.

Nath, C. E. and P. J. Shaw (2007). "Busulphan in blood and marrow transplantation: dose, route, frequency and role of therapeutic drug monitoring." Curr Clin Pharmacol **2**(1): 75-91.

Neumann, P. J. (2007). "Budget impact analyses get some respect." Value Health **10**(5): 324-325.

NHS Blood and Transplant. (2019). "Platelet Supply Project <http://hospital.blood.co.uk/media/28624/platelet-changes.pdf>", abgerufen 21. Januar 2019.

Nivoix, Y., A. Launoy, P. Lutun, J. C. Moulin, K. A. Phai Pang, L. M. Fornecker, M. Wolf, D. Leveque, V. Letscher-Bru, L. Beretz, G. Ubeaud-Sequier and R. Herbrecht (2012). "Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital." J Antimicrob Chemother **67**(10): 2506-2513.

Oken, M. M., R. H. Creech, D. C. Tormey, J. Horton, T. E. Davis, E. T. McFadden and P. P. Carbone (1982). "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group." Am J Clin Oncol **5**(6): 649-655.

Paessens, B., A. Ihbe-Heffinger, C. von Schilling, R. Shlaen, R. Bernard, C. Peschel, W. Schramm and K. Berger (2012). "Blood component use and associated costs after standard dose chemotherapy--a prospective analysis of routine hospital care in lymphoproliferative disorders and NSCLC in Germany." Support Care Cancer **20**(5): 1011-1021.

Paessens, B. J., C. von Schilling, K. Berger, M. Shlaen, C. Muller-Thomas, R. Bernard, C. Peschel and A. Ihbe-Heffinger (2011). "Health resource consumption and costs attributable to chemotherapy-induced toxicity in German routine hospital care in lymphoproliferative disorder and NSCLC patients." Ann Oncol **22**(10): 2310-2319.

Pagano, L., M. Caira, A. Candoni, M. Offidani, L. Fianchi, B. Martino, D. Pastore, M. Picardi, A. Bonini, A. Chierichini, R. Fanci, C. Caramatti, R. Invernizzi, D. Mattei, M. E. Mitra, L. Melillo, F. Aversa, M. T. Van Lint, P. Faluccci, C. G. Valentini, C. Girmenia and A. Nosari (2006). "The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study." Haematologica **91**(8): 1068-1075.

Pagano, L., M. Caira, M. Offidani, B. Martino, A. Candoni, C. G. Valentini, G. Specchia, A. Nosari, M. E. Tosti, G. Leone, M. Luppi and F. Aversa (2010). "Adherence to international guidelines for the treatment of invasive aspergillosis in acute myeloid leukaemia: feasibility and utility (SEIFEM-2008B study)." J Antimicrob Chemother **65**(9): 2013-2018.

Parmar, S., G. Rondon, M. de Lima, P. Thall, R. Bassett, P. Anderlini, P. Kebriaei, I. Khouri, P. Ganesan, R. Champlin and S. Giralt (2013). "Dose intensification of busulfan in the preparative regimen is associated with improved survival: a phase I/II controlled, randomized study." Biol Blood Marrow Transplant **19**(3): 474-480.

Paul Ehrlich Institut. (2019). "<https://www.pei.de/DE/infos/meldepflichtige/meldung-blutprodukte-21-transfusionsgesetz/berichte/berichte-21tfg-node.html>", abgerufen am 20.01.2019.

Pfaff, H., G. Glaeske, E. A. Neugebauer, M. Schrappe, K. Zentrum für Versorgungsforschung Köln der Uniklinik, U. B. Zentrum für Sozialpolitik, I. F.-I. f. F. i. d. O. M. d. P. U. Witten/Herdecke and M. Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am (2009). "[Memorandum III: "Methods for Health Services Research" (Part 1)]." Gesundheitswesen **71**(8-9): 505-510.

Pfaff, H. and M. Schrappe (2011). Einführung in die Versorgungsforschung. Versorgungsforschung H. Herausgeber: Pfaff, Glaeske G., Neugebauer, E., Schrappe, M., . Stuttgart, Schattauer Verlag: 2-57.

Rieger, C. T., O. A. Cornely, T. Hoppe-Tichy, M. Kiehl, H. Knoth, M. Thalheimer, U. Schuler, A. J. Ullmann, B. Ehlken and H. Ostermann (2012). "Treatment cost of invasive fungal disease (Ifd) in patients with acute myelogenous leukaemia (Aml) or myelodysplastic syndrome (Mds) in German hospitals." Mycoses **55**(6): 514-520.

Robert Koch Institut (2016). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin.

Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2002). Gutachten 2000/2001 - Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung und Addendum: Zur Steigerung von Effizienz und Effektivität der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Baden-Baden, ISBN 978-3-7890-8101-9.

Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2007). Gutachten 2007 - Kooperation und Verantwortung. Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. Baden, Baden, Nomos, Verlag ISBN 978-3-8329-3648-8.

Schmiedel, Y. and S. Zimmerli (2016). "Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia." Swiss Med Wkly **146**: w14281.

Schnipper, L. E., N. E. Davidson, D. S. Wollins, D. W. Blayney, A. P. Dicker, P. A. Ganz, J. R. Hoverman, R. Langdon, G. H. Lyman, N. J. Meropol, T. Mulvey, L. Newcomer, J. Peppercorn, B. Polite, D. Raghavan, G. Rossi, L. Saltz, D. Schrag, T. J. Smith, P. P. Yu, C. A. Hudis, J. M. Vose and R. L. Schilsky (2016). "Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received." J Clin Oncol **34**(24): 2925-2934.

Schnipper, L. E., N. E. Davidson, D. S. Wollins, C. Tyne, D. W. Blayney, D. Blum, A. P. Dicker, P. A. Ganz, J. R. Hoverman, R. Langdon, G. H. Lyman, N. J. Meropol, T. Mulvey, L. Newcomer, J. Peppercorn, B. Polite, D. Raghavan, G. Rossi, L. Saltz, D. Schrag, T. J. Smith, P. P. Yu, C. A. Hudis, R. L. Schilsky and O. American Society of Clinical (2015). "American

Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options." J Clin Oncol **33**(23): 2563-2577.

Scriba, P. (2009). "Public Health und Versorgungsforschung: Herausforderungen zwischen Praxis und Politik." Gesundheitswesen **71**: 606-609.

Scriba, P. C. (2006). "Versorgungsforschung aus Sicht des Sachverständigenrats und der Bundesärztekammer." Diabetologe **Suppl 1, 2**: 9-14.

Seifried, E., H. Klueter, C. Weidmann, T. Staudenmaier, H. Schrezenmeier, R. Henschler, A. Greinacher and M. M. Mueller (2011). "How much blood is needed?" Vox Sang **100**(1): 10-21.

Shamseer, L., D. Moher, M. Clarke, D. Gherzi, A. Liberati, M. Petticrew, P. Shekelle, L. A. Stewart and P.-P. Group (2015). "Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation." BMJ **350**: g7647.

Sobecks, R. M., L. Rybicki, M. Yurch, M. Kalaycio, R. Dean, S. Andresen, B. Pohlman, H. Duong, B. Bolwell and E. Copelan (2012). "Intravenous compared with oral busulfan as preparation for allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation for AML and MDS." Bone Marrow Transplant **47**(5): 633-638.

Sozialgesetzbuch V (Dez. 2018). "<https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/12.html> ", abgerufen am 21. Januar 2019.

Staudenmaier, T., H. Ostermann and K. Berger (2017). "Oral Mucositis in Stem Cell Transplanted Patients." Oncol Res Treat **40**: 1-308.

Tarricone, R. (2006). "Cost-of-illness analysis. What room in health economics?" Health Policy **77**(1): 51-63.

Woo, S. B., S. T. Sonis, M. M. Monopoli and A. L. Sonis (1993). "A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients." Cancer **72**(5): 1612-1617.

World Health Organization (1979). Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, World Health Organization.

York Health Economic Consortium. (2016). "Sensitivity Analysis [online]. (2016). York; York Health Economics Consortium; 2016. <https://www.yhec.co.uk/glossary/sensitivity-analysis/>." abgerufen am 12. April 2019.

## II. Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei meinen ehemaligen Chefs, Professor Wolfgang Schramm und Professor Helmut Ostermann bedanken. Professor Schramm gilt mein Dank insbesondere dafür, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat als Gesundheitsökonomin und Diplomkauffrau in die wissenschaftlichen Aktivitäten einer klinischen Abteilung eingebunden zu werden. Auch möchte ich ihm für die Einführung auf das nationale Parkett der Hämophilie sowie für seinen immer wertvollen Rat danken.

Professor Ostermann möchte ich dafür danken, dass er meine wissenschaftlichen Aktivitäten jederzeit unterstützt hat und mir als Fachmentor stets beratend zur Seite stand. Er hat meine wissenschaftliche Herangehensweise mit stetem Blick auf die klinische Relevanz fundamental beeinflusst. Diese Zusammenarbeit hat in besonderem Maße zum Gelingen des Habilitationsprojektes beigetragen.

Professor Ulrich Mansmann und Professor Denis Nowak möchte ich für die Übernahme der Mentorenfunktion sowie für ihre immer sehr freundliche, hilfsbereite Art und richtungsweisenden Ratschläge danken.

Meiner langjährigen Kollegin Dr. Dorothee Schopohl gilt ein besonderer Dank für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Realisierung vieler spannender Projekte.

Professor Nikolaus Plesnila danke ich für seine immerwährende Motivation.

Nicht zuletzt gilt meinem Mann Klaus Thürmel und meiner Tochter Clara sowie meinen Eltern ein ganz besonderer Dank für Ihrer stets liebevolle Unterstützung.

### III. Vollständiges Publikationsverzeichnis der Habilitandin

#### *Originalarbeiten*

#### *Erst-und Letztautorenschaften*

Cenzer I, Boscardin WJ, **Berger K** Performance of Matching Methods in Studies of Rare Diseases: A Simulation Study. *Intractable Rare Dis Res.* 2020 May;9(2):79-88; doi: 10.5582/iridr.2020.01016.

Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Ostermann H, **Berger K** Burden of Oral Mucositis in stem cell transplant patients - the patients' perspective. *Support Care Cancer.* 2018 May;26(5):1577-1584.

**Berger K**, Schopohl D, Bollig A, Strobach D, Rieger C, Rublee D, Ostermann H Burden of oral mucositis: a systematic review and implications for future research. *Oncol Res Treat.* 2018;41(6):399-405.

Schopohl D, Bidlingmaier C, Herzig D, Klamroth R, Tiede A, Ostermann H, Rublee D, Schramm W, Schwarzkopf L, **Berger K** Prospects for research in haemophilia with real-world data – An analysis of German registry and secondary data. *Haemophilia.* 2018 Jul;24(4):584-594.

Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, **Berger K** Antifungal treatment in haematological and oncological patients: need for quality assessment in routine care. *Mycoses.* 2018 Jul;61(7):464-471.

**Berger K**, Schopohl D, Wittmann G, Schramm W, Ostermann H, Rieger C Blood product supply in Germany- The impact of apheresis and pooled platelet concentrates. *Transfus Med Hemother* 2016 43: 389-394.

**Berger K**, Schopohl Lowe G, Holme PA, Tait C, Combescure C, Rauchensteiner S, Klamroth R. Cardiovascular disease events and risk factors in elderly patients with haemophilia. *Haemophilia.* 2016 Sep;22(5).

**Berger K**, Schopohl D, Wittmann G, Schramm W, Ostermann H, Rieger C Blood product supply in Germany- The impact of apheresis and pooled platelet concentrates. *Transfus Med Hemother* 2016 43: 389-394.

**Berger K**, Schopohl D, Rieger C, Ostermann H Economic and clinical aspects of intravenous versus oral busulfan in adult patients for conditioning prior to HSCT. *Support Care Cancer.* 2015 Dec; 23(12):3447-54.

**K. Berger**, D. Schopohl; D. Eheberg; J. Oldenburg; A. Tiede; W. Schramm Prophylaktische Faktorsubstitution bei schwerer Hämophilie A. *Hämostaseologie* 2014(4): 291-299.

**Berger K**, Schopohl D, Eheberg D, Auerswald G, Kurnik, Schramm W. Treatment of children with severe haemophilia A and inhibitors: a health economic evaluation for Germany. *Klin Pädiatr.* 2013 May; 225(3): 152-8.

Paessens B, Ihbe-Heffinger A, Schilling von C, Schlaen R, Bernard, R Peschel C, Schramm W, **Berger K**: Blood component use and associated costs after standard dose chemotherapy - a prospective analysis of routine hospital care in lymphoproliferative disorders and NSCLC in Germany. *Support Care Cancer.* 2012 May; 20(5): 1011-21.

**Berger K**, Klein HG, Seitz R, Schramm W, Spieser JM: The Wildbad Kreuth Initiative: European Current Practices and Recommendations for Optimal Use of Blood Components. *Biologicals.* 2011 May;39 (3): 189-93.

Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, Dorsch B, Köhne-Volland R, Schaff M, Ehlken B, **Berger K**. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0,1 % ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology. Br J Dermatol.* 2008 Dec; 159(6): 1322-30.

**Berger K**, Hessel F, Kreuzer J, Smala A, Diener HC. Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis: CAPRIE-based calculation of cost-effectiveness for Germany. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan; 24(1): 267-74.

**Berger K**, Frey L, Spannagl M, Schramm W. Health economic aspects of the use of blood and blood products. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2006;49(1):64-72.

Augustin M, Ehlken B, Zschocke I, Berger K: Psoriasis treatment in dermatological practice improves quality of life – results of a naturalistic multi-centre study. Akt Dermatol 2005; 32: 311-316.

Dietrich W, Thuermel K, Heyde S, Busley R, **Berger K**. Autologous Blood Donation in Cardiac Surgery: Reduction of Allogeneic Blood Transfusion and Cost-Effectiveness. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2005 Oct;19(5):589-596.

**Berger K**, Ehlken B, Kugland B, Augustin M. Krankheitskosten bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer chronischer Psoriasis vulgaris in Deutschland. J Dtsch Dermatol Ges. 2005; 3(7): 511-8.

**Berger K**, Fischer T, Szucs T. Cost-effectiveness analysis of paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin as first-line therapy in advanced ovarian cancer. A European Perspective. Eur J Cancer 1998; 34:1894-1901.

**Berger K**, Klose G, Szucs T. Die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteltherapien am Beispiel von Pravastatin. Med Klin 1997;92: 363-9.

Szucs T, Müller E, **Berger K**. Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion. Fortschr Med 1997; 115:47-8.

### **Co-Autorenschaften**

Peyvandi F, **Berger K**, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, Buchheit KH, O Mahony B, Bok A, Makris M, Mansmann U, Schramm W, Mannucci PM Kreuth V Initiative: European Consensus Proposals for Treatment of Haemophilia Using Standard Products, Extended Half-Life Coagulation Factor Concentrates and Non-Replacement Therapies Haematologica. 2020 May 28; haematol.2019.242735; doi: 10.3324/haematol.2019.242735. Online ahead of print

Center I, **Berger K**, Rodriguez AM, Ostermann H, Covinsky KE Patient-reported Measures of Well-Being in Older Multiple Myeloma Patients: Use of Secondary Data Source Aging Clin Exp Res. 2020 Jun;32(6):1153-1160. doi: 10.1007/s40520-019-01465-3.

Center I; Nkansah-Mahaney N; Wehner M, MD; Chren MM; Berger T, Covinsky K, **Berger K**, Abuabara; Linos E, A Multi Year Cross Sectional Study of US National Prescribing Patterns of First Generation Sedating Antihistamines in Older Adults with Skin Disease. Br J Dermatol. 2020 Mar;182(3):763-769; doi: 10.1111/bjd.18042.

Lachenmayr SJ, Strobach D, Berking S, Horns H, **Berger K**, Ostermann H Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. Infection. 2019 Aug;47(4):603-610. doi: 10.1007/s15010-019-01288-4.

Marchetti P, Maass N, Gligorov J, **Berger K**, MacDougall, Montonen J, Lewis J. Patient database analysis of fulvestrant 500 mg in the treatment of metastatic breast cancer: a European perspective. Breast. 2017 Apr; 32:247-255.

Lechner H, Schleiermacher A, **Berger K**, Schopohl D, Schramm W. Wishes and worries of haemophilia patients. A patient survey from Bavaria. Hamostaseologie. 2017 May 10;37(2): 117-126.

Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, Babyn P, Manco-Johnson MJ, David JA, van der Net J, Feldman B, **Berger K**, Carcao M, de Kleijn P, Silva M, Hilliard P, Doria A, Srivastava A, Blanchette V; participants of the International Symposium on Outcome Measures in Hemophilic Arthropathy. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. Haemophilia. 2017 Jan; 23(1):11-24.

Ostermann J, **Berger K**, Cerny P, Franz D, Bauer M, Ostermann H. Einführung und Umsetzung neuer OPS-Kodes in der klinischen Routinekodierung. Das Krankenhaus, 9, 2016: 782-788.

Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, **Berger K**, Hilger A, Klein H, Schramm W, Mannucci PM Kreuth III: European consensus proposals for coagulation factors haemophilia therapies. Haemophilia. 2014 May;20(3):322-5.

Ihbe-Heffinger A, Paessens B, **Berger K**, Shlaen M, Bernard R, von Schilling C, Peschel C. The impact of chemotherapy-induced side effects on medical care usage and cost in German hospital care - an observational analysis on non-small-cell lung cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jun;21(6):1665-75.

Schramm W, Gringeri A, Ljung R, **Berger K**, Crispin A, Bullinger M, Giangrande PL, Von Mackensen S, Mantovani LG, Nemes L, Serban M; ESCHQOL Study Group. Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study. *Haemophilia* 2012 Sep;18(5):729-37.

Bauer M, Baumann A, **Berger K**, Ackermann B, Shlaen R, Schopohl D, Ostermann H. A retrospective observational single-centre study on the burden of immune thrombocytopenia (ITP). *Onkologie*. 2012;35(6):342-8.

Feldman BM, **Berger K**, Bohn R, Carcao M, Fischer K, Gringeri A, Hoots K, Mantovani L, Willan AR, Schramm W. Haemophilia prophylaxis: how can we justify the costs? *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):680-4.

Aledort L, Bullinger M, von Mackensen S, Wasserman J, Young NL, Globe D; Health Related Quality of Life Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group. Why should we care about quality of life in persons with haemophilia? *Haemophilia*. 2012 May;18(3).

Schramm W., Gringeri A, Ljung R, **Berger K**, Crispin A., Bullinger M., Giangrande PLF, Mackensen v S, Mantovani L, Nemes L, Serban M for the ESCHQOL study group; *Haemophilia Care in Europe: the ESCHQoL Study*. *Haemophilia*. 2012 Sep;18(5):729-37.

Ihbe-Heffinger A, Paessens BJ, von Schilling C, Shlaen M, Gottschalk N, Berger K, Bernard R, Kiechle M, Peschel C, Jacobs VR.: Management of febrile neutropenia – a German prospective hospital cost analysis in lymphoproliferative disorders, non small cell lung cancer, and primary breast cancer. *Onkologie* 2011; 34(5):241-6.

Paessens BJ, von Schilling C, **Berger K**, Shlaen M, Müller-Thomas C, Bernard R, Peschel C, Ihbe-Heffinger A: Health resource consumption and costs attributable to chemotherapy-induced toxicity in German routine hospital care in lymphoproliferative disorder and NSCLC patients. *Ann Oncol*. 2011 Oct;22(10):2310-9.

Campenhausen von S , Winter Y, Rodrigues e Silva A, Sampaio C, Ruzicka E, Barone P, Poewe W, Guekht A, Mateus C, Pfeiffer KP, **Berger K**, Skoupa J, Bötzel K, Geiger-Gritsch S, Siebert U, Balzer-Geldsetzer M, Oertel WH, Dodel R, Reese JP. Costs of illness and care in Parkinson's disease: an evaluation in six countries. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2011 Feb;21(2):180-91.

Wilkens H, Griminger F, Hoepfer M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C, **Berger K**, Resch A, Ghofrani A: Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med*. 2010 Jun;104(6):902-10.

Wefer B, Ehlken B, Bremer J, Burgdörfer H, Domurath B, Hampel C, Kutzenberger J, Seif C, Sievert KD, **Berger K**, Pannek J. Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX®) therapy in Germany. *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):385-90.

Nicholson A, **Berger K**, Bohn R, Carcao M, Fischer K, Gringeri A, Hoots K, Mantovani L, Schramm W, van Hout BA, Willan AR, Feldman BM. Recommendations for reporting economic evaluations of haemophilia prophylaxis: a nominal groups consensus statement on behalf of the Economics Expert. *Haemophilia*. 2008 Jan; 14(1):127-32.

Paessens B, Lippert B, Ehlken B, **Berger K**, Amann S, Bernard R, Ihbe-Heffinger Neueinstellung onkologischer Patienten auf transdermale Opioid-Analgetika. *Krankenhaus-pharmazie* 28. Jahrgang Nr. 2, 2007: 47-53.

Reuther M, Spottke EA, Klotsche J, Riedel O, Peter H, **Berger K**, Athen O, Köhne-Volland R, Dodel RC. Assessing health-related quality of life in patients with Parkinson's disease in a prospective longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Mar; 13(2): 108-14.

Lordick F, Ehlken B, Ihbe-Heffinger A, **Berger K**, Krobot KJ, Pellissier J, Davies G, Deuson R. Health outcomes and cost-effectiveness of aprepitant in patients receiving antiemetic prophylaxis for highly emetogenic chemotherapy in Germany. *Eur J Cancer* 2007; 43(2): 299-307.

Bauersachs RM, **Berger K**, Hankowitz J, Marzi I, Neubauer G, Pauschert R, Schramm W. Prophylaxis, diagnosis and therapy of surgery related complications in orthopedic and trauma surgery. An observational survey (CHANGE). *Eur J Trauma* 2005;31(2):158-167.

von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, **Berger K**, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):473-90.

Ehlken B, Möhrensclager M, Kugland B, **Berger K**, Quednau K, Ring J. Krankheitskostenstudie bei Patienten mit atopischem Ekzem in Deutschland. *Hautarzt* 2005;56(12):1144-5.

Lippert B, **Berger K**, Berntorp E, Giangrande P, van den Berg M, Schramm W, Siebert U. The European Haemophilia Economic Study Group. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005 Oct;16(7):477-485.

Nowak D, **Berger K**, Lippert B, Kilgert K, Caeser M, Sandtmann R. Epidemiology and health economics of COPD across Europe: a critical analysis. *Treat Respir Med* 2005;4(6):381-95.

Spottke AE, Reuter M, Machat O, Bornschein B, von Campenhausen S, **Berger K**, Koehne-Volland R, Rieke J, Simonow A, Brandstaedter D, Siebert U, Oertel WH, Ulm G, Dodel R. Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *PharmacoEconomics* 2005;23(8):817-36.

Dodel R, Peter H, Walbert T, Spottke A, Noelker C, **Berger K**, Siebert U, Oertel WH, Kesper K, Becker HF, Mayer G. The socioeconomic impact of narcolepsy. *Sleep* 2004;27(6):1123-8.

Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, **Berger K**, Peschel C, Eichler HG; Deuson R, Thoedtmann J, Lordick F. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol* 2004;15(3):526-36.

Meindl T, **Berger K**, Knollmann F, Zurbrugg, Mäurer J. Cost-utility analysis of contrast-enhanced MR angiography with automated table-translation for diagnosis and therapy planning in patients with peripheral vascular disease. *Rofo* 2003;175(7):981-90.

Schramm B, Ehlken B, Smala M, Quednau K, **Berger K**, Nowak D. Cost-of-illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 2003;21: 116-22.

Smala A, Spottke E, Machat O, Siebert U, Meyer D, Köhne-Volland R, Reuther M, DuChane J, Oertel W, **Berger K**, Dodel R. Cabergoline versus levodopa monotherapy. A decision analysis. *Mov Disord* 2003;18(8):898-905.

Szucs TD, Schwenkglens M, **Berger K**, Karsch K. Costs and cost-effectiveness of Eptifibatid in the treatment of coronary ischemic syndromes. An analysis based on the PURSUIT study. *Z Kardiol* 2003;92(3):236-44.

Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C, **Berger K**, Szucs T. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia* 2002;8: 33-43.

Spottke E, Volkmann J, Lorenz D, Krack P, Smala AM, Sturm V, Gerstner A, **Berger K**, Hellwig D, Deuschl G, Freund HJ, Oertel WH, Dodel RC. Evaluation of healthcare utilization and health status of patients with Parkinson's disease treated with deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 2002;249: 759-66.

Dodel R, **Berger K**, Oertel W. Health-related quality of life and health care utilization in patients with Parkinson's disease: the impact of motor fluctuations and dyskinesias. *PharmacoEconomics* 2001;19(9):1170-90.

Frühwirth M, **Berger K**, Ehlken B, Moll-Schüler I, Brosi S, Mutz I. Economic impact of community - and nosocomially acquired rotavirus gastroenteritis in Austria. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):184-8.

Szucs TD, **Berger K**, Fisman DN, Harbarth S: The estimated economic burden of genital herpes in the United States. An analysis using two costing approaches. *BMC Infect Dis* 2001;1: 5.

Harbarth S, Szucs T, **Berger K**, Jilg W. The economic burden of hepatitis B in Germany. *Eur J Epidemiol* 2000;16(2):173-7.

Szucs T, **Berger K**, Marz W, Schafer J. Cost effectiveness of pravastatin in secondary coronary prevention in patients with myocardial infarct or unstable angina in Germany. An analysis on the basis of the LIPID trial. (Kosten-Effektivität von Pravastatin in der Sekundärprävention bei Patienten mit

Myokardinfarkt oder instabiler Angina Pectoris in Deutschland. Eine Analyse auf der Basis der LIPID-Studie). Herz 2000;25(5):787-794.

Müller E, **Berger K**, Denmark N, Oleen-Burkey M. Cost of bacterial vaginosis in pregnancy. Decision analysis and cost valuation of a clinical study in Germany. J Reprod Med 1999;44(9):807–14.

Smala A, Szucs T, **Berger K**, Windorfer A. Kombinierte Impfung gegen Hepatitis A und B bei Kindern und Jugendlichen – Ökonomische Evaluation verschiedener Impfstrategien. MMW Fortschr Med 1999;141(23):55-6.

Szucs T, Guggenberger G, **Berger K**, März W, Schäfer J. Pharmakoökonomische Bewertung von Pravastatin in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit durchschnittlichen Cholesterinwerten. Herz 1998;23: 319-29.

Szucs T, Smala A, **Berger K**, Windorfer A. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen. Med Klin 1998;93: 468-77.

Szucs T, Goedde M, **Berger K**, Kiowski W. Wirtschaftlichkeit der ACE-Hemmung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz in der Schweiz: Evaluation auf der Grundlage der SOLVD-Studie. Schweiz Med Wochenschr 1997;127: 1234-41.

Szucs T, **Berger K**, Schulte-Hillen J, Kleber F. Die Wirtschaftlichkeit von Captopril nach Myokardinfarkt. Med Klin 1996; 91:112-8.

## **Reviews**

**Berger K**, Schopohl D, Hilger A, Giangrande P, Peyvandi F, Seitz R, Schramm W Research in Haemophilia B – approaching the request for high evidence levels in a rare disease. Haemophilia 2014 Jan;21(1): 4-20.

**Berger K**, Bauer M, Schopohl D, Henschler R, Ostermann H. Model calculations to quantify clinical and economic effects of pathogen inactivation in platelet concentrates. Onkologie. 2013;36(1-2):53-9.

**Berger K**, Schopohl D, Schramm W. What is the evidence produced so far by the application of HTA to haemophilia care. Pharmaceuticals Policy and Law 2011: 213-220.

Gattermann N, Hofmann WK, Meeßen A, Schmitz S, Tsamaloukas A, Vollmer T, Wedding U, Plesnila-Frank C, Schramm W, **Berger K**: Myelodysplastic Syndromes: Aspects of current medical care and economic considerations in Germany. Onkologie 2008; 31: 477-84.

Schramm W, **Berger K**. Influencing blood usage in Germany: what is optimal use? Transfusion. 2007 Aug; 47 (2 Suppl):152-4; discussion 155-6.

**Berger K**, Schramm W: The use of coagulation factors in hemophilia treatment. Pharm Unserer Zeit 2006; 35(1):66-73.

Schramm W, **Berger K**. Economics of prophylactic treatment. Haemophilia 2003;9 Suppl 1:111-5.

Schramm W, **Berger K**: Linking medicine and economics: health economics and quality of life in haemophilia care. Haemophilia 2002. May; 8(3). 217-20.

**Berger K**, Szucs T. Socioeconomic evaluation in medicine in Europe. Core economic concepts. Pharmacoeconomics 1999;16(1):19–25.

## **Buchbeiträge**

**Berger K**, Smala A: ADHS und Therapiekosten: Muss eine adäquate Therapie an den Kosten scheitern? In Hrsg Fitzner T, Stark W Doch unzerstörbar ist mein Wesen. Beltz 2004, ISBN 3-407 22161 4.

Hallauer J, **Berger K**, Ruckdäschel S: Demenz: Sozioökonomische Aspekte - Nationale und internationale Untersuchungsergebnisse in Weißbuch Demenz Hrsg. Hallauer J, Kurz A, Thieme 2002 ISBN 3-13-132821-5.

Sobotta K, **Berger K**: Gynäkologische Onkologie in: Gesundheitsökonomie in Hrsg. Hartmann M, Kath R, Szucs T. Hämatologie und Onkologie. 2001. MMT ISBN 3-86094-127-5

Szucs T, **Berger K**: Die Rolle von Guidelines in der pharmakoökonomischen Forschung in Pharmakoökonomie Hrsg Hitzenberger G, Blackwell Wissenschafts-Verlag Wien 1998.

### ***Editorial***

**K Berger**, B. Feldman, J Wasserman, W. Schramm, V. Blanchette, K. Fischer on behalf of the Outcome Measures Expert Working Group of the International Prophylaxis Study Group (IPSG) Securing reimbursement for patient centered haemophilia care: major collaborative efforts are needed. Hematologica 2016 101(3); 266-268.

#### IV. Fachpublikationen des kumulativen Habilitationsprojekts

- 1) **Berger K\***, Schopohl D, Rieger C, Ostermann H Economic and clinical aspects of intravenous versus oral busulfan in adult patients for conditioning prior to HSCT. Support Care Cancer, 2015; 23(12):3447-54 DOI 10.1007/s00520-015-2695-8.
- 2) **Berger K\***, Schopohl D, Bollig A, Strobach D, Rieger C, Rublee D, Ostermann H Burden of oral mucositis: a systematic review and implications for future research. Oncol Res Treat, 2018; 41:399-405 DOI 10.1159/000487085.
- 3) Staudenmaier T, Cenzer I, Crispin A, Ostermann H, **Berger K** Burden of oral mucositis in stem cell transplant patients - the patients' perspective. Support Care Cancer, 2018, 26:1577-1584 DOI: 10.1007/s00520-017-4000-5.
- 4) Lachenmayr SJ, Berking S, Horns H, Strobach D, Ostermann H, **Berger K** Antifungal treatment in haematological and oncological patients: need for recurrent quality assessment in routine care. Mycoses, 2018;1-8. DOI 10.1111/myc.12768.
- 5) **Berger K**, Schopohl D, Wittmann G, Schramm W, Ostermann H, Rieger C Blood product supply in Germany- The impact of apheresis and pooled platelet concentrates. Transfus Med Hemother, 2016, 43: 389-394 DOI: 10.1159/000445442.
- 6) Schopohl D, Bidlingmaier C, Herzig D, Klamroth R, Tiede A, Ostermann H, Rublee D, Schramm W, Schwarzkopf L, Berger K Prospects for research in haemophilia with real-world data – An analysis of German registry and secondary data. Haemophilia, 2018, 24: 284-594 DOI:10.1111/hae.13443.