

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor Prof. Dr. med. Solomayer  
Doktorvater Prof. Dr. med. Juhasz-Böss

**Knochenmetastasen bei Mammakarzinom: Patientenzufriedenheit  
und Kostenanalyse der antiresorptiven Therapie**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*  
**der Medizinischen Fakultät**  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2020

vorgelegt von: Lisa Würfel  
geb. am 05.02.1989 in Karlsruhe

Tag der Promotion: 15.03.2021

Dekan: Prof. Dr. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Erich Solomayer

Prof. Dr. Stefan Landgraeber

---

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellen- & Abbildungsverzeichnis .....	V
<b>1. Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
2.1 Das Mammakarzinom.....	5
2.1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie .....	5
2.1.2 Leitliniengerechtes Vorgehen.....	6
2.1.3 Knochenmetastasen .....	8
2.1.4 Skelettbezogene Komplikationen .....	11
2.2 Antiresorptive Therapie .....	14
2.2.1 Bisphosphonate.....	14
2.2.2 Denosumab .....	16
2.2.3 Denosumab vs. Bisphosphonate .....	17
2.3 Lebensqualität.....	18
2.4 Kostenanalyse .....	18
2.4.1 Vergütung stationärer Aufenthalte .....	19
2.4.2 Vergütung ambulanter Leistungen .....	20
2.4.3 Arzneimittelkosten.....	21
2.5 Eigene Fragestellung.....	22
<b>3. Material und Methodik.....</b>	<b>24</b>
3.1 Kostenanalyse .....	24
3.1.1 Studiendesign.....	24
3.1.2 Erfassung der Daten.....	24
3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	25
3.1.4 Abrechnung stationärer Krankenhausaufenthalte.....	25

---

3.1.5 Abrechnung ambulanter Krankenhausaufenthalte.....	25
3.1.6 Aufstellung der Arzneimittelkosten.....	33
3.2 Patientenzufriedenheit Denosumab .....	42
3.2.1 Studiendesign.....	42
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
3.2.3 Patientenrekrutierung und Befragung.....	43
3.2.4 Auswertung.....	43
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>44</b>
4.1 Ergebnisse Kostenanalyse.....	44
4.1.1 Patientencharakteristika.....	44
4.1.2 Gesamtkosten.....	45
4.1.3 Stationäre Krankenhausaufenthalte .....	46
4.1.4 Kosten ambulanter Krankenhaus- und Praxisaufenthalte.....	50
4.1.5 Arzneimittelkosten.....	54
4.1.6 Kosten aufgrund von Skelett-bezogenen Komplikationen.....	56
4.1.7 Zusammenfassung Kostenanalyse .....	58
4.2 Ergebnisse Patientenzufriedenheit.....	60
4.2.1 Patientencharakteristika.....	60
4.2.2 Ergebnisse der Fragebogenauswertung .....	62
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>70</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
Anlagen.....	XXV
Anlage 1: ASORS Laufzettel.....	XXVI
Anlage 2: Patientenaufklärung/Patienteneinwilligung .....	XXVII
Anlage 3: Fragebogen XGEVA®.....	XXXI
Anlage 4: Mirels-Score.....	XXXIV

---

Anlage 5: ECOG Performance Status.....	XXXV
<b>7. Publikation/Dank.....</b>	<b>XXXVI</b>
<b>8. Lebenslauf .....</b>	<b>XXXVII</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BEMA	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für zahnärztliche Leistungen
BP-ONJ	Bisphosphonat-assoziierte Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw)
CCL	Schweregrad einer Komplikation oder Komorbidität (complication or comorbidity level)
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy - Breast
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GOP	Gebührenordnungsposition
GOZ	Gebührenordnung für Zahnärzte
HSA	Hochschulambulanz
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, German Modification
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MRT	Magnetresonanztomographie
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
OPG	Osteoprotegerin
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RANK	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
QALY	Quality-adjusted Life Year
UICC	Union for International Cancer Control
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
WHO	World Health Organisation

## **Tabellen- & Abbildungsverzeichnis**

### **Tabellenverzeichnis:**

Tabelle 1: EBM-Gebührenordnungspositionen Bildgebung.....	28
Tabelle 2: EBM-Gebührenordnungspositionen Bestrahlung .....	29
Tabelle 3: EBM-Gebührenordnungspositionen Portimplantation.....	31
Tabelle 4: GOÄ-Gebührenordnungspositionen privat Versicherte/Selbstzahler .....	33
Tabelle 5: Antiresorptive Therapie .....	35
Tabelle 6: Intravenöse Zytostatika .....	37
Tabelle 7: Orales Zytostatikum Capecitabin.....	38
Tabelle 8: Antiöstrogene und GnRH-Analoga.....	39
Tabelle 9: Zielgerichtete Therapie mit monoklonalen Antikörpern.....	40
Tabelle 10: Zielgerichtete Therapie mit Everolimus und Lapatinib .....	41
Tabelle 11: Altersangaben Gesamtkollektiv Kostenanalyse .....	44
Tabelle 12: Metastasierung - Angaben zu Lokalisation und Häufigkeit.....	44
Tabelle 13: Gesamttherapiekosten aus ambulanten und stationären Therapien.....	45
Tabelle 14: Stationäre Krankenhausaufenthalte: Kosten inkl. Anteil an Gesamtkosten.....	47
Tabelle 15: Stationäre Krankenhausaufenthalte nach Abteilung .....	47
Tabelle 16: Hospitalisierungsgründe aller Patienten im Jahr 2013 .....	48
Tabelle 17: Hospitalisierungskosten skelettbezogener Komplikationen.....	49
Tabelle 18: Kosten der Knochenbestrahlung .....	52
Tabelle 19: Arzneimittelkosten und Anteil der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten .....	55
Tabelle 20: Aufteilung der Arzneimittelkosten nach Medikamentengruppen .....	56
Tabelle 21: Kosten Skelett-bezogener Komplikationen.....	57
Tabelle 22: Altersangaben Gesamtkollektiv Zufriedenheitsanalyse .....	60
Tabelle 23: Hormonrezeptorstatus bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms.....	60
Tabelle 24: ECOG-Performance-Status im Gesamtkollektiv.....	61
Tabelle 25: Begleittherapie zur zeitgleich erhaltenen Denosumabtherapie .....	61
Tabelle 26: Regelmäßigkeit der Injektion von XGEVA® .....	62
Tabelle 27: Knochenschmerzen vor Therapiebeginn mit XGEVA®.....	63
Tabelle 28: Knochenbrüche unter der Therapie mit XGEVA®.....	68
Tabelle 29: Abklärung des Zahnstatus vor Therapiebeginn mit XGEVA® .....	68
Tabelle 30: Auftreten einer Kieferosteonekrose unter XGEVA® .....	68
Tabelle 31: Bevorzugter Applikationsweg der antiresorptiven Therapie.....	69

**Abbildungsverzeichnis:**

Abbildung 1: Kontrolle der Osteoklastendifferenzierung durch den RANK/RANKL/OPG Signalweg.....	10
Abbildung 2: Kostenverteilung im Gesamtkollektiv anhand der erhaltenen antiresorptiven Therapie .....	46
Abbildung 3: Eingesetzte bildgebende Verfahren und deren Häufigkeit.....	51
Abbildung 4: Übersicht ambulante Kostenpunkte und deren Häufigkeit .....	54
Abbildung 5: Gesamtkosten Skelett-bezogener Komplikationen in Abhängigkeit der Art der Skelett-bezogenen Komplikation .....	57
Abbildung 6: Übersicht der Kostenanalyse über die Verteilung der Gesamtkosten .....	58
Abbildung 7: Aufstellung der Gesamtkosten von Patientinnen mit stationären Aufenthalten vs. Patientinnen ohne stationäre Aufenthalte.....	59
Abbildung 8: Wohlbefinden unter der Therapie mit XGEVA®.....	63
Abbildung 9: Veränderung der Knochenschmerzen unter der Therapie mit XGEVA® .....	64
Abbildung 10: Körperliche Belastbarkeit unter der Therapie mit XGEVA®.....	65
Abbildung 11: Veränderung der sportlichen Aktivität unter der Therapie mit XGEVA® .....	66
Abbildung 12: Verteilung und Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen.....	67

## 1. Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung: Die neuen Medikamente, die bei metastasierten Tumorleiden eingesetzt werden, sind mit hohen Kosten vergesellschaftet. Dies betrifft insbesondere die zielgerichtete Therapie. Die vorliegende Arbeit stellt mittels einer Kostenanalyse die Vielseitigkeit der krankheitsbezogenen Kosten einer Frau mit ossär metastasiertem Brustkrebs über ein Jahr dar und setzt dabei insbesondere die Kosten der Arzneimitteltherapie dazu ins Verhältnis.

Als zweiter Schritt wird beispielhaft am monoklonalen Antikörper Denosumab eine Zufriedenheitsanalyse angeschlossen, die Auskunft gibt über Veränderungen in den Bereichen Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter der Therapie mit Denosumab.

Methodik: Retrospektiv wurde eine Stichprobe von 27 Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom erhoben, deren krankheitsbezogene Kosten für das Kalenderjahr 2013 zusammengestellt wurden. Alle waren in diesem Zeitraum in Behandlung am Universitätsklinikum des Saarlandes. Die elektronischen Patientenakten wurden auf die Fragestellung der durch ambulante und stationäre Aufenthalte sowie durch Medikamente entstandenen Kosten hin ausgewertet.

Die Zufriedenheitsanalyse unter der Therapie mit Denosumab wurde mit Hilfe eines Fragebogens durchgeführt. Es wurden 32 Patientinnen über den Zeitraum Juli 2012 bis Mai 2014 befragt.

Ergebnisse: Die Gesamtkosten der 27 Patientinnen für das Jahr 2013 beliefen sich auf 1.084.249,16 €. Dies entspricht im Durchschnitt 40.157,38 € pro Patientin. Die Gruppe der Arzneimittelkosten macht in der vorliegenden Kostenanalyse 81,9 % (887.952,15 € Gesamtarzneimittelkosten) aus, entsprechend 32.887,12 € pro Patientin. Hiervon entfallen mit 538.982,10 € ca. 60,7 % auf die zielgerichtete Therapie und 20 % auf Zytostatika. Die antiresorptive Therapie verursacht etwa ein Achtel der Arzneimittelkosten. Die Kosten für stationäre Aufenthalte liegen mit 12,7 % vor denen der ambulanten Krankenhaus- und Praxisaufenthalte mit 5,4 %, obwohl nur 15 von 27 Patientinnen im Kalenderjahr 2013 stationär am Universitätsklinikum des Saarlandes waren. Ein stationärer Aufenthalt kostete durchschnittlich 4.920,00 €. Pro skelettbezogener Komplikation kam es zu Kosten von 5.599,57 €.

Die Zufriedenheitsanalyse zeigt, dass Patientinnen unter Denosumab eine Verbesserung von Knochenschmerzen, körperlicher Belastbarkeit und sportlicher Aktivität erfahren. Dies wird jedoch beeinträchtigt durch eine begleitende Chemotherapie. Bei 90,6 % der Patientinnen wurde Denosumab regelmäßig verabreicht. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (abgesehen von der Kieferosteonekrose) wurden in 16,5 % der Fragebögen angegeben. Am ehesten litten die Frauen unter Störungen des Magen-Darm-Trakts sowie Elektrolytentgleisungen (je 4,5 %). Bei drei Patientinnen kam es zu einer Kieferosteonekrose.

Diskussion und Schlussfolgerung: Den größten Anteil der Kosten, die bei einer Patientin mit ossär metastasiertem Brustkrebs innerhalb eines Jahres entstehen, machen die Kosten für die Arzneimitteltherapie aus. Hiervon verursachen allein die zielgerichteten Therapien knapp die Hälfte der Gesamtkosten. Die Deutlichkeit der Ergebnisse trotz der kleinen Stichprobe und der zu erwartende Trend, dass Ausgaben für zielgerichtete Therapien (auch anderer Krebsentitäten) in Zukunft weiterhin ansteigen, sollten zu weiterführenden Untersuchungen und Kosten-Analysen führen.

Unter Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab geben Frauen mit ossär metastasiertem Brustkrebs eine Besserung der Knochenschmerzen sowie eine Steigerung der körperlichen Belastbarkeit an. Zukünftige Studien sollten neben Kostenanalysen daher auch die Patientenzufriedenheit unter zielgerichteter Therapie beinhalten.

## 1. Abstract

1. Background and objectives: The latest drugs that are applied in metastatic cancer treatment, can result in high costs. These costs are especially high in targeted therapy. The present thesis describes the versatility of the disease-related costs of a woman with breast cancer and bone metastases via cost analysis and sets the costs of the pharmaceutical therapy in relation to the overall costs.

As a second step, a satisfaction analysis was conducted, using the monoclonal antibody denosumab as an example. This provides an evaluation of changes in quality of life, fitness and adverse events during treatment with denosumab.

Methods: A sample of 27 women with bone metastatic breast cancer was chosen retrospectively. Their disease-related costs were compiled for the year 2013. All of these women were in treatment at the University hospital Homburg. Electronic patient records were evaluated, based on the following topics: costs that were incurred by inpatient stays, by outpatient stays and by pharmaceutical therapy.

An analysis of the patients' satisfaction under treatment with denosumab was conducted via questionnaire. 32 patients have been interviewed over the period of July 2012 to May 2014.

Results: The total costs of all 27 patients amounted to €1,084,249.16 for the year 2013, corresponding to €40,157.38 per patient. The pharmaceutical therapy contributed 81.9 % (€887,952.15) of the total medication costs, equivalent to €32,887.12 per patient. Of this amount, 60.7 % (€538,982.10) can be attributed to the targeted therapy and 20 % to cytostatic agents. The antiresorptive therapy incurred one eighth of the total medication costs. The costs for inpatient stays were higher than the costs for outpatient stays (12.7 % vs. 5.4 % of the total costs), although only 15 of 27 patients were hospitalized at the University hospital Homburg. One inpatient stay cost on average €4,920.00. One skeletal related event led to costs of €5,599.57.

The satisfaction analysis revealed, that patients treated with denosumab showed an improvement in bone pain, physical ability and activity. However, this was affected by concomitant chemotherapy. 90.6 % of the patients received denosumab at regular intervals. Adverse events (besides osteonecrosis of the jaw) were indicated in 16.5 % of the questionnaires. Patients mostly suffered from gastrointestinal disorders and electrolyte imbalance (each 4.5 %). Three patients sustained an osteonecrosis of the jaw.

Discussion and Conclusion: The largest contributor of costs, incurred by a patient with bone metastatic breast cancer within one year, is pharmaceutical therapy. The targeted therapies themselves are responsible for nearly half of the overall costs. Despite the small sample size of this thesis, the

clarity of the results and the expected trend of increasing costs for targeted therapies (present in other types of cancer treatment as well), should lead to further surveys and cost-analyses.

Women with bone metastatic breast cancer stated a reduction in bone pain and an increased exercise capacity under treatment with denosumab. Therefore, future studies broaching the issue of targeted therapy should not only contain cost analyses, but include patient satisfaction as well.

## 2. Einleitung

### 2.1 Das Mammakarzinom

#### 2.1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie

Die WHO klassifiziert die invasiven Brustkrebserkrankungen als „Gruppe maligner epithelialer Tumore, charakterisiert durch Infiltration in umliegende Gewebe und die bezeichnende Tendenz zur Fernmetastasierung“ (Tavassoli & Devilee, 2003).

Das Mammakarzinom stellt in der überwiegenden Zahl der Fälle ein Adenokarzinom dar. Davon gehen ca. 3/4 der Fälle von den Milchgängen aus, ca. 13 % von den Milchdrüsen (Wilsdorf-Köhler, Streller, & Stabenow, 2011).

Im klinischen Alltag gebräuchlich ist die TNM-Klassifikation (Wittekind, Klimpfnger, & Sobin, 2005): T beschreibt die Größe und Ausbreitung des Primärtumors, N die befallenen regionären Lymphknoten und M die Fernmetastasen. Ist die histologische Untersuchung einer Gewebeprobe durchgeführt, so wird nach pTNM klassifiziert. Abhängig von der TNM-Klassifizierung erfolgt die Einteilung nach UICC (Stadium 0-IV).

Die Brustkrebsmortalität ist in den letzten Jahren deutlich rückläufig (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Das Robert-Koch-Institut führt Brustkrebs als häufigste Krebserkrankung von Frauen in Deutschland an: 2012 erkrankten demnach 69.550 Frauen neu an Brustkrebs. Im Laufe ihres Lebens erkrankt etwa eine von acht Frauen an Brustkrebs (Robert Koch-Institut, 2015).

Das Mammakarzinom stellt die häufigste Krebstodesursache von Frauen in Deutschland dar: 2014 wurden 16,7 % aller Krebstode durch die Folgen von bösartigen Neubildungen der Brustdrüse verursacht (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2015). Bei den 35- bis 55-jährigen Frauen in Deutschland ist das Mammakarzinom zudem die häufigste Todesursache überhaupt (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2014). Im Jahr 2013 starben in Deutschland 17.909 Menschen an Brustkrebs, 56 davon (0,31 %) waren Männer (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2014).

Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms sind vielfältig:

- Lebensalter: Die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, erhöht sich mit dem Lebensalter (Wilsdorf-Köhler, Streller, & Stabenow, 2011). Mit etwas über 60 Jahren liegt das mittlere Erkrankungsalter für das Mammakarzinom etwa sieben Jahre unter dem anderer solider Tumore (Giersiepen, Heitmann, Janhsen, & Lange, 2005).
- Ethnische Faktoren: Es gilt als bekannt, dass Frauen unterschiedlicher Ethnien unterschiedlichen Risiken unterliegen, an Brustkrebs zu erkranken (Liu, et al., 2013).
- Genetik: Familiäre Faktoren, wie Verwandte ersten Grades mit Brustkrebserkrankung, erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines Mammakarzinoms (Lokate, Stellato, Veldhuis, Peeters, & van Gils, 2013). Bei bis zu 25 % der Frauen mit erblicher Brustkrebs-

---

Vorbelastung liegt eine Mutation im BRCA1-, BRCA2-, PTEN-, TP53-, CDH1- oder STK11-Gen vor (Shiovitz & Korde, 2015).

- Erhöhte Östradiolkonzentration im Serum: Studien haben gezeigt, dass eine Hormonersatztherapie mit Östrogen-Gestagen-Präparaten während der Wechseljahre zu einer erhöhten Brustkrebs-Inzidenz führt (National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), 2002).
- Adipositas: Übergewicht, insbesondere postmenopausal erworben, erhöht die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken (Eliassen, Colditz, Rosner, Willett, & Hankinson, 2006).
- Alkoholkonsum: Regelmäßiger Alkoholkonsum gilt als bekannter Risikofaktor für Brustkrebs, dabei erhöht sich das Risiko für Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs mit dem steigenden Alkoholkonsum (Falk, et al., 2014).
- Reproduktive Faktoren: Eine frühe Menarche, eine späte Menopause, eine späte Erstschwangerschaft sowie keine ausgetragene Schwangerschaft bringen eine Risikoerhöhung gegenüber dem Normalkollektiv mit sich (Lokate, Stellato, Veldhuis, Peeters, & van Gils, 2013; Colditz & Bohlke, 2014; Kelsey, Gammon, & John, 1993).
- Erhöhte Strahlenexposition in der Eigenanamnese: Wenn Frauen in ihrer Kindheit aufgrund einer Krebserkrankung wie bspw. einem Hodgkin-Lymphom thorakal bestrahlt wurden, erhöht sich ihr Brustkrebs-Risiko (Moskowitz, et al., 2014).
- Neoplasien in der Eigenanamnese: Vorhergegangene maligne Brust-, Eierstock- und Eileiterkrebserkrankungen erhöhen die Wahrscheinlichkeit, (wieder) an einem Mammakarzinom zu erkranken (Schmutzler & Schmidt, 2015).

### **2.1.2 Leitliniengerechtes Vorgehen**

Für Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms stehen die S3-Leitlinien der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) zur Verfügung. Sofern nicht anders angegeben, ist die Quelle für Kapitel 2.1.2.1-2.1.2.4 die 3. Aktualisierung der Leitlinie von 2017 (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

#### *2.1.2.1 Prävention und Früherkennung*

Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren wird die Mammographie angeboten. Sie ist die geeignetste Methode, Brustkrebs möglichst früh zu entdecken und den Betroffenen damit eine bessere Prognose sowie eine schonendere Therapie zu ermöglichen.

Die Palpation und Inspektion der Brust sowie die Untersuchung der axillären Lymphknoten durch einen Gynäkologen können Frauen ab 30 Jahren jährlich in Anspruch nehmen.

Frauen mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko durch familiäre Belastung sollten die Möglichkeit einer genetischen Testung bekommen und einer intensivierten Früherkennung zugeführt werden. Wird eine Mutation des BRCA1- oder BRCA2-Gens diagnostiziert, kann im Rahmen der Pri-

märprävention eine bilaterale Mastektomie sowie eine Entfernung der Eileiter und Eierstöcke angeboten werden.

#### *2.1.2.2 Diagnostik*

Die Basisdiagnostik bei unklaren Befunden umfasst zunächst klinische Untersuchung, Sonographie und Mammographie. Für Kontrastmittel-MRT und Tomosynthese gelten Empfehlungsgrad B. Bei einem suspekten Befund der Mamma sollte eine ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie, eine stereotaktische Vakuumbiopsie, oder, in Ausnahmefällen, eine offene Exzisionsbiopsie jeweils mit nachfolgender histologischer Aufarbeitung erfolgen. Diese sollte auch die Bestimmung des Hormonrezeptor- und HER2-Status sowie des Ki-67-Proliferationsindex beinhalten.

Eine Empfehlung zum Staging mittels CT Thorax und Abdomen sowie Skelettszintigraphie besteht bei klinischem Verdacht auf Metastasierung sowie je nach UICC Stadium.

#### *2.1.2.3 Therapie*

Besteht ein Carcinoma in situ, wird die operative Entfernung empfohlen sowie - je nach Risikoprofil - eine postoperative Bestrahlung der Brust. Die Entscheidung über eine nachfolgende antihormonelle Therapie sollte individuell getroffen werden.

Bei Neoplasien ohne Metastasierung, die das umliegende Gewebe bereits infiltriert haben, hat die R0-Resektion des Tumors die höchste Evidenz. Von gleichem Wert sind dabei die brusterhaltende Operation mit nachfolgender Radiatio und die radikale Mastektomie. Liegt allerdings Multizentrität, R1-Resektion, ein inflammatorisches Mammakarzinom, diffuse Kalzifikationen vom malignen Typ oder Kontraindikationen zur adjuvanten Bestrahlung vor, wird eine modifizierte radikale Mastektomie empfohlen. Gleichzeitig sollte immer eine Sentinellymphonodektomie erfolgen. Die histologische Klassifizierung der resezierten Präparate schließt sich an.

Nach brusterhaltender Operation sollte eine nachfolgende Strahlentherapie erfolgen, ggf. einschließlich der Axilla. Auch eine Boost-Bestrahlung des Tumorbettes wird empfohlen. Nach Mastektomie kann eine Bestrahlung der Brustwand indiziert sein.

Die systemische Therapie beinhaltet Chemotherapie, endokrine Therapie, Anti-HER2/neu-Antikörpertherapie bzw. eine Kombination dieser Komponenten. Sie kann adjuvant oder neoadjuvant bei primärer Inoperabilität erfolgen.

Die adjuvante Chemotherapie ist indiziert bei rezeptornegativen Mammakarzinomen und HER2-Positivität. Standardmäßig werden taxan- und anthrazyklinhaltige Chemotherapeutika über eine Dauer von 18-24 Wochen angewendet. Das New England Journal of Medicine publizierte 2016 die Ergebnisse der MINDACT-Studie, nach denen viele Frauen mit Mammafrühkarzinom von einem Gentest des Primärtumors profitieren könnten. Dieser gibt darüber Auskunft, ob auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann. Dies sei bei bis zu 46 % der Patientinnen der Fall (Cardoso, et al., 2016).

Die adjuvante hormonelle Therapie richtet sich nach dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus. Sie sollte, falls indiziert, erst nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen. Medikament der Wahl ist bei der prämenopausalen Patientin Tamoxifen. Für die Therapie bei postmenopausalen Frauen ist ein Aromatasehemmer der 3. Generation zu empfehlen.

Die Therapie mit Trastuzumab ist indiziert bei HER2-überexprimierendem Tumor und ist für ein Jahr vorgesehen. Wenn möglich sollte sie simultan zur taxanhaltigen Chemotherapie gegeben werden.

Die Therapie des Rezidivs beinhaltet Operation und Strahlentherapie. Für eine Systemtherapie nach R0-Resektion besteht ein starker Konsens.

Ist das Mammakarzinom metastasiert, ist eine systemische Therapie (Chemotherapie bzw. endokrine und/oder zielgerichtete Therapie je nach Hormonrezeptorstatus) indiziert, sofern die Patientin dies wünscht und es ihr Allgemeinzustand sowie ihre Vorerkrankungen zulassen.

#### *2.1.2.4 Palbociclib und Ribociclib*

Zu den neuen zielgerichteten Therapien bei Hormonrezeptor-positiven und HER2neu-negativen Mammakarzinomen zählen die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib und Ribociclib. CDK4/6-Inhibitoren sind mittlerweile in der S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms enthalten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Im Juli 2018 wurde auch der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib von der EMA zur Zulassung empfohlen (EMA, 2018). In Studien ist bereits eine Verlängerung des Progressions-freien Überlebens gezeigt worden (Polk, Kolmos, Kümler, & Nielsen, 2017). Jedoch wird auch durch diese Arzneimittel eine Kostenzunahme erwartet (Conleth & Maura, 2015).

### **2.1.3 Knochenmetastasen**

Der Knochen stellt den häufigsten Ort der hämatogenen Metastasierung bei Brustkrebs dar (Coleman & Rubens, 1987), gefolgt von Leber und Lunge (Cortesi, et al., 2015).

Bis zu 70 % aller Patientinnen mit Brustkrebs entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Knochenmetastasen (Roodman, 2004). Bei ca. 5 % aller Patientinnen bestehen bei Diagnosestellung bereits Fernmetastasen (Ruiterkamp, et al., 2009). Liegt bei Frauen ein M1 Stadium vor, so ist in 65-75 % der Fälle der Knochen betroffen (Lipton, et al., 2009).

Frauen mit Knochenmetastasen haben ein niedrigeres 5-Jahres-Überleben als Frauen ohne Knochenmetastasen. Dieses liegt bei Patienten einer dänischen Kohortenstudie bei 8,3 % (ossär metastasiert) versus 75,8 % (nicht ossär metastasiert) (Yong, et al., 2011).

Patientinnen mit Knochenmetastasen bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs haben ein medianes Überleben von 65 Monaten, während Frauen mit triple-negativem Brustkrebs oder HER2/neu-Überexpression bei ossärer Metastasierung nur ein medianes Überleben von 40 Monaten haben (soweit keine weitere Metastasierung vorliegt) (Lee, et al., 2011).

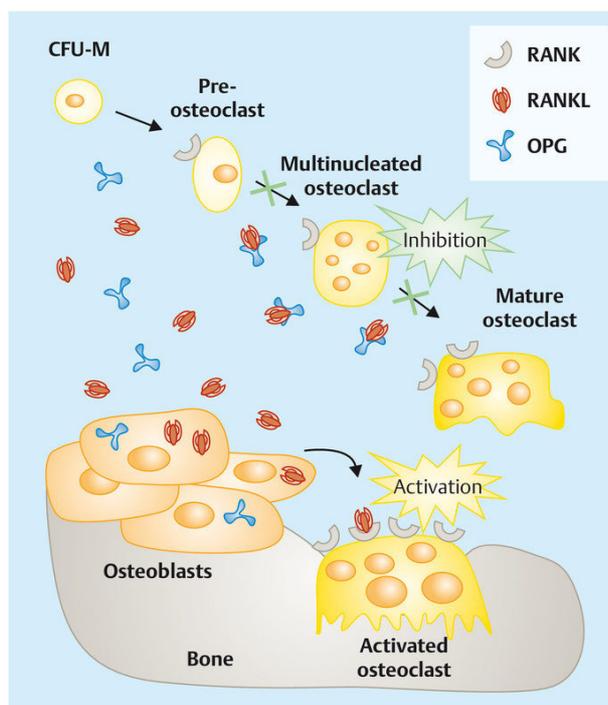
---

Knochenmetastasen bei Brustkrebs sind meist osteolytisch, können aber auch osteoblastisch oder gemischt auftreten (Mundy, 2002).

### *2.1.3.1 Beteiligte Zellen am physiologischen Remodeling des Knochens*

Um den Mechanismus von osteolytischen Knochenmetastasen sowie den entgegenwirkenden Medikamenten zu verstehen, ist es wichtig, zunächst die physiologische Funktion der beteiligten Zellen zu veranschaulichen. Das Skelett eines Erwachsenen wird in ungefähr zehn Jahren einmal erneuert (U.S. Department of Health and Human Services, 2004). Dieses Remodeling ist das Ergebnis des Zusammenspiels von Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten (Niedźwiedzki & Filipowska, 2015). Osteoklasten sind Knochen-abbauende Zellen (Roodman, 2004). Sie werden benötigt, um Kalzium aus Knochen freizusetzen, der 99 % des Gesamtkörperkalziums beinhaltet (Blair, Schlesinger, Huang, & Zaidi, 2007). Kalzium ist unter anderem für intrazelluläre Signaltransmission, (Herz-)Muskelfunktion und weitere wichtige physiologische Funktionen unerlässlich (Griffiths, Balaska, & Cheng, 2010; Berchtold, Brinkmeier, & Müntener, 2000). Um übermäßigem Knochenabbau entgegenzuwirken, wird die Anzahl der Osteoklasten streng reguliert (Roodman, 2004). Osteoklasten differenzieren sich aus hämatopoetischen Vorläuferzellen der Monozyten-Makrophagen-Linie (Baron, Ferrari, & Russell, 2011). Diese Differenzierung wird durch den Wachstumsfaktor M-CSF sowie durch RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) induziert, einen Transmembranrezeptor aus der Familie der Tumor Nekrose Faktoren (Baron, Ferrari, & Russell, 2011). RANKL, der auf Stromazellen des Knochenmarks, Osteoblasten sowie auf T-Zellen exprimiert wird, bindet an RANK (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B). RANK ist ein Transmembranrezeptor auf reifen Osteoklasten sowie auf Osteoklastenvorläuferzellen (Jimi, et al., 1999). RANKL wird hochreguliert, wenn der Östrogenspiegel sinkt (Eghbali-Fatourehchi, et al., 2003; Udagawa, et al., 2000). Dies erklärt seine Rolle bei an Osteoporose erkrankten, postmenopausalen Frauen (Eghbali-Fatourehchi, et al., 2003).

Osteoprotegerin (OPG) agiert als Lockrezeptor für RANKL und stellt damit einen Gegenspieler von RANK dar (Udagawa, et al., 2000). OPG ist ein Protein aus der Familie der TNF-Rezeptoren (Simonet, et al., 1997). Es wird von Östrogen stimuliert, von Osteoblasten sezerniert und inhibiert RANKL, sodass es zu keiner weiteren Osteoklastendifferenzierung kommt (Khosla, Atkinson, Dunstan, & O'Fallon, 2002). Das Verhältnis der beiden Gegenspieler RANKL und OPG kontrolliert die Osteoklastendifferenzierung und -aktivität (Roodman, 2004). Abbildung 1 stellt die genannten Mechanismen dar.



**Abbildung 1:** Kontrolle der Osteoklastendifferenzierung durch den RANK/RANKL/OPG Signalweg (Ney, Fehm, Juhasz-Boess, & Solomayer, 2012)

Neue Untersuchungen zeigen, dass RANKL außerdem als genauer Marker hinzugezogen werden kann für die Auswahl der Patienten, die von einer antiresorptiven Therapie profitieren würden (Ibrahim, et al., 2016).

#### 2.1.3.2. Mechanismus der Knochenmetastasierung

Zumeist von Knochenmetastasen betroffen sind - in absteigender Häufigkeit - Wirbelsäule, Becken, Rippen, Sternum und Femur (Lee, et al., 2011). Oscar von Batson fand bereits in den 1940er Jahren heraus, dass venöses Blut, das die Brüste drainiert, nicht nur in die Venae cavae fließt, sondern auch in vertebrale Venen, was ein Grund dafür ist, warum das axiale Skelett häufiger von Knochenmetastasen betroffen ist, als das appendikuläre (von Batson, 1940). Der Knochen, insbesondere das Periost, stellt gut durchblutetes Gewebe dar (Mercado-Pagán, Stahl, Shanjani, & Yang, 2015). Dies ist ein Teil der Erklärung, warum der Knochen häufig betroffen ist: er bietet einen idealen Nährboden für Tumorzellen (Roodman, 2004). Außerdem besitzen die Endothelzellen von Gefäßen, die die Knochenmatrix versorgen, eine hohe Dichte an CXCL12. Müller et al. entwickelten 2001 ein Modell, nach dem Brustkrebszellen den chemotaktischen Rezeptor CXCR4 exprimieren. Dessen Ligand CXCL12 wird insbesondere an den Endothelzellen der Organe präsentiert, die die erste und häufigste Metastasierung (Lymphknoten, Knochen, Leber, Lunge) darstellen. Die Bindung von CXCR4 an CXCL12 befähigt im Blut zirkulierende Tumorzellen dazu, an gesundes Gewebe zu binden und zu wachsen. Gewebe, die kein oder wenig CXCL12 exprimieren, sind hingegen nicht von Metastasen betroffen (Müller, et al., 2001).

Roodman beschrieb den Mechanismus der ossären Metastasierung als Teufelskreis: Zunächst sezerniert die Tumorzelle Zytokine und Parathormon-ähnliche Peptide, die eine vermehrte RANKL-Expression auf Osteoblasten induzieren. Dies führt zur Osteoklastendifferenzierung, die eine vermehrte Knochenresorption zur Folge hat. Beim Abbau von Knochen werden Wachstumsfaktoren freigesetzt, die wiederum Tumorwachstum und Proliferation der Metastasen zur Folge haben (Roodman, 2004).

Ist in Folge beispielsweise die Knochensubstanz eines Wirbelkörpers komplett metastatisch durchsetzt, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für zukünftige skelettbezogene Komplikationen und führt zu kürzerem Überleben (van der Pol, et al., 2014).

### *2.1.3.3 Diagnostik und Therapie der Knochenmetastasen*

Besteht der Verdacht auf eine ossäre Metastasierung, sollte zunächst in der Anamnese auf Schmerzen und Funktionseinschränkungen im Alltag eingegangen werden. In der körperlichen Untersuchung stehen neurologische Auffälligkeiten sowie die Beurteilung der Beweglichkeit im Vordergrund. Die apparative Diagnostik umfasst zunächst Röntgen- und, je nach Lokalisation, CT- und ggf. MRT-Untersuchungen. Im Rahmen des Stagings kommt außerdem die Skelettszintigraphie zum Einsatz (Ewerbeck, et al., 2002).

Die Diagnostik durch CT, MRT, PET und Knochenszintigraphie wurde erweitert durch Hybrid-Techniken, SPECT-CT, PET-CT und -MRT. Die Vorteile der Kombination der unterschiedlichen Untersuchungsverfahren sind unter anderem bessere Ergebnisse und kürzere Untersuchungszeiten (Heindel, et al., 2014).

Ziel der Therapie ist es, Schmerzen zu reduzieren und normale Aktivität wiederzuerlangen oder zu erhalten sowie skelettbezogene Komplikationen zu vermeiden (Ewerbeck, et al., 2002). Konservativ wird die antiresorptive Therapie mittels Bisphosphonaten oder Denosumab empfohlen (AGO e.V., 2012).

Zu den Möglichkeiten der Operation und Strahlentherapie siehe Kapitel 2.1.4.1 und 2.1.4.2.

### **2.1.4 Skelettbezogene Komplikationen**

Unter skelettbezogenen Komplikationen (in der englischen Literatur „skeletal-related events“, kurz: SRE) werden folgende Ereignisse im Zusammenhang mit Knochenmetastasen gefasst (Gralow, et al., 2013):

- Knochenbestrahlung (radiation to bone)
- Operationen am Knochen (surgery to bone)
- Spinalkompression (spinal cord compression)
- Pathologische Frakturen (pathologic fracture)

In einigen Studien wird auch Hyperkalzämie zu den skelettbezogenen Komplikationen gezählt (Yamashiro, et al., 2014).

Beim Brustkrebs entsteht die Hyperkalzämie insbesondere durch vermehrte Kalziumfreisetzung bei osteolytischen Prozessen (Makras & Papapoulos, 2009). Bei 15 % der Frauen mit Knochenmetastasen tritt Hyperkalzämie auf (Coleman & Rubens, 1987). Klinisch äußert sie sich nur unspezifisch. Symptome sind dann gegebenenfalls Übelkeit und Erbrechen, Polyurie und –dypsie, Herzrhythmusstörungen, Muskelschwäche sowie psychische Auffälligkeiten. Therapeutisch im Vordergrund stehen Flüssigkeitssubstitution, Diuretika sowie intravenöse Bisphosphonate (Makras & Papapoulos, 2009).

Treten bei ossär metastasiertem Brustkrebs skelettbezogene Komplikationen auf, geht dies mit einer erhöhten Mortalität einher (Yong, et al., 2011). In der genannten Kohortenstudie aus Dänemark betrug das mediane Überleben der Frauen mit skelettbezogenen Komplikationen sieben Monate (Yong, et al., 2011). Ist bereits ein SRE aufgetreten, ist das Risiko für eine weitere knöcherne Komplikation erhöht (Dibekoglu, Turanlı, Karaman, Ozcelik, & Erdogan, 2015).

Skelettbezogene Komplikationen sind durch funktionalen Abbau mit einer Abnahme der Lebensqualität assoziiert. Außerdem können sie zu Depressionen und Ängsten führen, weil sie Patienten das Fortschreiten ihrer Krankheit vor Augen führen (Weinfurt, et al., 2005)

#### *2.1.4.1 Knochenbestrahlung*

Lokale Tumorschmerzen, Funktionseinschränkungen, Kompressionssyndrome, stattgehabte operative Knochenstabilisierung und drohende pathologische Frakturen stellen die wichtigsten Indikationen der Knochenbestrahlung dar (AGO e.V., 2012; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Die Bestrahlung des Knochens führt zur Apoptose der Tumorzellen. In der Folge wird an den metastatischen Läsionen durch Osteoblasten neuer, stabiler Knochen gebildet (Vakaet & Boterberg, 2004).

Bereits eine Kurzzeitbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 20 Gy über eine Woche führt zu einer Besserung der Schmerzsymptomatik. Nach Knochenoperationen oder bei pathologischen Frakturen werden 10x 3 Gy empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Liegt bei Patienten eine reduzierte Lebenserwartung vor, gibt es die Möglichkeit der Einzeitbestrahlung mit einmalig 8 Gy, die bezüglich der Schmerzlinderung nicht unterlegen ist (Lutz, et al., 2016).

Zu den Nebenwirkungen der Strahlentherapie zählen Schmerzspitzen sowie Übelkeit und Erbrechen (Bedard & Chow, 2013).

Das am UKS gängige Fraktionierungsschema entspricht dem heute üblichen und umfasst 10 Einzeldosen von 3 Gy über zwei Wochen (Gesamtdosis 30 Gy).

Bei persistierenden Knochenschmerzen oder Tumorprogression unter Standardtherapie stellt außerdem die Radionuklidtherapie eine Alternative dar (AGO e.V., 2012).

#### *2.1.4.2 Knochenoperation*

Die Knochenoperation ist bei pathologischen Frakturen der Extremitäten, drohenden Frakturen der gewichttragenden Röhrenknochen, instabilen Frakturen der Wirbelkörper, therapieresistenten

Schmerzen bei ausgeschöpfter konservativer Therapie, sowie Kompressionssyndromen indiziert (Ewerbeck, et al., 2002). Das Frakturrisiko metastatischer Röhrenknochen sowie ihre Operation-sindikation kann mit Hilfe des Mirels-Scores abgeschätzt werden (siehe Anlage 4) (Ewerbeck, et al., 2002).

Abhängig von der Lokalisation eingesetzt werden Marknagelung, Plattenosteosynthesen, Knochenersatz, Tumorendoprothesen, Vertebro-/Kyphoplastie sowie die Resektion einzelner Metastasen (AGO e.V., 2012).

Ziele der Knochenoperation sind Schmerzreduktion, Erhalt bzw. Wiedererlangen der Knochenstabilität und –funktionalität sowie Verbesserung der Lebensqualität (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

#### *2.1.4.3 Spinalkompression*

Das Mammakarzinom ist der häufigste Tumor, der für Wirbelsäulenmetastasen verantwortlich ist. Dabei ist meist die Brustwirbelsäule betroffen (Ulmar, et al., 2007). Die Spinalkompression gilt als medizinischer Notfall.

Zur Spinalkompression kommt es entweder durch pathologische Frakturen von Wirbelkörpern, durch verdrängendes Wachstum der Metastasen oder durch ungebremsten osteoblastären Knochenumbau (Dunning, Butler, & Morris, 2012; Arguello, et al., 1990). Die metastatische Raumforderung komprimiert Strukturen des Rückenmarks und kann untherapiert progrediente Schmerzen, sensible und motorische Einschränkungen sowie Blasen- und Mastdarmstörungen verursachen (Loblaw, Mitera, Ford, & Laperriere, 2012).

Die Behandlung der Spinalkompression umfasst hoch dosierte Steroidgabe, rasche operative Dekompression sowie nachfolgende Strahlentherapie (Lee, et al., 2007). Die Prognose der Spinalkompression hängt vom Ausmaß der Bewegungsfähigkeit vor Therapiebeginn ab und davon, wie schnell nach dem Auftreten der neurologischen Symptomatik die Therapie erfolgt ist (AGO e.V., 2012). In einer Studie von Savage et al. betrug das mediane Überleben bei Patienten mit erhaltener Gehfähigkeit bei Vorstellung 11 Monate, bei immobilen Patienten 2 Monate (Savage, et al., 2014).

#### *2.1.4.4 Pathologische Fraktur*

Pathologische Frakturen entstehen durch schwere oder moderate Traumata sowie spontan (Melton, et al., 2012). Knochen mit großen metastatischen Läsionen, die osteolytisch entstanden sind und die die Kompakta infiltrieren, hat ein besonders hohes Risiko, zu frakturieren (Coleman R. , 2006). Häufig von pathologischen Frakturen betroffen sind Wirbelkörper, Rippen und gewichttragende Röhrenknochen (Coleman R. , 2006). Frauen mit hormonsensitiven Mammakarzinomen, HER2/neu-Überexpression und hohen CA 15-3 Leveln sind, im Gegensatz zu triple-negativen Patientinnen, besonders gefährdet (Dibekoglu, Turanli, Karaman, Ozcelik, & Erdogan, 2015). Die Symptomatik hängt von der Lokalisation der Fraktur ab. Schmerzen stehen dabei meist im Vordergrund (Coleman R. , 2006).

Therapeutisch spielt die Operation und damit die Stabilisierung, die Schmerzlinderung sowie der Funktionserhalt die größte Rolle (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

## **2.2 Antiresorptive Therapie**

### **2.2.1 Bisphosphonate**

#### *2.2.1.1 Struktur*

Bisphosphonate sind strukturell mit Pyrophosphat verwandt, enthalten jedoch statt dem Sauerstoffatom ein Kohlenstoffatom (P-C-P) (Coleman R. , 2008; Roelofs, Thompson, Gordon, & Rogers, 2006). Eingeteilt werden sie nach dem Kohlenstoffsubstituenten: Zu den neueren, stickstoffhaltigen Bisphosphonaten zählen Alendronat, Pamidronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronat. Clodronat und Etidronat gehören zu der Gruppe der stickstofffreien Bisphosphonate (Coleman R. , 2004).

Zoledronsäure ist das wirksamste Bisphosphonat und stellt, neben Pamidronsäure, auch das in Deutschland gängigste Bisphosphonat in der Therapie von Knochenmetastasen dar (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2016; Li, Wong, & Pavlakis, 2014).

#### *2.2.1.2 Indikation*

Bisphosphonate werden schon seit Jahrzehnten in der Therapie der Osteoporose verwendet und haben auch in der Frakturprophylaxe von Knochenmetastasen einen festen Platz eingenommen (Russell & Rogers, 1999). Studien haben gezeigt, dass Bisphosphonate, verglichen mit Placebo oder keiner Bisphosphonat-Gabe, die Rate an skelettbezogenen Komplikationen um 28 % senken (Wong, Stockler, & Pavlakis, 2012; Coleman R. , 2004).

#### *2.2.1.3 Wirkmechanismus*

Die strukturelle Gemeinsamkeit der Bisphosphonate liegt, wie oben erwähnt, darin, dass ein Kohlenstoffatom von zwei Phosphaten flankiert wird (Drake, Clarke, & Khosla, 2008). Dies befähigt sie dazu, fest an Knochensubstanz (insbesondere an Hydroxylapatit) zu binden und ermöglicht es ihnen, zunächst selektiv von ihrem Zielorgan aufgenommen zu werden (Russel, Watts, Ebetino, & Rogers, 2008). Daher liegt Bisphosphonat bei antiresorptiver Therapie am gesamten Skelett in hoher Konzentration vor (Drake, Clarke, & Khosla, 2008). Der saure pH, der bei der Knochenresorption durch Osteoklasten entsteht, lässt Bisphosphonate bei sinkendem pH vom Hydroxylapatit abdissoziieren (Sato, et al., 1991). Durch Endozytose werden Bisphosphonate schließlich von Osteoklasten aufgenommen und in deren Zytosol freigesetzt (Thompson, Rogers, Coxon, & Crockett, 2006).

Stickstoffhaltige Bisphosphonate hemmen dort die Farnesyldiphosphat-Synthase, was schlussendlich zum Verlust der Osteoklasten-Mobilität führt. Osteoklasten können nicht mehr an den Knochen binden und enden im Zelluntergang (Russel, 2007). Das Stickstoffatom bewirkt durch Basifizierung eine höhere Affinität des Bisphosphonats zum Hydroxylapatit (Russel, Watts,

Ebetino, & Rogers, 2008) und damit eine verstärkte antiresorptive Wirksamkeit (Sinigaglia, Varenna, & Casari, 2007).

Stickstofffreie Bisphosphonate stören die Zellfunktion durch Hemmung der Protonen-ATPase und führen ebenfalls zur Apoptose der Osteoklasten (Russel, 2007). Sie verfügen nur über eine begrenzte antiresorptive Potenz (Sinigaglia, Varenna, & Casari, 2007).

#### *2.2.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen*

Bekannt ist, dass Bisphosphonate, insbesondere wenn sie intravenös verabreicht werden, zu einer Akuten-Phase-Reaktion führen können. Diese äußert sich vor allem in Fieber und Myalgien (Coleman R., 2008).

Außerdem können Bisphosphonate Schleimhautulzerationen im Gastrointestinaltrakt hervorrufen. Typische Nebenwirkungen sind des Weiteren vorübergehende Elektrolytstörungen wie Hypokalzämie und Hypophosphatämie (Albert, et al., 2011).

Gefürchtet ist die Kieferosteonekrose, ein per definitionem über die Dauer von mindestens acht Wochen bestehender, freiliegender Kieferknochen, ohne dass Strahlentherapie in der Vorgeschichte stattgefunden hat (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2016). Sie betrifft häufiger das Os mandibulare als das Os maxillare, in weniger als 5 % der Fälle sind beide Knochen betroffen (Saad, et al., 2012). Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung der Kieferosteonekrose unter antiresorptiver Therapie gilt die Zahnextraktion. Des Weiteren erhöhen Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich, Nikotinabusus, schlechte Mundhygiene, orale Infektionen, Komorbiditäten wie Anämie oder Diabetes mellitus und Medikamente wie Kortikosteroide oder Angiogenesehemmer (u.a. Bevacizumab) das Erkrankungsrisiko (Saad, et al., 2012; AMGEN GmbH, 2016). Klinisch macht sich die Kieferosteonekrose durch Schmerzen und Schwellung sowie gegebenenfalls durch Taubheitsgefühl und Zahnverlust bemerkbar (Saad, et al., 2012). In der Mehrzahl der Fälle kann die Therapie konservativ mittels Antibiotikagabe und Mundspülung erfolgen, in schwereren Fällen wird ein chirurgisches Wunddebridement durchgeführt. Ultima ratio ist die Knochenresektion (Saad, et al., 2012). Zur Vermeidung der Kieferosteonekrose wird daher vor Beginn der Therapie die Erhebung des Zahnstatus durch einen Zahnarzt oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen empfohlen sowie die Durchführung präventiver Maßnahmen (Albert, et al., 2011; Saad, et al., 2012).

Kontraindikationen der Bisphosphonattherapie sind Schwangerschaft und Stillzeit. Bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung notwendig. Liegt vor Beginn der Therapie eine Hypokalzämie vor, muss diese ausgeglichen werden (Novartis Pharma GmbH, 2016).

Bisphosphonat, das sich nicht an den Knochen anheftet, wird rasch unmetabolisiert über die Nieren ausgeschieden (Drake, Clarke, & Khosla, 2008; Sinigaglia, Varenna, & Casari, 2007). Auch Monate nach Absetzen der Therapie können noch kleine Bisphosphonat-Mengen im Urin gemessen werden, die sich aus dem Knochen gelöst haben (Russel, Watts, Ebetino, & Rogers, 2008).

Die These, dass postmenopausale Frauen, die aufgrund von Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt werden, seltener an Brustkrebs erkranken, wurde inzwischen widerlegt. Der Zusammenhang wird damit erklärt, dass der Östrogenmangel, der einen bedeutenden Risikofaktor für Osteoporose darstellt, vor einer Brustkrebserkrankung schützt (Deutsches Ärzteblatt, 2014).

## **2.2.2 Denosumab**

### *2.2.2.1 Struktur und Indikation*

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper (AMGEN GmbH, 2016). Er wird in der Indikation Osteoporose als Prolia® 60 mg alle sechs Monate subkutan injiziert (AMGEN GmbH, 2016). Für die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei ossären Metastasen aufgrund solider Tumore wird Denosumab in der höheren Dosierung von 120 mg als XGEVA® alle vier Wochen ebenfalls subkutan verabreicht. Für diese Indikation ist Denosumab seit 2011 zugelassen (AMGEN GmbH, 2016).

### *2.2.2.2 Wirkmechanismus*

Denosumab bindet mit hoher Spezifität an RANKL (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011). So verhindert es die Interaktion zwischen RANKL und seinem Rezeptor RANK. In der Folge wird die Osteoklastendifferenzierung und –funktion gehemmt sowie das Überleben der Osteoklasten beeinträchtigt und eine massive Knochenresorption behindert (Baron, Ferrari, & Russell, 2011; Siegmund-Schultze, 2010).

Die Halbwertszeit von Denosumab beträgt im Mittel 28 Tage (AMGEN GmbH, 2016).

### *2.2.2.3 Wirkung*

Bereits eine Woche nach der ersten Anwendung von Denosumab sind sinkende Werte für Knochenresorptionsmarker (z.B. uNTx/Cr) festzustellen (AMGEN GmbH, 2016).

Das Risiko für skelettbezogene Komplikationen (sowohl für das erste SRE als auch für folgende) wird bei ossär metastasiertem Mammakarzinom durch die Therapie mit Denosumab reduziert (AMGEN GmbH, 2016). Der monoklonale Antikörper lindert durch Knochenmetastasen verursachte Schmerzen und verzögert gleichzeitig eine Verschlimmerung derselben (AMGEN GmbH, 2016).

### *2.2.2.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Dyspnoe und Diarrhö, gefolgt von Hyperhidrose, Hypophosphatämie und Hypokalzämie (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011). Für letztere wurden bereits letale Ausgänge beschrieben. Die Wahrscheinlichkeit hierfür war höher, wenn nebendiagnostisch eine eingeschränkte Nierenfunktion bestand (Bundesärztekammer, 2014). Besteht vor Therapiebeginn ein Kalziummangel, so wird empfohlen, diesen vor der ersten Verabreichung von Denosumab auszugleichen. Außerdem sollten, begleitend zur Therapie, Vitamin D und Kalzium substituiert werden (AMGEN GmbH, 2016). Auch die Kieferosteonekrose stellt bei der

antiresorptiven Therapie mit Denosumab eine unerwünschte Arzneimittelwirkung dar (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011). Daher wird, wie vor einer Bisphosphonat-Therapie, eine zahnärztliche oder mundkiefergesichtschirurgische Untersuchung vor der ersten Denosumab-Gabe empfohlen (Grötz, AWMF, 2012)

Bei immunsupprimierten Patienten unter Denosumab-Gabe besteht besondere Vorsicht aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos bei Gabe eines monoklonalen Antikörpers. Bei Schwangeren wird die Therapie mit Denosumab nicht empfohlen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011).

### **2.2.3 Denosumab vs. Bisphosphonate**

Der Vergleich zwischen Denosumab und Bisphosphonaten (insbesondere Zoledronsäure) war bereits Gegenstand klinischer Studien (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011; Lipton, et al., 2016).

Denosumab verzögerte in den durchgeführten Studien das Auftreten skelettbezogener Komplikationen. Diese traten unter Therapie mit dem monoklonalen Antikörper im Mittel nach 27,6 Monaten auf, unter Zoledronsäure bereits nach 19,4 Monaten. Jedoch verlängerten weder Denosumab noch Bisphosphonate das Gesamtüberleben (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011). Patienten unter Denosumab-Therapie gaben ein Fortschreiten der Knochenschmerzen im Mittel 24 Tage später an (88 Tage vs. 64 Tage) (Siegmond-Schultze, 2010).

Trotz der Tatsache, dass skelettbezogene Komplikationen unter Denosumab später auftreten und man damit niedrigere Kosten für die Behandlung für diese Patientengruppe erwarten könnte, ist die Therapie mit Zoledronsäure kosteneffizienter. In einer Analyse von Snedecor et al. war Denosumab zwar mit weniger SRE-bezogenen Kosten assoziiert. Jedoch waren die Medikament-bezogenen Kosten, die Kosten aufgrund von Kieferosteonekrose sowie die Gesamtkosten höher als bei der Therapie mit Zoledronsäure (Snedecor, Carter, Kaura, & Botteman, 2012).

Diese Differenz in der Kosteneffizienz spiegelt sich jedoch nicht in den Verordnungen wieder: Während die Verordnungszahlen von Zoledronsäure für skelettbezogene Tumorkrankheiten im Trend leicht zurückgingen, stiegen die von Denosumab weiter an (Schwabe & Ziegler, 2015).

Das Nebenwirkungsprofil betreffend trat die Kieferosteonekrose bei Denosumab-Patienten häufiger auf als bei Patienten unter Zoledronat-Therapie (1,8 % vs. 1,3 %) (Saad, et al., 2012). Ab dem dritten Behandlungsjahr stieg die Inzidenz der Kieferosteonekrose unter Denosumab auf bis zu 4,6 % pro Jahr (AMGEN GmbH, 2016). Auch Hypokalzämie manifestierte sich häufiger unter der Therapie mit Denosumab (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2011). Nierenschädigung hingegen wurde häufiger unter Bisphosphonat-Therapie dokumentiert (Siegmond-Schultze, 2010).

Weil die Pharmakokinetik von Denosumab auch bei eingeschränkter Nierenfunktion nicht beeinträchtigt ist, ist eine Überwachung der Nierenfunktion sowie eine Dosisanpassung bei verminderter

Kreatinin-Clearance – wie dies unter Therapie mit Zoledronsäure der Fall ist – nicht erforderlich (AMGEN GmbH, 2016; Novartis Pharma GmbH, 2016).

Zwar wirken sowohl Denosumab als auch Bisphosphonate der Knochenresorption entgegen, jedoch müssen Bisphosphonate hierfür in die Osteoklasten aufgenommen werden, während Denosumab seine Wirkung extrazellulär entfaltet (Baron, Ferrari, & Russell, 2011).

### **2.3 Lebensqualität**

Brustkrebs und die nachfolgende Therapie sind verbunden mit einer Abnahme an Lebensqualität. Dies betrifft körperliche, psychische und soziale Aspekte (Haddou Rahou, et al., 2016).

Die medikamentöse Therapie zieht häufig insbesondere Fatigue, Schmerzen, Luftnot und Schlafprobleme mit sich. Bei vorangegangener Mastektomie spielen häufig Lymphödeme des Arms, ein geringeres Selbstbild und Veränderungen in der Sexualität für diese Frauen eine Rolle (Montazeri, et al., 2008; Neuner, et al., 2014).

Einfluss auf das Befinden der Patientinnen nehmen außerdem der menopausale Status, das Vorhandensein von Metastasen und das Stadium der Erkrankung sowie vergangene Zeit seit der Diagnose (Haddou Rahou, et al., 2016).

Die Abnahme der Lebensqualität bei ossär metastasiertem Brustkrebs ist vor allem skelettbezogenen Komplikationen und ihrer anschließenden Behandlung geschuldet (Coleman R. , 1997). Dabei stellt Schmerz das häufigste Symptom dar (Trinka, Simmons, Myers, Dranitsaris, & Clemons, 2010).

In den Leitlinien empfohlen wird daher eine in gleichmäßigen Abständen stattfindende Überprüfung der Lebensqualität der Patientinnen und daran anknüpfend eine Anpassung der Therapiestrategie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Für die Erfassung der Lebensqualität kann beispielsweise der FACT-G verwendet werden. Dieser Fragebogen wurde entwickelt für Patienten jeglicher Krebsentität unter laufender Therapie und umfasst Fragen zum körperlichen, emotionalen und funktionalen Wohlbefinden, sowie zum sozialen Umfeld. Des Weiteren gibt es einen Fragebogen, FACT-B, der für Brustkrebspatientinnen weiterentwickelt wurde und bspw. Fragen zu Kurzatmigkeit oder zur Identifikation als Frau beinhaltet (FACIT.org, 2010).

### **2.4 Kostenanalyse**

Die Krankheitskosten des Mammakarzinoms (Kosten für Prävention, Therapie, Rehabilitation und Pflege) betragen für Deutschland im Jahr 2015 rund 2,2 Mrd. € (von insgesamt ca. 19,9 Mrd. € für alle bösartigen Neubildungen) (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2017). Hinsichtlich der medikamentösen Therapie war Brustkrebs in dem angegebenen Jahr die kostenintensivste der soliden Tumorerkrankungen (Barmer Ersatzkasse, 2017).

Skelettbezogene Komplikationen bei Patientinnen mit ossärer Filialisierung sind verbunden mit einem erheblichen Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen. Spinalkompressionen verursachen dabei die höchsten Kosten (Body, et al., 2016).

Um die Kosten einer Brustkrebspatientin mit Knochenmetastasen in ihrer Vielseitigkeit aufstellen zu können, ist es zunächst notwendig, sich mit dem Abrechnungswesen im stationären und ambulanten Bereich auseinanderzusetzen. Zuletzt folgt ein Überblick über die Kosten der Arzneimitteltherapie.

#### **2.4.1 Vergütung stationärer Aufenthalte**

Im Jahr 2014 waren 132.962 Patientinnen aufgrund der Diagnose Brustkrebs vollstationär in deutschen Kliniken. Nur bei Patientinnen mit Lungen- und Bronchialkrebs waren diese Zahlen größer (194.064 vollstationäre Patientinnen) (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2016).

In Deutschland werden stationäre Krankenhausaufenthalte seit dem 01.01.2004 gemäß § 17b Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) nach dem G-DRG-System (German-Diagnosis Related Groups-System) vergütet (Bundesanzeiger Verlag, 2002).

Das G-DRG-System wird durch die InEK GmbH (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) gepflegt und weiterentwickelt. Dafür eingesetzt wurde die InEK GmbH durch die drei Selbstverwaltungspartner des deutschen Gesundheitswesens: der Deutschen Krankenhausgesellschaft, dem GKV-Spitzenverband sowie dem Verband der privaten Krankenversicherung (InEK, 2007-2016).

Eine DRG ist eine diagnosebezogene Fallgruppierung, welche Patientenepisoden mit ähnlichen Behandlungskosten und Diagnosen zusammenfasst (DIMDI, 2016).

Pro Patient und stationärem Aufenthalt berechnet sich die Vergütung aus der DRG-Fallpauschale. Die Fallpauschale setzt sich zusammen aus (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), 2013):

- Diagnosen (nach ICD-10-GM)
- Prozeduren mit Datum (nach OPS)
- demografischen Angaben (Alter, Geschlecht)
- Aufnahmeanlass, Aufnahmegrund, Entlassgrund
- Aufnahmegewicht
- Verweildauer, Status der Verweildauer, ggf. Urlaubstage
- ggf. Dauer der maschinellen Beatmung

Der vierstellige DRG-Code besteht aus einer alphanumerischen Kombination, von denen es insgesamt ca. 1200 gibt (DIMDI, 2016). Beispielhaft sei hier J07B („Kleine Eingriffe an der Mamma mit axillärer Lymphknotenexzision (...) bei bösartiger Neubildung, ohne beidseitigen Eingriff“) aufgeführt (DIMDI, 2016; Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), 2013):

- Die erste Ziffer, hier das „J“, bezeichnet die Hauptdiagnosegruppe (MDC=Major Diagnostic Category), von der es insgesamt 23 gibt. Das „J“ steht für die Gruppe „Krankheiten und

Störungen an Haut, Unterhaut und Mamma“, die MDC erfolgt in der Regel nach Hauptdiagnose;

- Die beiden folgenden Zahlen („07“) geben an, in welche Subkategorie innerhalb der Hauptdiagnosegruppe die Basis-DRG gehört. Die Basis-DRG definiert sich durch die gleiche Liste von Diagnose- und Prozedurenkodes, J07B und J07C beziehen sich beispielsweise auf dieselbe Basis-DRG. Außerdem wird angegeben, um welche Partition es sich handelt: 01-39 = „operativ“; 40-59 = „andere“; 60-99 = „medizinisch“ – in diesem Fall also operativ;
- Die letzte Ziffer, wiederum ein Buchstabe, teilt die DRGs nach Ressourcenverbrauch ein: A = höchster Ressourcenverbrauch; B = zweithöchster Ressourcenverbrauch usw. (DIMDI, 2016), in diesem Fall B

Außerdem wird jeder DRG beim Vorhandensein von Komplikationen oder Begleiterkrankungen der CCL-Wert (Complication or comorbidity level) zugeordnet, da diese den Krankenhausaufenthalt verteuern können.

Jeder DRG wird ein Zahlenwert zugewiesen, der sich nach dem Behandlungsaufwand richtet, und schließlich mit dem Bundesbasisfallwert (in €) multipliziert (DIMDI, 2016).

Liegt der stationäre Aufenthalt unter der unteren Grenzverweildauer, so ist ein Abschlag vorzunehmen. Entsprechend erfordert ein stationärer Aufenthalt über der oberen Grenzverweildauer ein zusätzliches Entgelt (KU Gesundheitsmanagement, 2013). Werden während des stationären Aufenthalts besonders teure Medikamente oder Blutprodukte verabreicht oder wird ein Patient dialysiert, so wird dem DRG-Entgelt noch ein Zusatzentgelt beigefügt (DIMDI, 2016).

#### **2.4.2 Vergütung ambulanter Leistungen**

Für die Vergütung ambulanter Leistungen, die durch das Universitätsklinikum des Saarlandes erbracht werden, muss zunächst zwischen gesetzlich und privat versicherten Patienten differenziert werden.

Für gesetzlich Versicherte gilt: Es besteht eine Gesamtmischpauschale für die Vergütung der im Rahmen des § 117 Abs. 1 Satz 2 SGB V erbrachten Leistungen der Hochschulambulanzen (HSA). Diese Leistungen umfassen unter anderem Arzt-Patienten-Kontakte im Rahmen von Befundbesprechungen und Therapieplanung, Blutentnahmen, diagnostischen Verfahren wie Sonographie, oder die Verabreichung von Medikamenten.

Ambulante Leistungen an gesetzlich Versicherten, die nicht in der HSA-Pauschale inbegriffen sind, werden nach EBM berechnet, dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV). Hierunter fallen beispielsweise CT- und MRT-Untersuchungen, ambulante Operationen oder Leistungen, die durch ein medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) erbracht werden. Jede Einzelleistung entspricht einer fünfstelligen Gebührenordnungsposition, der ein Punktwert zugeordnet ist. Der Punktwert gibt das Verhältnis der Leistungen zueinander an. Er wird

multipliziert mit dem Orientierungswert, über den jedes Jahr zwischen der KBV und dem GKV-Spitzenverband verhandelt wird (DIMDI, 2016; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2016).  
Beispiel: Ganzkörperszintigraphie (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2016)

Gebührenordnungsposition:	17311
Orientierungswert 2016:	10,4361 Cent
Gesamt (Punkte):	658
Gesamt:	68,67 €

Die Vergütung ambulanter Leistungen, die an privat Versicherten erbracht werden, richtet sich nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ). Die aktuelle GOÄ besteht seit dem Jahr 1982 (Bundesgesetzblatt Gebührenordnung für Ärzte - GOÄ, 1982).

Auch diesen Leistungen sind Punktzahlen zugeordnet, die wiederum mit einem Punktwert multipliziert werden. Daraus ergibt sich der einfache Gebührensatz. Dieser darf, je nach Schwierigkeit und Zeitaufwand, in der Regel um den 1,8- bis 2,3fachen Satz berechnet werden (BGBl., 1982).

Beispiel: Ganzkörperskelettszintigraphie (Knochen- und Knochenmarkszintigraphie, 2016)

Gebührenordnungsposition:	5425
Punktzahl:	2250
Punktwert:	0,0582873 €
Einfacher Gebührensatz:	131,15 €
Zulässiger Gebührensatz:	236,07 € (1,8facher Satz)

Auch im ambulanten zahnärztlichen Bereich gilt es, zwischen gesetzlich und privat Versicherten zu unterscheiden. Leistungen an gesetzlich Versicherten werden nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab gemäß § 87 Abs. 2 und 2h SGB V vergütet, kurz BEMA (Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, 2017). In diesem werden der Inhalt der abrechnungsfähigen zahnärztlichen Leistungen und ihr wertmäßiges, in Punkten ausgedrücktes Verhältnis zueinander bestimmt.

Bei privat Versicherten und Selbstzahlern gilt die Gebührenordnung für Zahnärzte (GOZ) (Bundeszahnärztekammer, 2016).

### 2.4.3 Arzneimittelkosten

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) wird definiert als „das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärzte, Zahnärzte, Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland“ (G-BA, 2018). Er legt unter anderem fest, welche Medikamente von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet werden müssen.

Ist ein Arzneimittel neu auf dem Markt, kann der Hersteller im ersten Jahr über den Preis selbst entscheiden. Dann wird je nach Zusatznutzenbewertung durch den G-BA mit der gesetzlichen Krankenkasse bis zum Ablauf des Patents ein Erstattungsbetrag festgesetzt (Bundesministerium für Gesundheit, 2018).

In Deutschland wird ein Großteil der verschreibungspflichtigen Arzneimittelkosten durch die gesetzlichen Krankenkassen getragen. Der Versicherte bezahlt zehn Prozent des Packungspreises, jedoch maximal 10 €, mindestens 5 € bzw. nicht mehr als das Medikament kostet. Generika sind von der Zuzahlung befreit. Weiterhin besteht eine Zuzahlungsbefreiung für den Rest eines angebrochenen Jahres, wenn eine Belastungsgrenze von 2 % des Bruttoeinkommens (bei Patienten mit chronischen Erkrankungen 1 %) erreicht ist (Bundesministerium für Gesundheit, 2019).

Die Krankenkassen kommen außerdem nur für den Festbetrag eines Arzneimittels (den gleichen Preis für vergleichbare Wirkstoffe) auf. Eine mögliche Differenz wird durch den Patienten getragen (DIMDI, 2019). Wird ein Medikament für mindestens 30 % billiger als der Festbetrag angeboten, muss keine Zuzahlung geleistet werden (Bundesministerium für Gesundheit, 2019). Aktuell besteht aufgrund der steigenden Kosten bis 2022 ein Preismoratorium für Arzneimittel, für die kein Festbetrag gilt und die von den gesetzlichen Krankenkassen getragen werden (Bundesministerium für Gesundheit, 2018).

Weiterhin können zwischen Krankenkassen und Arzneimittelherstellern in Verhandlungen Rabatte festgelegt werden (Bundesministerium für Gesundheit, 2018). Dies gilt auch zwischen Krankenhäusern und Arzneimittelherstellern.

In der privaten Krankenversicherung geht der Versicherte zunächst in Vorleistung und reicht dann das Rezept mit der Quittung bei seiner Krankenkasse ein. Verschreibungspflichtige wie nichtverschreibungspflichtige Medikamente werden dann je nach Tarif von der privaten Krankenversicherung erstattet (PKV, 2019).

## **2.5 Eigene Fragestellung**

Die 5-Jahres-Überlebens-Rate von Frauen mit Brustkrebs verlängert sich, die Sterberate geht seit den 1990er Jahren zurück (Robert Koch Institut, 2015).

Gleichzeitig wird mehr Geld für die Finanzierung von Onkologika benötigt: Die Arzneimittelausgaben der GKV sind im Jahr 2016 um mehr als 4 % gestiegen. Dies liegt insbesondere an Medikamenten, die in der Krebstherapie eingesetzt werden (Deutsches Ärzteblatt, 2016). Onkologische Medikamente sind die Arzneimittelgruppe, die den größten Umsatz des GKV-Arzneimittelmarktes bildet (Zeller & Schwabe, 2015).

Der Kosten-Nutzen-Effekt der neuen Medikamente in der Krebstherapie steht immer wieder zur Debatte und war bereits Gegenstand von Studien (Snedecor, Carter, Kaura, & Botteman, 2012).

Mit dieser Arbeit soll daher dargelegt werden, welche Kosten bei einer Patientin mit Brustkrebs und Knochenmetastasen in einem Jahr anfallen. Dies betrifft die Bereiche stationäre und ambulante Aufenthalte, Bildgebung, Strahlentherapie sowie Arzneimitteltherapie. Neben den einzelnen Kostenverursachenden Posten wird erörtert, welcher der genannten Bereiche den größten Anteil an den Ausgaben verursacht. Die Analyse wird beispielhaft dargestellt an einer Stichprobe von 27 Patientinnen an dem Universitätsklinikum Saarland im Jahr 2013.

In der antiresorptiven Therapie stellt Denosumab mit seiner Markteinführung 2011 ein immer wichtiger werdendes Arzneimittel dar. Die Verordnungszahlen des Bisphosphonats Zoledronsäure in der Indikation Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren sinken, die des monoklonalen Antikörpers Denosumab steigen weiter an (Schwabe & Ziegler, 2015).

In einem zweiten Teil folgt daher eine Zufriedenheitsanalyse von Patienten unter antiresorptiver Therapie mit Denosumab. Erfragt wurden dabei insbesondere die Wirkung des Medikaments auf Knochenschmerzen, Belastungsfähigkeit im Alltag sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

---

## 3. Material und Methodik

### 3.1 Kostenanalyse

#### 3.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Kostenanalyse handelt es sich um eine Stichprobe, die 27 Patientinnen umfasst. Die Daten wurden retrospektiv erhoben.

#### 3.1.2 Erfassung der Daten

Gearbeitet wurde mit Hilfe der Uniklinik-internen SAP-Software. Zunächst wurden elektronische Patientenakten mit Hinblick auf die Fragestellung ausgewertet. Diese beinhaltete Patientinnen mit ossär metastasiertem Brustkrebs, die am UKS behandelt wurden. Relevant waren folgende Aspekte:

- Datum der Erstdiagnose
- Datum der Diagnose der Knochenmetastasierung
- Datum des Tumorboards
- Datum des letzten Follow-Ups
- von Metastasen betroffene(r) Knochen
- weitere Organmanifestationen der Metastasierung
- Einordnung in die TNM-Klassifikation
- G-Status
- Hormonrezeptorstatus, HER2/neu-Überexpression
- Wirkstoff, Beginn sowie ggf. Stopp der antiresorptiven Therapie
- Chemotherapie
- endokrine Therapie
- Progress der Erkrankung
- Vorliegen eines Rezidivs
- pathologische Fraktur(en) mit Zeitpunkt
- Spinalkanalkompression(en) mit Zeitpunkt und Intervention
- Knochenoperation(en)
- Knochenbestrahlung(en)
- Kieferosteonekrose
- Nebendiagnosen

### 3.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Stichprobe eingeschlossen wurden Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom, deren letztes Follow-up im Jahr 2014 oder später stattgefunden hatte. So konnte sichergestellt werden, dass die ambulanten und stationären Leistungen für das Jahr 2013 vollständig vorlagen. Entsprechend enthalten sind demnach Patientinnen des UKS mit ossär metastasiertem Brustkrebs aller Altersklassen.

Ausgeschlossen wurden Brustkrebspatientinnen, bei denen keine ossäre Metastasierung vorlag sowie Frauen, die bereits vor dem 31.12.2013 verstorben waren oder deren letztes Follow-up vor dem Ablauf des Kalenderjahrs 2013 lag.

### 3.1.4 Abrechnung stationärer Krankenhausaufenthalte

Folgende Eckpunkte wurden mit Hilfe der elektronischen Patientenakten für jeden stationären Aufenthalt erhoben:

- Aufnahme- und Entlassungstag
- die behandelnde Klinik
- die jeweilige DRG
- der Grundpreis
- ggf. Zu- und Abschlag
- das DRG-Entgelt
- ggf. das ZE-Entgelt

Der Grundpreis wurde, falls vorhanden, mit dem Zu- oder Abschlag verrechnet und das daraus entstandene DRG-Entgelt mit dem ZE-Entgelt, sofern vorliegend, summiert.

### 3.1.5 Abrechnung ambulanter Krankenhausaufenthalte

Auch die ambulanten Krankenhausaufenthalte wurden mit Hilfe des SAP-Zugangs erhoben.

Pro ambulanten Besuch am UKS konnten aufgeführt werden:

- das Datum
- die behandelnde Klinik
- die Aufnahmeart
  - „Überweisung“/ „Überweisung i“/ „PIA Psych Inst“/ „KZV-Poliklinik“
  - „Pers. Ermächt.“/ „Studienpatient“
  - „MVZ des UKS“
  - „Notfall“
  - „Amb. Operation“/ „Operation“
  - „vorstat. Besuch“/ „nachstat. Besuch“
  - „Privatambulanz“/ „Selbstzahler“
  - „KH-Nebenl.Lie“

- in den meisten Fällen eine kurze Angabe über die erbrachte Leistung (beispielsweise verabreichte Arzneimittel)

Über die Aufnahmeart konnte ermittelt werden, wie die erbrachten Leistungen abgerechnet wurden.

Als nächster Schritt wurden vorhandene Arztbriefe und Tumorboardprotokolle eingesehen. So konnten Änderungen in der Medikation nachvollzogen werden. Außerdem war es möglich, bildgebende Diagnostik aufzuführen, die nicht am UKS, sondern an radiologischen Praxen in Homburg und Umgebung durchgeführt wurde. Auch konnten Informationen darüber gewonnen werden, ob vor Beginn einer antiresorptiven Therapie ein Zahnstatus erhoben worden war.

Sämtliche in dieser Arbeit angegebenen Kosten, die nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) angegeben sind, entstammen dem EBM Gesamt, mit Stand vom 4. Quartal 2013, bzw. 10.01.2014 (KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2014). Dieser ist im Internet frei einsehbar. Hintergrundinformationen zum Abrechnungswesen ambulant durchgeführter Untersuchungen am UKS wurden durch den Leiter des ambulanten Patientenmanagements bereitgestellt.

#### *3.1.5.1 Hochschulambulanz*

Der Großteil der ambulanten Besuche gesetzlich Versicherter wird mit der Aufnahmeart „Überweisung“ (teilweise auch „Überweisung i“ für interne Überweisungen) angegeben. Die darin enthaltenen Leistungen umfassen in den meisten Fällen Beratungsgespräche, die Verabreichung von Medikamenten, die Durchführung von Ultraschall- und Röntgenuntersuchungen sowie Labordiagnostik, aber auch pathologische Begutachtungen von Gewebeproben. Sie werden über die Hochschulambulanzpauschale (HSA) abgerechnet. Diese betrug im Jahr 2013 für das erste und zweite Quartal je 60,00 €, für das dritte 20,00 € und für das vierte Quartal 47,38 €; die Abrechnung und Vergütung der von den Hochschulambulanzen erbrachten Leistungen erfolgt direkt zwischen dem Universitätsklinikum des Saarlandes und der jeweiligen Krankenkasse. War eine Patientin in einem Quartal beispielsweise an den Hochschulambulanzen der Orthopädie und der Frauenklinik, wurde die entsprechende Quartalspauschale zweimal erfasst.

Für die Leistungen der Hochschulambulanz der Kliniken für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde („KZV-Poliklinik“) existiert ein eigener Vertrag mit einer eigenen Pauschale. Diese wird gegenüber der Krankenkasse der jeweiligen Patientin abgerechnet. Sie betrug für das Jahr 2013 einmalig 64,69 €.

Leistungen der psychiatrischen Institutsambulanz („PIA Psych Inst“) werden ebenfalls mit einer Pauschale pro Kalenderjahr abgegolten, diese betrug im Jahr 2013 207,07 €.

#### *3.1.5.2 Bildgebung*

Leistungen, die nach „persönlicher Ermächtigung“ erbracht werden – im vorliegenden Patientenkollektiv betraf dies vor allem bildgebende Verfahren wie Skelettszintigraphie, MRT- und CT-Untersuchungen – werden nach dem EBM per Einzelleistung abgerechnet. Für jedes Quartal, in

dem eine Bildgebung durchgeführt wurde, wurde zudem eine Konsiliarpauschale einkalkuliert, die einmal im Behandlungsfall von jeder radiologischen Praxis oder dem UKS abgerechnet werden kann. Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die abgerechneten Gebührenordnungspositionen. Diagnostik, die am UKS durchgeführt wurde und in der Hochschulambulanzpauschale enthalten war, ist darin kursiv gekennzeichnet. Drei Patientinnen erhielten CT-Untersuchungen im Rahmen der PERUSE-Studie. Für Inanspruchnahme von Leistungen und Geräten des UKS im Rahmen von Studien sind vom Studienleiter Abgaben an das UKS zu leisten. Diese variieren je nach Finanzierung der Studie (drittmittelfinanzierte Studie vs. eigenfinanzierte Studie). Aufgrund fehlender Verfügbarkeit von Informationen über die Höhe der Abgaben sowie über die durchleuchtete Körperregion, konnten die im Rahmen der Studie durchgeführten CT-Untersuchungen nicht in die Berechnungen miteingeschlossen werden.

<b>GOP</b>	<b>Punkt- zahl</b>	<b>Leistung</b>	<b>Kosten</b>
17311	658	Ganzkörper-/Knochenszintigraphie	65,80 €
24211	44	Radiologische Konsiliarpauschale (6.-59. Lebensjahr)	4,40 €
24212	53	Radiologische Konsiliarpauschale (ab dem 60. Lebensjahr)	5,30 €
33022	336	Duplex-Echokardiographie (Farbduplex)	33,60 €
33042	157	Abdominelle Sonographie	15,70 €
33043	87	Uro-Genital-Sonographie	8,70 €
33044	141	Sonographie der weibl. Genitalorgane	14,10 €
33080	74	Sonographie von Haut und Subkutis	7,40 €
34310	614	CT-Untersuchung des Neurocraniums	61,40 €
34311	743	CT-Untersuchung von Teilen der Wirbelsäule (je WS-Abschnitt)	74,30 €
34330	660	CT Thorax	66,00 €
34341	819	CT Abdomen	81,90 €
34342	663	CT Becken	66,30 €
34343	492	Zuschlag für ergänzende zweite Serie mit Kontrastmittel (KM)	49,20 €
34344	509	Zuschlag für dynamische Serien	50,90 €
34410	1213	MRT-Untersuchung des Neurocraniums (KM fakultativ)	121,30 €
34411	1213	MRT-Untersuchung von Teilen der Wirbelsäule (je WS-Abschnitt)	121,30 €
34430	1213	MRT-Untersuchung des Thorax (KM fakultativ)	121,30 €
34441	1213	MRT-Untersuchung des Abdomens (KM fakultativ)	121,30 €
34442	1213	MRT Becken (KM fakultativ)	121,30 €
34600	161	Osteodensitometrische Untersuchung I (pathologische Frakturen)	16,10 €
01750	552	Mammographie bds. (zwei Ebenen)	55,20 €
34270	265	Mammographie eins. (zwei Ebenen)	26,50 €

**Tabelle 1:** EBM-Gebührenordnungspositionen Bildgebung

### 3.1.5.3 Ambulant durchgeführte Bestrahlung

Das MVZ Strahlentherapie benutzt ein eigenes Abrechnungs- und Dokumentationssystem. Für die Abrechnung der ambulant durchgeführten Bestrahlungen wurde daher zur Unterstützung die Chefsekretärin der Strahlentherapie hinzugezogen. So konnten die einzelnen EBM-Positionen für jede Patientin, die ambulant bestrahlt wurde, erfasst werden. Einzelne Gebührenordnungspositionen wurden je nach Bestrahlungsplan auch mehrfach berechnet. Die relevanten Gebührenordnungspositionen werden zur Veranschaulichung in Tabelle 2 aufgeführt.

<b>GOP</b>	<b>Punktzahl</b>	<b>Leistung</b>	<b>Kosten</b>
25211	624	Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung	62,40 €
25214	90	Konsiliarpauschale nach strahlentherapeutischer Behandlung	9,00 €
25321	355	Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen	35,50 €
25322	65	Zuschlag Bestrahlungsfelder	6,50 €
25323	95	3-D-Technik, Großfeld-, Halbkörperbestrahlung	9,50 €
25342	2497	Bestrahlungsplanung III	249,70 €
34360	387	CT-gestützte Bestrahlungsplanung	38,70 €
40840	-	Kostenpauschale zur Gebührenordnungsposition 25320 oder 25321	140,00 €

**Tabelle 2:** EBM-Gebührenordnungspositionen Bestrahlung

### 3.1.5.4 Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ)

Die Abrechnung von Leistungen, die durch das Medizinische Versorgungszentrum des UKS erbracht werden, erfolgt nach dem EBM per Einzelleistungen gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung Saarland.

Zunächst lagen nur Informationen darüber vor, wann und in welchem Fachbereich eine Patientin an einem Medizinischen Versorgungszentrum war. Die abgerechneten Gebührenordnungspositionen, die nicht das MVZ Strahlentherapie betrafen, konnten dann mit der Unterstützung des Leiters des ambulanten Patientenmanagements erfasst werden. Den Gebührenordnungspositionen konnten nachfolgend mit dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab die entsprechenden Eurobeträge zugeordnet werden.

### 3.1.5.5 Notfälle

Notfälle werden quartalsweise per Einzelleistungen nach EBM gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung Saarland abgerechnet.

Wie bei den Leistungen durch das MVZ war zunächst nur bekannt, ob eine Patientin notfallmäßig am UKS war und wenn ja, wo und wann. Auch hier konnten die abgerechneten Gebührenord-

---

nungspositionen mit Unterstützung des Leiters des ambulanten Patientenmanagements nachvollzogen werden.

#### *3.1.5.6 Ambulante Operationen*

Ambulante Operationen („amb. Operation“) nach § 115b SGBV werden, abhängig vom Operationenschlüssel (OPS), direkt mit der jeweiligen gesetzlichen Krankenkasse des Patienten mit Einzelleistungen nach EBM abgerechnet. Wenn ein im Rahmen einer Operation erbrachter OPS weder im Anhang 2 des EBM noch im Abschnitt 2 des A-OP-Vertrages (Katalog ambulant durchführbarer Operationen und sonstiger stationersetzender Eingriffe gemäß § 115b SGB V im Krankenhaus) enthalten ist, dann bleibt nur die Abrechnung über die Hochschulambulanzpauschale.

Die wichtigste ambulant durchgeführte Operation, die nach EBM abgerechnet werden konnte, war die Portimplantation. Die aufgeführten Gebührenordnungspositionen orientieren sich an einer Aufstellung der Kosten einer ambulant durchgeführten Portimplantation in einem medizinischen Fachblatt und sind in Tabelle 3 dargestellt (Petersen, Meyer, & Lippert, 2013). Hinzu kommen die Kosten für den Port selbst: Das UKS ist Mitglied bei EK-UNICO, einer Einkaufsgemeinschaft von zwölf deutschen Universitätsklinika. Dort konnten die Kosten für das eingesetzte Portsystem erfragt werden. Je nach Alter zum Zeitpunkt der Portimplantation wurde dann der fällige Betrag berechnet.

Eine Ausnahme bilden Portimplantationen, die innerhalb eines Zeitraumes von fünf Tagen vor bzw. 14 Tagen nachstationär durchgeführt wurden. Sie wurden über die DRG abgegolten.

<b>GOP</b>	<b>Punktzahl</b>	<b>Leistung</b>	<b>Kosten</b>
07211	221	Chirurgische Grundpauschale 6.- 59. Lebensjahr	22,10 €
07212	255	Chirurgische Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	25,50 €
05211	95	Anästhesiologische Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr	9,50 €
05212	111	Anästhesiologische Grundpauschale ab 60. Lebensjahr	11,10 €
05310	179	Präanästhesiologische Untersuchung	17,90 €
32120		Mechanisieretes Blutbild, Retikulozytenzählung	0,50 €
32128		CRP	1,15 €
32115		Thrombinzeit	0,75 €
34242	295	Übersichtsaufnahmen und Durchleuchtung der Brustorgane	29,50 €
31212	2028	Eingriff der Kategorie L2	202,80 €
31503	513	Postoperative Überwachung 3	51,30 €
31822	1257	Anästhesie oder Narkose 2	125,70 €
31609	173	Postoperative Behandlung Chirurgie I/2b	17,30 €
34241	152	Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane	15,20 €
		Portsystem (laut EK-UNICO)	204,25 €
		Kosten Portimplantation 6.-59. Lebensjahr gesamt	<b>697,95 €</b>
		Kosten Portimplantation ab 60. Lebensjahr gesamt	<b>702,95 €</b>

**Tabelle 3:** EBM-Gebührenordnungspositionen Portimplantation

### 3.1.5.7 Erhebung eines Zahnstatus

Über den SAP-Zugang erhoben werden konnten auch die Informationen darüber, ob vor dem Beginn einer antiresorptiven Therapie, falls dieser 2013 erfolgt war, die Erhebung des Zahnstatus erfolgt war. Von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (kurz: AWMF) wird in der S3-Leitlinie BP-ONJ empfohlen, vor Therapiebeginn mit Bisphosphonaten oder Denosumab einen Zahnstatus zu erheben (Grötz, AWMF, 2012). Die Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS) stellt auf ihrer Website hierfür den Download des ASORS-Laufzettels zur Verfügung, der ebenfalls in der S3-Leitlinie BP-ONJ empfohlen wird (Grötz, ASORS Laufzettel, 2012). Er ist in Anlage 1 dargestellt. Patientendaten, Grunderkrankung, Indikation, Medikament (Bisphosphonat/Denosumab) sowie weitere Therapie müssen zunächst von dem verordnenden Arzt ausgefüllt

werden. Anschließend wird von einem Zahnarzt oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen der Zahnstatus erhoben.

Nach schriftlicher Rücksprache mit der ASORS-Vorsitzenden Frau Prof. Dr. med. Petra Feyer sowie einem niedergelassenen Zahnarzt konnten folgende, für die Abrechnung eines ASORS-Laufzettels relevanten Leistungen nach BEMA festgelegt werden:

- Nummer 01 U: Eingehende Untersuchung zur Feststellung von Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten einschließlich Beratung (Bewertungszahl: 18)
- Nummer Ä935d: Orthopantomogramm sowie Panoramaaufnahme oder Halbseitenaufnahme aller Zähne des Ober- und Unterkiefers (Bewertungszahl: 36)
- Nummer Ä75 7750: Schriftlicher Krankheits- u. Befundbericht (Bewertungszahl: 15)

(Enthalten in BEMA Teil 1: Konservierende und chirurgische Leistungen und Röntgenleistungen)

Von der Kassenzahnärztlichen Vereinigung Saarland konnte die Punktwertübersicht der Jahre 2012 bis 2016 erhalten werden. Der Punktwert für Teil 1 im Jahr 2013 wurde mit den oben genannten Bewertungszahlen multipliziert und so die Kosten ermittelt, die durch die Erhebung eines Zahnstatus entstehen.

#### *3.1.5.8 Weitere ambulante Leistungen*

Erythrozytenkonzentrate werden rezeptiert und gesondert mit dem Kostenträger des Patienten abgerechnet, sie sind keine EBM-Leistung. Unter der Aufnahmeart „KH-Nebenl.Lie“ war bekannt, wer wann Erythrozytenkonzentrate verabreicht bekommen hatte. Die Rechnungsbeträge konnten ebenfalls vom Leiter des ambulanten Patientenmanagements ermittelt werden.

#### *3.1.5.9 Ambulante Leistungen an privat Versicherten/Selbstzahler*

An privat Versicherten erbrachte Leistungen sowie jene, die von den Patientinnen selbst übernommen werden, werden nach GOÄ abgerechnet. Sie sind über die Aufnahmeart „Privatambulanz“ oder „Selbstzahler“ gekennzeichnet. Die im vorliegenden Patientenkollektiv relevanten Gebührenordnungspositionen sind in Tabelle 4 dargestellt. Angewendet wurde jeweils der zulässige Gebührensatz, da dieser ohne Begründung verrechnet werden darf.

<b>GOP</b>	<b>Punktzahl</b>	<b>Leistung</b>	<b>einfacher Satz</b>	<b>zulässiger Satz</b>
5371	2300	Computergesteuerte Tomographie im Hals- und/oder Thoraxbereich	134,06 €	241,31 €
5372	2600	Computergesteuerte Tomographie im Abdominalbereich	151,55 €	272,79 €
5373	1900	Computergesteuerte Tomographie des Skeletts (Wirbelsäule, Extremitäten oder Gelenke bzw. Gelenkpaare)	110,75 €	199,35 €
5369	3000	Bei Nebeneinanderberechnung von Leistungen nach 5370 bis 5374 ist der Höchstwert nach 5369 zu beachten	174,86 €	314,75 €
5425	2250	Ganzkörperskelettszintigraphie	131,15 €	236,07 €
3	150	Eingehende, das gewöhnliche Maß übersteigende Beratung auch mittels Fernsprecher	8,74 €	20,10 €

**Tabelle 4:** GOÄ-Gebührenordnungspositionen privat Versicherte/Selbstzahler

### 3.1.6 Aufstellung der Arzneimittelkosten

Für die Aufstellung der Arzneimittelkosten wurden Tumorboardprotokolle und Arztbriefe ausgewertet, die in den elektronischen Patientenakten einsehbar waren. Ergänzt wurde sie durch Bemerkungen in der Aufstellung der ambulanten Krankenhausaufenthalte.

Folgende Aspekte waren dabei relevant:

- Medikamentengruppe
- Wirkstoff
- Dosierung (soweit einsehbar); Verabreichungsregime
- Beginn der Medikation
- Ende der Medikation

Daraus ergaben sich die Medikamentengruppen „Antiresorptive Therapie“, „Zytostatika/Immunsuppressiva“, „Hormonelle Therapie“ sowie „Antikörper bei HER2/neu-Überexpression“. Die Arzneimittel dieser Gruppen, die von den Frauen des vorliegenden Patientenkollektivs im Jahr 2013 eingenommen wurden, wurden in die Tabellen 5-10 eingefügt. Diese wurden dann mit Hilfe der Roten Liste 2013 erweitert um die Angaben:

- Handelsname und Hersteller der günstigsten Medikamente
- Verabreichungsweg
- Stückzahl pro Packung
- Preis pro Packung
- Preis pro Stückzahl
- Preis pro Dosis

Der Beginn und das Ende einer Medikation werden in Arztbriefen und Tumorboardprotokollen in der Regel in Monaten angegeben.

Beispielhaft für den Zeitraum 01-03/2013 würde für ein täglich einzunehmendes Medikament gelten:

$$31 + 28 + 31 = 90 \text{ (Tage)}$$

$$90 \times \text{„Preis pro Dosis“} = \text{Kosten für ein Arzneimittel, das von Januar bis März täglich eingenommen wurde}$$

Nähme man für das gleiche Medikament ein 3-wöchentliches Verabreichungsregime an („q3w“), ergäbe sich:

$$90 \text{ (Tage)} : 7 \approx 12,9 \text{ (Wochen)}$$

$$12,9 : 3 = 4,3$$

$$4 \times \text{„Preis pro Dosis“} = \text{Kosten für ein Arzneimittel, das in 90 Tagen viermal verabreicht wurde}$$

Lag, wie bei Chemotherapeutika, die genaue Anzahl an Zyklen vor, wurde diese Zahl bevorzugt.

Die Dosierungen wurden den Fachinformationen entnommen bzw. an die Studienprotokolle angepasst, sofern eine Patientin an einer Studie teilnahm.

Die Hintergrundinformationen zu den verwendeten Arzneimitteln (insbesondere zu der Gruppe der Zytostatika) wurden vom Leiter der zentralen Zytostatikaherstellung der Apotheke des UKS bereitgestellt.

### *3.1.6.1 Kostenaufstellung antiresorptive Therapie*

In der antiresorptiven Therapie zum Einsatz kamen die beiden Bisphosphonate Ibandronsäure und Zoledronsäure sowie der monoklonale Antikörper Denosumab. Für die Kostenaufstellung dieser Arzneimittel wurde mit der Roten Liste 2013 gearbeitet, die die Apothekenverkaufspreise angibt.

Für Ibandronsäure wurde mit dem am günstigsten verfügbaren Generikum gerechnet. Das Patent für Zoledronsäure lief im Mai 2013 ab (EPLAW, 2014). Daher wurde bis einschließlich Mai der Preis des Originalarzneimittels verrechnet und ab Juni der des günstigsten Generikums gewählt. Das Ablaufdatum für das Patent von Denosumab liegt im Jahr 2022, sodass für Denosumab der Preis des Originalpräparats verwendet wurde ((GaBI), 2018).

Für Ibandronsäure und Zoledronsäure konnte aufgrund der dokumentierten Verabreichungstage ein vierwöchiges Behandlungsregime angenommen werden (bei laut Fachinformation ebenfalls möglicher dreiwöchiger Gabe). Außerdem wurde bei Ibandronsäure von intravenöser Verabreichung ausgegangen (bei alternativer Tablettengabe). Sowohl für Ibandronsäure als auch für Zoledronsäure sind Packungen mit größeren Stückzahlen verfügbar. Daraus wurde der Preis für eine einzelne Dosis berechnet und mit der Anzahl der Verabreichungen multipliziert.

Da eine regelmäßige Gabe für den Therapieerfolg unerlässlich ist und der Therapiestart bei den Patientinnen bekannt war, wurde, sofern keine Therapiepause dokumentiert war, für Denosumab, Zoledronsäure und Ibandronsäure ab Therapiebeginn im vierwöchentlichen Intervall gerechnet. Bei 52 Wochen pro Jahr und einem vierwöchigen Behandlungsregime ergaben sich bei Therapiebeginn

vor dem 01.01.2013 maximal 13 Verabreichungstage bzw. Arzneimitteldosen. Tabelle 5 gibt einen Überblick über Wirkstoffe und Preise.

<b>Wirkstoff</b>	Ibandronsäure	Zoledronsäure	Zoledronsäure	Denosumab
<b>Handelsname</b>	untersch. Generika	Zometa®	Zoledronsäure beta®	XGEVA®
<b>Hersteller</b>	ALIUD PHARMA, cell pharm, STADApHarm, ribosepharm	Novartis	betapharm	Amgen
<b>Dosis</b>	6 mg/6 ml	4 mg/100 ml od. 4 mg/5 ml	4 mg/5 ml	120 mg
<b>Applikation</b>	i.v.	i.v.	i.v.	s.c.
<b>Regime</b>	q4w	q4w	q4w	q4w
<b>Stück / Packung</b>	5	4	4	1
<b>Preis / Packung</b>	1.504,80 €	1.402,70 €	702,37 €	439,87 €
<b>Preis / Stück</b>	300,96 €	350,68 €	175,59 €	439,87 €
<b>Preis / Dosis</b>	300,96 €	350,68 €	175,59 €	439,87 €

**Tabelle 5:** Antiresorptive Therapie

### 3.1.6.2 Zytostatika

Folgende Wirkstoffe der Gruppen Zytostatika wurden bei den Patientinnen der vorliegenden Stichprobe im Jahr 2013 angewendet:

- Vinorelbin
- Eribulin
- Doxorubicin
- Paclitaxel
- nab-Paclitaxel
- Capecitabin

Am UKS werden meist die größten am Markt verfügbaren Packungsgrößen bestellt und daraus im Mehrfachentnahmeverfahren die Infusionen hergestellt, sofern die Stabilität einer Lösung dies unter Reinraumbedingungen (bis max. 28 Tage Aufbrauchsfrist) zulässt.

Bei den Arzneimitteln Vinorelbin, Eribulin, Doxorubicin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel wird die verabreichte Dosis in  $[\text{mg}/\text{m}^2]$  an die Körperoberfläche (KOF) angepasst. Der Preis für eines dieser Medikamente ist somit von den Körpermaßen einer Patientin abhängig.

Da Informationen zu den Körpermaßen der Patientinnen nicht verfügbar waren, wurden mit Hilfe des Mikrozensus 2013 die durchschnittlichen Körpermaße von volljährigen Frauen in Deutschland ermittelt (Statistisches Bundesamt, 2014). Mit der Formel nach DuBois-DuBois konnte daraus die durchschnittliche Körperoberfläche ermittelt werden:

Durchschnittliche Körpergröße: 165 cm

Durchschnittliches Körpergewicht: 68,4 kg

$$\begin{aligned}
\text{Körperoberfläche (KOF) in [m}^2\text{]} &= 0,007184 \times \text{Größe [cm]}^{0,725} \times \text{Gewicht [kg]}^{0,425} \\
&= 0,007184 \times 165^{0,725} \times 68,4^{0,425} \\
&= 0,007184 \times 40.520599262711 \times 6.024192529933 \\
&\approx 1,75
\end{aligned}$$

Die Kosten-Berechnung für Vinorelbin, Eribulin, Doxorubicin, Paclitaxel sowie nab-Paclitaxel sei beispielhaft am Medikament Vinorelbin dargestellt. Die weitere Kostenaufstellung kann in Tabelle 6 nachvollzogen werden.

Für die Berechnung von Vinorelbin wurde Navelbine® von dem Hersteller Pierre Fabre Pharma als günstigstes, in der Roten Liste angegebenes Generikum gewählt. Die größte Packung enthält zehn Durchstechflaschen (Dfl.) Navelbine® à 50 mg. Da in der Fachinformation eine Dosierung von 25-30 mg/m<sup>2</sup> KOF empfohlen wird, wurde mit dem Mittelwert 27,5 mg/m<sup>2</sup> gerechnet und mit der durchschnittlichen KOF 1,75 m<sup>2</sup> multipliziert. Mit Hilfe des Dreisatzes konnten die genauen Kosten pro verabreichte Menge Vinorelbin errechnet werden:

$$27,5 \text{ mg/m}^2 \text{ Navelbine}^\circledast \quad \times 1,75 \text{ m}^2 \text{ KOF} \quad = 48,125 \text{ mg Navelbine}^\circledast$$

$$\text{Kosten für eine Packung à 10 x 50 mg Dfl. Navelbine}^\circledast = 1502,68 \text{ €}$$

$$\text{Kosten für 48,125 mg Navelbine}^\circledast = 144,63 \text{ €}$$

Dieser Wert wurde schließlich mit der Anzahl der verabreichten Dosen multipliziert.

Für Eribulin gibt es nur eine Vial auf dem Markt, die 0,88 mg Eribulin/ml enthält. Dabei handelt es sich um HALAVEN® von dem Hersteller Esai.

Das Doxorubicin CAELYX®, das in dem vorliegenden Patientenkollektiv eingesetzt wurde, ist pegyliertes liposomales Doxorubicin und entstammt Janssen-Cilag. Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten, die am UKS CAELYX® bekommen, wird ausschließlich die 20 mg/10 ml Durchstechflasche eingesetzt, um den Verwurf nach 28 Tagen bei optionaler Nichtverwendung gering zu halten (alternativ gibt es die Möglichkeit einer 50 mg/25 ml Durchstechflasche).

Paclitaxel wird am UKS wöchentlich in der Dosis 80 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Im Jahr 2013 gab die Rote Liste zwei Generika mit demselben, günstigsten Preis an.

Das nab-Paclitaxel Abraxane®, in Albumin-Nanopartikel eingeschlossenes Paclitaxel, entstammt dem Pharmaunternehmen Celgene und enthält 100 mg nab-Paclitaxel pro Durchstechflasche. Es unterlag in Europa noch bis 2018 dem Patentschutz (Celgene Corporation, 2011).

<b>Wirkstoff</b>	Vinorelbin	Eribulin	Doxorubicin	Paclitaxel	nabPaclitaxel
<b>Handelsname</b>	Navelbine®	HALAVEN®	CAELYX®	axitaxel®, Paclit®	Abraxane®
<b>Hersteller</b>	Pierre Fabre Pharma	Eisai	Janssen-Cilag	axios, Cancer-nova	Celgene
<b>Dosis / Packung</b>	50 mg/5 ml;	0,88 mg/2ml;	20 mg/10ml;	300 mg/50 ml;	5mg/ml;
<b>Dosis / KOF</b>	25-30 mg/m <sup>2</sup> Ø: 27,5 mg/m <sup>2</sup>	1,23 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/Dfl; 125 mg/m <sup>2</sup>
<b>Applikation</b>	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
<b>Regime</b>	q1w	1-8-x	q4w	q1w	q1w
<b>Stück / Packung</b>	10	6	1	1	1
<b>Preis / Packung</b>	1.502,68 €	2.998,81 €	752,19 €	1.482,78 €	415,37 €
<b>Preis / Stück</b>	150,27 €	499,80 €			
<b>Preis / Dosis</b>	144,63 €	1.222,51 €	3.290,83 €	691,96 €	908,62 €

**Tabelle 6:** Intravenöse Zytostatika

Das Arzneimittel Capecitabin wird von den Patientinnen oral in Tablettenform eingenommen. Die eingenommene Dosis und damit auch der Preis sind dabei abhängig davon, ob und wenn ja welche Kombinationstherapie erfolgt. Dies ist in der Tabelle 7 nachzuvollziehen.

Das Patent für Capecitabin lief im Dezember 2013 ab (GenericsWeb, 2012), sodass für die Berechnung der Arzneimittelkosten das Originalpräparat Xeloda® von der Firma Roche verwendet wurde. Die eingenommene Dosis ist abhängig von der Körperoberfläche der Frau.

<b>Wirkstoff</b>	Capecitabin
<b>Handelsname</b>	Xeloda®
<b>Hersteller</b>	Roche
<b>Wirkstoffmenge</b>	150 mg/Tabl. 500 mg/Tabl.
<b>Applikation</b>	oral
<b>Regime</b>	2x tgl.; 1-14, 7d Pause
<b>Stück / Packung</b>	150 mg: 60 500 mg: 120
<b>Preis / Packung</b>	150 mg: 77,33 € 500 mg: 452,27 €
<b>Preis / Stück</b>	150 mg: 1,29 € 500 mg: 3,77 €
<b>Preis / Dosis</b>	Kombi Lapatinib (1000 mg Capecitabin /m <sup>2</sup> ): 13,89 € Kombi Paclitaxel (1000 mg Capecitabin /m <sup>2</sup> ): 13,89 € Monotherapie (1250 mg Capecitabin /m <sup>2</sup> ): 10,21 €

**Tabelle 7:** Orales Zytostatikum Capecitabin

### 3.1.6.3 Antiöstrogene und GnRH-Analoga

Für Fulvestrant gab es 2013 auf dem deutschen Markt nur einen Hersteller, der gleichzeitig auch der Entwickler des Medikaments ist (AstraZeneca: Faslodex®).

Für die Arzneimittel Tamoxifen, Anastrozol, Letrozol und Exemestan wurde für die Berechnung jeweils das günstigste Generikum gewählt.

Wegen des Patentschutzes wurde für das GnRH-Analogon Goserelin der Preis des Originalpräparats Zoladex® (AstraZeneca/TEVA) verrechnet.

Tabelle 8 bietet einen Überblick über die genannten Wirkstoffe und Preise.

<b>Wirkstoff</b>	Tamoxifen	Fulvestrant	Anastrozol	Letrozol	Exemes- tan	Goserelin
<b>Handelsname</b>	Tamoxifen-ratiopharm®	Faslodex®	Anadex®, anastrozol axios®	Letrome- dac®, letro- zol axios®	Exemes- tan STADA®	Zoladex®
<b>Hersteller</b>	ratiopharm	AstraZeneca	medac, axios	medac, axios	STADA- pharm	AstraZeneca/ TEVA
<b>Dosis</b>	20 mg/ Tabl.	2x250 mg/ 5 ml	1 mg/Tabl.	2,5 mg/Tabl.;	25 mg/ Tabl.;	3,6 mg/ Depot
<b>Applikation</b>	oral	i.m.	oral	oral	oral	s.c.
<b>Regime</b>	1x tgl.	1x/Monat	1x tgl.	1x tgl.	1x tgl.	q4w
<b>Stück /</b>	100	2	100	100	100	3
<b>Packung</b>						
<b>Preis /</b>	21,93 €	999,15 €	91,08 €	84,13 €	127,01 €	547,27 €
<b>Packung</b>						
<b>Preis / Stück</b>	0,22 €		0,91 €	84,13 €	1,27 €	182,42 €
<b>Preis / Dosis</b>	0,22 €	999,15 €	0,91 €	0,84 €	1,27 €	182,42 €

**Tabelle 8:** Antiöstrogene und GnRH-Analoga

#### 3.1.6.4 Zielgerichtete Therapie

Streng genommen gehört Denosumab sowohl in die Gruppe der antiresorptiven Therapie als auch in die Gruppe der zielgerichteten Therapie. Aus thematischen Gründen wurde es in dieser Arbeit ersterer zugeordnet.

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab wird von der Firma Roche unter dem Namen Avastin® vertrieben und war im Jahr 2013 Patent-geschützt. Die laut Fachinformation empfohlene Dosis beträgt im dreiwöchigen Therapiezyklus 15 mg/kg Körpergewicht und im zweiwöchigen 10 mg/kg Körpergewicht. Für die Berechnung der Kosten wurde auch hier auf die im Mikrozensus 2013 erhobenen durchschnittlichen Körpermaße von volljährigen Frauen zurückgegriffen.

Das Patent für Trastuzumab (Herceptin® von Roche) lief 2014 in Europa ab, sodass für die Berechnung der Arzneimittelpreise noch das Originalpräparat verwendet wurde (Biosimilars, 2019).

Für das Arzneimittel Pertuzumab wurde der angegebene Preis der Roten Liste 2014 entnommen, da Perjeta® von Roche erst im Laufe des Jahres 2013 auf den Markt kam und daher nicht in der Ausgabe von 2013 eingetragen war.

Auch für Everolimus, ein mTOR-Inhibitor, wurde aufgrund des Patentschutzes der Preis des Originalpräparats verrechnet (Afinitor® von Novartis).

Der Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib, in Europa unter dem Namen Tyverb® vertrieben, war 2013 ebenfalls noch Patent-geschützt. Ursprünglich durch Glaxo-SmithKline entwickelt, wurde das On-

kologieportfolio im Jahr 2014 durch Novartis aufgekauft. In Tabelle 9 und 10 sind Behandlungsregime und Preise der zielgerichteten Therapien dargestellt.

<b>Wirkstoff</b>	Bevacizu- mab	Bevacizu- mab	Trastuzu- mab	Trastuzu- mab	Trastuzumab	Pertuzumab
<b>Handelsname</b>	Avastin®	Avastin®	Herceptin®	Herceptin®	Herceptin®	Perjeta® (seit Ende 08/2013)
<b>Hersteller</b>	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche	Roche
<b>Dosis</b>	400 mg/ 16 ml; 10 mg/kg	400 mg/ 16 ml; 15 mg/kg	150 mg Pulver; 1. Gabe 4 mg/kg; dann 2 mg/kg	150 mg Pulver; 1. Gabe 8 mg/kg; dann 6 mg/kg	600 mg/ 5 ml	420 mg/ 14 ml; 1.Gabe 840 mg; dann 420 mg
<b>Applikation</b>	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	s.c.	i.v.
<b>Regime</b>	q2w	q3w	q1w	q3w	q3w	q3w
<b>Stück /</b>	1	1	1	1	1	1
<b>Packung</b>						
<b>Preis / Pck.</b>	1.682,87 €	1.682,87 €	866,21 €	866,21 €	2.545,21 €	3.869,25 €
<b>Preis / Stück</b>	1.682,87 €	1.682,87 €	866,21 €	866,21 €	2.545,21 €	3.869,25 €
<b>Preis / Dosis</b>	2.877,71 €	4.316,56 €	1.Gabe 1.579,97 €; dann 789,98 €	1. Gabe 3.159,94 €; dann 2.369,95 €	2.545,21 €	1. Gabe 7.738,50 €; dann 3.869,25 €

**Tabelle 9:** Zielgerichtete Therapie mit monoklonalen Antikörpern

<b>Wirkstoff</b>	<b>Everolimus</b>	<b>Lapatinib</b>
<b>Handelsname</b>	Afinitor®	Tyverb®
<b>Hersteller</b>	Novartis	GlaxoSmithKline
<b>Dosis</b>	10 mg/ Tabl.; 1x tgl.	250 mg/Tabl.
<b>Applikation</b>	oral	oral
<b>Regime</b>	tgl.	tgl.
<b>Stück /</b>	90	70
<b>Packung</b>		
<b>Preis /</b>	14.051,45 €	1.570,87 €
<b>Pck.</b>		
<b>Preis / Stück</b>	156,13 €	22,44 €
<b>Preis / Dosis</b>	156,13 €	Kombi Capecitabin (1250 mg Lapatinib /d): 112,20 € Kombi Trastuzumab (1000 mg Lapatinib /d): 89,76 € Kombi Aromataseinh. (1500 mg Lapatinib /d): 134,64 €

**Tabelle 10:** Zielgerichtete Therapie mit Everolimus und Lapatinib

## **3.2 Patientenzufriedenheit Denosumab**

### **3.2.1 Studiendesign**

Für die Ermittlung der Zufriedenheit von Patientinnen, die Denosumab erhielten, wurde ein Fragebogen mit 13 Fragen entwickelt (siehe Anlage 3).

Dieser Fragebogen enthält:

- sechs dichotome Fragen (Fragen 1, 3, 8, 9, 12, 13)
- vier Fragen mit teilverbalerisierter Ratingskala von 1-10 (Fragen 2, 4, 5, 6)
- eine offene Frage (Frage 10)
- eine polytome Frage (Frage 11)
- eine Hybridfrage mit Mehrfachauswahl (Frage 7)

Erhoben wurden folgende Aspekte:

- Regelmäßigkeit der Injektion
- Wohlbefinden unter der Therapie mit XGEVA®
- Knochenschmerzen vor der Therapie mit XGEVA®
- Verhalten der Knochenschmerzen unter der Therapie mit XGEVA®
- Körperliche Belastbarkeit unter der Therapie mit XGEVA®
- Sportliche Aktivität unter der Therapie mit XGEVA®
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Knochenbrüche (falls „Ja“: mit/ohne Belastung; falls „mit Belastung“: welche Belastung)
- Erhebung des Zahnstatus vor Therapiebeginn
- Auftreten einer Kieferosteonekrose
- Bevorzugter Applikationsweg

Für die Durchführung der Studie mittels des entwickelten Fragebogens wurde ein positives Votum der Ethikkommission eingeholt.

Weiterhin wurde eine Einverständniserklärung erstellt, die die Patientinnen über die Relevanz und Zielsetzung der Studie, den Datenschutz sowie die Freiwilligkeit der Teilnahme informiert und auf die notwendige wahrheitsgemäße Beantwortung der Fragen hinweist.

### **3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Patientinnen mit ossären Metastasen eines soliden Primärtumors, die zur antiresoptiven Therapie Denosumab erhielten und die am Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt wurden.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen unter Bisphosphonattherapie.

### **3.2.3 Patientenrekrutierung und Befragung**

Der Untersuchungszeitraum begann mit dem Tag, an dem die erste Einverständniserklärung unterschrieben wurde und endete mit dem Tag, an dem der letzte Fragebogen ausgefüllt wurde. Dies entspricht dem Zeitraum vom 04.07.2012 bis zum 22.05.2014.

Die Entwicklung des Fragebogens, das Ethikvotum sowie erste Einverständniserklärungen und Patientenbefragungen waren bereits erfolgt, als die Zufriedenheitsanalyse durch die Verfasserin der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit übernommen wurde.

Ab diesem Zeitpunkt wurde wie folgt vorgegangen: Mit Hilfe der Terminliste der Onkologischen Ambulanz der Frauenklinik als auch mit der des Ambulanten Onkologiezentrums des UKS wurden die Patientinnen herausgefiltert, die aufgrund der Einschlusskriterien für die Zufriedenheitsanalyse infrage kamen.

Jede Patientin wurde zunächst durch ärztliches Personal über die Studie aufgeklärt. War die Patientin mit der Teilnahme einverstanden, wurde die Einverständniserklärung zur Unterschrift vorgelegt. Die Patientinnen erhielten den ersten Fragebogen frühestens am Tag der zweiten Denosumab-Gabe.

Der Fragebogen wurde jeweils am Tag der Denosumab-Gabe ausgefüllt. Dies erfolgte vor allem im persönlichen Gespräch am UKS als auch in einigen wenigen Fällen telefonisch, soweit vorher das Einverständnis zu einer telefonischen Befragung gegeben worden war.

Fragebögen, die nicht datiert waren, in denen mehr als eine Frage unbeantwortet blieb oder die am ersten Verabreichungstag von Denosumab ausgefüllt worden waren, wurden verworfen.

### **3.2.4 Auswertung**

Für die Beschreibung des Patientenkollektivs dienten in den elektronischen Patientenakten einsehbare Tumorboardprotokolle und Arztbriefe.

Die Auswertung sowie Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Excel.

Bei der Auswertung wurde unterschieden, ob eine Patientin zum Zeitpunkt der Befragung eine Chemotherapie erhielt oder nicht.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse Kostenanalyse

#### 4.1.1 Patientencharakteristika

Die Stichprobe der Kostenanalyse umfasst 27 Patientinnen, die im Jahr 2013 aufgrund eines Mammakarzinoms am UKS in Behandlung waren. Das Durchschnittsalter lag am 31.12.2013 bei 64,5 Jahren. Der Median betrug 66 Jahre. Die Altersangaben werden in Tabelle 11 veranschaulicht.

<b>Median (in Jahren)</b>	<b>Mittelwert (in Jahren)</b>	<b>Standardabweichung (in Jahren)</b>	<b>Minimum (in Jahren)</b>	<b>Maximum (in Jahren)</b>
66	64,5	8,8	47	78

**Tabelle 11:** Altersangaben Gesamtkollektiv Kostenanalyse

Entsprechend den Einschlusskriterien lagen bei 100 % der Patientinnen ossäre Metastasen vor. Diese betrafen bei ungefähr der Hälfte der Fälle sowohl das Achsen- als auch das Extremitätenskelett und bei etwas weniger als der Hälfte nur das Achsenskelett. Bei zwei Patientinnen fehlten genauere Angaben über die Lokalisation(en) der Knochenmetastasen.

Bei 37 % (n=10) der Patientinnen lagen außerdem hepatische Metastasen vor. Bei 18,5 % (n=5) der Frauen war auch die Lunge befallen. Innerhalb der Stichprobe jeweils einmal von Metastasen betroffen waren: Die Pleura, das Gehirn, das Peritoneum, das Mediastinum, die Haut sowie der weibliche Genitaltrakt (siehe Tabelle 12).

<b>Metastasierung</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Ossär	27	100
- axial und appendikulär	13	48,1
- nur axial	12	44,4
- nur appendikulär	0	0
- ossäre Metastasierung dokumentiert, Lokalisation unklar	2	7,4
Hepatisch	10	37,0
Pulmonal	5	18,5
Pleural	1	3,7
Cerebral	1	3,7
Peritoneal	1	3,7
Mediastinal	1	3,7
Cutan	1	3,7
Ovarial/Adnexe	1	3,7

**Tabelle 12:** Metastasierung - Angaben zu Lokalisation und Häufigkeit

19 von 27 Patientinnen erhielten Denosumab, zwei weitere wurden im Laufe des Jahres 2013 von Bisphosphonaten auf Denosumab umgestellt. Sechs Patientinnen bekamen Bisphosphonate. Von diesen war jedoch bei einer Patientin die antiresorptive Medikation ganzjährig pausiert.

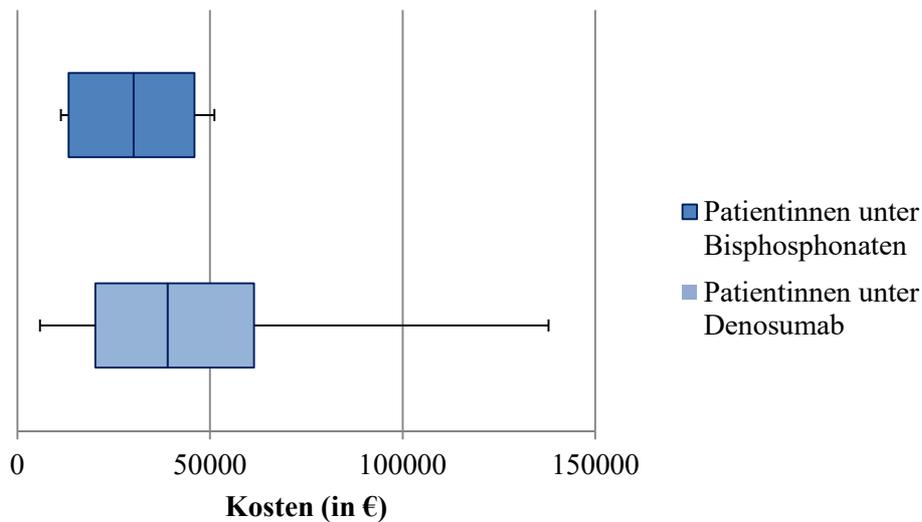
#### 4.1.2 Gesamtkosten

Die Gesamtkosten entsprechend der im Methodik-Kapitel beschriebenen Komponenten Arzneimitteltherapie, ambulante sowie stationäre Krankenhausaufenthalte betragen für das vorliegende Patientenkollektiv im Jahr 2013 1.084.249,16 €. Im Durchschnitt ergibt sich dabei ein Wert von 40.157,38 € pro Patientin. Der niedrigsten Kosten betragen 5.878,67 €, die höchsten 137.884,15 €. Tabelle 13 bietet eine Übersicht über die Gesamttherapiekosten.

Patient	Antires. Therapie	Gesamtkosten	Patient	Antires. Therapie	Gesamtkosten
001	D	5.878,67 €	015	B	46.483,55 €
002	D	31.338,99 €	016	D	51.198,85 €
003	D	21.492,62 €	017	D	57.604,45 €
004	D	39.015,21 €	018	B/D	10.512,87 €
005	D	83.740,91 €	019	D	21.494,75 €
006	D	16.538,62 €	020	B	44.422,75 €
007	B/D	23.134,83 €	021	D	26.753,25 €
008	B	51.198,88 €	022	B	16.024,30 €
009	(B)	12.413,97 €	023	D	9.341,86 €
010	D	43.026,09 €	024	D	102.964,97 €
011	D	19.064,83 €	025	D	58.174,91 €
012	D	12.629,07 €	026	D	137.884,15 €
013	D	64.646,00 €	027	D	65.930,94 €
014	B	11.338,87 €			

**Tabelle 13:** Gesamttherapiekosten aus ambulanten und stationären Therapien für alle Patientinnen (D=Denosumab; B=Bisphosphonate; B/D=Umstellung der Therapie; (B)=Bisphosphonattherapie pausiert)

Die durchschnittlichen Kosten für die Patientinnen unter Denosumab-Therapie lagen bei 45.722,06 €. Bei Patientinnen unter Bisphosphonat-Therapie summierten sich die Gesamtkosten auf durchschnittlich 30.313,72 €. Einen Überblick über die Verteilung der Daten gibt Abbildung 2. Nicht in dieser Darstellung enthalten sind die beiden Patientinnen, bei denen während des Untersuchungszeitraums eine Umstellung der antiresorptiven Medikation erfolgte.



**Abbildung 2:** Kostenverteilung im Gesamtkollektiv anhand der erhaltenen antiresorptiven Therapie

#### 4.1.3 Stationäre Krankenhausaufenthalte

Von den 27 in dieser Stichprobe beinhalteten Patientinnen waren 15 mindestens einmal im Jahr 2013 stationär am UKS. Insgesamt kam es zu 28 Krankenhausaufenthalten. Ein durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt dauerte 8,5 Tage und kostete 4.920,00 €. Für die 15 Patientinnen, die im Jahr 2013 stationär am UKS waren, stellen die Kosten für ihre stationären Aufenthalte durchschnittlich 20 % ihrer Gesamtkosten dar. Tabelle 14 veranschaulicht den Anteil der stationären Aufenthalte an den Gesamtkosten. Betrachtet man die Gesamtkosten des vollständigen Patientenkollektivs, machen die stationären Aufenthalte 12,7 % aus.

<b>Patient</b>	<b>Anzahl stat. Aufenthalte</b>	<b>Kosten stat. Aufenthalte</b>	<b>Anteil an den Gesamtkosten</b>
002	2	6.508,19 €	20,8 %
003	1	6.293,53 €	29,3 %
004	1	13.200,25 €	33,8 %
005	1	13.200,25 €	15,8 %
007	1	12.677,24 €	54,8 %
008	1	3.319,43 €	6,5 %
010	4	7.363,49 €	17,1 %
011	1	791,64 €	4,2 %
016	4	29.244,99 €	57,1 %
019	3	10.283,27 €	47,8 %
021	1	791,64 €	3,0 %
023	1	2.777,02 €	29,7 %
025	3	8.499,16 €	14,6 %
026	2	15.480,30 €	11,2 %
027	2	7.329,49 €	11,1 %
Summe:	28	137.759,89 €	
Ø:		4.920,00 €	

**Tabelle 14:** Stationäre Krankenhausaufenthalte: Kosten inklusive Anteil an Gesamtkosten

Mit zwölf Aufenthalten war die Frauenklinik am meisten frequentiert. Im Schnitt dauerte ein stationärer Aufenthalt dort 5,67 Tage und kostete 2.568,22 €.

Sowohl auf die Orthopädie als auch auf die Neurochirurgie entfallen je fünf Krankenhausaufenthalte. Patientinnen lagen zwar mit 16,2 Tagen im Mittel länger als auf der Orthopädie (6,4 Tage), jedoch waren die durchschnittlichen Kosten für einen stationären Aufenthalt auf der Neurochirurgie höher (8.489,05 € vs. 6.275,21 €). Einen Überblick über diese Daten bietet Tabelle 15.

<b>Klinik</b>	<b>Aufenthalte insgesamt</b>	<b>Patientinnen</b>	<b>durchschnittliche Dauer (in Tagen)</b>	<b>durchschnittliche Kosten</b>
Frauenklinik	12	9	5,67	2.568,22 €
Orthopädie	5	4	16,2	6.275,21 €
Neurochirurgie	5	2	6,4	8.489,05 €

**Tabelle 15:** Stationäre Krankenhausaufenthalte nach Frauenklinik, Orthopädie, Neurochirurgie mit Angaben zu Anzahl der Aufenthalte und jeweiligen durchschnittlichen Kosten

Weitere stationäre Aufenthalte entfallen auf Neurologie (n=1), Strahlentherapie (n=1) und Unfallchirurgie (n=1) sowie auf die internistischen Stationen Pulmologie (n=2), Gastroenterologie (n=1) und Hämatonkologie (n=1). In einem Fall fand eine Verlegung statt.

Für die Aufstellung der Hospitalisierungsgründe wurden die DRGs herangezogen und über die erste Ziffer ausgewertet, die Aufschluss über Hauptdiagnosegruppe gibt. Demnach waren Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe am häufigsten für stationäre Aufenthalte verantwortlich, gefolgt von Krankheiten und Störungen an Haut, Unterhaut und Mamma. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die unterschiedlichen Hospitalisierungsgründe.

<b>Erste Ziffer der DRG</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
B	Krankheiten und Störungen des Nervensystems	2	7,1
E	Krankheiten und Störungen der Atmungsorgane	3	10,7
G	Krankheiten und Störungen der Verdauungsorgane	2	7,1
H	Krankheiten und Störungen an hepatobiliärem System und Pankreas	3	10,7
I	Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe	10	35,7
J	Krankheiten und Störungen an Haut, Unterhaut und Mamma	6	21,4
N	Krankheiten und Störungen der weiblichen Geschlechtsorgane	1	3,6
X	Verletzungen, Vergiftungen und toxische Wirkungen von Drogen und Medikamenten	1	3,6

**Tabelle 16:** Hospitalisierungsgründe aller Patienten im Jahr 2013

Für die Hospitalisierungskosten von skelettbezogenen Komplikationen kommen alle DRGs mit der ersten Ziffer „I“ infrage. Davon wurde ein Fall herausgerechnet, weil es sich laut Beschreibung der DRG um eine „Knochen- und Gelenkinfektion / -entzündung (...)“ handelte.

Die hier aufgeführten skelettbezogenen Komplikationen umfassen Knochenoperationen und pathologische Frakturen. Eine Spinalkanalkompression ist bei den vorliegenden Wirbelsäulenoperationen nicht dokumentiert. Die Hospitalisierungskosten für skelettbezogene Komplikationen belaufen sich auf durchschnittlich 8.551,53 €. Einen Überblick bietet Tabelle 17.

Patient	DRG	Beschreibung	Kosten
003	I08F	Andere Eingriffe an Hüftgelenk und Femur ohne komplexen Mehrfacheingriff, ohne sehr komplexe Diagnosen, ohne komplexen Eingriff, ohne äußerst schwere CC, ohne Osteotomie oder Muskel- / Gelenkplastik	6.293,53 €
004	I09B	Bestimmte Eingriffe an der Wirbelsäule bei deformierenden Erkrankungen oder mit komplexer Spondylodese oder verschiedene komplexe Eingriffe mit äußerst schweren oder schweren CC, mit komplizierenden Eingriffen	13.200,25 €
005	I09B	Bestimmte Eingriffe an der Wirbelsäule bei deformierenden Erkrankungen oder mit komplexer Spondylodese oder verschiedene komplexe Eingriffe mit äußerst schweren oder schweren CC, mit komplizierenden Eingriffen	13.200,25 €
010	I65C	Bösartige Neubildung des Bindegewebes einschließlich pathologischer Fraktur, Alter > 16 J., ohne äußerst schwere CC	2.390,62 €
	I65C	Bösartige Neubildung des Bindegewebes einschließlich pathologischer Fraktur, Alter > 16 J., ohne äußerst schwere CC	882,74 €
016	I09A	Bestimmte Eingriffe an der Wirbelsäule, mit komplexer Osteosynthese und äußerst schweren CC oder mehrzeitige komplexe Eingriffe oder komplexe Eingriffe mit Wirbelkörperersatz oder verschiedene komplexe Eingriffe an mehreren Segmenten	18.796,58 €
	I65C	Bösartige Neubildung des Bindegewebes einschließlich pathologischer Fraktur, Alter > 16 J., ohne äußerst schwere CC	882,74 €
	I15A	Operationen am Hirn- und Gesichtsschädel, mit bestimmtem intrakraniellen Eingriff oder außer Materialentfernung, Alter > 16 J.	8.927,92 €
026	I09C	Bestimmte Eingriffe an der Wirbelsäule mit komplexer Osteosynthese oder mit bestimmter Kyphoplastie oder verschiedene komplexe Eingriffe mit äußerst schweren oder schweren CC, ohne komplizierende Eingriffe	12.389,14 €
Summe:			76.963,77 €
Ø:			8.551,53 €

**Tabelle 17:** Hospitalisierungskosten skelettbezogener Komplikationen

#### 4.1.4 Kosten ambulanter Krankenhaus- und Praxisaufenthalte

Die Kosten ambulanter Krankenhaus- und Praxisaufenthalte setzen sich zusammen aus den Hochschulambulanzpauschalen sowie den Kosten, die durch Beratungen, bildgebende Verfahren, ambulante Bestrahlung, ambulant durchgeführte Operationen, Notfälle, zahnärztliche Vorsorgeuntersuchungen und durch Behandlung in Medizinischen Versorgungszentren entstanden.

##### 4.1.4.1 Hochschulambulanz und Privatambulanz

Die Hochschulambulanzpauschale wurde im vorliegenden Patientenkollektiv pro Patientin durchschnittlich etwa vier Mal abgerechnet. Die mit knapp 80 % (n=91) meistfrequentierte Hochschulambulanz war die der Frauenklinik, gefolgt von der Orthopädie (11 %) und der Anästhesie (6 %, andere: 3 %).

Auf die 91 abgerechneten Hochschulambulanzpauschalen der Frauenklinik kommen dort insgesamt 538 ambulante Aufenthalte. Das heißt, dass pro abgerechnete Pauschale (in einem Quartal) circa sechs Besuche stattfanden.

Bei zwei Patientinnen wurden Beratungsgespräche (nach GOÄ) abgerechnet. Außerdem wurde zweimal die Pauschale der Hochschulambulanz der Kliniken für Zahn-, Mund und Kieferheilkunde sowie einmal die der psychiatrischen Institutsambulanz abgerechnet.

Mit insgesamt 5.342,62 € stellen die Kosten für diese geplanten ambulanten Besuche 0,5 % der Gesamtkosten dar.

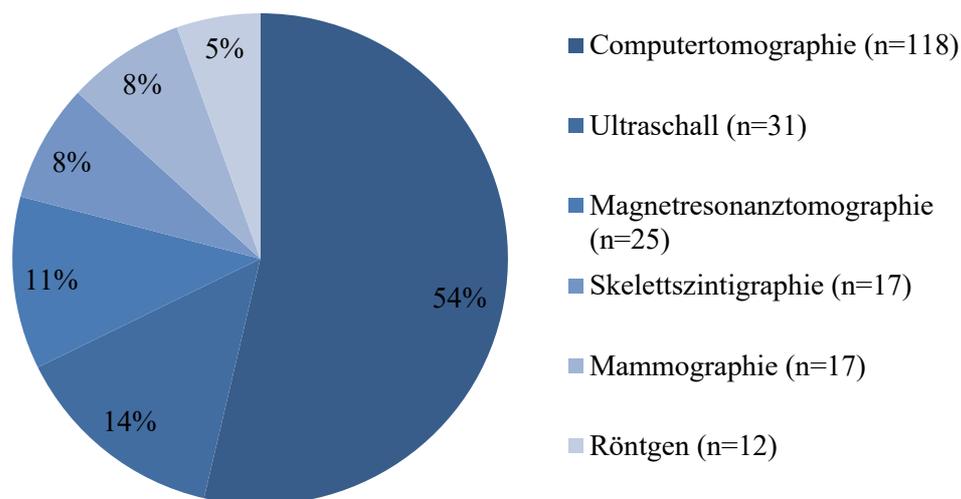
Pro Patientin machen sie durchschnittlich 0,9 % der Kosten aus.

##### 4.1.4.2 Bildgebung

Die Kosten für bildgebende Verfahren - am UKS und in Praxen niedergelassener Radiologen - summierten sich auf 13.694,05 €. Dies entspricht durchschnittlich 507,19 € je untersuchter Frau.

An den Gesamtkosten stellen die Kosten für bildgebende Verfahren einen Anteil von 1,3 % dar.

Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die Durchführungshäufigkeit der einzelnen bildgebenden Verfahren. Mit Abstand am häufigsten angewendet wurde die Computertomographie.



**Abbildung 3:** Eingesetzte bildgebende Verfahren und deren Häufigkeit

Die Röntgenbilder, die im Rahmen von Portimplantationen aufgenommen wurden, sind als deren obligater Bestandteil unter ambulanten Operationen verrechnet. Die Rechnungsbeträge für Bildgebung, die im Rahmen von Notfällen durchgeführt wurde, werden entsprechend unter der Rubrik „Notfälle“ aufgeführt.

#### 4.1.4.3 Ambulante Bestrahlung

Neun von 27 Patientinnen der Stichprobe erhielten im Jahr 2013 eine ambulant durchgeführte Bestrahlung der Knochen. Diese kostete im Schnitt pro Patientin 2.647,61 €. Die Wirbelsäule wurde dabei am häufigsten bestrahlt.

Im Kollektiv der Patientinnen, die eine Radiotherapie der Knochen erhielten, machte die Knochenbestrahlung damit durchschnittlich 7,7 % der Gesamtkosten aus. Nur bei einer Patientin (001), deren Gesamtkosten nur knapp 6.000 € umfassten, lag der Anteil der Kosten der Knochenbestrahlung mit knapp einem Drittel ihrer Gesamtkosten höher.

Patient	Bestrahlter Knochen	Kosten Knochenbestrahlung	Anteil an den Gesamtkosten
001	Os sacrum	1.652,50 €	28,1 %
003	WS	2.343,10 €	10,9 %
004	WS	3.333,20 €	8,6 %
005	WS	2.470,50 €	3,0 %
010	WS	1.223,40 €	2,8 %
016	Os temporale, WS	1.386,90 €	2,7 %
017	WS, rechte Hüfte	4.113,90 €	7,1 %
024	WS	2.610,50 €	2,6 %
026	WS	4.694,50 €	3,4 %
Summe:		23.828,50 €	
Ø:		2.647,61 €	7,7 %

**Tabelle 18:** Kosten der Knochenbestrahlung bei betroffenen Patientinnen (n=9)

Neben den Knochenbestrahlungen wurden noch weitere Gebührenordnungspositionen abgerechnet: Eine Patientin (007) erhielt eine ambulante Bestrahlung des Gehirns. Eine weitere Patientin (026) erhielt neben der Knochenbestrahlung auch eine Radiatio der Brust. In die Kostenberechnung flossen außerdem der Betrag für zwei Nachsorgetermine sowie eine Konsiliarpauschale ein.

Addiert mit den Kosten für die Knochenbestrahlungen ergibt sich für die ambulant durchgeführten Bestrahlungen eine Summe von 31.109,60 €. Dies entspricht 2,9 % der Gesamtkosten. Tabelle 18 führt die Kosten der Knochenbestrahlungen auf.

#### 4.1.4.4 Medizinisches Versorgungszentrum

Acht Patientinnen des vorliegenden Kollektivs besuchten im Jahr 2013 Medizinische Versorgungszentren am UKS. Dabei war das MVZ der Nuklearmedizin mit 13 Besuchen am meisten frequentiert. Durchgeführt wurde bei diesen Besuchen meist nuklearmedizinische Herzfunktionsdiagnostik. Sechs ambulante Aufenthalte entfallen auf das MVZ der Neurochirurgie. Hier lag der Fokus meist auf Diagnostik und/oder Behandlung von Erkrankungen der Wirbelsäule. Die Kosten der Leistungen, die an den Medizinischen Versorgungszentren an den Patientinnen erbracht wurden, ergeben eine Summe von 1.551,29 €. Dies entspricht einem Anteil an den Gesamtkosten von 0,1 %.

#### 4.1.4.5 Notfälle

Sechs Frauen der Stichprobe waren im Jahr 2013 insgesamt sieben Mal notfallmäßig am UKS vorstellig. Dabei waren drei Fälle kardiologisch, zwei gynäkologisch und jeweils einer neurologisch und urologisch.

Insgesamt betragen die Leistungen, die im Rahmen der Notfälle erbracht wurden, 1.325,60 €. An den Gesamtkosten machen die Notfallkosten einen Teilbetrag von 0,1 % aus.

Über die Gründe bzw. Diagnosen der Notfälle lagen keine Informationen vor. Abgerechnet wurden meist bildgebende Diagnostik, Punktionen, Blutuntersuchungen sowie die Notfallpauschalen.

#### *4.1.4.6 Ambulante Operationen*

Neun Patientinnen erhielten im Erhebungszeitraum die Implantation eines Portsystems. Von diesen wurden vier in dem Zeitraum operiert, in dem die Operation vor- oder nachstationär über die DRG abgerechnet wurde.

Für die übrigen Portimplantationen ergibt sich eine Summe von 3.509,75 €.

Des Weiteren erhielt eine Patientin eine Stanzbiopsie bei einem niedergelassenen Frauenarzt, so dass diese nicht – wie die am UKS durchgeführten - über die Hochschulambulanzpauschale verrechnet werden kann.

Außerdem wurden bei einer Patientin zwei Phlebographien unter „Ambulante Operation“ in Rechnung gestellt, bei der die Gebührenordnungspositionen bekannt waren.

Die Summe dieser ambulanten Operationen ergibt 3.661,75 €. Dies entspricht einem Anteil von 0,3 % an den Gesamtkosten.

#### *4.1.4.7 Zahnstatus*

Bei zehn Frauen der Stichprobe wurde im Kalenderjahr 2013 der Zahnstatus im Rahmen des ASORS-Laufzettels erhoben.

In Summe ergibt dies 644,00 €. Das entspricht 0,1 % der Gesamtkosten.

Darüber, ob diese Untersuchungen am UKS oder bei niedergelassenen Zahnärzten stattfanden, lagen keine Informationen vor.

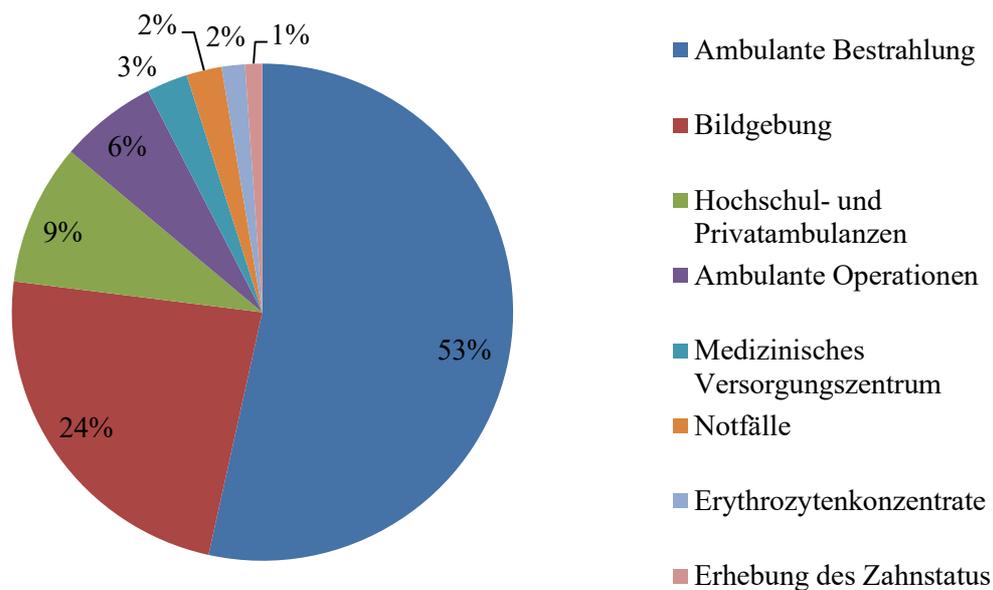
#### *4.1.4.8 Erythrozytenkonzentrate*

Drei Frauen erhielten im Erhebungszeitraum ambulant Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Die Kosten hierfür summierten sich auf 871,76 € für insgesamt acht Bluttransfusionen.

An den Gesamtkosten stellen sie damit einen Anteil von 0,1 % dar.

#### *4.1.4.9 Zusammenfassung der ambulanten Kosten*

Den größten Anteil an den ambulanten Kosten haben die ambulanten Bestrahlungen. Sie sind für mehr als die Hälfte der Rechnungsbeträge verantwortlich. Die Kosten, die durch bildgebende Verfahren entstanden, stellen knapp ein Viertel der ambulanten Kosten dar. Abbildung 4 bietet eine Übersicht über die Verteilung der ambulanten Kostenpunkte.



**Abbildung 4:** Übersicht ambulante Kostenpunkte und deren Häufigkeit

Die beschriebenen Anteile der Kosten für ambulante Aufenthalte am UKS und in Praxen summieren sich auf 58.200,67 €. Dies entspricht einem Anteil von 5,4 % an den Gesamtkosten.

#### 4.1.5 Arzneimittelkosten

Die Arzneimittelkosten aller 27 Patientinnen zusammen beliefen sich auf 887.952,15 €. Das ergibt ein Mittel von 32.887,12 € pro Patientin bei einem Maximalwert von 109.839,73 € und einem Minimalwert von 3.385,69 €.

Mit 81,9 % (siehe Abbildung 6) machen die Kosten, die durch Arzneimittel/Medikamente verursacht werden, damit den größten Anteil an den Gesamtkosten aus.

Tabelle 19 zeigt die Arzneimittelkosten und den Anteil der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten.

Patient	Arzneimittelkosten	Anteil der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten
001	3.385,69 €	57,6 %
002	23.229,45 €	74,1 %
003	12.104,43 €	56,3 %
004	21.564,45 €	55,3 %
005	66.823,63 €	79,8 %
006	16.234,54 €	98,2 %
007	9.234,73 €	39,9 %
008	46.877,57 €	91,6 %
009	11.989,80 €	96,6 %
010	33.964,42 €	78,9 %
011	17.708,11 €	92,9 %
012	11.345,19 €	89,8 %
013	63.169,31 €	97,7 %
014	10.907,01 €	96,2 %
015	45.945,97 €	98,8 %
016	18.965,50 €	37,0 %
017	53.002,97 €	92,0 %
018	8.032,50 €	76,4 %
019	9.646,04 €	44,9 %
020	43.779,42 €	98,6 %
021	25.585,53 €	95,6 %
022	15.147,92 €	94,5 %
023	6.181,86 €	66,2 %
024	97.857,79 €	95,0 %
025	48.417,27 €	83,2 %
026	109.839,73 €	79,7 %
027	57.011,32 €	86,5 %
Summe:	887.952,15 €	
Ø:	32.887,12 €	

**Tabelle 19:** Arzneimittelkosten und Anteil der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten

Sieht man sich die Kosten für die einzelnen Medikamentengruppen an (siehe Tabelle 20), fällt auf, dass die zielgerichtete Therapie (inkl. dem mTOR-Inhibitor Everolimus, dem Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib und den monoklonalen Antikörpern) mit knapp 61 % die größte Gruppe aus-

macht, obwohl nur 14 von 27 Patientinnen ein oder mehrere Arzneimittel dieser Gruppe in ihrer Medikation hatten. Die zweitgrößte Gruppe beinhaltet Zytostatika. Bisphosphonate und Denosumab verursachen nur 12 % der Gesamtarzneimittelkosten. Antiöstrogene sowie GnRH-Analoga bilden die kleinste Gruppe mit 7,3 %.

Arzneimittelgruppe	Kosten	Anteil
Zielgerichtete Therapie	538.982,10 €	60,7 %
Zytostatika	177.864,03 €	20 %
Antiresorptive Therapie	106.579,81 €	12 %
Antiöstrogene und GnRH-Analoga	64.526,21 €	7,3 %
Summe:	887.952,15 €	100 %

**Tabelle 20:** Aufteilung der Arzneimittelkosten nach Medikamentengruppen

An den Gesamtkosten dieser Stichprobe über das Jahr 2013 hat die zielgerichtete Therapie einen Anteil von 49,7 % und verursacht damit knapp die Hälfte der dokumentierten Kosten.

#### 4.1.6 Kosten aufgrund von Skelett-bezogenen Komplikationen

Neun Patientinnen, also ein Drittel des Gesamtkollektivs, erfuhren im Erhebungszeitraum skelettbezogene Komplikationen. Zwei Drittel dieser Frauen hatte dabei mehr als ein Ereignis.

Jede dieser Patientinnen erhielt ambulante Bestrahlung von Knochenmetastasen. Sechs Frauen wurden am metastatischen Knochen operiert. Es kam zu drei pathologischen Frakturen. Spinalkompressionen wurden nicht dokumentiert.

Durchschnittlich betragen die Kosten für diese skelettbezogenen Komplikationen 24,5 % der Gesamtkosten einer Patientin, der ein oder mehrere solcher Ereignisse widerfuhren.

Von den Gesamtkosten des vollständigen Patientenkollektivs stellen die Kosten für skelettbezogene Komplikationen 9,3 % dar.

In Tabelle 21 werden die Kosten aufgrund von Skelett-bezogenen Komplikationen dargestellt.

Patient	SRE	Kosten	Anteil an Gesamtkosten
001	RB	1.652,50 €	28,1 %
003	SB, RB	8.636,63 €	40,2 %
004	SB, RB	16.533,45 €	42,4 %
005	SB, RB	15.670,75 €	18,7 %
010	PF, PF, RB	4.496,76 €	10,5 %
016	SB, PF, SB, RB	29.994,14 €	58,6 %
017	RB	4.113,90 €	7,1 %
024	RB	2.610,50 €	2,5 %
026	SB, RB	17.083,64 €	12,4 %
Summe:	18 SREs	100.792,27 €	
Ø pro SRE:		5.599,57 €	
Ø pro Patient		11.199,14 €	
mit SRE:			

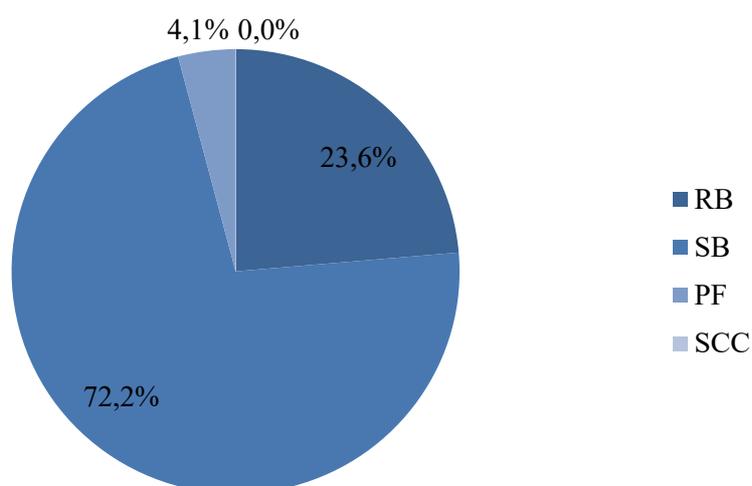
**Tabelle 21:** Kosten Skelett-bezogener Komplikationen bei n=9 Patientinnen mit Angaben zur Art der Skelett-bezogenen Komplikation (SRE=skeletal related event; RB=radiation to bone; SB=surgery to bone; PF=pathologic fracture)

Die Kosten für Knochenoperationen beliefen sich auf durchschnittlich 12.134,61 €.

Wie in Kapitel 4.1.4.3 bereits beschrieben, lagen die Kosten für Knochenbestrahlung im Mittel bei 2.647,61 €.

Pathologische Frakturen verursachten Kosten von durchschnittlich 1.385,37 €.

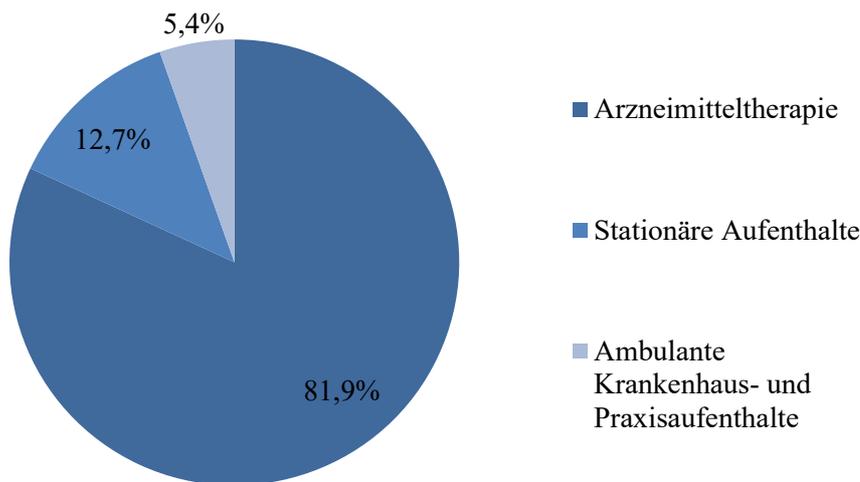
Obwohl die Bestrahlung metastatischen Knochens häufiger durchgeführt wurde, waren die Gesamtkosten für Knochenoperationen mehr als drei Mal so hoch. Dies zeigt sich an Abbildung 5.



**Abbildung 5:** Gesamtkosten Skelett-bezogener Komplikationen in Abhängigkeit der Art der Skelett-bezogenen Komplikation (RB=radiation to bone; SB=surgery to bone; PF=pathologic fracture; SCC=spinal cord compression)

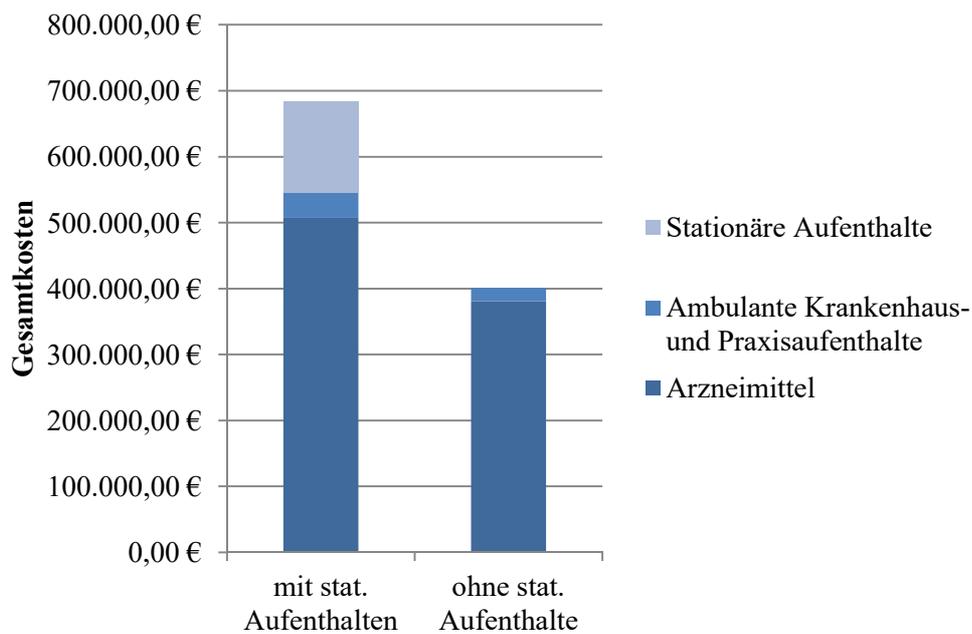
#### 4.1.7 Zusammenfassung Kostenanalyse

Die Gruppe der Arzneimittelkosten macht in der vorliegenden Kostenanalyse mit 81,9 % den größten Anteil an den Kosten aus, die bei einer Patientin mit ossär metastasiertem Brustkrebs innerhalb eines Jahres entstehen. In dieser Gruppe entfallen 60,7 % auf die zielgerichtete Therapie. Die Kosten für stationäre Aufenthalte liegen mit 12,7 % vor denen der ambulanten Krankenhaus- und Praxisaufenthalte mit 5,4 %, obwohl nur 15 von 27 Patientinnen im Kalenderjahr 2013 stationär am UKS waren. Abbildung 6 zeigt die Kostenverteilung.



**Abbildung 6:** Übersicht der Kostenanalyse über die Verteilung der Gesamtkosten

Trennt man das Patientenkollektiv in die Gruppen mit und ohne stationäre Aufenthalte, ergibt sich das Schaubild in Abbildung 7. Die stationären Kosten machen bei ersterer Gruppe 20 % ihrer Gesamtkosten aus. Die Gesamtkosten liegen insgesamt auch höher als bei den Patientinnen ohne stationären Aufenthalt. Auf ambulante Aufenthalte entfallen 6 % und auf die Arzneimittelkosten 74 %. Bei den Patientinnen, die nicht stationär am UKS waren, stellen die ambulanten Aufenthalte 5 % der Gesamtkosten dar und die Arzneimittelkosten 95 %.



**Abbildung 7:** Aufstellung der Gesamtkosten von Patientinnen mit stationären Aufenthalten (n=15) vs. Patientinnen ohne stationäre Aufenthalte (n=12)

## 4.2 Ergebnisse Patientenzufriedenheit

### 4.2.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv umfasste 32 Personen, davon 31 Frauen und einen Mann.

Aufgrund der besseren Lesbarkeit werden in Folge die Formulierungen „Patientinnen“ bzw. „Frauen“ verwendet.

#### 4.2.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter bei Unterschrift der Einverständniserklärung betrug 63 Jahre, der Median 64,5 Jahre.

<b>Median (in Jahren)</b>	<b>Mittelwert (in Jahren)</b>	<b>Standardabweichung (in Jahren)</b>	<b>Minimum (in Jahren)</b>	<b>Maximum (in Jahren)</b>
64,5	63	10,17	45	80

**Tabelle 22:** Altersangaben Gesamtkollektiv Zufriedenheitsanalyse

#### 4.2.1.2 Primärtumor und Lokalisation der Knochenmetastasen

Die Knochenmetastasen resultierten bei 30 Patientinnen aus einem Mammarkarzinom als Primärtumor, bei einer Patientin aus einem Zervixkarzinom sowie in einem Fall aus einem Prostatakarzinom bei einem Mann, bei dem auch ein Mammarkarzinom diagnostiziert worden war.

Die Lokalisation der Knochenmetastasen war in 50 % der Fälle auf das Achsenskelett, also den Schädelknochen, die Wirbelsäule sowie Rippen und Sternum, beschränkt (n=16). Bei 43,8 % (n=14) der Frauen war sowohl das Achsen- als auch das Extremitätenskelett von Knochenmetastasen betroffen. In zwei Fällen, darunter der Prostatakarzinompatient, lagen ausschließlich appendikuläre Knochenmetastasen vor (6,3 %).

Tabelle 23 zeigt den Hormonrezeptorstatus bei Erstdiagnose der an einem Mammarkarzinom erkrankten Frauen im Gesamtkollektiv (n=30). Dieser war in 90 % der Fälle positiv (n=27). Bei 13,3 % der Frauen (n=4) lag eine Überexpression des HER2/neu-Rezeptors vor. Triple negativ war eine Patientin (3,3 %).

<b>ER</b>	<b>PR</b>	<b>HER2/neu</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
+	+	+	1	3,3
+	+	-	14	46,7
+	-	-	11	36,7
+	-	+	1	3,3
-	-	+	2	6,7
-	-	-	1	3,3

**Tabelle 23:** Hormonrezeptorstatus bei Erstdiagnose des Mammarkarzinoms (n=30)

Der Großteil der Brustkrebspatientinnen war zum Zeitpunkt der Erstdiagnose postmenopausal (93,3 %, n=28).

#### 4.2.1.3 Allgemeinzustand

Der ECOG-Performance-Status zum Zeitpunkt des Entschlusses für eine anti-resorptive Therapie mit Denosumab lag bei 75 % der Patientinnen vor (n=24). Bei mindestens 56,3 % (n=18) der Studienteilnehmer konnte daher bei Beginn der anti-resorptiven Therapie von normaler bis leicht eingeschränkter Aktivität ausgegangen werden. Mindestens 15,6 % (n=5) der Patientinnen konnten sich zwar selbst versorgen, waren aber nicht arbeitsfähig. Bei einer Patientin war bekannt, dass sie  $\geq 50$  % der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden war (entsprechend einem ECOG-Performance-Status von 3). Einen Überblick über diese Daten gibt Tabelle 24. Der ECOG-Performance-Status wird in Anlage 5 dargestellt.

ECOG	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Unbekannt	8	25,0
0	4	12,5
1	14	43,8
2	5	15,6
3	1	3,1
4	0	0
5	0	0

**Tabelle 24:** ECOG-Performance-Status im Gesamtkollektiv (n=32) (ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group)

#### 4.2.1.4 Zytostatische und zielgerichtete Therapie

14 der 32 Patientinnen (43,8 %) erhielten im Erhebungszeitraum mindestens einmal zytostatische oder zielgerichtete Therapie. Insgesamt wurden 23 von 77 Fragebögen (29,9 %) unter Denosumab und einer dieser Therapien ausgefüllt. In Tabelle 25 werden die eingesetzten Arzneimittel aufgeführt.

Zytostatische oder zielgerichtete Therapie	Anzahl Fragebögen (n)	Häufigkeit (%)
Keine	54	70,1
Unter Begleittherapie gesamt	23	29,9
- Paclitaxel	6	
- Lapatinib	3	
- Eribulin	3	
- nab-Paclitaxel	2	
- Capecitabin + Lapatinib	2	
- Vinorelbin	2	
- Doxorubicin	2	
- Carboplatin + Paclitaxel	2	
- Everolimus	1	

**Tabelle 25:** Begleittherapie zur zeitgleich erhaltenen Denosumabtherapie inkl. Angaben zur Häufigkeit sowie Anzahl erhaltener Fragebögen

#### 4.2.1.5 Skelettbezogene Komplikationen vor und unter der Therapie mit Denosumab

14 von 32 Patientinnen hatten vor Beginn der Denosumab-Therapie skelettbezogene Komplikationen. Hierbei kam es acht Mal zu Knochenoperationen, acht Mal zu Knochenbestrahlungen, fünf Mal zu pathologischen Frakturen sowie einmal zu einer Spinalkompression.

Auch für den Zeitraum der Datenerhebung, also unter der Therapie, kam es bei 14 Patientinnen zu skelettbezogenen Komplikationen. Elf Patientinnen erhielten eine Bestrahlung metastatischen Knochens, vier Patientinnen erlitten eine pathologische Fraktur und zwei Patientinnen wurden am Knochen operiert. Es kam zu keiner weiteren Spinalkompression.

#### 4.2.2 Ergebnisse der Fragebogenauswertung

Insgesamt wurden von 32 Patientinnen 77 Fragebögen ausgefüllt. Auf eine Patientin entfallen damit im Schnitt 2,4 Fragebögen. Teilweise blieben einzelne Fragen unbeantwortet.

Der Erhebungszeitraum liegt zwischen Dezember 2012 und Mai 2014.

##### 4.2.2.1. Regelmäßigkeit der Anwendung

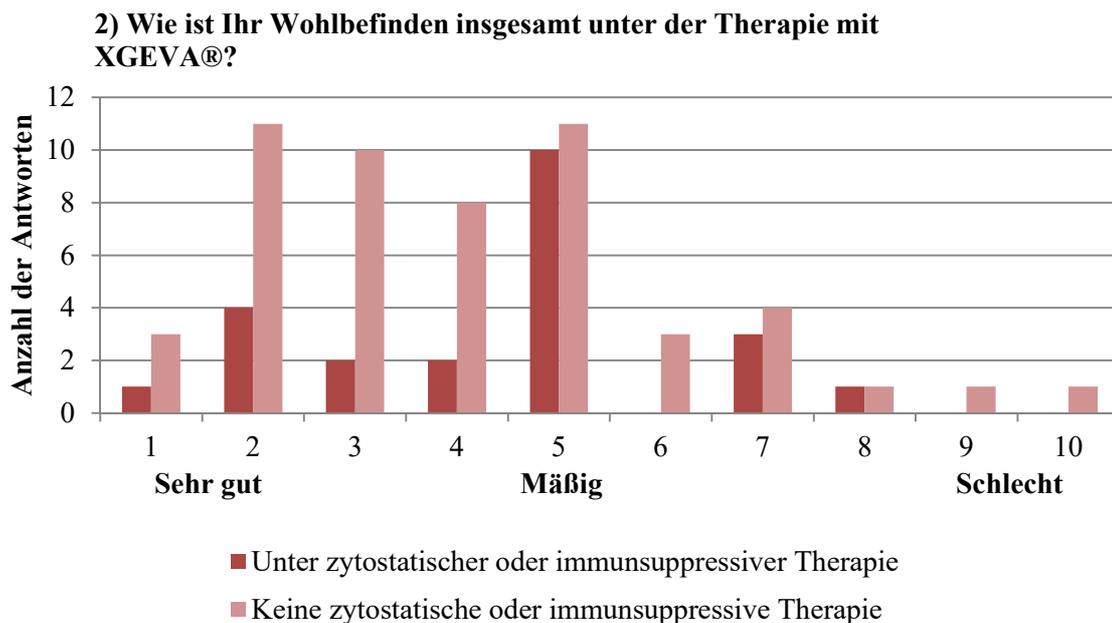
Von den 32 Patientinnen, die befragt wurden, wurde die Injektion bei n=29 (90,6 %) regelmäßig durchgeführt. Drei Patientinnen gaben an, dass die Injektion unregelmäßig erfolgt sei (9,4 %).

1) Erfolgte die Injektion regelmäßig?	Anzahl (n)	Häufigkeit (%)
Ja	3	9,4
Nein	29	90,6

**Tabelle 26:** Regelmäßigkeit der Injektion

##### 4.2.2.2 Wohlbefinden unter der Therapie mit XGEVA®

Auf einer Skala von 1-10 konnten die Patientinnen ihr Wohlbefinden angeben, wobei 1 „Sehr gut“ entspricht und 10 „Schlecht“. Durchschnittlich gaben die Patientinnen ihr Wohlbefinden unter der Therapie mit Denosumab mit 4,17 Punkten an. Differenziert man dabei, ob die Patientinnen zum Zeitpunkt der Beantwortung des Fragebogens auch unter zytostatischer oder zielgerichteter Therapie standen, ist zu erkennen, dass die Patientinnen ohne zytostatische oder zielgerichtete Therapie ihr Wohlbefinden besser bewerteten (durchschnittlich 4,06 vs. 4,43 Punkte). Die Verteilung der Antworten ist in Abbildung 8 dargestellt. Einmalig wurde diese Frage nicht beantwortet.



**Abbildung 8:** Wohlbefinden unter der Therapie (Skalierung 1-10 mit 1=sehr gut und 10=schlecht)

#### 4.2.2.3 Knochenschmerzen vor der Therapie mit XGEVA®

Auf die Frage, ob sie vor dem Beginn der anti-resorptiven Therapie mit Denosumab Knochenschmerzen hatten, antworteten einige Patientinnen bei Mehrfachbefragung unterschiedlich. Beachtet man nur die Patientinnen, bei denen keine sich widersprechenden Antworten vorlagen, lässt sich feststellen, dass der Großteil der Patientinnen vor dem Therapiebeginn mit Denosumab Schmerzen hatten. Dies legt Tabelle 27 dar.

<b>3) Hatten Sie Knochenschmerzen vor der Therapie mit XGEVA®?</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
<b>Ja</b>	14	43,8
<b>Nein</b>	7	21,9
<b>Patienten, die diese Frage in mehreren Fragebögen unterschiedlich beantworteten</b>	11	34,4

**Tabelle 27:** Knochenschmerzen vor Therapiebeginn

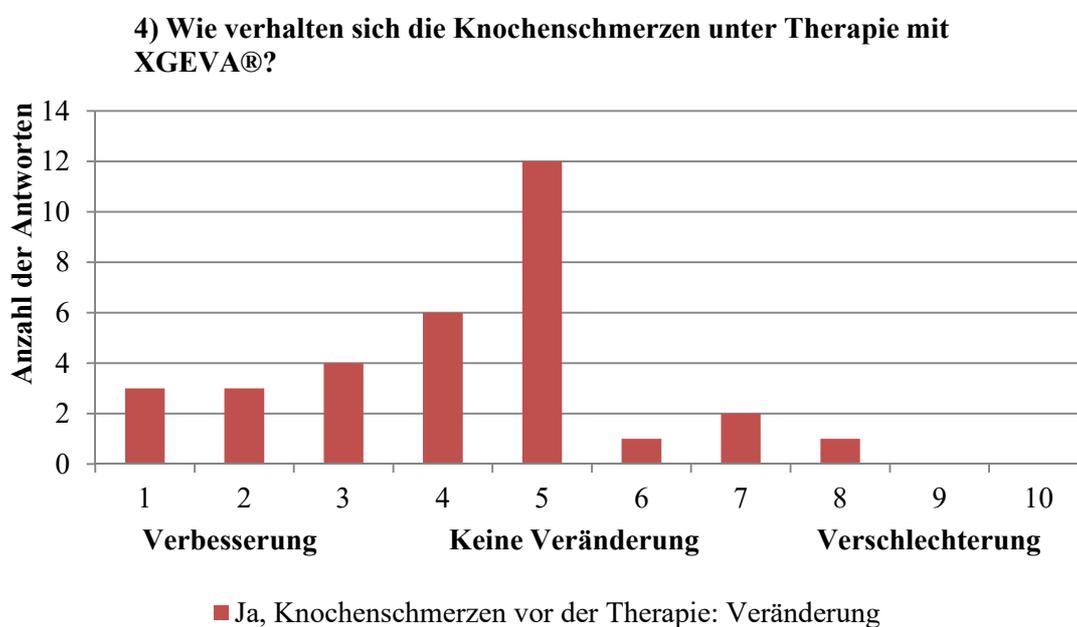
#### 4.2.2.4 Veränderung der Knochenschmerzen unter der Therapie mit XGEVA®

Ob sich die Knochenschmerzen unter der antiresorptiven Therapie mit Denosumab veränderten, konnte auf einer Skala von 1 bis 10 angegeben werden. Hierbei steht 1 für die maximale Verbesserung und 10 für die maximale Verschlechterung der Schmerzen.

Weil sich Frage 4 direkt auf Frage 3 bezieht, wurden die elf Patientinnen, die zuvor widersprüchliche Angaben gemacht hatten, auch hier ausgeklammert. Auf diese elf Patientinnen entfallen 35 Fragebögen.

Insgesamt kann man bei den Patientinnen, die bereits vor Therapiebeginn mit Denosumab unter Knochenschmerzen litten, eine Tendenz zur Verbesserung der Schmerzen erkennen, wie Abbildung 9 zeigt. Der Durchschnittswert der Antworten beträgt 4,16 Punkte.

Sechs Patientinnen gaben an, vor und unter der Therapie keine Schmerzen gehabt zu haben. Eine Patientin ließ diese Frage unbeantwortet.



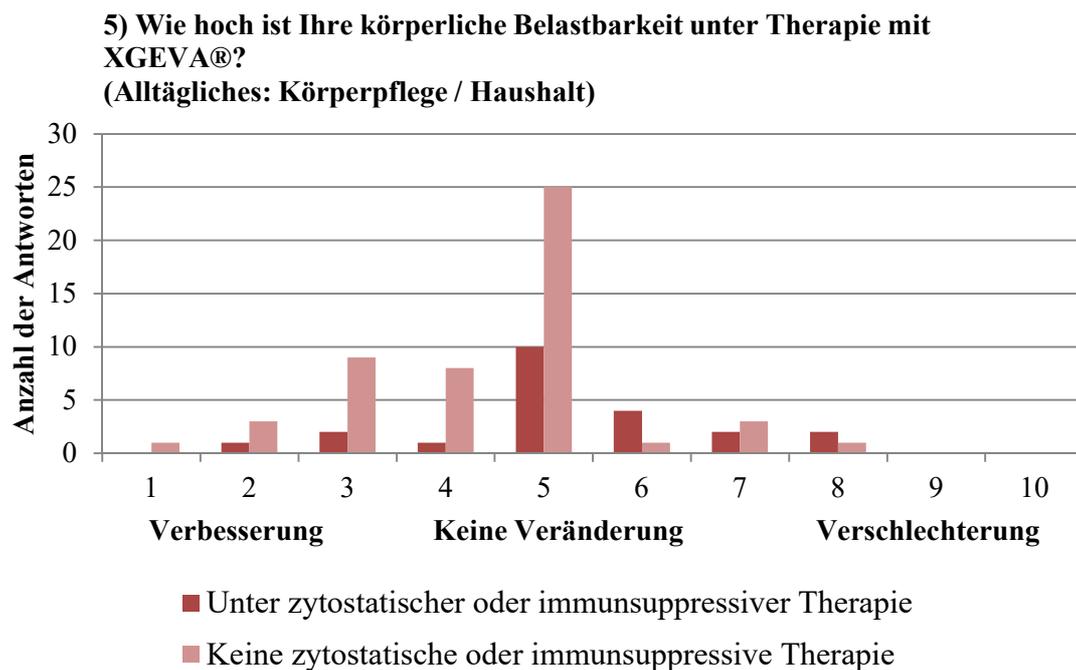
**Abbildung 9:** Veränderung der Knochenschmerzen unter der Therapie (Skalierung 1-10 mit 1=maximale Verbesserung und 10= maximale bis Verschlechterung)

#### 4.2.2.5 Körperliche Belastbarkeit unter der Therapie mit XGEVA®

Gefragt wurde weiterhin nach der körperlichen Belastbarkeit im Alltag. Der Durchschnittswert für alle Fragebögen lag bei 4,67 Punkten (bei 1=maximale Verbesserung und 10=maximale Verschlechterung).

Frauen, die neben der antiresorptiven auch zytostatische oder zielgerichtete Therapie erhielten, beantworteten diese Frage schlechter (5,27 Punkte) als Frauen, die nur Denosumab erhielten (durchschnittlich 4,43 Punkte). Veranschaulicht wird dies in Abbildung 10.

In vier Fragebögen blieb diese Frage unbeantwortet.

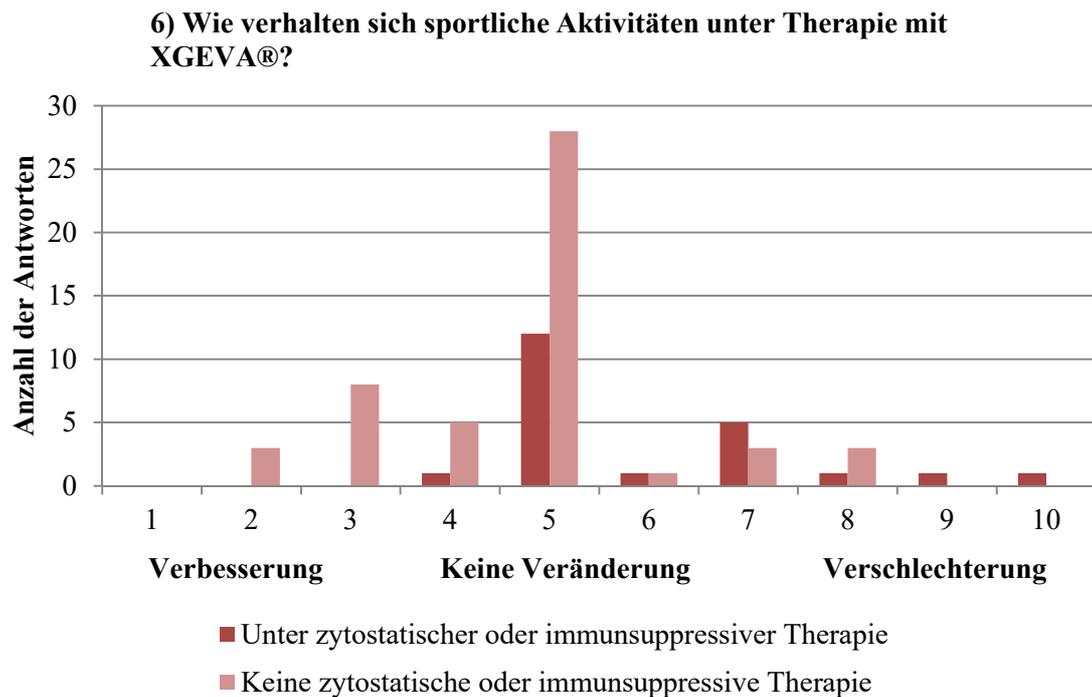


**Abbildung 10:** Körperliche Belastbarkeit unter der Therapie (Skalierung 1-10 mit 1=maximale Verbesserung und 10= maximale bis Verschlechterung)

#### 4.2.2.6 Sportliche Aktivität unter der Therapie mit XGEVA®

Auch für die Angabe über die sportlichen Aktivitäten galt die Skala von 1-10 mit 1=maximale Verbesserung und 10=maximale Verschlechterung. Der Durchschnittswert betrug 5,11. Patientinnen unter zytotoxischer oder immunsuppressiver Therapie gaben im Mittel 6,0 Punkte an. Für Frauen, die diese Therapie nicht erhielten, ergab sich durchschnittlich der Wert 4,73 Punkten. Abbildung 11 stellt die Antwortverteilung dar.

Auch diese Frage blieb in vier Fragebögen unbeantwortet.

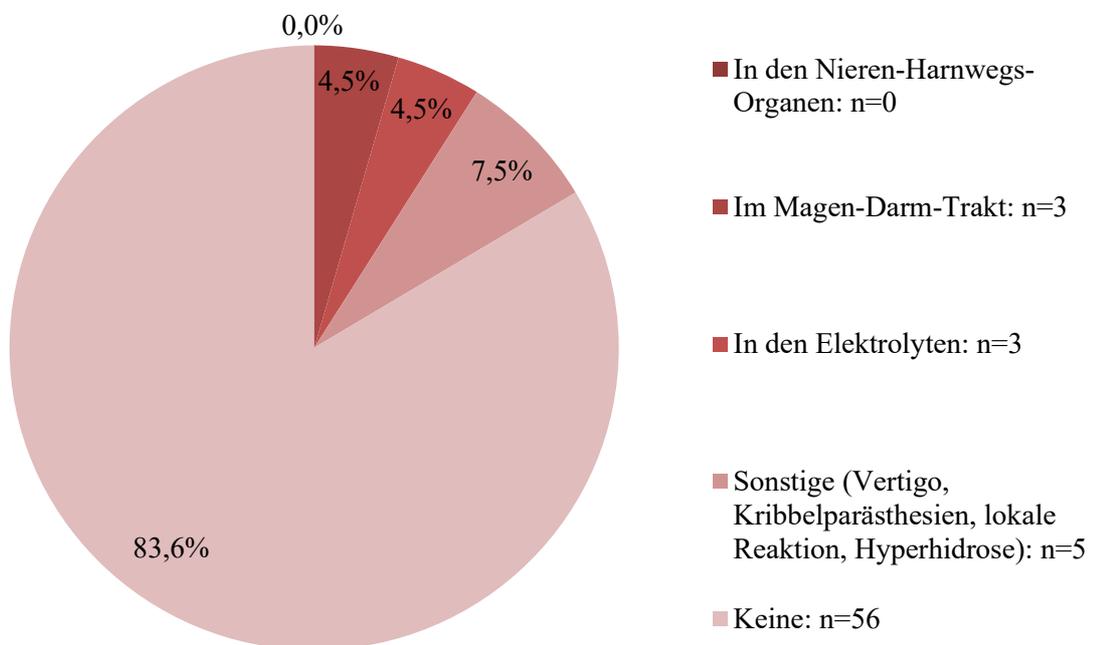


**Abbildung 11:** Veränderung der sportlichen Aktivität unter der Therapie (Skalierung 1-10 mit 1=maximale Verbesserung und 10= maximale bis Verschlechterung)

#### 4.2.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Von 77 Fragebögen wurde die Frage nach aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen in 67 Fragebögen beantwortet. In 83,6 % der Fälle (n=56) wurde angegeben, dass keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgetreten seien. In jeweils 4,5 % der Fragebögen (n=3) klagten die Patientinnen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Magen-Darm-Trakt oder es kam zu Veränderungen der Elektrolyte. In den Nieren-Harnwegs-Organen ergaben sich bei keiner Patientin Auffälligkeiten. Unter „Sonstige“ wurden Schwindel, Kribbelparästhesien, lokale Reaktionen sowie Hyperhidrose angegeben. Abbildung 12 veranschaulicht die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen in einem Kreisdiagramm.

#### 7) Sind unerwünschte Nebenwirkungen unter XGEVA® aufgetreten?



**Abbildung 12:** Verteilung und Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen

#### 4.2.2.8 Knochenbrüche unter der Therapie mit XGEVA®

Lediglich eine Patientin (3,1 %) gab auf die Frage nach Knochenbrüchen unter der Therapie mit Denosumab an, einen Knochenbruch erlitten zu haben. Dieser sei ohne Belastung aufgetreten. Damit entfällt die Auswertung für Frage 10.

Laut den Informationen, die über das Patientenkollektiv vorlagen, kam es jedoch viermal zu Knochenbrüchen. Entweder wurde hier die Frage falsch beantwortet, oder es kam erst nach Beantwortung der Fragebögen zu pathologischen Frakturen.

<b>8) Sind Knochenbrüche unter der Therapie mit XGEVA® aufgetreten?</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Ja	1	3,1
Nein	31	96,9
<b>9) Wenn ja:</b>		
Unter Belastung	0	
Ohne Belastung	1	
<b>10) Wenn ja <u>und</u> unter Belastung:</b>		
Welche Belastung:	-	-

**Tabelle 28:** Knochenbrüche unter der Therapie

#### 4.2.2.9 Abklärung des Zahnstatus vor Beginn der antiresorptiven Therapie mit XGEVA®

Bei dem Großteil der Patientinnen (90,6 %, n=29) wurde vor dem Therapiebeginn mit Denosumab der Zahnstatus abgeklärt, wie Tabelle 29 zeigt. Drei Patientinnen gaben an, dass dies bei ihnen nicht erfolgt sei (9,4 %).

<b>11) Ist vor Therapiebeginn der Zahnstatus zahnärztlich abgeklärt worden?</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Ja	29	90,6
Nein	3	9,4
Nicht vor XGEVA®, jedoch vor vorheriger Therapie (z.B. Bisphosphonat)	0	0

**Tabelle 29:** Abklärung des Zahnstatus vor Therapiebeginn

#### 4.2.2.10 Auftreten einer Kieferosteonekrose

Drei Patientinnen gaben an, dass während ihrer Therapie mit Denosumab eine Kieferosteonekrose aufgetreten sei, dies entspricht einer Häufigkeit von 9,4 %.

<b>12) Ist eine Kieferosteonekrose aufgetreten?</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Ja	3	9,4
Nein	29	90,6

**Tabelle 30:** Auftreten einer Kieferosteonekrose

#### 4.2.2.11 Bevorzugter Applikationsweg

Vor der Zulassung von Denosumab wurde die antiresorptive Therapie in der Mehrzahl der Fälle intravenös verabreicht. Für Denosumab liegt lediglich die Möglichkeit der subkutanen Verabreichung vor. Fragt man nach dem bevorzugten Applikationsweg der antiresorptiven Therapie, geben 96,9 % (n=31) an, eine subkutane Gabe vorzuziehen. Eine Patientin machte dazu keine Angabe.

<b>13) Wie empfinden Sie den Applikationsweg?</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Häufigkeit (%)</b>
Bevorzuge Infusion	0	0
Bevorzuge Spritze	31	96,9
Keine Angabe	1	3,1

**Tabelle 31:** Bevorzugter Applikationsweg

## 5. Diskussion

### Kostenanalyse

Das Kapitel „Kostenanalyse der antiresorptiven Therapie“ in der vorliegenden Arbeit umfasst eine Stichprobe von 27 Patientinnen des Universitätsklinikums des Saarlandes mit ossär metastasiertem Brustkrebs, deren Krankheits-assoziierten Kosten für das Jahr 2013 untersucht wurden. Diese umfassen die Bereiche medikamentöse Therapie, stationäre Krankenhausaufenthalte sowie ambulante Vorstellungen in Hochschulambulanzen, Notaufnahmen und medizinischen Versorgungszentren oder im Rahmen von Transfusionen, bildgebender Diagnostik, Bestrahlung, ambulanten Operationen und der Erhebung des Zahnstatus.

Die Analyse hat gezeigt, dass die medikamentöse Therapie bei Frauen mit ossär metastasiertem Brustkrebs die meisten Kosten verursacht, gefolgt von stationären Krankenhausaufenthalten. Die Kosten für ambulante Krankenhaus- und Praxisaufenthalte waren im Vergleich gering. Den größten Anteil der Arzneimittelkosten machten dabei zielgerichtete Therapien aus, gefolgt von Zytostatika. Die antiresorptive Therapie verursacht nur etwa ein Achtel der Arzneimittelkosten.

Da das Abrechnungswesen in der Medizin vielschichtig und komplex ist, war für das Verständnis die Unterstützung von Personen notwendig, deren alltägliche Arbeit sich auf das Abrechnen von Leistungen konzentriert. Außerdem konnte ein Teil der Daten, wie im Methodik-Teil erläutert, nur mit Hilfe von Verwaltungs- und Sekretariatspersonal komplettiert werden.

Während ein Großteil der Kosten dadurch vollständig vorlag, fehlten genaue Angaben bei ambulant durchgeführter Bildgebung und bei Leistungen an privat Versicherten oder Selbstzahlern. Hierauf wird in der Diskussion der Ergebnisse nochmals genauer eingegangen.

Wie beschrieben, wurden die Kosten für die aufgeführten Arzneimittel der Roten Liste 2013 entnommen. Allerdings werden nicht alle auf dem Markt verfügbaren Generika eines Wirkstoffs in der Roten Liste aufgeführt sondern nur die, die der Hersteller in der Roten Liste aufführen lässt. Die Aufnahme eines Medikaments in die Rote Liste ist kostenpflichtig. So ist möglicherweise nicht immer das günstigste Generikum eines Arzneimittels in der Kostenberechnung berücksichtigt worden. Für die Übersicht über alle auf dem deutschen Markt befindlichen Medikamente ist die Einsicht in die kostenpflichtige ABDA-Datenbank erforderlich, die die Apothekeneinkaufspreise aufführt, also die Preise, die öffentliche Apotheken den Herstellern bezahlen müssen.

Hinzu kommt, dass jede Apotheke mit den Pharmaunternehmen durch Rabattverträge Geld einsparen kann, was nicht unerhebliche Summen ausmachen kann.

Krankenhausapotheken sind rechtlich nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterstellt, das heißt, dass sie mit den Herstellern, von denen sie die Arzneimittel beziehen, eigene Preise verhandeln können. Daher können die Einkaufspreise des UKS deutlich von den

Apothekeneinkaufspreisen abweichen. Dies gilt insbesondere für Generika. Somit liegen die tatsächlichen Kosten für Arzneimittel am UKS wahrscheinlich unter den hier errechneten. Dafür erleichtern die hier verwendeten Preise aus der Roten Liste Vergleiche mit möglichen zukünftigen Studien aus Deutschland.

Aufgrund der Diversität in der Zusammenstellung der Kosten fällt es schwer, die Methodik der vorliegenden Kostenanalyse mit der Methodik von anderen Arbeiten zu vergleichen, da in diesen meist nur einzelne Aspekte behandelt werden (z.B. nur skelettbezogene Komplikationen oder nur Kostenanalysen einzelner Arzneimittel).

Eine Literaturrecherche von Berghuis et al. in den Niederlanden identifizierte 2018 die teuersten Arzneimittel, die bei Frauen mit ossär metastasiertem Brustkrebs angewendet werden. Hier wurde mittels einer Datenbank gearbeitet, die von der Dutch Administrative Health Authority (ZINL) frei zur Verfügung gestellt wird und die alle in den Niederlanden zugelassenen Arzneimitteln inklusive Preise beinhaltet (Berghuis, Koffijberg, Terstappen, Sleijfer, & IJzerman, 2018). Hier besteht in Deutschland eine Beschränkung durch die kostenpflichtige ABDA-Datenbank.

Bei neuen Arzneimitteln wird in Studien meist die Kosten-Effektivität gegenüber Therapiealternativen geprüft. Kennzahlen sind hier vor allem QALYs (quality-adjusted life years) und ICER (incremental cost-effectiveness ratios). Ein QALY von 1 entspricht einem Jahr in Gesundheit, 0 bedeutet Versterben. Es beinhaltet sowohl die Lebensqualität unter als auch die Lebenszeitverlängerung durch ein Medikament (Meißner, 2010). Mit Hilfe von ICER können die Kosten eines neuen Arzneimittels mit der zusätzlichen Effektivität ins Verhältnis gesetzt werden. Beispielhaft sei hier die Arbeit von Kourlaba et al. angeführt (Kourlaba, et al., 2015). Hier sind QALY und ICER die Endpunkte eines Vergleichs zwischen Everolimus plus Exemestan, Bevacizumab plus Paclitaxel und Bevacizumab plus Capecitabin. Gearbeitet wurde mit Hilfe eines Markov-Modells. In diesem Fall wurde von drei Zuständen ausgegangen, wobei einer mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in einen anderen übergeht. Vorteil eines solchen Vorgehens ist, dass mit Hilfe einer hypothetischen Kohorte gearbeitet werden kann. Die Kennzahlen QALY und ICER ermöglichen den Vergleich mit Ergebnissen von anderen Studien.

Die Methodik dieser Kostenanalyse ist im Ansatz vergleichbar mit einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2018. Wie in der vorliegenden Arbeit erfolgte die Datenerhebung mit Hilfe von Patiententabellen aus Krankenhäusern. Untersucht wurde in acht europäischen Ländern der Ressourcenverbrauch des Gesundheitswesens, der mit Knochenbestrahlung assoziiert ist. Dies betraf stationäre Krankenhausaufenthalte, ambulant durchgeführte Prozeduren (wie Operationen und Bildgebung) sowie die Vorstellung in einer Notaufnahme oder Tagesklinik. Eingeschlossen waren Patienten mit ossärer Metastasierung im Rahmen eines Multiplen Myeloms oder bei Brust-, Prostata- und Lungenkrebs (von Moos, et al., 2018).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der Methodik zukünftiger Kostenanalysen eine Möglichkeit gefunden werden sollte, durch Standardisierung oder den Gebrauch von Kennzahlen (wie

QALY und ICER) eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen. Hier wären weitere Daten notwendig, am Beispiel eines QALY wären dies der Zugewinn an Lebenszeit durch ein Medikament sowie die Lebensqualität darunter (Meißner, 2010).

Zudem sollte der uneingeschränkte Zugriff auf die notwendigen Daten(-banken) zur Kostensammenstellung möglich sein.

#### *Einordnung der Ergebnisse zu vorherigen Studien*

Die vorliegende Arbeit kommt zu dem Schluss, dass die medikamentöse Therapie und insbesondere die zielgerichteten Therapien („targeted therapies“) den Großteil der Krankheits-assoziierten Kosten bei Patientinnen mit Brustkrebs und Knochenmetastasen verursachen. Kosten für stationäre Aufenthalte waren doppelt so hoch wie Kosten für ambulante Prozeduren. Außerdem waren skelettbezogene Komplikationen mit höheren Ausgaben assoziiert.

Hinsichtlich der Limitationen der vorliegenden Kostenanalyse sind zunächst die zu kleine Stichprobe anzuführen sowie der zu kurze Untersuchungszeitraum. Aufgrund der geringen Fallzahl kann nicht von einer statistischen Repräsentativität ausgegangen werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass beispielsweise jede skelettbezogene Komplikation auftrat, war zu gering. So wurde im Jahr 2013 bei keiner der Patientinnen des Kollektivs eine Spinalkompression dokumentiert.

Wie bereits dargestellt, lagen für die Kosten ambulant durchgeführter Bildgebung sowie ambulanter Leistungen an privat Versicherten oder Selbstzahlern keine Informationen über die tatsächlich abgerechneten Gebührenordnungspositionen vor. Stattdessen wurden in der vorliegenden Kostenanalyse die am ehesten in Frage kommenden Gebührenordnungspositionen verwendet. Eine Komplettierung der Daten der bildgebenden Diagnostik war aufgrund externer Abrechnung nicht möglich. So ist zum Beispiel nicht bekannt, welche Untersuchungen mit Kontrastmittel durchgeführt wurden oder ob ein Zuschlag für dynamische Serien abgerechnet wurde. Erschwerend kam hinzu, dass teilweise Bildgebung im Rahmen von Studien durchgeführt wurde. Auch über diese Kosten lagen keine Informationen vor. Die in dieser Arbeit verwendeten Zahlen für Bildgebung liegen daher wahrscheinlich unter den tatsächlichen Kosten.

Eine der Stärken der Kostenanalyse liegt darin, dass für einen Großteil der untersuchten Kategorien, insbesondere die Krankenhauskosten und die Kosten für Knochenbestrahlung, die tatsächlichen Kosten vorliegen. Dass sowohl stationäre Aufenthalte, als auch ambulante Prozeduren und die Arzneimitteltherapie in einer Kostenanalyse aufgeführt werden, hilft, sie zueinander ins Verhältnis zu setzen. Jedoch kann nicht mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass alle aufgeführten Krankenhausaufenthalte Folgen der Brustkrebserkrankung sind.

Trotz der Tatsache, dass die vorliegende Stichprobe verhältnismäßig klein ist, fällt das Ergebnis der Kostenanalyse hinsichtlich der medikamentösen Therapie, nämlich die Identifikation dieser als Hauptkostenverursacher, relativ deutlich aus. Dies betrifft insbesondere zielgerichtete Therapien. In der bereits oben erwähnten Arbeit von Berghuis et al. von 2018 wurden die teuersten verwendeten

Onkologika bei Brustkrebs in den Niederlanden analysiert. Die kostspieligsten Medikamente waren auch hier Bevacizumab, Trastuzumab, Everolimus und Lapatinib (Berghuis, Koffijberg, Terstappen, Sleijfer, & IJzerman, 2018).

Dass monoklonale Antikörper mit einer signifikanten Kostenzunahme verbunden sind, stellten 2008 bereits Drucker et al. in ihrer Arbeit über Trastuzumab und Bevacizumab bei Brust-, Lungen- und Darmkrebs fest (Drucker, et al., 2008). Dies bestätigt auch eine aktuellere retrospektive Studie aus Italien, in der Prävalenz und Kosten von zielgerichteten Therapien kalkuliert wurden. Sie beobachtete nicht nur einen Anstieg der Kosten innerhalb der Jahre 2010 bis 2014, sondern erwartet auch eine weitere Zunahme der Ausgaben für zielgerichtete Therapien für die kommenden Jahre (Lucchesi, et al., 2017).

Ein Schwachpunkt für die Validität der Daten im Jahr 2020 stellt das Auslaufen von Patenten dar. Patente von Arzneimitteln, die im Jahr 2013 noch geschützt waren, sind mittlerweile ausgelaufen. Beispielhaft sei hier Capecitabin genannt. Der Preis lag im Jahr 2013 für 120 Filmtabletten à 500 mg bei 452,27 € (Xeloda® von Roche). Der Pharmahersteller medac bietet den Wirkstoff in gleicher Packungsgröße mittlerweile für 156,98 € an.

Es bleibt abzuwarten und zu prüfen, in wie weit zusätzliche Kosteneinsparungen durch Generika möglich sein werden, sobald die Patente für die aktuellen zielgerichteten Therapien abgelaufen sind.

Nicht in die Kostenanalyse eingeflossen sind Schmerzmittel oder Medikamente wie Antihistaminika und Kortison, die beispielsweise für die bessere Verträglichkeit einer taxanhaltigen Chemotherapie benötigt werden. Ebenso fehlen die Kosten für Kalzium- und Vitamin D-Substitution bei antiresorptiver Therapie. Weiterhin nicht aufgeführt sind die Kosten für Infusionsmaterialien und Trägerlösungen (wie bspw. Natriumchlorid- oder Glukoselösungen), die für die Verabreichung einiger in dieser Kostenanalyse verwendeten intravenöse verabreichten Arzneimittel notwendig sind.

Skelettbezogene Komplikationen sind mit einem erheblichen Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen assoziiert (Hoefeler, et al., 2014). Dies zeigt auch die vorliegende Stichprobe: Bei den betroffenen Patientinnen machen sie knapp ein Viertel der Gesamtausgaben aus. Über SRE-assoziierte Kosten publizierte Lage et al. 2008 eine Studie an Prostatakarzinompatienten mit ossären Metastasen und skelettbezogenen Komplikationen (Lage, Barber, Harrison, & Jun, 2008). Die mittleren SRE-bezogenen Kosten, kumulativ in einem Jahr, betrugen in dieser Studie mit 12,469 \$ pro Patient vergleichbar viel wie in der vorliegenden Stichprobe (11.199,14 € pro Patientin, die mindestens eine skelettbezogene Komplikation erfuhr).

Stationäre Aufenthalte aufgrund von skelettbezogenen Komplikationen dauerten in dieser Stichprobe im Schnitt ca. 13 Tage. Dies ist vergleichbar mit den Daten aus einer 2010 publizierten Studie aus Spanien (Pockett, et al., 2010). Für die Hospitalisierungsdauer von Brustkrebspatientinnen mit SREs werden dort 14 bis 17 Tage angegeben. Die durchschnittlichen Kosten für den ersten

stationären Aufenthalt aufgrund einer skelettbezogenen Komplikation betragen mit 3757 € etwa halb so viel wie in der vorliegenden Kostenanalyse (8.551,53 €). Die Daten von Pockett et al. bestätigen, dass skelettbezogene Komplikationen mit erhöhten Gesamtkosten vergesellschaftet sind. Knochenbestrahlung ist mit einem erhöhten Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen assoziiert, wie die bereits oben erwähnte Studie, die in acht europäischen Ländern durchgeführt wurde, gezeigt hat (von Moos, et al., 2018). Die Kosten für Knochenbestrahlung, die in dieser Stichprobe pro Patientin bei durchschnittlich 2.647,61 € lagen, sind vergleichbar mit den Ergebnissen einer Kostenanalyse aus Spanien (Durán, et al., 2014). Diese untersuchte die Ausgaben aufgrund von skelettbezogenen Komplikationen bei ossär metastasiertem Brust-, Prostata- und Lungenkrebs. Kosten für die Knochenbestrahlung, die auch in dieser Analyse die häufigste skelettbezogene Komplikation war, wurden hier mit 2.377,79 € angegeben. In beiden Analysen stellt die Knochenbestrahlung außerdem die skelettbezogene Komplikation dar, wegen der am häufigsten ambulante Vorstellungen erfolgten. Nicht vergleichbar waren die Kosten für pathologische Frakturen (4.712,69 € vs. 1.385,37 € (vorliegende Kostenanalyse)) und für Knochenoperationen (4.262,67 € vs. 12.134,61 € (vorliegende Kostenanalyse)).

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Kosten von stationären Aufenthalten wäre auch hier eine größere Stichprobe notwendig. Außerdem ist aufgrund der zu kleinen Population kein Vergleich von Kosten für Spinalkompressionen möglich, da sie in dem vorliegenden Patientenkollektiv nicht auftraten und die in unterschiedlichen Studien mit den größten SRE-assoziierten Kosten verbunden waren (Durán, et al., 2014; Hoefeler, et al., 2014). Jedoch zeigt auch die vorliegende Auswertung der dokumentierten DRGs, dass stationäre Aufenthalte in Orthopädie und Neurochirurgie mit höheren Kosten assoziiert waren als Aufenthalte in der Frauenklinik.

#### *Konsequenz der Ergebnisse*

Für den Kliniker wird die größte Kostenkomponente, die Arzneimitteltherapie (und hier vor allem die zielgerichtete Therapie), nicht veränderbar sein. Wichtig ist jedoch für die behandelnden Ärzte, darauf zu achten, dass eine antiresorptive Therapie bei ossärer Metastasierung initiiert wird, um skelettbezogene Komplikationen und damit verbundene Kosten sowie Einschränkung der Lebensqualität zu vermeiden.

Für die EMA (European Medicines Agency) gilt es, Neubewertungen von Arzneimitteln, die bereits auf dem Markt sind, mit Erhalt neuer Studienergebnisse durchzuführen. Beispielhaft sei hier der Widerruf der Zulassung von Bevacizumab für Brustkrebspatientinnen durch die FDA (Food and Drug Administration) im Jahr 2011 in den USA genannt (FDA, 2011).

#### *Mögliche Objekte weiterführender Studien*

Es bleibt festzustellen, dass Untersuchungen über die Gesamtkosten von Patientinnen mit ossär metastasiertem Brustkrebs, wie in dieser Arbeit dargestellt, selten sind. Bisherige wissenschaftliche

Arbeiten befassen sich gesondert mit den Kosten von Arzneimitteltherapie, stationären Krankenhausaufenthalten oder skelettbezogenen Komplikationen. Daher fällt die Einordnung der Gesamtergebnisse der vorliegenden Dissertation schwer. Um die Ergebnisse zu validieren, wäre eine größere Stichprobe notwendig. Hier könnte zusätzlich auch eine Untergliederung der Kosten nach Hormonrezeptorstatus erfolgen.

Die Deutlichkeit der Ergebnisse trotz der kleinen Stichprobe und der zu erwartende Trend, dass Ausgaben für zielgerichtete Therapien (auch anderer Krebsentitäten) in Zukunft weiterhin ansteigen, sollten jedoch zu weiterführenden Untersuchungen und Kosten-Nutzen-Analysen führen, die auch den Bereich Lebensqualität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen umfassen. Dies gilt ebenfalls für die CDK4/6-Inhibitoren, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit noch nicht zugelassen waren. Auch wenn groß angelegte Kosten-Nutzen-Analysen derzeit noch fehlen, wird eine Zunahme der Kosten durch diese Arzneimittel erwartet (Conleth & Maura, 2015).

Kritisch beurteilt werden sollten die Studien, die von der Industrie gefördert werden. Sie waren in einer Literaturbewertung mit günstigeren Kosten-Effektivitätsergebnissen vergesellschaftet (Pouwels, Ramaekers, & Joore, 2017).

Weiterhin bleibt zu prüfen, in wie weit sich durch Generika - nach Ablauf der bisher noch bestehenden Patente - Kosteneinsparungen realisieren lassen.

Objekt zukünftiger Studien könnte weiterhin sein, welche krankheitsbezogenen Kosten durch das benötigte Krankenhauspersonal entstehen oder durch Anschaffung und Instandhaltung der notwendigen Medizintechnik.

Ein anderer Anknüpfungspunkt unter volkswirtschaftlichen Aspekten könnten die finanziellen Einbußen sein, die durch Arbeitsausfälle und frühzeitigen Tod von Menschen entstehen, die vor der Krebsdiagnose noch im Berufsleben standen.

## **Diskussion Zufriedenheitsanalyse**

Die Daten der Zufriedenheitsanalyse wurden zwischen Dezember 2012 und Mai 2014 erhoben. Das Patientenkollektiv umfasste 32 Personen, davon 31 Frauen und einen Mann. Es konnte gezeigt werden, dass Patientinnen, die neben Denosumab noch andere Onkologika verabreicht bekamen, ihre Lebensqualität und Belastbarkeit im Durchschnitt schlechter bewerteten als Patientinnen, die nur unter antiresorptiver Therapie befragt wurden. Insgesamt wurde Denosumab regelmäßig verabreicht und zumeist gut von den Patientinnen vertragen. Es kam zu drei Kieferosteonekrosen.

Mittels Fragebögen ist die Erfassung subjektiven Empfindens möglich, wie zum Beispiel die Zufriedenheit von Patienten mit einer bestimmten Behandlung. Zum Einsatz kommen hier zumeist Skalen.

In einer prospektiven Studie aus China aus dem Jahr 2018 wurden beispielsweise Faktoren beschrieben, die die Patientenzufriedenheit von Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs beeinflussen. Mit vier unterschiedlichen, teils international anerkannten Fragebögen (u.a. dem HADS (Hospital Anxiety and Depression Scales)) wurden die Bereiche ambulante Versorgung, Art und Ausmaß unbefriedigter Bedürfnisse, psychische Belastung und Leid durch physische Symptome untersucht. Die Patientinnen wurden durch die behandelnden Ärzte befragt. In den vier unterschiedlichen Bereichen wurden jeweils 4- bis 5-Punkt-Skalen verwendet (Lam, et al., 2018).

In einer anderen Fragebogenerhebung über die Langzeitfolgen bei Brustkrebspatientinnen zu Erkrankung, operativer und adjuvanter Therapie wurden psychologische, körperliche, kognitive und soziale Veränderungen einbezogen (Feiten, et al., 2014). Der standardisierte Fragebogen wurde einmalig pro Patientin ausgefüllt, die Frauen waren zuvor schriftlich zur Teilnahme an der Umfrage eingeladen worden.

Für die vorliegende Dissertation wurde ein bereits erstellter und von der Ethikkommission bewilligter Fragebogen verwendet. Mittels dieses Fragebogens waren bereits Patientinnen durch ärztliches Personal befragt worden, als die Verfasserin dieser wissenschaftlichen Arbeit die Zufriedenheitsanalyse übernahm. Aus diesem Zeitraum lagen Fragebögen vor, die nicht datiert waren oder die am ersten Verabreichungstag von Denosumab ausgefüllt worden waren. Diese konnten nicht ausgewertet werden und wurden verworfen. Sofern die Einschlusskriterien erfüllt waren und die Fragebögen korrekt ausgefüllt, wurden diese in die Auswertung einbezogen.

Während den Befragungen sowie in der Auswertung zeigten sich unterschiedliche Limitationen des Fragebogens.

Ziel der Befragung war es, möglichst viele Patientinnen regelmäßig zu befragen. Nachdem im Tumorboard der Entschluss zur antiresorptiven Therapie mit Denosumab getroffen worden war, erhielten die Patientinnen die erste Gabe meist im Brustzentrum der Frauenklinik. Für die weiteren Gaben kamen in der Folge - neben dem Brustzentrum - auch das ambulante Onkologiezentrum

sowie Frauenarztpraxen infrage. Das erschwerte die Regelmäßigkeit der Befragung. Für eine kontinuierlichere Datenerhebung wäre es in der Rückschau empfehlenswert gewesen, bereits bei der Aufklärung über die Studie ein Einverständnis für telefonische Befragungen einzuholen. So hätte die Bearbeitung des Fragebogens bei den Patientinnen, bei denen ein persönlicher Kontakt vor Ort nicht möglich war, regelmäßig am Tag der Verabreichung durchgeführt werden können.

Eine weitere Schwäche der Zufriedenheitsanalyse umfasst Art und Aufbau des Fragebogens. Die Frage, ob Knochenschmerzen vor Therapiebeginn mit Denosumab bestanden (Frage 3), wurde beispielsweise von einem Teil der Patientinnen an einem Befragungstag mit „Ja“, an einem anderen mit „Nein“ beantwortet. Dies lässt darauf schließen, dass das Erinnerungsvermögen womöglich bei einigen Frauen eingeschränkt war. Eine Möglichkeit, das Problem der unterschiedlichen Antworten zu umgehen, könnte sein, einen gesonderten Fragebogen für die Erstbefragung zu nutzen und für die folgenden Befragungen auf die oben genannte Frage zu verzichten. Dies gilt auch für die Frage, ob der Zahnstatus vor der Erstgabe abgeklärt wurde (Frage 11). Unterschiedliche Antworten wären so vermeidbar gewesen.

Weiterhin stellte sich die Beschriftung der Skalierung bzw. die Skalierung selbst bei den Fragen 2, 4, 5 und 6 als ungeschickt heraus. Genau zehn Antwortmöglichkeiten haben einerseits den Vorteil, dass es keine Mitte gibt (sie läge bei „5,5“) und so die Tendenz, die mittlere Zahl auf einer Skala zu wählen, umgangen wird. In Frage 2 wurde das Wohlbefinden jedoch am häufigsten mit „5“ angegeben, vermutlich, weil sie fälschlicherweise für die Mitte der Skala gehalten wurde. In den Fragen 4, 5 und 6 steht zudem genau unter der Ziffer „5“ „Keine Veränderung“. Damit gibt es für eine Verschlechterung eine Antwortmöglichkeit mehr als für eine Verbesserung. Hier wäre eine Skalierung mit elf Antworten, also zum Beispiel von „0“ bis „10“ hilfreich, damit bei der Antwort „Keine Veränderung“ tatsächlich eine ganze Zahl in der Mitte (die „5“) angegeben werden kann.

Vergleichbare Analysen bezüglich der Therapiezufriedenheit und Lebensqualität von Frauen mit Mammakarzinom unter antiresorptiver Therapie sind leider kaum disponibel.

Für eine erneute Zufriedenheitsanalyse der antiresorptiven Therapie könnte für die Datenerhebung die Orientierung an bereits bestehenden und validierten Fragebögen hilfreich sein.

Für eine regelmäßigeren Befragung könnten außerdem die Ärzte involviert werden, die das Medikament im 4-wöchigen Zyklus selbst verabreichen.

Alle hier genannten Ergebnisse der Zufriedenheitsanalyse sind vor dem Hintergrund der geringen Fragebogenanzahl zu bewerten. Sie lässt eine Übertragung auf die Grundgesamtheit nicht zu, bietet jedoch einen Einblick in die einzelnen Teilbereiche hinsichtlich Lebensqualität unter antiresorptiver Therapie.

Eine Verfälschung der Ergebnisse kommt außerdem dadurch zustande, dass die einzelnen Frauen unterschiedlich viele Fragebögen beantworteten (mindestens einer, maximal sechs pro Patientin).

### *Einordnung der Ergebnisse zu vorherigen Studien*

Knochenschmerzen aufgrund von Metastasen verursachen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität betroffener Frauen. Antiresorptive Therapien sind ein wirksames Mittel gegen diese Schmerzen (von Moos, Costa, Ripamonti, Niepel, & Santini, 2017). Auch die meisten Frauen der vorliegenden Stichprobe gaben insgesamt eine Verbesserung der Knochenschmerzen unter Denosumab an.

Hinsichtlich der körperlichen Belastbarkeit und der sportlichen Aktivität tendierten die meisten Frauen jedoch zu „keine Veränderung“. Hier ist eine Verzerrung der Ergebnisse durch Komorbiditäten (kardiovaskulärer oder muskuloskelettaler Art) möglich. Das durchschnittliche Alter der befragten Frauen zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung lag bei 63 Jahren. In Deutschland leidet fast jede zweite Frau über 65 an Arthrose (Fuchs, Kuhnert, & Scheidt-Nave, 2017). Die altersspezifische Lebenszeitprävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen zwischen 60 und 64 liegt bei 11,1 % (Dornquast, et al., 2016). Daher könnte in zukünftigen Untersuchungen ergänzend nach bei den Patientinnen vorbekannten Komorbiditäten (Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder degenerativen Skelettveränderungen) gefragt werden.

Patienten unter Chemotherapie leiden häufiger unter verschiedenen körperlichen Symptomen wie Fatigue, Inappetenz, und anderen Beschwerden (Thiagarajan, et al., 2016). Dies bestätigt auch die vorliegende Arbeit. Insgesamt wurde das Wohlbefinden unter der Therapie mit Denosumab schlechter bewertet, wenn gleichzeitig eine Chemotherapie verabreicht wurde.

Insgesamt gilt die Langzeit-Einnahme von Denosumab als sicher (Stopeck, et al., 2016). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (abgesehen von der Kieferosteonekrose) waren auch in der vorliegenden Arbeit verhältnismäßig selten, am ehesten litten die Frauen unter Störungen des Magen-Darm-Trakts sowie Elektrolytentgleisungen. Diese werden auch in der Fachinformation als „sehr häufig“ ( $\geq 1/10$ ) beschrieben (AMGEN GmbH, 2016). Insbesondere die Hypokalzämie tritt häufiger unter der Therapie mit Denosumab als unter Zoledronsäure auf (Body, et al., 2015). Wichtig ist hier die Substitution von Vitamin D und Kalzium. Vor Therapiebeginn sollte bereits eine erste Laborkontrolle erfolgen und ein gegebenenfalls bestehender Mangel korrigiert werden.

Jedoch entwickelten in der befragten Kohorte drei von 32 Patientinnen eine Kieferosteonekrose. Dies entspricht einer Prävalenz von 9,38 %. Sie war damit häufiger als in der Vergleichsliteratur. Rugani et al. gaben in ihrer Arbeit von 2016 eine Prävalenz von 2,09 % bei Brustkrebspatientinnen unter antiresorptiver Therapie (Denosumab oder Bisphosphonate) an (Rugani, et al., 2016). In einer anderen Studie über die Sicherheit antiresorptiver Therapie bei Knochenmetastasen im Rahmen von Brust- und Prostatakrebs betrug die kumulative Ein-Jahres-Inzidenz für die Entwicklung einer Kieferosteonekrose 2,5 % (Stopeck, et al., 2016). In einer Review von 2013 stellten Kuchuk et. al dar, wie wichtig Prävention zur Vermeidung von Kieferosteonekrosen bei antiresorptiver Therapie ist (Kuchuk, et al., 2013). In der hier vorliegenden Stichprobe war bei drei von 32 Personen der

Zahnstatus vor Therapiebeginn nicht abgeklärt worden. Dies zeigt, welche Rolle hier die Aufklärung durch die verschreibenden Ärzte im Umgang mit Denosumab spielt.

Ähnlich wie in einer Übersichtsarbeit von 2015 über die Zufriedenheit von Denosumab vs. Bisphosphonaten bei postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen, zogen die hier befragten Frauen die subkutane Verabreichung der antiresorptiven Therapie einer intravenösen vor (Cairolì, Eller-Vainicher, & Chiodini, 2015).

#### *Mögliche weiterführende Untersuchungen*

Nicht in dem Fragebogen behandelt wurde die Frage nach der psychischen Verfassung der befragten Frauen. Jedoch ist bekannt, dass Brustkrebspatientinnen nicht nur unter körperlichen, sondern auch unter psychischen und sozialen Beeinträchtigungen leiden (Herschbach, et al., 2004; Feiten, et al., 2014). Insbesondere nach Mastektomie ist die Wahrscheinlichkeit für Depressionen erhöht (Kim, Kim, Kim, Park, & Choi, 2017). In der Vergangenheit konnte bereits gezeigt werden, dass Depressionen und psychische Belastung mit geringerer Medikamenten-Compliance und damit auch mit schlechteren Out-comes assoziiert sind (Vgl. (Kim G. , et al., 2017; DiMatteo, Lepper, & Croghan, 2000)). Daher wäre für eine erneute Zufriedenheitsanalyse zumindest eine Frage nach der psychischen Belastung durch die Tumorerkrankung und eventuelle Nebenwirkungen durch die Therapie empfehlenswert. So ließen sich auch einige Fragen, wie die eher allgemein gehaltene Frage nach dem Wohlbefinden unter Therapie, neu bewerten. Praktizierende Ärzte sollten im Gespräch mit Frauen, die unter einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung leiden, empathisch vorgehen und gegebenenfalls Psychoonkologen hinzuziehen.

Weiterhin könnte in einer folgenden Befragung nach der Patientenzufriedenheit auch die Arzt-Patienten-Beziehung beleuchtet werden. So untersuchte eine prospektive Studie aus China, welche Faktoren für eine hohe Patientenzufriedenheit relevant sind. Sie zeigte, dass die Stärkung der Patienten-zentrierten Betreuung für eine bessere Zufriedenheit notwendig ist (Lam, et al., 2018). Dies unterstützt auch eine Analyse aus dem Jahr 2008 die zeigt, wie wichtig die Qualität der Interaktion zwischen Arzt und Patient ist. So ist eine gute Kommunikation direkt verknüpft mit der Gesamtzufriedenheit der Patienten (Clever, Jin, Levinson, & Meltzer, 2008).

Mit der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass die Arzneimitteltherapie den größten Anteil an den Gesamtkosten von Patientinnen mit ossär metastasiertem Brustkrebs trägt. Aufgrund der Kosten der neuen zielgerichteten Therapien, die auch für andere Krebsentitäten auf den Markt drängen, steht das deutsche Gesundheitssystem vor großen Herausforderungen. Studien zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität unter den neuen Präparaten sind daher unerlässlich. Ethisch schwierig zu bewertende Fragen stellen sich insbesondere dann, wenn es um eine Überlebenszeitverlängerung von nur wenigen Wochen oder Monaten geht. Lohnen sich die Mehrkosten für die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie? Wie viel darf ein Monat Therapie kosten? Dies ist der gemeinsame Schnittpunkt von Kosten- und Zufriedenheitsanalysen.

Abgeschlossen werden soll diese Arbeit durch folgende Zitate:

Christoph Wilhelm Hufeland (\*12.08.1762 - †25.08.1836), Arzt:

*„Er [der Arzt, Anmerkung der Autorin] soll und darf nichts anderes tun als Leben zu erhalten, ob es ein Glück oder Unglück sei, ob es Wert habe oder nicht, dies geht ihn nichts an.“*

(Hufeland, 1798)

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig (\*31.01.1952), Vorsitzender der AkdÄ:

*„Ich habe als Onkologe ein schlechtes Gewissen dabei, was wir in Deutschland für Krebstherapien ausgeben – sechs Milliarden Euro im Jahr – und dem, was wir damit erreichen.“*

(Ludwig, 2018)

## 6. Literaturverzeichnis

- (GaBI), G. a. (23. Februar 2018). *Biosimilars of denosumab*. Abgerufen am 23. Oktober 2018 von Generics and Biosimilars Initiative (GaBI): <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-denosumab>
- AGO. (22. Juni 2017). *Stellungnahme zu Palbociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V*. Abgerufen am 29. Oktober 2018 von AGO online: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/stellungnahmen/AGO\\_Mamma\\_Stellungnahme.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/stellungnahmen/AGO_Mamma_Stellungnahme.pdf)
- AGO. (19. Januar 2018). *Stellungnahme zu Ribociclib (Mammakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Abgerufen am 29. Oktober 2018 von AGO online: [https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/stellungnahmen/2018/AGO\\_Stellungnahme\\_Ribociclib.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/stellungnahmen/2018/AGO_Stellungnahme_Ribociclib.pdf)
- AGO e.V. (2012). *Leitlinien/Empfehlungen Knochenmetastasen*. Abgerufen am 15. November 2016 von Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.(AGO): [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/23\\_2012D\\_Knochenmetastasen.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2012/23_2012D_Knochenmetastasen.pdf)
- Albert, U.-S., Kempa, S., Kreienberg, R., Mühr, C., Overbeck-Schulte, B., Ranz-Hirt, C., . . . Wöckel, A. (2011). *Brustkrebs II Die Fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung*. Von AWMF online: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045-OL-p3\\_S3\\_Brustkrebs\\_2011-08.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045-OL-p3_S3_Brustkrebs_2011-08.pdf) abgerufen
- AMGEN GmbH. (2016). *Fachinformation Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze*. Abgerufen am 10. November 2016 von Gelbe Liste Online: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/prolia-60-mg-inj-lsg-in-einer-fertigspritze\\_523474/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/prolia-60-mg-inj-lsg-in-einer-fertigspritze_523474/fachinformation)
- AMGEN GmbH. (2016). *Fachinformation XGEVA® 120 mg Inj.-Lsg.* Abgerufen am 10. November 2016 von Gelbe Liste Online: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/xgeva-120-mg-inj-lsg\\_535707/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/xgeva-120-mg-inj-lsg_535707/fachinformation)
- Arguello, F., Baggs, R., Duerst, R., Johnstone, L., McQueen, K., & Frantz, C. (1990). Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. *Cancer*, 65, S. 98-106.

- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. (2011). *Xgeva® (Denosumab)*. Abgerufen am 11. November 2016 von Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/2011032-Xgeva.pdf>
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. (2016). Osteonekrosen des Kieferknochens und des äußeren Gehörgangs unter Therapie mit Bisphosphonaten und Denosumab. (Bundesärztekammer, Hrsg.) *Deutsches Ärzteblatt*, 113, S. A949-A950.
- AWMF. (2012). *Leitlinien-Detailansicht: Mammakarzinom der Frau; Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. (L. Onkologie, Hrsg.) Abgerufen am 8. November 2016 von AWMF online: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_1\\_S3\\_\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3__Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf)
- Baffert, S., Cottu, P., Kirova, Y., Mercier, F., Simondi, C., Bachelot, T., . . . Durand-Zaleski, I. (2013). Treatment patterns, clinical outcomes and health care costs associated with her2-positive breast cancer with central nervous system metastases: a French multicentre observational study. *BMC Health Services Research*, 13, S. 456.
- Barmer Ersatzkasse. (7. September 2017). *BARMER-Arzneimittelreport 2017*. (D. Grandt,, & I. Schubert, Hrsg.) Abgerufen am 25. März 2020 von BARMER GEK: <https://www.barmer.de/blob/121882/fb95b983d313c453d9ebaa01c2ac783d/data/dl-barmer-arzneimittelreport-2017.pdf>
- Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. (2011). Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48, S. 677-692.
- Bedard, G., & Chow, E. (2013). The failures and challenges of bone metastases research in radiation oncology. *Journal of Bone Oncology*, 2, S. 84-88.
- Berchtold, M., Brinkmeier, H., & Müntener, M. (2000). Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. *Physiological Reviews*, 80, S. 1215-1265.
- Berghuis, A. M., Koffijberg, H., Terstappen, L. W., Sleijfer, S., & IJzerman, M. J. (16. April 2018). *Evidence on the cost of breast cancer drugs is required for rational decision making*. Abgerufen am 25. Oktober 2018 von ecancermedicalsociety: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5931813/>
- BGBI. (12. November 1982). § 5 Gebührenordnung für Ärzte.

- Biosimilars, P. G. (Hrsg.). (September 2019). *ProBio-Handbuch-Biosimilars 2019*. Abgerufen am 30. März 2020 von Pro Biosimilars - Arbeitsgemeinschaft Pro Biosimilars: [https://probiosimilars.de/img\\_upload/2019/10/Handbuch-Biosimilars\\_Oktober-2019.pdf](https://probiosimilars.de/img_upload/2019/10/Handbuch-Biosimilars_Oktober-2019.pdf)
- Blair, H., Schlesinger, P., Huang, C., & Zaidi, M. (2007). Calcium signalling and calcium transport in bone disease. *Sub-cellular Biochemistry*, 45, S. 539-562.
- Body, J., Bone, H., de Boer, R., Stopeck, A., Van Poznak, C., Damiao, R., . . . Kostenuik, P. (September 2015). Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *European Journal of Cancer*, 51, S. 1812-1821.
- Body, J., Pereira, J., Sleeboom, H., Maniadas, N., Terpos, E., Acklin, Y., . . . von Moos, R. (2016). Health resource utilization associated with skeletal-related events: results from a retrospective European study. *The European Journal of Health Economics*, 17, S. 711-721.
- Bundesanzeiger Verlag. (23. April 2002). *Gesetz zur Einführung des diagnose-orientierten Fallpauschalensystems für Krankenhäuser (Fallpauschalengesetz - FPG)*. Abgerufen am 8. November 2016 von Bundesgesetzblatt: [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl102s1412.pdf%27%5D#\\_\\_bgbl\\_%2F%2F%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl102s1412.pdf%27%5D\\_\\_1478595226649](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?start=%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl102s1412.pdf%27%5D#__bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl102s1412.pdf%27%5D__1478595226649)
- Bundesärztekammer (Hrsg.). (2014). Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: UAW-News International Sicherheitsaspekte bei der Anwendung von Denosumab (Prolia ® , Xgeva ® ): Fälle von Vaskulitis und Risiko für schwere Hypokalzämien. *Deutsches Ärzteblatt*, 111, S. A472-A473.
- Bundesgesetzblatt Gebührenordnung für Ärzte - GOÄ*. (12. November 1982). Abgerufen am 2. Dezember 2016 von Bundesanzeiger-Verlag: [http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger\\_BGBl&jumpTo=bgbl182s1522.pdf#\\_\\_bgbl\\_%2F%2F%5B%40attr\\_id%3D%27bgbl182s1522.pdf%27%5D\\_\\_1480669546092](http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl182s1522.pdf#__bgbl_%2F%2F%5B%40attr_id%3D%27bgbl182s1522.pdf%27%5D__1480669546092)
- Bundesministerium für Gesundheit . (17. Januar 2019). *Zuzahlung und Erstattung von Arzneimitteln*. Abgerufen am 11. März 2019 von Bundesgesundheitsministerium: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-und-erstattung-arzneimittel.html>
- Bundesministerium für Gesundheit. (3. September 2018). *Um jeden Preis? Wie Arzneimittelpreise entstehen*. Abgerufen am 11. März 2019 von

- Bundesgesundheitsministerium:  
<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/arzneimittelpreise.html>
- Bundeszahnärztekammer. (2016). *Gebührenordnung für Zahnärzte (GOZ)*. Abgerufen am 2. Dezember 2016 von Bundeszahnärztekammer: <http://www.kzbv.de/gebuehrenverzeichnisse.334.de.html>
- Cairoli, E., Eller-Vainicher, C., & Chiodini, I. (2015). Update on denosumab in the management of postmenopausal osteoporosis: patient preference and adherence. *International Journal of Women's Health*, 7, S. 833-839.
- Cardoso, F., van't Veer, L., Bogaerts, J., Slaets, L., Viale, G., Delaloge, S., . . . Piccart, M. (2016). 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375, S. 717-729.
- Celgene Corporation. (2011). *Celgene Corporation - Annual Report*. Abgerufen am 4. Januar 2017 von Investor Relations - Celgene Corporation: <http://ir.celgene.com/secfiling.cfm?filingid=950123-11-20640&cik=>
- Clever, S., Jin, L., Levinson, W., & Meltzer, D. (Oktober 2008). Does doctor-patient communication affect patient satisfaction with hospital care? Results of an analysis with a novel instrumental variable. *Health Services Research*, 43, S. 1505-1519.
- Colditz, G., & Bohlke, K. (2014). Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 64, S. 186-194.
- Coleman, R. (1997). Skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 80, S. 1588-1594.
- Coleman, R. (2004). Bisphosphonates: clinical experience. *The Oncologist*, 9, S. 14-27.
- Coleman, R. (2006). Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical Cancer Research*, 12, S. 6243-6249.
- Coleman, R. (2008). Risks and benefits of bisphosphonates. *British Journal of Cancer*, 98, S. 1736-1740.
- Coleman, R. E., & Rubens, R. D. (Januar 1987). The clinical course of bone metastases from breast cancer. *British Journal of Cancer*, S. 61-66.
- Conleth, G., & Maura, N. (Mai 2015). The Role of CDK4/6 Inhibition in Breast Cancer. *Oncologist*, 20, S. 483-490.
- Cortesi, L., Toss, A., Cirilli, C., Marcheselli, L., Braghiroli, B., Sebastiani, F., & Federico, M. (2015). Twenty-years experience with de novo metastatic breast cancer. *International Journal of Cancer*, 137, S. 1417-1426.
- Deutsches Ärzteblatt. (2014). *Bisphosphonate schützen nicht vor Brustkrebs*. Abgerufen am 9. November 2016 von Deutsches Ärzteblatt:

- <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/59716/Bisphosphonate-schuetzen-nicht-vor-Brustkrebs>
- Deutsches Ärzteblatt. (12. November 2014). *Studie erwartet deutlichen Anstieg der Arzneimittelausgaben in der Onkologie*. Abgerufen am 7. November 2016 von Deutsches Ärzteblatt: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/60841>
- Deutsches Ärzteblatt. (2016). *Arzneimittelausgaben 2016 bisher um vier Prozent gestiegen*. Abgerufen am 23. November 2016 von Deutsches Ärzteblatt: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/71594/Arzneimittelausgaben-2016-bisher-um-vier-Prozent-gestiegen>
- Dibekoglu, C., Turanli, S., Karaman, N., Ozcelik, K., & Erdogan, O. (2015). Bone fracture in breast cancer patients with isolated bone metastasis. *Chirurgia, 110*, S. 43-48.
- DiMatteo, M., Lepper, H., & Croghan, T. (Juli 2000). Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of Internal Medicine, 160*, S. 2101-2107.
- DIMDI. (2016). *EBM - Vergütungssystem in der ambulanten Versorgung*. Abgerufen am 1. Dezember 2016 von DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/anwendung/zweck/ebm/index.htm>
- DIMDI. (2016). *G-DRG-System*. Abgerufen am 8. November 2016 von DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/anwendung/zweck/g-drg/>
- DIMDI. (2019). *Arzneimittel-Festbeträge*. Abgerufen am 11. März 2019 von Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/festbeträge-und-zuzahlungen/arzneimittel-festbeträge/>
- Dornquast, C., Kroll, L., Neuhauser, H., Willich, S., Reinhold, T., & Busch, M. (2016). Regional differences in the prevalence of cardiovascular disease—results from the German Health Update (GEDA) from 2009–2012. *Dtsch Arztebl Int, 113*, S. 704-711.
- Drake, M., Clarke, B., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings, 83*, S. 1032-1045.
- Drucker, A., Skedgel, C., Virik, K., Rayson, D., Sellon, M., & Younis, T. (Juni 2008). The cost burden of trastuzumab and bevacizumab therapy for solid tumours in Canada. *Current Oncology, 15*, S. 136-142.

- Dunning, E., Butler, J., & Morris, S. (2012). Complications in the management of metastatic spinal disease. *World Journal of Orthopedics*, 3, S. 114-121.
- Durán, I., Garzón, C., Sánchez, A., García-Carbonero, I., Pérez-Gracia, J., Seguí-Palmer, M., . . . Gutiérrez, L. (13. August 2014). Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. *Clinical & Translational Oncology*, 16, S. 322-329.
- Eghbali-Fatourehchi, G., Khosla, S., Sanyal, A., Boyle, W., Lacey, D., & Riggs, B. (2003). Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *The Journal of Clinical Investigation*, 111, S. 1221-1230.
- Eliassen, A., Colditz, G., Rosner, B., Willett, W., & Hankinson, S. (2006). Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*, 296, S. 193-201.
- EMA. (27. Juli 2018). *Verzenios*. Abgerufen am 29. Oktober 2018 von European Medicines Agency: [https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-verzenios\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-verzenios_en.pdf)
- EPLAW. (2014). *EPLAW Patent Block: Novartis*. Abgerufen am 3. Januar 2017 von European Patent Lawyers Association (EPLAW): <http://www.eplawpatentblog.com/eplaw/novartis/>
- Ewerbeck, V., Refior, H., Krödel, A., Winkelmann, W., Gradinger, R., Zichner, L., & Schulze, K.-J. (2002). *Knochenmetastasen*. Abgerufen am 15. November 2016 von Leitlinien der DGOOC: <http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/knochenmetastasen.pdf>
- FACIT.org. (2010). *Questionnaires*. Abgerufen am 30. November 2016 von FACIT.org: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>
- Falk, R., Maas, P., Schairer, C., Chatterjee, N., Mabie, J., Cunningham, C., . . . Ziegler, R. (2014). Alcohol and risk of breast cancer in postmenopausal women: an analysis of etiological heterogeneity by multiple tumor characteristics. *American Journal of Epidemiology*, 180, S. 705-717.
- FDA. (29. Juni 2011). *Avastin (bevacizumab) Information*. Abgerufen am 25. Oktober 2018 von U.S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm193900.htm>
- Feiten, S., Dünnebacke, J., Heymanns, J., Köppler, H., Thomalla, J., van Roye, C., . . . Weide, R. (August 2014). Breast Cancer Morbidity - Questionnaire Survey of Patients on the Long Term Effects of Disease and Adjuvant Therapy. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111, S. 537-544.

- Fuchs, J., Kuhnert, R., & Scheidt-Nave, C. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Arthrose in Deutschland. (R.-K. Institut, Hrsg.) *Journal of Health Monitoring*, 2, S. 55-60.
- G-BA. (8. Oktober 2018). *Startseite - Gemeinsamer Bundesausschuss*. Abgerufen am 11. März 2019 von Gemeinsamer Bundesausschuss: <https://www.g-ba.de/institution/struktur/>
- GenericsWeb. (2012). *Drug In Focus: Capecitabine*. Abgerufen am 5. Januar 2017 von GenericsWeb - The Search is Over: [http://www.genericsweb.com/index.php?object\\_id=1120](http://www.genericsweb.com/index.php?object_id=1120)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (29. September 2017). *Krankheitskosten in Mio. EUR für Deutschland*. Abgerufen am 25. März 2020 von Gesundheit Statistik Gesundheitsberichterstattung des Bundes: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/\\_XWD\\_PROC?\\_XWD\\_2/2/XWD\\_CUBE.DRI LL/\\_XWD\\_30/D.946/14300](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_2/2/XWD_CUBE.DRI LL/_XWD_30/D.946/14300)
- Giersiepen, K., Heitmann, C., Janhsen, K., & Lange, C. (2. Juni 2005). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (R. Koch-Institut, Hrsg.) *Themenheft 25 "Brustkrebs"*, S. 8. Abgerufen am 1. November 2016 von [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/212JaPJMPHQ\\_46.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/212JaPJMPHQ_46.pdf)
- Gralow, J., Biermann, J., Farooki, A., Fornier, M., Gagel, R., Kumar, R., . . . Van Poznak, C. (2013). NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 11, S. 1-50.
- Griffiths, E., Balaska, D., & Cheng, W. (2010). The ups and downs of mitochondrial calcium signalling in the heart. *Biochimica et biophysica acta*, 1797, S. 856-864.
- Grötz, K. A. (Juni 2012). *ASORS Laufzettel*. Abgerufen am 26. Oktober 2016 von ASORS: [http://www.onkosupport.de/asors/content/e4126/e1743/e1861/e1862/e3894/ASORS\\_Laufzettel\\_AntiresorptiveTherapie\\_06-2012.pdf](http://www.onkosupport.de/asors/content/e4126/e1743/e1861/e1862/e3894/ASORS_Laufzettel_AntiresorptiveTherapie_06-2012.pdf)
- Grötz, K. A. (April 2012). *AWMF*. Abgerufen am 26. Oktober 2016 von Leitlinien Detailansicht: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/007-0911\\_S3\\_Bisphosphonat-assoziierte\\_Kiefernekrose\\_2012-verl%C3%A4ngert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-0911_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-verl%C3%A4ngert.pdf)
- Haddou Rahou, B., El Rhazi, K., Ouasmani, F., Nejari, C., Bekkali, R., Montazeri, A., & Mesfioui, A. (2016). *Quality of life in Arab women with breast cancer: a review of the literature*. Abgerufen am 1. Dezember 2016 von BioMed Central: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-016-0468-9>
- Harrasser, N., Rechl, H., Lenze, U., Knebel, C., & von Eisenhart-Rothe, R. (2016). Knochen- und Weichteiltumore. In N. Harrasser, R. von Eisenhart-Rothe, & P.

- 
- Biberthaler (Hrsg.), *Facharztwissen Orthopädie Unfallchirurgie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Heindel, W., Gübitz, R., Vieth, V., Weckesser, M., Schober, O., & Schäfers, M. (2014). The diagnostic imaging of bone metastases. *Deutsches Ärzteblatt*, *111*, S. 741-747.
- Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G., & Marten-Mittag, B. (August 2004). Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British Journal of Cancer*, *91*, S. 504-511.
- Hess, G., Barlev, A., Chung, K., Hill, J., & Fonseca, E. (2012). Cost of palliative radiation to the bone for patients with bone metastases secondary to breast or prostate cancer. *Radiation Oncology*, *7*, S. 168.
- Hoefeler, H., Duran, I., Hechmati, G., Garzon Rodriguez, C., Lüftner, D., Ashcroft, J., . . . Lorusso, V. (Mai 2014). Health resource utilization associated with skeletal-related events in patients with bone metastases: Results from a multinational retrospective – prospective observational study – a cohort from 4 European countries. *Journal of Bone Oncology*, *3*, S. 40-80.
- Hofvind, S., Ursin, G., Tretli, S., Sebuødegård, S., & Møller, B. (2013). Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*, *119*, S. 3106-3112.
- Hufeland, C. W. (1798). *Makrobiotik oder Die Kunst das menschliche Leben zu verlängern*. Wien.
- Ibrahim, T., Ricci, M., Scarpi, E., Bongiovanni, A., Ricci, R., Riva, N., . . . Mercatali, L. (2016). RANKL: A promising circulating marker for bone metastasis response. *Oncology Letters*, *12*, S. 2970-2975.
- InEK. (2007-2016). *Das Institut - Wir über uns*. Abgerufen am 8. November 2016 von Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH): [http://www.g-drg.de/cms/Das\\_Institut/Wir\\_ueber\\_uns](http://www.g-drg.de/cms/Das_Institut/Wir_ueber_uns)
- Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). (2013). *G-DRG German Diagnosis Related Groups, Version 2013/2014 Definitionshandbuch*. Siegburg.
- IQWiG. (1. März 2017). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Palbociclib*. Abgerufen am 29. Oktober 2018 von Gemeinsamer Bundesausschuss: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Palbociclib-D-264.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf)

- IQWiG. (15. Dezember 2017). *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib*. Abgerufen am 29. Oktober 2018 von Gemeinsamer Bundesausschuss: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ribociclib-D-307.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf)
- Jimi, E., Akiyama, S., Tsurukai, T., Okahashi, N., Kobayashi, K., Udagawa, N., . . . Suda, T. (1999). Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *Journal of Immunology*, 163, S. 434-442.
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). (2016). *KBV - EBM Suche*. Abgerufen am 1. Dezember 2016 von KBV - Kassenärztliche Bundesvereinigung: <http://www.kbv.de/html/13259.php?sr=relevance&stp=fulltext&q=szintigraphie&s=Suchen>
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). (2016). *KBV - Honorarverhandlungen*. Abgerufen am 1. Dezember 2016 von KBV - Kassenärztliche Bundesvereinigung: <http://www.kbv.de/html/2054.php>
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung. (2016). *Gebührenverzeichnisse*. Abgerufen am 2. Dezember 2016 von Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung: <http://www.kzbv.de/gebuehrenverzeichnisse.334.de.html>
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung. (1. Juli 2017). *Gebührenverzeichnisse*. Abgerufen am 26. Oktober 2016 von Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung: <http://www.kzbv.de/gebuehrenverzeichnisse.334.de.html>
- KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung. (2014). *KBV - Arztgruppen-EBM*. Abgerufen am 16. Dezember 2016 von KBV - Kassenärztliche Bundesvereinigung: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2013.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt__Stand_4_Quartal_2013.pdf)
- Kelsey, J., Gammon, M., & John, E. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic Reviews*, 15, S. 36-47.
- Khosla, S., Atkinson, E., Dunstan, C., & O'Fallon, W. (2002). Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87, S. 1550-1554.
- Kim, G., Kim, S., Song, S., Kim, H., Kang, B., Noh, S., . . . Rha, S. (April 2017). Prevalence and prognostic implications of psychological distress in patients with gastric cancer. *BMC Cancer*, 17.

- Kim, M., Kim, S., Kim, J., Park, B., & Choi, H. (April 2017). Depression in breast cancer patients who have undergone mastectomy: A national cohort study. *PLoS One*, 12.
- Knochen- und Knochenmarkszintigraphie*. (2016). Abgerufen am 2. Dezember 2016 von GOÄ Gebührenordnung für Ärzte (online): <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>
- Kourlaba, G., Rapti, V., Alexopoulos, A., Relakis, J., Koumakis, G., Chatzikou, M., . . . Georgoulas, V. (5. August 2015). *Everolimus plus exemestane versus bevacizumab-based chemotherapy for second-line treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in Greece: An economic evaluation study*. Abgerufen am 30. Oktober 2018 von BMC Health Services Research: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-015-0971-4>
- KU Gesundheitsmanagement. (2013). Sonderheft. *G-DRG 2014 Fallpauschalenkatalog*. Kulmbach.
- Kuchuk, I., Mazzarello, S., Butterfield, K., Appleton, A., Addison, C., & Clemons, M. (Februar 2013). Oral care and the use of bone-targeted agents in patients with metastatic cancers: A practical guide for dental surgeons and oncologists. *Journal of Bone Oncology*, 2, S. 38-46.
- Lage, M., Barber, B., Harrison, D., & Jun, S. (2008). The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. *The American Journal of Managed Care*, 14, S. 317-322.
- Lam, W., Kwong, A., Suen, D., Tsang, J., Soong, I., Yau, T., . . . Fielding, R. (Februar 2018). Factors predicting patient satisfaction in women with advanced breast cancer: a prospective study. *BMC Cancer*, 18, S. 162.
- Lee, K., Tsou, I., Wong, S., Yu, C., Ming, Z., Loh, Y., . . . Back, M. (2007). Metastatic spinal cord compression as an oncology emergency: getting our act together. *International Journal for Quality in Health Care*, 19, S. 377-381.
- Lee, S., Park, S., Ahn, H., Yi, J., Cho, E., Sun, J., . . . Im, Y. (2011). Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Research and Treatment*, 43, S. 89-95.
- Leitlinie Mammakarzinom*. (September 2018). Abgerufen am 29. Oktober 2018 von Leitlinienprogramm Onkologie: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.1/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.1/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.1.pdf)

- Leitlinienprogramm Onkologie. (2019). *Leitlinien-Detailansicht: Mammakarzinom der Frau; Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., & Deutsche Krebshilfe e.V., Hrsg.) Abgerufen am 5. November 2019 von AWMF online: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.2/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf)
- Li, B., Wong, M., & Pavlakis, N. (2014). Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*, 3, S. 1-24.
- Lipton, A., Fizazi, K., Stopeck, A., Henry, D., Smith, M., Shore, N., . . . Braun, A. (Januar 2016). Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *European Journal of Cancer*, 53, S. 75-83.
- Lipton, A., Uzzo, R., Amato, R., Ellis, G., Hakimian, B., Roodman, G., & Smith, M. (2009). The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 7, S. 1-29.
- Liu, P., Li, X., Mittendorf, E., Li, J., Du, X., He, J., . . . Yi, M. (2013). Comparison of clinicopathologic features and survival in young American women aged 18-39 years in different ethnic groups with breast cancer. *British Journal of Cancer*, 109, S. 1302-1309.
- Loblaw, D., Mitera, D., Ford, M., & Laperriere, N. (2012). A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84, S. 312-317.
- Lokate, M., Stellato, R., Veldhuis, W., Peeters, P., & van Gils, C. (2013). Age-related changes in mammographic density and breast cancer risk. *American Journal of Epidemiology*, 178, S. 101-109.
- Lucchesi, S., Marciano, I., Panagia, P., Intelisano, R., Randazzo, M. P., Sgroi, C., . . . Trifiro, G. (26. Oktober 2017). Prevalence of Use and Cost of Biological and Non-Biological Targeted Therapies for Cancer Treatment: A 5-Year Picture from Southern Italy. *Clinical Drug Investigation*, 38, S. 269-278.
- Ludwig, W.-D. (24. Oktober 2018). *Krankenkasse: Mehr Arzneimittel mit Zusatznutzen bei weiterhin hohen Preisen*. Abgerufen am 11. März 2019 von [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de):

- <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/98739/Krankenkasse-Mehr-Arzneimittel-mit-Zusatznutzen-bei-weiterhin-hohen-Preisen>
- Lutz, S., Balboni, T., Jones, J., Lo, S., Petit, J., Rich, S., . . . Hahn, C. (2016). Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology*, *S.* 30122-30129.
- Makras, P., & Papapoulos, S. (2009). Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones*, *8*, S. 83-95.
- Meißner, M. (März 2010). Was ist ein Qaly? *Deutsches Ärzteblatt*, *12*, S. A 546.
- Melton, L., Hartmann, L., Achenbach, S., Atkinson, E., Therneau, T., & Khosla, S. (2012). Fracture risk in women with breast cancer: a population-based study. *Journal of Bone and Mineral Research*, *27*, S. 1196-1205.
- Mercado-Pagán, Á., Stahl, A., Shanjani, Y., & Yang, Y. (2015). Vascularization in bone tissue engineering constructs. *Annals of Biomedical Engineering*, *43*, S. 718-729.
- Mirels, H. (Dezember 1989). Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *249*, S. 256-264.
- Montazeri, A., Vahdaninia, M., Harirchi, I., Ebrahimi, M., Khaleghi, F., & Jarvandi, S. (2008). *Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study*. Abgerufen am 1. Dezember 2016 von BioMed Central: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-8-330>
- Moskowitz, C., Chou, J., Wolden, S., Bernstein, J., Malhotra, J., Novetsky Friedman, D., . . . Oeffinger, K. (2014). Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *32*, S. 2217-2223.
- Müller, A., Homey, B., Soto, H., Ge, N., Catron, D., Buchanan, M., . . . Zlotnik, A. (2001). Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature*, *410*, S. 50-56.
- Mundy, G. (2002). Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews. Cancer*, *2*, S. 584-593.
- National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). (Juni 2002). *WHI HRT Update*. Abgerufen am 1. November 2016 von NHLBI Women's Health Initiative (WHI): [https://www.nhlbi.nih.gov/whi/update\\_ht2002.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/whi/update_ht2002.pdf)
- Neuner, J., Zokoe, N., McGinley, E., Pezzin, L., Yen, T., Schapira, M., & Nattinger, A. (2014). Quality of life among a population-based cohort of older patients with breast cancer. *Breast*, *23*, S. 609-616.

- Ney, J., Fehm, T., Juhasz-Boess, I., & Solomayer, E. (2012). RANK, RANKL and OPG Expression in Breast Cancer – Influence on Osseous Metastasis. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 72, S. 385–391.
- Niedźwiedzki, T., & Filipowska, J. (2015). Bone remodeling in the context of cellular and systemic regulation: the role of osteocytes and the nervous system. *Journal of Molecular Endocrinology*, 55, S. R23-36.
- Novartis Pharma GmbH. (2016). *Fachinformation Zometa® 4 mg/5 ml Konzentrat z. Herst. einer Infusionslösung*. Abgerufen am 14. November 2016 von Gelbe Liste Online: [https://www.gelbe-liste.de/produkte/zometa-4-mg-5-ml-konzentrat-z-herst-einer-infusionsloesung\\_358183/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/zometa-4-mg-5-ml-konzentrat-z-herst-einer-infusionsloesung_358183/fachinformation)
- Oken, M., Creech, R., Tormey, D., Horton, J., Davis, T., McFadden, E., & Carbone, P. (2016). *ECOG Performance Status - ECOG-ACRIN*. Abgerufen am 21. November 2016 von ECOG-ACRIN: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
- Petersen, M., Meyer, F., & Lippert, H. (2013). *Ist ambulante Chirurgie im Krankenhaus wirtschaftlich sinnvoll?* Abgerufen am 13. Dezember 2016 von Ärzteblatt Sachsen-Anhalt: <https://www.aerzteblatt-sachsen-anhalt.de/ausgabe/fachartikel/70-fachartikel-04-2013/180-ist-ambulante-chirurgie-im-krankenhaus-wirtschaftlich-sinnvoll.html>
- PKV. (2019). *Arzneimittel: Patientenrecht und Abrechnung bei Privatpatienten*. Abgerufen am 11. März 2019 von [www.derprivatpatient.de](http://www.derprivatpatient.de): <https://www.derprivatpatient.de/arzneimittel>
- Pockett, R., Castellano, D., McEwan, P., Oglesby, A., Barber, B., & Chung, K. (2010). The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *European Journal of Cancer Care*, 19, S. 755-760.
- Polk, A., Kolmos, I., Kümler, I., & Nielsen, D. (23. Januar 2017). *Specific CDK4/6 inhibition in breast cancer: a systematic review of current clinical evidence*. Abgerufen am 29. Oktober 2018 von ESMO Open: <https://esmoopen.bmj.com/content/esmoopen/1/6/e000093.full.pdf>
- Pouwels, X., Ramaekers, B., & Joore, M. (Oktober 2017). Reviewing the quality, health benefit and value for money of chemotherapy and targeted therapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 165, S. 485-498.
- R.E. Coleman, & R.D. Rubens. (Januar 1987). The clinical course of bone metastases from breast cancer. *British Journal of Cancer*, S. 61-66.

- 
- Robert Koch Institut (Hrsg.). (2015). *Gesundheit in Deutschland*. Abgerufen am 2. Dezember 2016 von Gesundheit Statistik Gesundheitsberichterstattung des Bundes: <http://www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2015.pdf>
- Robert Koch-Institut. (17. Dezember 2015). *Brustkrebs (Mammakarzinom)*. Abgerufen am 31. Oktober 2016 von Zentrum für Krebsregisterdaten: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/kid\\_2015\\_c50\\_brust.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile)
- Roelofs, A., Thompson, K., Gordon, S., & Rogers, M. (2006). Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clinical Cancer Research*, 12, S. 6222-6230.
- Roodman, G. (2004). Mechanisms of bone metastasis. *Discovery Medicine*, 4, S. 144-148.
- Rugani, P., Walter, C., Kirnbauer, B., Acham, S., Begus-Nahrman, Y., & Jakse, N. (Dezember 2016). Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma. *Dentistry Journal*, 4, S. 32.
- Ruiterkamp, J., Ernst, M., van de Poll-Franse, L., Bosscha, K., Tjan-Heijnen, V., & Voogd, A. (2009). Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *European Journal of Surgical Oncology*, 35, S. 1146-1151.
- Russel, R. (2007). Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 119, S. 150-162.
- Russel, R., Watts, N., Ebetino, F., & Rogers, M. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*, 19, S. 733-759.
- Russell, R., & Rogers, M. (1999). Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, 25, S. 97-106.
- Saad, F., Brown, J., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S., Stopeck, A., . . . Dansey, R. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23, S. 1341–1347.
- Sato, M., Grasser, W., Endo, N., Akins, R., Simmons, H., Thompson, D., . . . Rodan, G. (1991). Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *The Journal of Clinical Investigation*, 88, S. 2095-2105.

- Savage, P., Sharkey, R., Kua, T., Schofield, L., Richardson, D., Panchmatia, N., . . . Ulbricht, C. (2014). Malignant spinal cord compression: NICE guidance, improvements and challenges. *QJM*, *107*, S. 277-282.
- Schmutzler, R., & Schmidt, M. (2015). *Brustkrebsrisiko und Prävention*. Abgerufen am 23. November 2016 von AGO-Online: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D\\_02\\_Brustkrebsrisiko\\_und\\_Praevention.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_02_Brustkrebsrisiko_und_Praevention.pdf)
- Schwabe, U., & Ziegler, R. (2015). Osteoporosemittel. In U. Schwabe, & D. Paffrath (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Shiovitz, S., & Korde, L. (2015). Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of Oncology*, *26*, S. 1291-1299.
- Siegmund-Schultze, N. (2010). Onkologie: Antikörper bremst Knochenabbau. *Deutsches Ärzteblatt*, *107*, S. A98.
- Simonet, W., Lacey, D., Dunstan, C., Kelley, M., Chang, M., Lüthi, R., . . . Boyle, W. (1997). Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, *89*, S. 309-319.
- Sinigaglia, L., Varenna, M., & Casari, S. (2007). Pharmacokinetic profile of bisphosphonates in the treatment of metabolic bone disorders. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, *4*, S. 30-36.
- Snedecor, S., Carter, J., Kaura, S., & Botteman, M. (2012). Cost-Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Management of Skeletal Metastases Secondary to Breast Cancer. *Clinical Therapeutics*, *34*, S. 1334-1349.
- Statistisches Bundesamt. (2014). *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013*. Abgerufen am 29. Dezember 2016 von Statistisches Bundesamt (Destatis): [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile)
- Statistisches Bundesamt Deutschland. (2014). *Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2013*. Abgerufen am 22. November 2016 von Statistisches Bundesamt (Destatis): [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?__blob=publicationFile)
- Statistisches Bundesamt Deutschland. (2015). *Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen*. Abgerufen am 28. Oktober 2016 von Statistisches Bundesamt

(Destatis):

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html>

Statistisches Bundesamt Deutschland. (2016). *Die 10 häufigsten Krankenhausbehandlungen aufgrund von Krebserkrankungen*. Abgerufen am 31. Oktober 2016 von Statistisches Bundesamt Deutschland (DESTATIS): [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhäuser/Tabellen/Krebs\\_Diag\\_Insgesamt.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhäuser/Tabellen/Krebs_Diag_Insgesamt.html)

Statistisches Bundesamt Deutschland. (2016). *Krankheitskosten*. Abgerufen am 2. November 2016 von Statistisches Bundesamt Deutschland (DESTATIS): <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Glossar/Krankheitskosten.html>

Statistisches Bundesamt Deutschland. (2016). *Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-online*. Abgerufen am 31. Oktober 2016 von DESTATIS: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=FA0723978A974D18A9BDED4316F00172.tomcat\\_GO\\_1\\_2?operation=previous&levelindex=2&levelid=1477902682813&step=2](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=FA0723978A974D18A9BDED4316F00172.tomcat_GO_1_2?operation=previous&levelindex=2&levelid=1477902682813&step=2)

Stopeck, A., Fizazi, K., Body, J., Brown, J., Carducci, M., Diel, I., . . . Braun, A. (2016). Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Supportive Care in Cancer*, 24, S. 447-455.

Tavassoli, F., & Devilee, P. (Hrsg.). (2003). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast*. Abgerufen am 23. November 2016 von International Agency for Research on Cancer: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf>

Thiagarajan, M., Chan, C., Fuang, H., Beng, T., Atiliyana, M., & Yahaya, N. (2016). Symptom Prevalence and Related Distress in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17, S. 171-176.

Thompson, K., Rogers, M., Coxon, F., & Crockett, J. (2006). Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Molecular Pharmacology*, 69, S. 1624-1632.

Treiber, M., Krempien, R., & Wannemacher, M. (2013). Knochenmetastasen. In M. Wannemacher, F. Wenz, & J. Debus (Hrsg.), *Strahlentherapie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

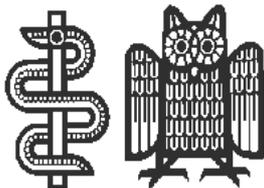
- Trinkaus, M., Simmons, C., Myers, J., Dranatisaris, G., & Clemons, M. (2010). Skeletal-related events (SREs) in breast cancer patients with bone metastases treated in the nontrial setting. *Support Care Cancer*, 18, S. 197-203.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2004). *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD.
- Udagawa, N., Takahashi, N., Yasuda, H., Mizuno, A., Itoh, K., Ueno, Y., . . . Suda, T. (2000). Osteoprotegerin produced by osteoblasts is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology*, 141, S. 3478-3484.
- Ulmar, B., Huch, K., Kocak, T., Catalkaya, S., Naumann, U., Gerstner, S., & Reichel, H. (2007). The prognostic influence of primary tumour and region of the affected spinal segment in 217 surgical patients with spinal metastases of different entities. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 145, S. 31-38.
- Vakaet, L., & Boterberg, T. (2004). Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. *The International Journal of Developmental Biology*, 48, S. 599-606.
- van der Pol, C., Schweitzer, M., Di Primio, G., Sampaio, M., Kielar, A., Clemons, M., & Jaber, A. (2014). Breast cancer and bone metastases: the association of axial skeleton MRI findings with skeletal-related events and survival. *Breast Cancer Research and Treatment*, 146, S. 583-589.
- von Batson, O. (1940). The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Annals of Surgery*, 112, S. 138-149.
- von Moos, R., Body, J., Guenther, O., Terpos, E., Acklin, Y., Finek, J., . . . Sleeboom, H. (März 2018). Healthcare-resource utilization associated with radiation to bone across eight European countries: Results from a retrospective study. *Journal of Bone Oncology*, 10, S. 49-56.
- von Moos, R., Costa, L., Ripamonti, C., Niepel, D., & Santini, D. (Januar 2017). Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *European Journal of Cancer*, 71, S. 80-94.
- Vondeling, G., Menezes, G., Dvortsin, E., Jansman, F., Konings, I., Postma, M., & Rozenbaum, M. (7. März 2018). *Burden of early, advanced and metastatic breast cancer in The Netherlands*. Abgerufen am 31. Oktober 2018 von BMC Cancer: <https://bmccancer.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12885-018-4158-3>
- Weinfurt, K., Li, Y., Castel, L., Saad, F., Timbie, J., Glendenning, G., & Schulman, K. (2005). The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology*, 16, S. 579-584.

- 
- Wilsdorf-Köhler, H., Streller, B., & Stabenow, R. (2011). *Fakten und Wissenswertes*. Abgerufen am 22. November 2016 von Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen: [https://www.berlin.de/gkr/\\_assets/brustkrebs\\_2011.pdf](https://www.berlin.de/gkr/_assets/brustkrebs_2011.pdf)
- Wittekind, C., Klimpfinger, M., & Sobin, L. (2005). *TNM-Atlas*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Wong, M., Stockler, M., & Pavlakis, N. (2012). *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer*. Retrieved from Cochrane Library.
- Yamashiro, H., Takada, M., Nakatani, E., Imai, S., Yamauchi, A., Tsuyuki, S., . . . Toi, M. (2014). International Journal of Clinical Oncology. *Prevalence and risk factors of bone metastasis and skeletal related events in patients with primary breast cancer in Japan.*, 19, S. 852-862.
- Yong, M., Jensen, A., Jacobsen, J., Nørgaard, M., Fryzek, J., & Sørensen, H. (2011). Survival in breast cancer patients with bone metastases and skeletal-related events: a population-based cohort study in Denmark (1999-2007). *Breast Cancer Research and Treatment*, 129, S. 495-503.
- Zeller, W., & Schwabe, U. (2015). Onkologika. In U. Schwabe, & D. Paffrath (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2015*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

**Anlagen**

<b>Anlage 1:</b> ASORS Laufzettel .....	XXVI
<b>Anlage 2:</b> Patientenaufklärung/Patienteneinwilligung .....	XXVII
<b>Anlage 3:</b> Fragebogen XGEVA.....	XXXI
<b>Anlage 4:</b> Mirels Score.....	XXXIV
<b>Anlage 5:</b> ECOG Performance Status .....	XXXV



**Anlage 2: Patientenaufklärung/Patienteneinwilligung****UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES****Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin****Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer****Patientenaufklärung/ Patienteneinwilligung für Patienten  
zur Teilnahme an der Studie mit dem Titel:**

Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil von XGEVA nach Erstgabe vs nach Umstellung von Zometa bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom in einem durchschnittlichen Einzugsgebiet einer Universitätsklinik sowie onkologischen Schwerpunktpraxen

(Ethikvotum Ärztekammer des Saarlandes: 207/10]

Sehr geehrte Patientin, Sehr geehrter Patient,

das Universitätsklinikum des Saarlandes möchte eine medizinische Versorgung auf hohem Niveau bieten und dieses Niveau konsequent verbessern. Daher ist zusätzlich zur Patientenversorgung die klinische Forschung eine wichtige Aufgabe in unseren Kliniken. Hierzu erbitten wir nachfolgend Ihre Unterstützung. In Kooperation mit onkologischen Schwerpunktpraxen führen die Universitätskliniken in Homburg wissenschaftliche Projekte zur Erforschung der unterschiedlichsten Krankheiten, Therapien und deren Nebenwirkungen durch. Dabei werden beispielsweise die Entstehung von bösartigen Tumoren, deren Wachstum, Verbreitung im Körper sowie Fragen medikamentöser Behandlung erforscht. Für diese wissenschaftlichen Untersuchungen benötigen wir Ihre Mitarbeit und möchten Sie bitten, uns bei dieser Aufgabe zu helfen:

Während Ihrer Behandlung im Universitätsklinikum des Saarlandes sowie in verschiedenen onkologischen Schwerpunktpraxen sind aus ärztlichen Gründen regelmäßige Kontroll- und Nachsorgeuntersuchungen nötig. Während dieser Kontrollen bitten wir Sie, einen Fragebogen über Ihr Wohlbefinden während der Therapie mit XGEVA auszufüllen, der Aufschluss über Verträglichkeit und Nebenwirkungen unter der Therapie geben und so zu einer Therapieoptimierung beitragen soll. Daher ist für Sie kein Mehraufwand mit zusätzlichen Arztterminen notwendig.

Ihre wahrheitsgemäßen Angaben können zu einer Verbesserung Ihres als auch den Krankheitsverlauf zukünftiger Patienten führen ohne einen Nachteil für Ihre derzeitige Behandlung mit sich zu bringen.

Die wissenschaftliche Untersuchung in Form von Fragen nach Ihrer Gesundheit und Ihrem Wohlergehen kann häufig nur dann richtig gedeutet werden, wenn die Forschungsergebnisse mit Ihren Krankheitsdaten in Verbindung gebracht werden. Deshalb werden einige Daten (Diagnose, Krankheitsverlauf, Behandlung, Laborergebnisse u.ä.) aus Ihrer Krankenakte in eine elektronische Datenbank eingetragen. Diese elektronische Datenbank ist durch einen Schutzwall („firewall“) vor einem Zugriff „von außen“ geschützt. Ihre Daten und persönlichen Angaben werden bei der Aufnahme in die Datenbank verschlüsselt (pseudonymisiert). Dies bedeutet, dass Wissenschaftler oder Personen, die mit Ihren Daten arbeiten werden, nicht wissen werden, von wem diese Proben oder Daten stammen. Sie werden keine Möglichkeit erhalten, diese Proben oder Daten bis zur Ihrer Person zurückzuverfolgen.

Nur wenige, mit der Verwaltung der Datenbank betraute Personen (der verantwortliche Leiter oder die verantwortliche Leiterin, der Datenbank-Administrator, der Klinikdirektor) können anhand einer Namensliste die Herkunft der Proben oder Daten ermitteln. Die Namensliste und Ihre Einverständniserklärung werden nur den oben erwähnten Verantwortlichen zugänglich sein.

### **Entscheidungsfreiheit**

Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Fragebogenstudie ist **vollkommen freiwillig**. Ihre Zustimmung oder Ablehnung hat **keine** Auswirkungen auf die weitere Behandlung und Betreuung in unserer Klinik oder unseren onkologischen Schwerpunktpraxen.

Für die Aufbewahrung Ihrer Daten ist keine zeitliche Begrenzung vorgesehen. Sie können jederzeit (auch nach Abschluss der Behandlung) eine gegebene Einwilligung ohne Angabe von Gründen bei der unten angegebenen Kontaktstelle mündlich oder schriftlich widerrufen, ohne dass dies nachteilige Folgen für Sie oder Ihre weitere medizinische Behandlung hat. In diesem Fall werden die Daten für die Fragebogenstudie vernichtet, Ihr Name wird aus der Liste entfernt.

Kontaktstelle: *Universitäts-Frauenklinik Homburg, Klinikdirektor: Prof. Dr. E. Solomayer*  
Anschrift: *Kirrbergerstr. 100, 66424 Homburg, Telefonnummer: 06841 / 1628000*

Konatakstelle: *Praxis Dr. Martin Holländer*  
Anschrift: *Kronenstr. 12, 66955 Pirmasens, Telefonnummer: 06331 / 76561*

Kontaktstelle: *Praxis Dr. Steffen Wagner, Dr. Gunter Hauptmann, Dr. Percy Brandner*  
Anschrift: *Lebacher Str. 78, 66113 Saarbrücken, Telefonnummer: 0681 / 71055*

### **Besondere Hinweise**

Für die zu wissenschaftlichen Zwecken gegebenen Angaben gilt:

- die gespeicherten Daten werden **nicht** kommerziell verwendet
- alle wissenschaftlichen Projekte, für die Ihre Daten verwendet werden, werden der zuständigen Ethik-Kommission zur Beratung vorgelegt
- nähere Informationen über die aktuellen Forschungsprojekte können Sie jederzeit unter o.a. Adresse erhalten.

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin

Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

## Einwilligungserklärung für Patienten zur Teilnahme an der Studie mit dem Titel:

Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil von XGEVA nach Erstgabe vs nach Umstellung von Zometa bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mammakarzinom in einem durchschnittlichen Einzugsgebiet einer Universitätsklinik sowie onkologischen Schwerpunktpraxen

[Ethikvotum Ärztekammer des Saarlandes: 207/10]

für: \_\_\_\_\_ geb.: \_\_\_\_\_

### **Erklärung der Patienten nach dem Aufklärungsgespräch mit dem Arzt / Ärztin**

Herr/Frau Dr. .... hat mir anhand der Hinweise im Merkblatt den Zweck und die Vorgehensweise der Fragenbogenstudie über XGEVA für ergänzende wissenschaftliche Untersuchungen ausführlich dargelegt. Ich wurde ebenfalls über den Umgang mit den erhobenen Daten und das Vorgehen bei der Verschlüsselung der Daten informiert. Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich habe die zusätzlichen Hinweise (*keine* kommerzielle Verwendung, Datenschutz, Recht auf Widerruf) zur Kenntnis genommen, das **Aufklärungsblatt** habe ich erhalten.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden mit

- **der wahrheitsgemäßen Beantwortung des Fragebogens**
- **der statistischen Auswertung meiner Antworten und der Speicherung meiner Daten**

Ich bin damit einverstanden, dass die erhaltenen Daten am Universitätsklinikum des Saarlandes bzw. in den onkologischen Schwerpunktpraxen zeitlich uneingeschränkt aufbewahrt und als Kontrolle für wissenschaftliche Untersuchungen verwendet werden.

Die unterschriebene Einwilligungserklärung wurde mir in Kopie ausgehändigt.

Homburg,  
den.....

Unterschrift der Patientin

Unterschrift des Arztes

Die gegebene Einwilligung ist freiwillig und kann jederzeit ohne die Angabe von Gründen mündlich oder schriftlich bei:

**Prof. Dr. E. Solomayer, Universitäts-Frauenklinik Homburg, Kirrbergerstr. 100, 66424 Homburg,**

**Tel.: 06841/1628000**

**Praxis Dr. Martin Holländer, Kronenstr. 12, 66955 Pirmasens, Tel.: 06331 / 76561**

**Praxis Dr. Steffen Wagner, Dr. Gunter Hauptmann, Dr. Percy Brandner, Lebacher Str. 78, 66113 Saarbrücken, Tel.: 0681 / 71055**

**widerrufen** werden, ohne dass dies nachteilige Folgen für die weitere medizinische

**Behandlung hat.**

Es gelten die im Aufklärungstext beschriebenen Maßnahmen zur Wahrung des Datenschutzes; eine Weitergabe von Krankheitsdaten erfolgt ausschließlich in verschlüsselter (pseudonymisierter) Form.



4) Wie verhalten sich die Knochenschmerzen unter Therapie mit XGEVA?

---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ver-				Keine					Ver-
besserung				Veränderung					schlechterung

Vor und unter Therapie keine Knochenschmerzen

5) Wie hoch ist Ihre körperliche Belastbarkeit unter Therapie mit XGEVA?

(Alltägliches: Körperpflege / Haushalt)

---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ver-				Keine					Ver-
besserung				Veränderung					schlechterung

6) Wie verhalten sich sportliche Aktivitäten unter Therapie mit XGEVA?

---

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ver-				Keine					Ver-
besserung				Veränderung					schlechterung

7) Sind unerwünschte Nebenwirkungen unter XGEVA aufgetreten?

- Im Magen-Darm-Trakt
- In den Nieren-Harnwegs-Organen
- In den Elektrolyten (Calcium etc.)
- Sonstige: \_\_\_\_\_
- Keine

8) Sind Knochenbrüche unter Therapie mit XGEVA aufgetreten?

- Ja – Datum \_\_\_\_\_
- Nein

9) Wenn ja:

- Unter Belastung
- Ohne Belastung

10) Wenn ja und unter Belastung:

- Welche Belastung: \_\_\_\_\_

11) Ist vor Therapiebeginn mit XGEVA der Zahnstatus zahnärztlich abgeklärt worden?

- Ja
- Nein
- Nicht vor Xgeva, jedoch vor zuvoriger Therapie (z.B. Bisphosphonat)

12) Ist eine Kieferosteonekrose aufgetreten?

- Ja
- Nein

13) Wie empfinden Sie den Applikationsweg?

- Bevorzuge Infusion
- Bevorzuge Spritze

**Anlage 4: Mirels-Score**

	<b>Risikofaktoren</b>	<b>Punkte</b>
Lokalisation	obere Extremität	1
	untere Extremität	2
	peritrochanter	3
Läsion	osteoblastisch	1
	gemischt	2
	osteolytisch	3
Schmerz	gering	1
	mäßig	2
	schwer	3
Größe	< 1/3 der kortikalen Zirkumferenz	1
	1/3 – 2/3 der kortikalen Zirkumferenz	2
	> 2/3 der kortikalen Zirkumferenz	3

Score 8-9 Punkte: Hohes Frakturrisiko, OP-Indikation gegeben  
(Mirels, 1989)

**Anlage 5: ECOG Performance Status****GRADE ECOG PERFORMANCE STATUS**

- |   |   |
|---|---|
| 0 | Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction  |
| 1 | Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work |
| 2 | Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50 % of waking hours                           |
| 3 | Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50 % of waking hours   |
| 4 | Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair   |
| 5 | Dead  |

(Oken, et al., 2016)

## **7. Publikation/Dank**

Die vorliegende Arbeit wird aktuell zur Publikation vorbereitet.

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei allen zu bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Juhasz-Böss für die Überlassung des Themas dieser Dissertation sowie für seine Betreuung und seine fachliche Unterstützung bedanken. Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Ohlmann vom Dezernat II für Finanzen für seine umfassenden Erklärungen und die genommene Zeit, Frau Dick vom Chefsekretariat der Strahlenklinik für ihre freundliche und ausdauernde Unterstützung sowie Herrn Ludwig von der Zentralapotheke für seine ausführlichen, aufschlussreichen Antworten.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben - nicht nur finanziell, sondern auch mit Gebet, Rückhalt und Ermutigung. Sie haben es mir mit festen Wurzeln und geduldiger Unterstützung ermöglicht, über mich selbst hinauszuwachsen.

Meinem Mann Florian danke ich für den ausgesprochen ausdauernden Support während des gesamten Schaffens-Prozesses dieser Arbeit. Dieser Support beinhaltete zugleich Liebe, Ermahnung, Ermutigung und an-mich-glauben.

Alle Ehre gebührt Gott allein.

## **8. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.