

**Gesundheitsökonomische Aspekte zur
Gesundheitsförderung und Prävention von chronischen
Lungenerkrankungen**

Von der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Wirtschaftswissenschaften
– Doctor rerum politicarum –

genehmigte Dissertation

von

Master of Science Ines Aumann
geboren am 21.09.1987 in Cloppenburg

2017

Referent: Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Korreferent: Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Tag der Promotion: 30. Mai 2017

Zusammenfassung:

Der Weg weg von einer rein kurativ ausgerichteten Versorgung hin zu einer stärkeren Integration der Gesundheitsförderung und Prävention stellt einen Paradigmenwechsel im deutschen Gesundheitssystem dar. Ziele sind die generelle Vermeidung der Entstehung von chronischen nicht-übertragbaren Erkrankungen, sowie eine Förderung der gesundheitlichen Kompetenz von bereits Erkrankten. Diese Ziele können durch eine Reduzierung der Risikofaktoren erreicht werden. Vor allem bei der Tabakentwöhnung landet Deutschland im europäischen Vergleich nur im Mittelfeld, sodass hier hoher Handlungsbedarf zu sehen ist. Die Raucherentwöhnung ist insbesondere zur Vermeidung von Atemwegserkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder dem Lungenkarzinom essentiell. Zudem spielt die Förderung der Gesundheitskompetenz bei der Progression der Erkrankungen eine entscheidende Rolle.

Unklar ist derzeit, wie eine Integration der Gesundheitsförderung und Prävention auf Basis der zielgruppenspezifischen Bedarfe erfolgen kann. Dafür ist es zwingend notwendig, sowohl den objektiven als auch den subjektiven Bedarf an Gesundheitsförderung und Prävention darzustellen, um bestehende Maßnahmen zielgruppenspezifisch optimieren zu können und neue Maßnahmen effizienter einzusetzen. Nur dadurch lassen sich langfristig Einsparungen durch eine Reduzierung an Erkrankungen generieren.

In der vorliegenden Dissertation werden die subjektiven und objektiven Bedarfe an Maßnahmen zur Gesundheitsförderung und Prävention in der Risikogruppe für chronische Lungenerkrankungen analysiert.

Insgesamt leisten zwölf Publikationen einen Beitrag zur Beantwortung der Forschungsfrage. Dabei geben die ersten vier Publikationen einen systematischen Überblick über die Entwicklung des Rauchverhaltens in der deutschen Bevölkerung sowie über die epidemiologische und gesundheitsökonomische Bedeutung von chronischen Lungenerkrankungen. Dabei zeigt sich ein großer objektiver Optimierungsbedarf bei der Reduzierung des Tabakkonsums und der Eindämmung von Arzneimittel- und stationären Kosten. Für die Erfassung der subjektiven Bedarfe können vielfältige Methoden eingesetzt werden. Eine Kategorisierung und einen systematischen Überblick über die verschiedenen Methoden zur Erfassung der Personen- oder Patientenberichte liefern die nächsten zwei Publikationen. Auf Basis der aufgezeigten Einflussfaktoren und des methodischen Überblicks analysieren die übrigen sechs Publikationen objektive und subjektive Optimierungsbedarfe bei der Risikogruppe „Raucher“ und bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen. Dabei wird der Versorgungsprozess ganzheitlich von der Primärprävention bis hin zur Therapie berücksichtigt. Im Rahmen der Primärprävention werden die Bedarfe der rauchenden Bevölkerung bei der Raucherentwöhnung analysiert. Auf Basis dieser Risikogruppe werden die Bedarfe

zur Einführung eines Lungenkrebscreenings im Rahmen der Sekundärprävention modelliert. Die abschließenden drei Publikationen befassen sich mit verschiedenen subjektiven Bedarfen bei der Tertiärprävention und der Therapie von Patienten mit COPD und Lungenkrebs.

Vor dem Hintergrund der Zunahme an Komorbiditäten von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen gestaltet sich eine rein therapeutische Behandlung aus medizinischen und ökonomischen Gründen als zunehmend komplexer und führt zu einer stärkeren Bedeutung der Gesundheitsförderung und Prävention. Die verschiedenen Beiträge zeigen hohe objektive und subjektive Optimierungsbedarfe, welche insbesondere durch den Einsatz vielfältiger qualitativer und quantitativer Methoden identifiziert wurden. Durch diese Methodenvielfalt können zum einen bestehende Maßnahmen evaluiert werden, aber auch neue Maßnahmen zielgruppenspezifisch bereits vor Einführung getestet werden. Dabei zeigt sich bei der Analyse der bestehenden Maßnahmen, dass bereits kleine Veränderungen mit kleinen Ressourceneinsätzen helfen können die Gesundheitsversorgung von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen zu verbessern. Zudem kann durch das vorherige modellieren der verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien für das Lungenkrebscreening ein optimales Verhältnis von Schaden (z.B. Fehldiagnosen) zu Nutzen (Überleben, Kosteneffektivität) bestimmt werden.

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass eine zielgruppenspezifische und bedarfsgerechte Integration der Gesundheitsförderung und Prävention in den gesamten Versorgungsprozess großes Potential hat, chronische Lungenerkrankungen frühzeitig zu entdecken bzw. eine Entstehung oder Progression zu verhindern und damit Krankheitskosten einzusparen. Die Bestrebungen der Gesundheitspolitik gehen dabei in die richtige Richtung, wobei zukünftig neue Maßnahmen gezielter vor der Einführung im Hinblick auf eine Nutzenoptimierung analysiert werden sollten.

Schlagwörter:

Chronische Lungenerkrankungen, Prävention, Gesundheitsförderung

Abstract:

The German health care system is facing a paradigm shift by the path away from curative-oriented care to a stronger integration of health promotion and prevention. The objectives are the general avoidance of the emergence of chronic non-communicable diseases, as well as the promotion of health competence of those already infected. To achieve these objectives, it is necessary to reduce the risk factors. Above all, in the case of tobacco cessation, Germany is only in the middle compared to the other European countries, so there is a great need for action here. Smoking cessation is essential in particular to avoid respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or lung carcinoma. In addition, the promotion of health competence plays a decisive role in the progression of pulmonary diseases.

Currently we do not know which aspects of health promotion and prevention the target group prefers. For this reason, it is imperative to present both the objective and the subjective needs for health promotion and prevention in order to be able to optimize existing measures in a target group-specific manner and to use new measures more efficiently. This can lead to cost savings by reducing diseases in the long term.

This dissertation analyses the subjective and objective needs of health promotion and prevention measures in the risk group for chronic pulmonary disease.

Twelve publications have contributed in answering the research question. The first four publications provide a systematic overview of the development of making habits in the German population and the influence of the risk factor on the prevalence and disease costs of chronic lung diseases. The findings demonstrate a great need for objective optimization in the reduction of tobacco consumption and the reduction of drug and hospital costs. In comparison, subjective needs are analysed by numerous methods. Therefore, the following two publications give a systematic overview of the different methods for recording the patient reports and demonstrate a new classification system. Based on the influencing factors and the methodological overview, the remaining six publications analyse objective and subjective optimization requirements for the risk group, "smokers" and in patients with chronic lung disease. In the area of primary prevention, the publications focus on the needs of smokers in smoking cessation. The results for the secondary prevention demonstrate the need for introducing lung cancer screening in various risk groups. The final three publications address different subjective needs for tertiary prevention and the treatment of patients with COPD and lung cancer.

Due to increasing numbers of comorbidities in patients with chronic pulmonary disease, a purely therapeutic treatment is becoming increasingly problematic for medical and economic reasons. This information shows the importance of integrating health promotion and prevention into the entire care process, which is becoming more and more prominent. The various contributions show high objective and subjective optimization requirements for the promotions and prevention of chronic lung disease. The findings demonstrate that it is important to use various qualitative and quantitative methods for generating a high range of needs. Therefore, it is necessary to evaluate existing measures, but also to test the effects of inclusion specific target groups for new measures.

A target-group-specific integration of health promotion and prevention in the whole care process, which is specific to the needs of the target groups, has great potential to detect chronic lung disease at an early stage, or to prevent the formation or progression. In the future, this can lead to savings in health care costs. The efforts of health policymakers are moving in the right direction. In the future, new measures should be analysed in a more targeted manner before the introduction to benefit optimization.

Keywords:

Chronic Lung Diseases, Prevention, Health Promotion

Inhalt

1	Von Kuration zur Prävention – Notwendigkeit eines Paradigmenwechsels	1
2	Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertationsarbeit.....	4
2.1	Krankheitslast und Kosten durch chronische Lungenerkrankungen und ihrer Risikofaktoren.....	4
2.2	Methoden zur Ermittlung von zielgruppenrelevantem Optimierungsbedarf	7
2.3	Evaluation von Maßnahmen zur Gesundheitsförderung und Prävention.....	10
2.3.1	Primärprävention	10
2.3.2	Sekundärprävention.....	13
2.3.3	Tertiärprävention	15
3	Ergebnisse und Ausblick auf weiteren Forschungsbedarf	19
	Referenzen	23
	Module der kumulativen Dissertation	25

1 Von Kuration zur Prävention – Notwendigkeit eines Paradigmenwechsels

Knapp zwei Drittel aller vorzeitigen Todesfälle in Europa sind auf die häufigsten nicht-übertragbaren chronischen Erkrankungsbereiche wie Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes, Krebs und chronische Atemwegserkrankungen zurückzuführen. Ursache dafür sind verschiedene Risikofaktoren wie Tabak- und Alkoholkonsum, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung und Umweltfaktoren [1]. Durch eine Reduzierung dieser Risikofaktoren lässt sich eine hohe Anzahl an Erkrankungen zukünftig vermeiden. Allerdings hängt Deutschland bei der Bekämpfung von nicht-übertragbaren chronischen Erkrankungen hinterher. So nimmt Deutschland bei der Raucherprävalenz im Vergleich zu den anderen 27 EU-Mitgliedsstaaten nur den 15. Platz ein [2, 3]. Folglich ist hier hoher Handlungsbedarf zur Prävention von Risikofaktoren zu sehen, die für die Entwicklung von chronischen nicht-übertragbaren Erkrankungen verantwortlich sind.

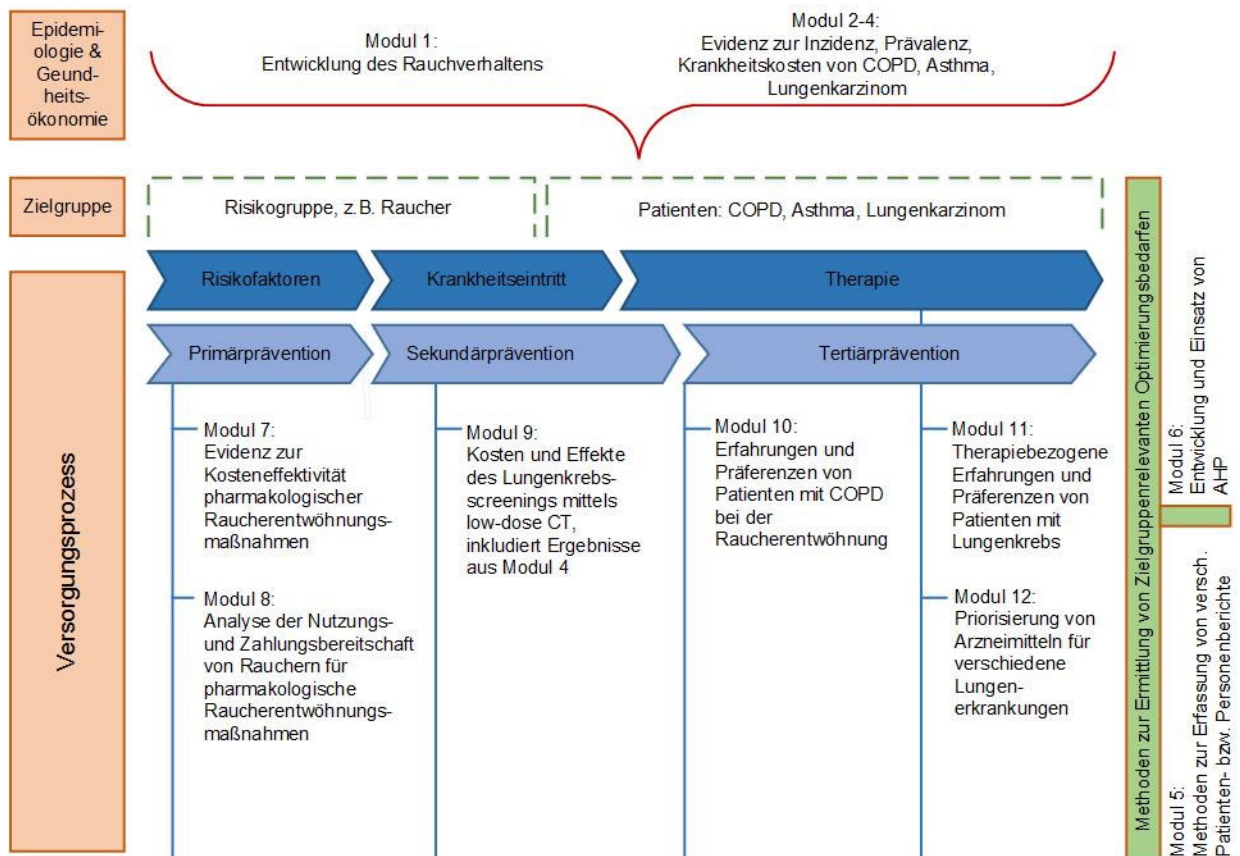
Die Notwendigkeit des Paradigmenwechsels weg von einer rein kurativ ausgerichteten medizinischen Versorgung hin zu einer stärkeren Integration der Prävention und Gesundheitsförderung hat auch Einzug in die politische Diskussion gefunden. So erstellte die Weltgesundheitsorganisation einen Aktionsplan zur Prävention von nicht-übertragbaren chronischen Erkrankungen, mit dem Ziel bis 2025 den Anteil an Erkrankungen um 25 % zu verringern [1, 3]. Neben dem Aktionsplan auf internationaler Ebene sind auch auf nationaler Ebene durch die Einführung des Präventionsgesetzes im Juli 2015 neue Voraussetzungen für die Gesundheitsförderung in Deutschland geschaffen worden. Ziel des Gesetzes ist eine stärkere Vernetzung der Sozialversicherungsträger, Länder und Kommunen, um die Maßnahmen zur Gesundheitsförderung und Prävention in der Arbeits- und Lebenswelt zielgruppenspezifisch unterzubringen [4]. Ein wesentlicher Bestandteil des Gesetzes liegt in der Weiterentwicklung der bestehenden Gesundheits- und Früherkennungsuntersuchung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen, wobei der Schwerpunkt auf die individuellen Belastungen und die Risikofaktoren gelegt werden soll [4]. Dabei spielt im Präventionsgesetz neben der Reduzierung der Risikofaktoren auch die Erhöhung der gesundheitlichen Kompetenz von bereits Erkrankten eine besondere Rolle. Dies zeigt, dass auch aus politischer Perspektive die Gesundheitsförderung in einen ganzheitlichen Versorgungsprozess von Primärprävention bis hin zur Therapie und Rehabilitation eingebettet werden muss.

Unklar ist allerdings wie die Integration der Gesundheitsförderung und Prävention in den gesamten Versorgungsprozess erfolgen soll und wie die Ressourcen optimal eingesetzt werden sollten, um die Gesundheitsziele zu erreichen. Freie Ressourcen schaffen dabei noch lange keine nachhaltige Verhaltensänderung. Nur durch diese lassen sich jedoch

Krankheiten verhindern und Einsparungen bei den Krankheitskosten generieren. Deshalb ist es aus ökonomischer Perspektive besonders wichtig festzulegen, für welche Bereiche die freien Ressourcen eingesetzt werden sollen. Daher ist es Ziel dieser kumulativen Dissertation, verschiedene Maßnahmen zur Gesundheitsförderung und Prävention aus gesundheitsökonomischer Perspektive zu evaluieren, um daraus Optimierungsbedarfe abzuleiten. Die Fragestellung wird auf den Bereich der chronischen Lungenerkrankungen eingeschränkt, da dieses Indikationsgebiet die folgenden wesentlichen Gesundheitsziele des Präventionsgesetzes abdeckt: Reduzierung des Tabakkonsums, Erhöhung der gesundheitlichen Kompetenz, gesund Altern und Vermeidung von depressiven Erkrankungen.

Der Beantwortung dieser Forschungsfrage dienen die verschiedenen Module der kumulativen Dissertation. Eine systematische Gliederung der Module 1-12 ist in der unteren Abbildung dargestellt.

Abbildung: Beiträge der kumulativen Dissertation



Quelle: Eigene Darstellung

Unabhängig davon, ob Maßnahmen zur Primär- Sekundär- oder Tertiärprävention betrachtet werden, ist die Zielgruppenfokussierung (z.B. Raucher oder Patienten) ein entscheidender Erfolgsfaktor. Diese Forderung ist auch klar im Präventionsgesetz und im Aktionsplan der WHO verankert [4, 5] und setzt eine sorgfältige Auswahl der Zielgruppe und deren Bedarf voraus. Dafür müssen sowohl der subjektive als auch der objektive Bedarf der Zielgruppe ermittelt werden, da diese nicht immer deckungsgleich sind. Für die Ermittlung der verschiedenen Bedarfe kommen verschiedene Methoden zum Einsatz. So lässt sich der objektive Bedarf bei chronischen Lungenerkrankungen z.B. über die Bestimmung der Krankheitslast im Zusammenhang mit der Entwicklung des Risikofaktors „Rauchen“ und über eine Betrachtung der Einsparpotentiale bei den Krankheitskosten feststellen (Kapitel 2.1, Abbildung „Epidemiologie und Gesundheitsökonomie“) [6]. Subjektive Bedarfe hingegen werden aus den Erwartungen, Erfahrungen und Präferenzen der Zielgruppe abgeleitet [7] und häufig durch Patienten- oder Personenberichte erfasst (Kapitel 2.2, Abbildung, grüner Kasten). Dieser Komplexität der verschiedenen Methoden begegnen die Module der kumulativen Dissertation. Sie tragen dazu bei, die subjektiven und objektiven Bedarfe an Maßnahmen zur Gesundheitsförderung und Prävention der Risikogruppe von chronischen Lungenerkrankungen zu analysieren, um die Ressourcen gezielter im Gesundheitssystem einsetzen zu können. Dabei werden verschiedene bestehende und zukünftige Maßnahmen zur Primär- Sekundär- und Tertiärprävention bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen hinsichtlich ihres subjektiven und objektiven Bedarfs evaluiert (Kapitel 2.3, Abbildung, Versorgungsprozess).

Das Hauptziel kann deshalb in folgende drei Unterfragen aufgeteilt werden:

- Wie hoch sind die derzeitige Krankheitslast und Krankheitskosten von verschiedenen chronischen Lungenerkrankungen und welche Entwicklung aufgrund der Risikofaktoren ist zu erwarten (objektive Bedarfe)? (Kapitel 2.1, Module 1-4).
- Welche Methoden können eingesetzt werden, um die Erwartungen, Erfahrungen und Präferenzen der Zielgruppe zu analysieren (subjektive Bedarfe)? (Kapitel 2.2, Module 5-6).
- Welche zielgruppenspezifischen Optimierungspotentiale können durch die Evaluation von verschiedenen Maßnahmen im Bereich der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention identifiziert werden? (Kapitel 2.3, Module 7-12)

2 Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertationsarbeit

2.1 Krankheitslast und Kosten durch chronische Lungenerkrankungen und ihrer Risikofaktoren

Für eine Analyse der objektiven Bedarfe ist eine Abschätzung der Krankheitslast und der zu erwarteten Gesundheitsausgaben von chronischen Lungenerkrankungen unter Berücksichtigung der Risikofaktoren notwendig. Während bei der Asthmaerkrankung eher schwer beeinflussbare Risikofaktoren wie genetische Prädispositionen oder Umweltfaktoren einen Einfluss auf die Erkrankung haben, stellt der Tabakkonsum bei der Entwicklung von COPD und Lungenkarzinom das Hauptrisiko dar [8]. Zudem können bereits heute aufgrund des Tabakkonsums erste Schätzungen für die Entwicklung der zukünftigen Krankheitslast von COPD und Lungenkarzinom getroffen werden. Da der Tabakkonsum durch verschiedene präventive Maßnahmen reduziert werden kann, stellt sich die Frage, wie groß das Einsparungspotential ist. Dafür werden Informationen zu der Entwicklung des Tabakkonsums, der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankungen, sowie den Krankheitskosten, die dadurch entstehen, benötigt.

Zunächst wurde im Rahmen der Publikation „Estimation of age -, gender - and birth cohort-specific parameters of smoking behaviour for the German population“ (Modul 1) eine Analyse des Rauchverhaltens durchgeführt, um die Entwicklung der Raucherprävalenz nach Alterskohorten und Geschlecht zu differenzieren.

Als Datengrundlage für die Analyse des Rauchverhaltens dienen die Daten der verschiedenen Gesundheitssurveys des Robert Koch Institutes aus den Jahren 1998 bis 2012. Mit „thin plate regression splines“ und logistischen Regressionsmodellen werden die alters- und kohortenspezifischen Prävalenzen der aktuellen und ehemaligen Raucher, die Wahrscheinlichkeiten, mit dem Rauchen anzufangen und aufzuhören, sowie die Raucherintensitäten der Geburtskohorten zwischen 1920 und 1980 analysiert. Zudem erfolgt eine Projektion der Daten bis zum Jahr 2025.

Die Ergebnisse zeigen über alle Alterskohorten hinweg einen Anstieg der Raucherprävalenz bis zu einem Alter von 20 bis 25 Jahren. Anschließend fällt die Prävalenz stark ab, wobei die Prävalenz in den jüngeren Alterskohorten, insbesondere ab den 1990er Jahren, abnimmt. Während in den frühen Kohorten die Raucherprävalenz der Männer deutlich über denen der Frauen liegt, gleichen sich diese Unterschiede in den jungen Alterskohorten zunehmend an. Die Frauen erreichen erst in der Geburtskohorte aus dem Jahr 1960 eine ähnlich hohe Raucherprävalenz wie die Männer aus der 1920er Kohorte. Die höchste Wahrscheinlichkeit, mit dem Rauchen anzufangen, liegt bei den Männern zwischen 16 und 18 Jahren. Bei der Aufhörwahrscheinlichkeit zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit bei den

Frauen zwischen 20 und 30 Jahren, wobei für beide Geschlechter die höchste Aufhörwahrscheinlichkeit zwischen 60 und 65 Jahren liegt. Sowohl Männer als auch Frauen erreichen die höchste Raucherintensität zwischen 40 und 45 Jahren. Ähnlich wie bei der Raucherprävalenz scheint auch die Intensität des Rauchens seit der 1965er Kohorten stetig abzunehmen.

Neben der berechneten Raucherprävalenz zeigen die Module 2 - 4 die derzeitige Evidenz zu der epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung der chronischen Erkrankungsgruppen Asthma, COPD und Lungenkarzinom auf. Dafür wurden jeweils systematische Literaturrecherchen zu den Parametern Prävalenz, Inzidenz und Krankheitskosten durchgeführt (Modul 2 - 4). Alle systematischen Literaturrecherchen wurden im Dezember 2012 nach der Herangehensweise des PRISMA Flow Chart [9] in der Datenbank Pubmed durchgeführt. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den systematischen Literaturrecherchen aus den drei Publikationen in komprimierter Form gegenübergestellt (siehe Tabelle).

Insgesamt zeigt sich in den Studien eine sehr heterogene Krankheitslast. Diese lässt sich auf die Verwendung verschiedener Methoden zurückführen. Für Asthma und COPD sind dabei sehr große Spannweiten bei den berechneten Prävalenzen aufzufinden. So liegt die höchste Prävalenz in der Kohorte der Erwachsenen bei Asthma bei 6,34 % und bei COPD bei 13,2 %. Beim Lungenkarzinom beträgt die Prävalenz 0,02 % bei den Frauen und 0,08 % bei den Männern. Aussagekräftiger sind die Zahlen beim Lungenkarzinom zur Inzidenz: Bei den Männern erkrankten im Jahr 2012 60,6 / 100.000 Personen an Lungenkrebs (Frauen= 24,3 / 100.000 Personen).

Während bei Asthma im Erwachsenenalter häufiger Frauen betroffen sind, spielen die Erkrankungsgruppen COPD und Lungenkarzinom eine höhere Bedeutung bei den Männern. Dabei sollte bei dem Bericht der epidemiologischen Parameter immer auf die verwendete Art der Diagnosestellung (Selbstauskunft der Betroffenen, ärztliche Untersuchung, Routinedaten) geachtet werden, da diese zu erheblichen Differenzen führen können.

Für die Analyse von möglichen Einsparpotentialen durch eine Verhinderung der Erkrankungen gibt die Tabelle einen Überblick über die Krankheitskosten. Insgesamt zeigt sich über die Studien hinweg, dass die Krankheitskosten pro COPD-Patient höher sind als die Kosten pro Patient mit Asthma. Beim Lungenkarzinom liegen nur Ergebnisse für die gesamten Lungenkrebsfälle in Deutschland vor. Neben den direkten Kosten sind die indirekten Kosten deutlich höher. Die COPD- und Asthmaerkrankungen verursachen jährlich jeweils 2,202 Mrd. € und 2,049 Mrd. € Kosten. Die höchsten indirekten Kosten werden für das Lungenkarzinom geschätzt.

Tabelle: Übersicht über die zentralen Ergebnisse zur Epidemiologie und Krankheitskosten der systematischen Literaturrecherchen aus Modul 2-4

	Asthma (Modul 2)	COPD (Modul 3)	Lungenkarzinom (Modul 4)
Prävalenz*	1,8 % - 6,34 %	1,3 % - 13,2 %	0,02 % (w); 0,08 % (m)
Inzidenz*	Keine Angaben	2,8 % (über verschiedene Länder hinweg)	60,6 (m), 24,3 (w) / 100.000 Personen
Geschlecht	w = 6 %, m = 4 %	Männer bis 70 Jahren höhere Prävalenz als Frauen	Inzidenz bei Männern deutlich höher
Formen der Prävalenz-/Inzidenzbestimmung	Telefonische Selbsteinschätzung, ärztliche Untersuchung, Abrechnungsdaten	Ärztliche Diagnose, Selbsteinschätzung der Befragten	Daten aus Krebsregister
Prognose bis 2060 [10]	Rückgang der absoluten Fallzahlen (18,9 %); rohe Rate / 100.000 Einwohner um 2,2 % verändert	Anstieg der absoluten Fallzahlen (10,4 %) und der rohen Rate / 100.000 Einwohner (39,2 %)	Anstieg der absoluten Fallzahlen (11,7 %) und der rohen Rate / 100.000 Einwohner (40,9 %)
Beurteilung der Studienlage Epidemiologie	Insgesamt gut (insbesondere die Bevölkerungsstudien vom RKI), weitere Subgruppenanalysen notwendig	Bundesweit durchgeführte Studien fehlen; positiv: fast alle basieren auf ärztlichen Untersuchungen, dadurch Verwechslung zur chronischen Bronchitis gering	Gut durch Daten aus Krebsregister. Allerdings ist Entwicklung der Krebsregister in einigen Ländern noch nicht so weit fortgeschritten
Direkte Kosten	<ul style="list-style-type: none"> • 569 € - 2.048 € Erwachsene / Jahr (Sozialversicherung) • 690,4 Mio. € - 1,14 Mrd. € (Sozialversicherung) 	2.034 € - 3.119 € Patient / Jahr in Abhängigkeit der Schweregrade (Sozialversicherung inkl. Eigenanteil der Patienten)	1.463 Mio. € / Jahr für alle Lungenkrebsfälle (Volkswirtschaft)
Indirekte Kosten (Humankapitalansatz)	1,98 Mrd. € - 2,049 Mrd. €	2,202 Mrd. €	2,034 Mrd. € - 8,31 Mrd. €
Höchster Kostenbereich	Arzneimittelkosten (5 von 7 Studien; Anteil= 52 %-3,9 %)	Stationäre Kosten= ca. 50 % (abhängig vom Schweregrad), leichter Schweregrad= Arzneimittelkosten	Stationäre Versorgung 48 %-93 %
Beurteilung der Studienlage Kosten	Mangelnde Aktualität der Studien	Mangelnde Aktualität der Studien	Mangelnde Aktualität der Studien

*Prävalenz und Inzidenz auf Basis der erwachsenen Bevölkerung

Quelle: Eigene Darstellung

Insgesamt ist ein Vergleich der Studien untereinander aufgrund verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien, Perspektiven und Zeiträume fast unmöglich. Allerdings zeigen sich

Tendenzen bei der Verteilung der Kosten. Neben einem Anstieg der Kosten mit zunehmendem Schweregrad lassen sich Hochkostenbereiche identifizieren. Bei Asthma und bei Patienten mit leichter COPD nehmen die Arzneimittelkosten die höchsten Werte ein, bei Patienten mit schwerer COPD und Lungenkarzinom sind die höchsten Kosten im stationären Bereich zu finden.

Durch den Abgleich der berechneten Raucherprävalenz mit der epidemiologischen Studienlage lassen sich zukünftig im Hinblick auf den Risikofaktor Rauchen zumindest für die Krankheitsbilder COPD und Lungenkarzinom Aussagen treffen. Aufgrund der Reduzierung der Raucherprävalenz ist zukünftig eine geringere Prävalenz für COPD und Lungenkarzinom zu erwarten und folglich auch geringere Krankheitskosten. Allerdings wird aufgrund des späten Anstieges der Raucherprävalenz bei den Frauen zunächst eine Zunahme der Erkrankungsprävalenz zu erwarten sein, bis sich die Unterschiede zwischen Männern und Frauen angleichen. Die Ergebnisse zeigen, dass trotz des kontinuierlichen Rückgangs der Raucherprävalenz weiter objektiver Bedarf an Primärprävention vorliegt, da zum einen durch die Reduzierung der Krankheitshäufigkeit erheblich Krankheitskosten eingespart werden können und zum anderen die Forderung der Weltgesundheitsorganisation nach einer Reduzierung der Raucherprävalenz bis 2025 um 30 % bei Personen über 15 Jahren [1] nicht erreicht werden kann. Neben dem Bedarf an Primärprävention geben die Ergebnisse zu den Krankheitskosten auch Hinweise auf einen Bedarf an Tertiärprävention. Die höchsten Kosten in Abhängigkeit vom Schweregrad werden durch Arzneimittel und stationäre Aufenthalte verursacht. Diese lassen sich durch eine Förderung der gezielten Arzneimitteleinnahme und Sensibilisierung für Symptome eindämmen.

2.2 Methoden zur Ermittlung von zielgruppenrelevantem Optimierungsbedarf

Es existiert eine Vielzahl an qualitativen und quantitativen Methoden zur Bestimmung der subjektiven Optimierungsbedarfe. Diese Methoden fokussieren sich auf die Erfassung der Präferenzen, Erfahrungen und der Zufriedenheit von Patienten. Aufgrund der Vielzahl an Methoden werden die verschiedenen Konstrukte im Rahmen der Publikation „Patient- and person-reports on healthcare: preferences, outcomes, experiences, and satisfaction – an essay“ (Modul 5) strukturiert aufgearbeitet und in einem neuen Klassifikationsmodell zusammengefasst. Insgesamt lassen sich folgende vier Konstrukte zur Erfassung von Patienten- oder Personenberichte identifizieren:

- Patienten- oder Personenberichtete Präferenzen (PRP)
- Patienten- oder Personenberichtete Outcomes (PRO)
- Patienten- oder Personenberichtete Erfahrungen (PRE)
- Patienten- oder Personenberichtete Zufriedenheit (PRS)

Während es bei den PROs um den Bericht über den Gesundheitszustand in Form von Symptomen, Funktionsfähigkeit, Wohlbefinden und gesundheitsbezogener Lebensqualität geht, befassen sich die Präferenzen mit der Abwägung und Bevorzugung von verschiedenen Elementen und Ergebnissen der Gesundheitsversorgung. Das Konstrukt der PRE umfasst alle Erfahrungen, die während und nach einer Gesundheitsversorgung gemacht wurden, wobei der Fokus hier auf dem Versorgungsprozess liegt. Das Konstrukt der Zufriedenheit ist eng mit dem der Erfahrungen verbunden, denn sie generiert sich durch den Abgleich der Erfahrungen mit den zuvor getroffenen Erwartungen.

Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit werden zusätzlich die Methoden zur Messung der verschiedenen Konstrukte aufgearbeitet. Bei der Messung der Präferenzen wird häufig ein doppelter Ansatz gewählt, bestehend aus qualitativen Vorstudien und quantitativen Hauptstudien. Die qualitativen Methoden sind dabei für die Identifikation der Attribute verantwortlich. Dabei können verschiedene Formen von Interviews, wie z.B. teilstrukturiert, offen oder narrativ, zum Einsatz kommen. Aber auch Fokusgruppen mit Experten, Patienten oder einer Gruppe aus der Allgemeinbevölkerung können geeignete qualitative Instrumente sein. Die Hauptstudie erfolgt dann häufig mit quantitativen standardisierten Methoden. Dabei wird je nach Fragestellung zwischen sieben verschiedenen Methoden differenziert:

- Contingent-Valuation: Open-Ended, Dichotomous-Choice, Bidding-Game
- Self-Explicated-Approach
- Analytic Hierachy Process (AHP)
- Conjoint-Analysis: Not Choice-Based, Choice-Based (Discrete-Choice-Experiment)
- Standard Gamble
- Time-Trade-off
- Rating Scale

Die Verwendung des AHP zur Erhebung der Präferenzen wird zum Beispiel in dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beschrieben, auch wenn gleichzeitig die damit verbundenen methodischen Herausforderungen genannt werden [11]. Vor diesem Hintergrund stellt die Publikation „Applying the Analytic Hierarchy Process in healthcare research: A systematic literature review and evaluation of reporting“ (Modul 6) die im Gesundheitswesen durchgeführten Studien, die ein AHP anwenden, systematisch dar.

AHP ist eine Methode zur Ermittlung von Präferenzen, bei der ein komplexes Entscheidungsproblem auf verschiedene hierarchische Level herunter gebrochen wird, diese Level mittels Paarvergleichen bewertet werden und anschließend relative und globale Gewichte

berechnet werden. Im Rahmen dieser Publikation werden die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed und Web of Science präsentiert. Die Studienergebnisse werden hinsichtlich Veröffentlichungsjahr, Land, Anzahl an eingeschlossenen Kriterien im AHP, Themen (shared decision making, klinische Leitlinien und Gesundheitsmanagement) und Art der Entscheidungen (Einzel- oder Gruppenentscheidungen) dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine Qualitätsbewertung auf Basis eigens dafür entwickelter Kriterien.

Die Ergebnisse des Reviews zeigen einen deutlichen Anstieg der Veröffentlichungen in den letzten Jahren. Während zuvor eher Studien aus den USA veröffentlicht wurden, werden aktuell vermehrt Studien in Asien und Europa durchgeführt. Thematisch lassen sich die Studien hinsichtlich der Entwicklung von klinischen Leitlinien (31 %), Bereichen des Gesundheitsmanagements (25 %) und der Gesundheitspolitik (21 %) differenzieren. Die Ergebnisse des Reviews zeigen deutlich, dass ein hoher Bedarf an methodischen Standards zu folgenden Punkten vorliegt:

- Herleitung der Kriterien sollte anhand von verschiedenen Methoden (z.B. Literaturrecherche und Experten- bzw. Patienteninterviews), die auch die Patientenperspektive berücksichtigen, erfolgen.
- Herleitung der Attribute sollte transparent beschrieben werden.
- Standards zur Berechnung geeigneter Stichprobengrößen (variiert zwischen 1 und 1.300 Probanden) werden benötigt.
- Einheitliches Vorgehen bei der Aggregation von individuellen Prioritäten fehlt.
- Einheitliche Standards für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen werden benötigt.
- Durchführung des AHP: Es herrscht Unklarheit darüber, wie mit inkonsistenten Antworten verfahren werden soll.

Beide Publikationen zeigen auf, dass vielfältige quantitative und qualitative Methoden zur Erfassung verschiedener Patientenberichte (Gesundheitsoutcomes, Präferenzen, Erfahrungen und Zufriedenheit) existieren. Dabei wird neben einem hohen Bedarf an methodischen Leitlinien und Standardverfahren auch eine Forderung nach einem Methodenmix aus qualitativen und quantitativen Studien deutlich. Neben den oft quantitativen Verfahren zur Ermittlung von z.B. Präferenzen erhält die qualitative Forschung zur Identifizierung geeigneter Attribute und zur Validierung der Ergebnisse aus den Literaturrecherchen eine zunehmende Bedeutung. Nur wenn die für die quantitative Befragung ausgewählten Attribute patientenrelevant sind, können die Ergebnisse der Studien genutzt werden, um einen subjektiven, für die jeweilige Zielgruppe relevanten Optimierungsbedarf, zu identifizieren.

Deshalb werden in den folgenden Kapiteln mit Hilfe verschiedener qualitativer und quantitativer Methoden die Maßnahmen zur Prävention und Therapie evaluiert.

2.3 Evaluation von Maßnahmen zur Gesundheitsförderung und Prävention

2.3.1 Primärprävention

Die ideale Vermeidung einer Erkrankung an COPD oder Lungenkarzinom ist der Verzicht auf Tabakkonsum. Im Rahmen der Raucherentwöhnung können verschiedene Maßnahmen unterstützend eingesetzt werden. Dazu zählen neben verhaltenstherapeutischen Maßnahmen wie Gruppentherapien, ärztlicher Beratung auch pharmakologische Maßnahmen. Zu den letzteren werden die verschreibungspflichtigen Wirkstoffe Bupropion und Vareniclin sowie die nicht verschreibungspflichtigen Präparate der Nikotinersatztherapie (NET) zusammengefasst. Diese Arzneimittel sind zurzeit aufgrund von § 34 SGB V von der Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen (GKV) ausgeschlossen und müssen von den Patienten selbst bezahlt werden. Mit Blick auf die anhaltende Diskussion um eine Kostenerstattung dieser Maßnahmen stellt sich die Frage, ob die pharmakologische Raucherentwöhnung gegenüber verhaltenstherapeutischen Maßnahmen kosteneffektiver ist. Nur dann können Einsparungen bspw. durch geringere zukünftige Krankheitskosten erzielt werden. Zudem stellt sich die Frage, ob ein Arzneimittel dominant gegenüber den anderen ist. Deshalb gibt die Publikation „Kosteneffektivität von pharmakologischen Raucherentwöhnungsmaßnahmen – ein systematisches Literaturreview“ (Modul 7) einen Überblick über die Evidenz zur Kosteneffektivität bereits zugelassener pharmakologischer Entwöhnungshilfen wie NET, Bupropion oder Vareniclin. Die Publikation präsentiert die Ergebnisse eines systematischen Reviews im Mai 2013 in ausgewählten Datenbanken des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Die Durchführung und Auswertungen der Studien entspricht dem PRISMA Flow Chart. Zusätzlich erfolgt eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien nach dem „Quality of Health Economic Studies“ (QHES) Instrument.

Insgesamt wurden 33 Studien final in die Analyse eingeschlossen, die sich in drei zentrale Bereiche zusammenfassen lassen. Der erste Studienkomplex (n = 3) befasst sich mit dem Vergleich der Kosteneffektivität der Pharmakotherapien einerseits und einem selbstmotivierten Entwöhnungsversuch ohne Unterstützung andererseits. Der zweite Studienbereich (n = 14) analysiert die Kosteneffektivität einer medizinischen Entwöhnungsberatung im Vergleich zu einer zusätzlichen Verabreichung von NET, Bupropion oder Vareniclin. Der dritte Studienkomplex (n = 16) stellt schließlich einen Vergleich der Pharmakotherapien untereinander her.

Insgesamt konnten durch das systematische Review folgende zentrale Erkenntnisse erzielt werden:

- Bereich 1: Keine konkreten Aussagen zur Kosteneffektivität der Pharmakotherapie im Vergleich zu einem selbstmotivierten Entwöhnungsprozess möglich (zu wenig Studien)
- Bereich 2: Zusätzliche Verschreibung von NET oder Bupropion zu einer medizinischen Beratung ist eine kosteneffektive Strategie
- Bereich 3: Beim Vergleich der Therapien untereinander liegt eine Dominanz von Vareniclin gegenüber Bupropion vor

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse aus gesundheitsökonomischer Sicht Vorteile bei der Raucherentwöhnung durch eine Unterstützung mit Vareniclin oder Bupropion. Diese Vorteile sind vor allem in einer verminderten Anzahl an rauchbedingten Erkrankungen, sinkenden rauchbedingten Todesfällen sowie zusätzlich gewonnenen Lebensjahren zu verzeichnen. In einem direkten Vergleich zwischen der Behandlung mit Vareniclin und anderen Alternativen erweist sich Vareniclin erst bei einer langfristigen Betrachtung als kosteneffektiv oder kostensparend. Somit bekräftigen die Ergebnisse den gesundheitlichen und wirtschaftlichen Nutzen der medikamentös unterstützten Raucherentwöhnung. Bei reiner Betrachtung der Studienlage für Deutschland sieht das Bild jedoch anders aus. Für jeden genannten Bereich konnte eine Studie für das deutsche Setting identifiziert werden. Deshalb stellt sich auch die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse der übrigen Studien auf Deutschland. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen zeigen die Studien, dass insbesondere die Abstinenzraten, Zeithorizonte, Interventionskosten und die Diskontierungsrate einen Einfluss auf die Kosteneffektivität haben. Da sich diese Parameter nicht zwingend zwischen den Ländern unterscheiden, ist eine Übertragbarkeit denkbar. Folglich könnte ein objektiver Bedarf für die Nutzung dieser Präparate vorhanden sein, um die Raucher bei dem Entwöhnungsprozess zu unterstützen.

Neben der Frage der Kosteneffektivität und der Erstattung der Kosten für die Präparate durch die GKV stellt sich die Frage nach der Nutzungsbereitschaft dieser Präparate. Eine Studie zur Raucherentwöhnung zeigt, dass die Nutzungsrate für die verschreibungspflichtigen Präparate zur Raucherentwöhnung in Deutschland bei nur 1 % liegt [12]. Für das nicht verschreibungspflichtige Präparat NET liegen keine Analysen vor. Die Gründe für die geringe Verschreibungsrate sind bisher nicht wissenschaftlich erforscht. Die Kosten der Präparate oder die Nebenwirkungen könnten abschreckend wirken. Dadurch stellt sich die Frage, ob eine Teilerstattung bzw. eine Zuzahlung durch die GKV ausreichen würde, um die Nutzungsbereitschaft zu erhöhen und dadurch eine höhere Aufhörungswahrscheinlichkeit bei der rauchenden Bevölkerung zu erzielen. Aufgrund des hohen Nutzenpotentials dieser

Medikamente und der gleichzeitig geringen Verschreibungsrate, sollten Gründe und Maßnahmen zur Verbesserung identifiziert werden.

Die Fragestellungen der Nutzungs- und Zahlungsbereitschaft sowie die Identifikation von Einflussfaktoren werden im Rahmen der Publikation „Analysis of driving factors of willingness to use and willingness to pay for existing pharmacological smoking cessation aids among young and middle-aged adults in Germany“ dargestellt (Modul 8).

Dafür werden die Ergebnisse von zwei onlinebasierte Querschnittsbefragungen der rauchenden Bevölkerung aufgezeigt. Neben Fragen zum Rauchverhalten und soziodemographischen Angaben werden die Nutzungs- und Zahlungsbereitschaft mit der Contingent Valuation Methode unter Hinzunahme von Zahlungskarten erfasst. Die erhobenen Daten werden mit deskriptiven Analysen und verschiedenen logistischen Regressionsanalysen ausgewertet.

Die deskriptiven Ergebnisse der 505 eingeschlossenen Probanden zeigen einen hohen Bekanntheitsgrad der NET und nur einen geringen Bekanntheitsgrad der verschreibungspflichtigen Präparate. Knapp 20 % haben die NET schon mal bei einem Raucherentwöhnungsversuch unterstützend eingesetzt, bei Vareniclin sind es 3 % und bei Bupropion 1 %. Die Hälfte aller Probanden würde die NET nutzen, wenn diese kostenfrei wäre aber nur ein Drittel der Probanden würde die verschreibungspflichtigen Arzneimittel nutzen. Im Rahmen der Regressionsanalyse zur Nutzungsbereitschaft zeigt sich ein positiver Zusammenhang mit steigendem Abhängigkeitsgrad, dem männlichen Geschlecht und der arbeitenden Bevölkerung für die NET und Vareniclin. Zudem haben Probanden, die bereits von einer NET gehört haben oder bereits Erfahrungen damit haben, eine höhere Nutzungsbereitschaft. Bei Vareniclin sinkt die Nutzungsbereitschaft dagegen, wenn bereits Erfahrungen mit dem Medikament vorliegen.

Die generelle Zahlungsbereitschaft ist deutlich geringer. 20,79 % würden für eine NET bezahlen (Bupropion= 12,87 %; Vareniclin= 12,87 %), wobei die durchschnittliche Zahlungsbereitschaft unterhalb des Marktpreises liegt. Raucher mit höherer Abhängigkeit, mit einem festen Arbeitsverhältnis, oder Raucher die bereits von einer NET gehört oder diese genutzt haben, haben eine höhere Chance, überhaupt eine Zahlungsbereitschaft für eines der Präparate anzugeben.

Anhand der Ergebnisse lassen sich folgende Erkenntnisse für eine Erhöhung der Nutzungsrate ableiten:

- Pharmakologische Raucherentwöhnungsmaßnahmen sollten insbesondere Personen mit einem hohen Abhängigkeitsgrad zugetragen werden
- Durch Informationen zu der Wirksamkeit der Therapien kann die Nutzungsbereitschaft erhöht werden
- Preiseffekt: Die Zahlungsbereitschaft liegt unterhalb des Marktpreises; deshalb sollten folgende Strategien überprüft werden: Preissenkung durch die Pharmaunternehmen, Zuzahlungsoptionen durch die Krankenkassen, Bonuszahlung bei erfolgreichem Rauchstopp

Diese Erkenntnisse sollten an verschiedenen Interessengruppen im Gesundheitswesen weitergeleitet werden, damit die Nutzungsrate der medikamentösen Raucherentwöhnung bei den nutzungsbereiten Rauchern erhöht werden kann.

2.3.2 Sekundärprävention

Das Lungenkarzinom zählt zu einer der häufigsten malignen Erkrankungen in Deutschland [13]. Im Gegensatz zu anderen häufigen malignen Erkrankungen (Basalkarzinom der Haut, Mammakarzinom, Prostatakarzinom) [14] existiert bisher kein flächendeckendes Screeningprogramm zur Früherkennung des Lungenkarzinoms. Allerdings wird derzeit der Einsatz des Lungenkrebscreening mittels low dose Computertomographie (CT) stark in den nationalen und internationalen Fachgesellschaften diskutiert [15] [16] [17]. Diese Diskussion wurde durch die ersten Ergebnisse verschiedener klinischer Studien angeheizt. Die große National Lung Cancer Screening Trial (NLST) [18] und die Nederlands-Leuvens Screening Trial (NELSON) [19] in Europa sind die zwei größten Studien. Diese Studien unterscheiden sich durch verschiedene Definitionen von Lungenkrebs (unterschiedliche Grenzwerte der Lungenknoten), Stichprobengrößen und Screening Intervalle. Die Ergebnisse der Studien bringen sowohl ein Schadens- als auch ein Nutzenpotential zum Vorschein. Zum Beispiel konnte eine hohe falsch positive Rate bei der NLST Studie identifiziert werden, die zu unnötigen Folgeuntersuchungen und psychischen Belastungen der Probanden führen kann. Auf der anderen Seite werden mehr Patienten in frühen Stadien diagnostiziert und haben dadurch eine höhere Überlebenschance. Insgesamt wird derzeit ein geeigneter Mittelweg zwischen Schaden und Nutzen gesucht und diskutiert. Deshalb wird im Rahmen der Studie „Trade-off between benefits, harms, and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting“ (Modul 9) der Frage nachgegangen, unter welchen Bedingungen der Nutzen des Screenings unter Inkaufnahme von möglichst

geringen Schäden optimiert werden kann. Dabei werden im Rahmen der Analyse verschiedene Szenarien für den Umgang mit verschiedenen Knotengrößen, Screeningpopulationen und Screening Intervallen getestet. Auch die verschiedenen Einschlusskriterien der beiden genannten klinischen Studien werden analysiert. Zusätzlich erfolgt eine Bewertung der durch das Screening und die Maßnahmen für die Einteilung der Schweregrade entstandenen Ressourcenverbräuche und der Kosteneffektivität. Als Basis für die Analyse dient ein stochastisches Mikrosimulationsmodell, welches die individuelle Lebensgeschichte der rauchenden Bevölkerung in Deutschland modelliert und dabei auf die Entwicklung und Progression des Lungenkrebstumors abzielt. Die Effekte des Screenings werden über die gesamte Überlebenszeit der Probanden analysiert. Insgesamt besteht das Modell aus einer Bevölkerungskomponente, einem biologischen Modell zur Entwicklung des Tumors, einem klinischem Diagnosemodell und einer Screeningkomponente.

Durch das jährliche Screening mittels low dose CT wird je nach Einschlusskriterien eine Mortalitätsreduktion zwischen 9,7 und 12,7 % erreicht. Die meisten Krebsfälle (zwischen 66,4 und 71,7 %) werden durch das Screening in den früheren Stadien diagnostiziert (ohne Screening=21 %). Kleinzellige, häufig sehr schnell wachsende Lungenkarzinome werden seltener beim Screening als in der Situation ohne Screening diagnostiziert. Dafür werden in der Screeningpopulation häufiger die sehr langsam wachsenden Adenokarzinome in situ festgestellt, die zu einem Anteil an Überdiagnosen von knapp 9 - 21,5 % beitragen.

Bei dem Vergleich der verschiedenen Screening Szenarios (NLST und NELSON) stellen sich die Einschlusskriterien von NELSON als effektiver heraus. So führt NELSON zu einer höheren Anzahl an geretteten Lebensjahren und verhindert mehr Todesfälle als eine Screening Strategie auf Basis der NLST Kriterien. Weitere gravierende Unterschiede zeigen sich in der Anzahl an Folgeuntersuchungen und falsch-positiven Diagnosen. Vor allem diese Faktoren gilt es möglichst gering zu halten, da falsch-positive Diagnosen zu einer erheblichen Einschränkung in der Lebensqualität der Betroffenen führen können.

Insgesamt zeigt das Modell, dass die Einführung eines Lungenkrebscreenings eine kosteneffektive Maßnahme sein kann. Allerdings gilt es besonders auf die Auswahl der Population und der Einschlusskriterien zu achten. So kann eine Ausweitung der Population auf eine größere Population, die ein relativ geringeres Risiko hat, als nicht mehr zwingend kosteneffektiv erachtet werden. Zudem wird ein höherer Anteil an Überdiagnosen bei einer Ausweitung der Population auf z.B. ältere Raucher generiert. Anhand dieses Modells wird der objektive Bedarf für ein Lungenkrebscreening mittels low dose CT hervorgehoben. Dieses Modell, bietet aufgrund seiner individuellen Modellierung auf Basis von Raucherhistorien einen guten Beitrag zur politischen Diskussion über eine mögliche Einführung des Lungenkrebscreenings.

2.3.3 Tertiärprävention

Im Bereich der Therapie können viele gesundheitsfördernde und präventive Maßnahmen eingesetzt werden, die eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes verhindern. Bei COPD spielt der Tabakkonsum nicht nur eine große Bedeutung bei der Entstehung der Erkrankung, sondern auch bei deren Progression. Folglich ist auch die Tertiärprävention zur Vermeidung einer weiteren Krankheitsverschlechterung ein wichtiger Schritt im Rahmen des Versorgungsprozesses. Der sofortige Rauchstopp stellt die wichtigste Form der Behandlung unmittelbar nach Diagnosestellung dar [20]. Dennoch sind weiterhin einige Patienten tabakabhängig. Dabei stellt sich die Frage, wie der subjektive Verbesserungsbedarf bei der Raucherentwöhnung aus der Perspektive der Patienten ist. Um diese Frage beantworten zu können, wurden die Erfahrungen und Präferenzen von Patienten mit COPD mit der Raucherentwöhnung analysiert und im Rahmen der Publikation „Experiences of COPD patients with existing smoking cessation programmes and their preferences for an ideal smoking cessation programme - a qualitative analysis“ veröffentlicht (Modul 10). Die Analyse umfasst 18 qualitative, leitfadenstrukturierte Interviews mit derzeitigen und ehemaligen Rauchern mit COPD, die mindestens einen Rauchstoppversuch in den letzten fünf Jahren unternommen haben. Die Interviews wurden vollständig transkribiert und inhaltsanalytisch ausgewertet [21, 22].

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten generell sehr offen gegenüber der Einnahme von Arzneimitteln zur Raucherentwöhnung sind. Allerdings sehen sie den Zweck nur darin, durch die Arzneimittel das Suchtverhalten kurzfristig zu unterdrücken. Einschränkend wurden allerdings der Preis und die zum Teil starken Nebenwirkungen genannt, die sich negativ auf die Einnahmemotivation, auswirken.

Die Erfahrungen mit den verhaltenstherapeutischen Maßnahmen beziehen sich größtenteils auf die Raucherentwöhnungsseminare im Rahmen einer Rehabilitation. Diese wurden von den Patienten stark bemängelt, vor allem aufgrund unstrukturierter Abläufe, geringer Qualifikation der Übungsleiter und ungenügender Inhalte. Die Patienten haben eine klare Präferenz für Verhaltenstherapien in Form einer Gruppenberatung, fordern allerdings bestimmte Kriterien, die erfüllt sein müssen. Zu diesen zählen ausführliche Erläuterungen der gesundheitlichen Folgen des Rauchens, gezielte und individuelle Notfallpläne, um eine Rückfallwahrscheinlichkeit zu reduzieren und zertifizierte Trainer, die im Idealfall selbst Erfahrungen mit der Raucherentwöhnung gemacht haben. Insgesamt präferieren die meisten Patienten ein individuelles Programm, das auf die jeweiligen Situationen (Arbeitspläne, familiäre Vorbelastung etc.) abgestimmt wird. Insbesondere wird eine Rehabilitation gefordert, die komplett auf eine Raucherentwöhnung abzielt. Sobald die Voraussetzungen nicht

erfüllt sind, wirken sich die Verhaltenstherapien im Rahmen einer Rehabilitation negativ auf die Motivation aus.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der qualitativen Interviews einen subjektiven Optimierungsbedarf bei der Raucherentwöhnung bei Patienten mit COPD. Um die Motivation und damit das Rauchverhalten der Patienten zu beeinflussen, gilt es insbesondere die Strukturen der verhaltenstherapeutischen Maßnahmen auf Basis der Präferenzen der Patienten zu verbessern. Deshalb sollte eine Überarbeitung der Raucherentwöhnungsseminare in den Rehabilitationen erfolgen. Diese sollten zielgruppenspezifischer auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten ausgerichtet werden. Auch bei diesen Interviews konnten die hohen Arzneimittelpreise als Barriere für die Nutzungsbereitschaft identifiziert werden. Dieses Ergebnis stimmt mit der Zahlungsbereitschaftsstudie (Modul 8) überein.

Neben der Raucherentwöhnung kann auch die Optimierung der medikamentösen Therapie dazu beitragen, die Gesundheit der Erkrankten zu fördern. Ein zentraler Therapiebaustein von Patienten mit Lungenkrebs ist die Chemo- und Strahlentherapie. Diese Therapie ist eine große Belastung für die Patienten und kann zu Ängsten über Nebenwirkungen bis hin zu mentalem Stress und Vernachlässigung der sozialen Kontakte führen. Deshalb ist eine optimale Gestaltung der Therapie wichtig, damit die bestehende Lebensqualität der Patienten nicht beeinflusst wird. Zudem zeigen verschiedene Studien, dass die zuständigen Ärzte die Präferenzen der Patienten nicht in allen Fällen gut beurteilen können [23–25]. Aufgrund dieser Diskrepanz ist eine Analyse der Erwartungen, Erfahrungen und Präferenzen wichtig, um einen möglichen Optimierungsbedarf der Patienten mit Lungenkrebs zu identifizieren. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in der Publikation „Treatment-related experiences and preferences of patients with lung cancer: a qualitative analysis“ (Modul 11) dargestellt. Die Publikation basiert auf einem qualitativen Forschungsdesign, da dadurch ein breites Erfahrungsspektrum gewonnen werden kann und neue Hypothesen generiert werden können. Insgesamt werden die Ergebnisse von 18 leitfadengestützten Interviews mit Patienten mit Bronchialkarzinom im Juni / Juli 2013 dargestellt. Die Interviews wurden aufgenommen, transkribiert und anhand der zusammenfassenden Inhaltsanalyse nach Mayring [21] ausgewertet.

Insgesamt können die identifizierten Erfahrungen und Präferenzen, die im Zusammenhang mit der Chemotherapie stehen, den folgenden drei Bereichen zugeordnet werden:

- Erfahrungen mit organisationalen Bedingungen / Ablauf des Behandlungstages
- Erfahrungen mit verschiedenen Stakeholdern
- Erfahrungen, die das psychische Wohlbefinden beeinflussen

Es zeigen sich vor allem schlechte Erfahrungen mit der Wartezeit. Dabei geht es nicht um die Dauer der Wartezeit, sondern um deren Gestaltung. Bereits kleine Investitionen in bequemere Stühle/Liegen oder privatere Räumlichkeiten können hier helfen, um die Wartezeit angenehmer zu gestalten und damit die Zufriedenheit zu erhöhen. Zudem sollte zukünftig eine engere Absprache mit dem Hausarzt geprüft werden. Eine Blutabnahme vorab bei dem Hausarzt könnte sowohl unnötige Wartezeiten im Krankenhaus als auch Fehlfahrten aufgrund schlechter Blutwerte verhindern.

Bei den Erfahrungen mit dem Stakeholder zeigt sich ein großer Bedarf an Informationen zur Behandlung von Nebenwirkungen. Die Aufklärung über die Chemotherapie ist gut, allerdings fehlen den Patienten Kontakte zu Ärzten, die Nebenwirkungen behandeln. Folglich besteht hier großer Abstimmungsbedarf zwischen den Arztgruppen, um einen breiten Therapieansatz, der sämtliche Komorbiditäten integriert, zu erstellen. Dieser kann den Patienten helfen, gezieltere Wege im Gesundheitssystem zu nutzen und dadurch Mehrfachbehandlungen zu vermeiden.

Die identifizierten Bereiche beeinflussen sich zum Teil gegenseitig. So kann eine Verbesserung der organisatorischen Bedingungen gleichzeitig auch eine Verbesserung des mentalen Gesundheitszustandes herbeiführen. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass aus Sicht der Patienten Optimierungsbedarf vorliegt, aber bereits mit kleinen Veränderungen in der Organisationsstruktur und durch bessere Informationspolitik eine höhere Zufriedenheit und eine effizientere Zeitgestaltung erzielt werden können.

Wie die vorliegenden Beiträge zeigen, ist eine Patientenorientierung für eine effizientere Gestaltung der Versorgung wichtig. Durch den steigenden Bedarf an neuen medizinischen Leistungen stellt sich aber zunehmend die Frage nach der Notwendigkeit. Bei den chronischen Erkrankungen ist der Fortschritt insbesondere im Bereich der Arzneimitteltherapie zu sehen. Auch anhand der Ergebnisse aus dem Kapitel 2.1 wird deutlich, dass die Arzneimittelkosten bei den chronischen Lungenerkrankungen einen großen Kostenfaktor darstellen. Dabei stellt sich die Frage, wie hoch der objektive Bedarf nach neuen Medikamenten im Vergleich zu den derzeit vorliegenden Medikamenten in Deutschland ist. Vor allem vor dem Hintergrund begrenzter Ressourcen sollten diese für die Erkrankungsbereiche eingesetzt werden, die den größten Bedarf aufweisen. Die Fragen, wie eine Priorisierung von verschiedenen Arzneimitteln bei verschiedenen Lungenerkrankungen ausgestaltet sein kann und welche Faktoren einen Entscheidungsprozess bei der Frage nach der Zulassung und Erstattung von Arzneimitteln beeinflussen können, wird in der Publikation „Priorisierung und Rationierung von Arzneimitteln – eine experimentelle Analyse von Diskussionsprozessen“ (Modul 12) beleuchtet. Dabei wird ein Priorisierungsprozess auf der Ebene von Zulassung

und Erstattung von Arzneimitteln (Meso Ebene) aus verschiedenen Perspektiven unter Berücksichtigung von zuvor in Studien identifizierten Kriterien analysiert. Darüber hinaus wird untersucht, welchen Einfluss persönliche Wertevorstellungen oder Erfahrungen auf die konkrete Priorisierungsentscheidung haben.

Insgesamt wurden sechs Gruppendiskussionen mit Vertretern aus den Bereichen Medizin, Ethik, Pflegewissenschaften Gesundheitswissenschaften und Gesundheitsökonomie geführt. Diese wurden aufgezeichnet, transkribiert und mit der dokumentarischen Methode nach Bohnsack ausgewertet. Die Diskussion basiert auf einem hypothetischen Entscheidungsproblem, bei dem zwischen vier verschiedenen Arzneimitteln für verschiedene Lungenerkrankungen priorisiert und zu einem späteren Zeitpunkt rationiert werden sollte.

Vier wesentliche Ergebniscluster konnten gebildet werden. Zum einen erfolgt eine wechselseitige Diskussion zu den Kriterien Lebensqualität, Lebenserwartung und weiteren patientenrelevanten Endpunkten, wie beispielsweise Schmerzen oder Lungenfunktion. So führt eine Bewertung der Steigerung der Lebenserwartung gleichzeitig zu einer Diskussion um die Veränderung der Lebensqualität. Auffällig dabei ist die fehlende Objektivität der Lebenserwartung aus Sicht des Fachbereichs Ethik, da dieses in Abhängigkeit von Lebenssituation, Alter und persönlichen Präferenzen ein subjektives Kriterium darstellt. Zudem ist eine objektive Bewertung von patientenrelevanten Endpunkten für alle Nicht-Mediziner aufgrund fehlenden Fachwissens problematisch. Ein zweites Diskussionskonstrukt konnte zwischen den Kriterien Anzahl Patienten, Kosten und therapeutischer Bedarf identifiziert werden. Kosten gelten als objektiv, werden aber subjektiv verwendet. So erfolgt die Argumentation interessengeleitet entweder über die Kosten pro Patient oder die Gesamtkosten einer Patientengruppe. Insbesondere die Bedeutung des Kriteriums Kosten veränderte sich im Verlauf der Diskussionen. Während es zu Beginn eher als Bekräftigungsargument genutzt wurde, wandelt es sich nach der Einführung eines Budgets zu einem Hauptargument. Als ein weiteres Ergebnis konnten Rollenkonflikte zwischen den beruflichen Erwartungen und den individuellen Präferenzen identifiziert werden. Vor allem bei der Diskussion um das Kriterium Selbstverschulden durch Rauchen kam es zu Konflikten bei den Medizinern. Diese dürfen dieses Kriterium aufgrund ihres beruflichen Ethos nicht zulassen, allerdings steht dies bei einigen Medizinern im Konflikt zu ihren persönlichen Einstellungen. Als ein letztes Ergebnis kann das Ausweichen der Diskussion auf eine andere Diskussionsebene (Makro, Mikro) genannt werden.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass nicht die verschiedenen Präferenzen für oder gegen einzelne Kriterien verschiedener Personen oder Interessengruppen ein Problem darstellen, sondern die Operationalisierung der Kriterien. Vor allem die missbräuchliche Nut-

zung der Kriterien für den individuellen Argumentationszweck macht eine einheitliche Operationalisierung unmöglich. Die Operationalisierung der Kriterien durch den Teilnehmer ist abhängig von der jeweiligen Entscheidungssituation (Priorisierung, Rationierung), dem individuellen Bezug der Probanden zu den Erkrankungen sowie der Übereinstimmung der Evidenz mit den eigenen Erfahrungen. Diese Herausforderungen sollten bei der Festlegung einer Rangordnung von objektiven Bedarfen berücksichtigt werden.

3 Ergebnisse und Ausblick auf weiteren Forschungsbedarf

Der Weg weg von der rein kurativen Betrachtung hin zu einer stärkeren Fokussierung der Gesundheitsversorgung und Prävention ist im Bereich der chronischen Lungenerkrankung bereits fortgeschritten. Vor allem die Maßnahmen im Bereich der Primärprävention wie z.B. Raucherentwöhnungsprogramme sind ein fester Bestandteil. Maßnahmen zur Früherkennung der chronischen Lungenerkrankungen wie das low dose CT Screening auf Vorliegen eines Lungenkarzinoms werden hingegen noch in der Gesundheitspolitik und in den Fachkreisen diskutiert. Trotz der großen Bedeutung der Prävention konnten durch die verschiedenen Beiträge der kumulativen Dissertation erhebliche subjektive und objektive Optimierungsbedarfe identifiziert werden, die zu einer Verbesserung der Prozessabläufe, Erhöhung der Nutzungsraten von bestimmten effektiven Präparaten oder der Steigerung der Zufriedenheit der Patienten führen können. Die vorliegenden Publikationen analysieren die verschiedenen Bedarfe und leisten damit einen Beitrag zu der Beantwortung der Forschungsfragen.

Wie hoch sind die derzeitige Krankheitslast und Krankheitskosten von verschiedenen chronischen Lungenerkrankungen und welche Entwicklung aufgrund der Risikofaktoren ist zu erwarten (objektiver Bedarf)?

COPD, Asthma und Lungenkarzinom weisen aktuell immer noch eine hohe Krankheitslast auf. Durch den Abgleich der berechneten Raucherprävalenz mit der epidemiologischen Studienlage lassen sich, im Hinblick auf den Risikofaktor Rauchen zumindest für COPD und Lungenkarzinom Aussagen treffen. Aufgrund der Reduzierung der Raucherprävalenz ist eine geringere Prävalenz für COPD und Lungenkarzinom zu erwarten und folglich auch geringere Krankheitskosten. Allerdings wird zunächst ein Anstieg der Prävalenzen bei den Frauen zu erwarten sein. Durch die hohe Kausalität zwischen Tabakkonsum und Entstehung von COPD und Lungenkarzinom besteht trotz des kontinuierlichen Rückgangs bei der Raucherprävalenz weiterhin hoher Bedarf an Präventionsmaßnahmen. Durch eine direkte Vermeidung der COPD lassen sich Krankheitskosten zwischen 2.034 € - 3.119 € pro Jahr und Patient einsparen. Die hohen Krankheitskosten im Bereich der stationären und Arzneimittelversorgung weisen auf einen Bedarf an Maßnahmen im Bereich der Tertiärprävention

hin. Die Arzneimittelkosten hängen z.B. von der Genauigkeit der Anwendung und dem richtigen Einnahmezeitpunkt ab. Zudem können stationäre Behandlungskosten durch Exazerbationen nur durch eine frühzeitige Reaktion des Patienten verhindert werden. Hier liegt weiterer Bedarf an wissenschaftlichen Analysen vor, die ein mögliches Einsparpotential durch eine leitliniengerechte Arzneimitteltherapie und ein gutes Selbstmanagement der Erkrankung berechnen.

Welche Methoden können eingesetzt werden, um die Erwartungen, Erfahrungen und Präferenzen der Zielgruppe zu analysieren (subjektiver Bedarf)?

Für die Erfassung der Erfahrungen und Präferenzen von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen lässt sich eine Vielzahl von qualitativen und quantitativen Methoden anwenden. Die Beiträge zeigen aber auch, dass keine einheitliche Klassifizierung der Methoden existiert und ein hoher Bedarf für Standardisierung bzw. einer leitliniengerechten Anwendung der Methoden vorliegt. Großes Potential ist dabei in der Verwendung eines mixed-methods Ansatz zu sehen, da durch die Offenheit der qualitativen Methoden neue Attribute identifiziert werden können, die anschließend über standardisierte und repräsentative Verfahren getestet und gerankt werden. Vor allem die Auswahl der Attribute ist essentiell, um wirklich patienten- oder personenrelevante Bedarfe zu ermitteln. Dabei sind sowohl qualitative Interviews als auch Gruppendiskussionen geeignete Methoden. Eine Identifikation von Attributen allein über eine Literaturrecherche oder Expertengesprächen kann zu einer Vernachlässigung von wesentlichen Faktoren führen. Allerdings fehlt bei den Studien im Gesundheitswesen die methodische Transparenz bei der Verzahnung von qualitativen und quantitativen Methoden.

Quantitative Studien zur Ermittlung der Zahlungsbereitschaft werden aufgrund des geringen Anteils an Selbstzahlerleistungen in Deutschland kritisch gesehen. Der Beitrag zur Erfassung der Zahlungsbereitschaft bei pharmakologischer Raucherentwöhnung zeigt aber, dass nicht die absolute Zahlungsbereitschaft entscheidend ist, sondern das identifizieren von Einflussfaktoren auf die Zahlungsbereitschaft. Folglich eignet sich diese Methode auch in der deutschen Bevölkerung zur Identifizierung von subjektiven Bedarfen.

Zusammenfassend zeigen die Beiträge, dass sowohl qualitative als auch quantitative Methoden ihre Berechtigung bei der Ermittlung von subjektiven Bedarfen haben, aber vor allem bei der Kombination der Ansätze noch eine große Forderung nach Transparenz und Leitlinien besteht.

Welche zielgruppenspezifischen Optimierungspotentiale können durch die Evaluation von verschiedenen Maßnahmen im Bereich der Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention identifiziert werden?

Die verschiedenen Beiträge zur Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention zeigen großen Optimierungsbedarf. Im Bereich der Primärprävention konnte gezeigt werden, dass pharmakologische Raucherentwöhnungsmaßnahmen eingeschränkt kosteneffektiv sind und der Bedarf für den Einsatz dieser Medikamente in der rauchenden Bevölkerung gegeben ist. So liegt die Nutzungsbereitschaft über der derzeitigen tatsächlichen Nutzungsrate. Die Zahlungsbereitschaft liegt hingegen deutlich unterhalb des Marktpreises. Eine Erhöhung der Nutzungsbereitschaft kann durch zielgruppenspezifische Informationsvermittlung insbesondere an Personen mit hohem Abhängigkeitsgrad erreicht werden. Allerdings sollten auch Maßnahmen, die einen Einfluss auf den Preiseffekt nehmen können (z.B. Zuzahlungen GKV, Preissenkung Arzneimittel etc.), diskutiert werden.

Bei der Früherkennung des Lungenkarzinoms wird der Einsatz des low dose CT stark diskutiert. Der vorliegende Beitrag (Modul 9) zeigt durch eine Simulation verschiedener Szenarien auf Basis von bestimmten Raucherintensitäten in der deutschen Bevölkerung, dass ein Screening durchaus kosteneffektiv sein kann. Entscheidend sind dabei eine gezielte Auswahl der Screeningpopulation, die Definition von Lungenkrebs und die daraus resultierende weiteren Maßnahmen und Kosten des Screenings. Dieses Modell bildet eine gute Grundlage für politische Entscheidungen. Insbesondere durch das Aufzeigen der negativen Screeningaspekte können die Risiken und Chancen einer möglichen Einführung abgewogen werden. Mit Hilfe dieses Beitrages wird deutlich, dass auch eine vorherige genaue Festlegung der Zielgruppe und Planung der Maßnahme wichtige Bestandteile für erfolgreiche Maßnahmen zur Prävention und Gesundheitsförderung sind. Allerdings fehlen Informationen, zur Nutzungsrate der rauchenden Bevölkerung in Deutschland und der Anwendungsbereitschaft in der Hochrisikogruppe.

Im Bereich der Tertiärprävention konnten zum einen die Ergebnisse der Studien zur Nutzungsbereitschaft der pharmakologischen Raucherentwöhnungsmaßnahmen aus dem Primärpräventionsbereich bestätigt werden. Zusätzlich zeigte sich großer Optimierungsbedarf bei der Ausgestaltung der Raucherentwöhnungsseminare im Rahmen von Rehabilitationen. Diese müssen dringend an die Präferenzen der jeweiligen Zielgruppe angepasst werden. Nur dann können diese Seminare nützlich sein, um das Rauchverhalten nachhaltig zu beeinflussen und dadurch eine Progression der COPD Erkrankung zu verhindern. Auch bei der Therapie des Lungenkarzinoms zeigt sich Optimierungsbedarf, der zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes führen kann. Dabei kann eine verbesserte Informationspolitik zur Behandlung möglicher Nebenwirkungen, Straffung der Prozesse während der

Chemotherapie und eine angenehmerer Gestaltung der Wartezeit entscheidend zu einer höheren Zufriedenheit und einer angenehmeren Gestaltung der Restlebenszeit führen.

Zusammenfassend zeigen die Beiträge, dass bereits kleine Veränderungen mit kleinen Ressourceneinsätzen dazu führen können, die Gesundheitsversorgung von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen zu verbessern. Daher spielen in dem derzeitigen Gesundheitssystem eher die Optimierung der Präventionsprogramme und der Versorgung eine besondere Bedeutung. Eine Diskussion über eine mögliche Priorisierung und Rationierung von Arzneimitteln ist aktuell nicht in Sicht und steht insgesamt vor besonderen Herausforderungen. Zudem wurde durch die Analysen das Potential des Einsatzes von verschiedenen Methoden deutlich. Vor der Einführung einer Maßnahme stellt die Modellierung zur Überprüfung der Auswirkungen von verschiedenen Einschlussparameter ein geeignetes Instrument zur Identifizierung des idealen objektiven Bedarfes dar. Zur Bestimmung des Optimierungsbedarfes nach Einführung einer Maßnahme eignen sich vor allem qualitative, offene Designs und standardisierte Verfahren zur Ermittlung der Präferenzen.

Referenzen

- [1] World Health Organization (2013): Global Action Plan. For the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020.
- [2] World Health Organization (2016): Health at a Glance: Europe 2016. Paris: OECD Publishing.
- [3] o. V. (2016): Prävention chronischer Krankheiten: Deutschland liegt deutlich zurück. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/72041>; Stand: 16.12.2016.
- [4] Bundestag (17.07.2015): Gesetz zur Stärkung der Gesundheitsförderung und der Prävention. Präventionsgesetz - PräVG.
- [5] Weltgesundheitsorganisation (2016): Aktionsplan zur Prävention und Bekämpfung nichtübertragbarer Krankheiten in der Europäischen Region der WHO. Kopenhagen. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/315631/66wd11g-NCDAction-Plan_160522.pdf.
- [6] Dierks, M.-L. (2001): Qualitätsmanagement in Gesundheitsförderung und Prävention. Grundsätze, Methoden und Anforderungen ; eine aktuelle Bestandsaufnahme. Köln: BZgA.
- [7] Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (2014): Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche Gutachten. <http://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=465>.
- [8] American Cancer Society (2016): Lung cancer risk factors. <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/moreinformation/lungcancer-preventionandearlydetection/lung-cancer-prevention-and-early-detection-risk-factors>; Stand: 22.02.2016.
- [9] David M. / Alessandro L. / Jennifer T. / Altmann D. G. (2009): Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ*; 339: b2535.
- [10] Pritzkeleit, R. / Beske, F. / Katalinic, A. (2010): Erkrankungszahlen in der Pneumologie – eine Projektion bis 2060. *Pneumologie*; 64. 09: 535–540.
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2016): Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016. Köln. www.iqwig.de; Stand: 07.12.2016.
- [12] TNS Opinion & Social (2012): Attitudes of Europeans. Special Eurobarometer 385. http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro_attitudes_towards_tobacco_2012_en.pdf; Stand: 05.2012.
- [13] Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin.

- [14] Wörmann, B. (2014): Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Evidenz, aktueller Stand, Perspektiven, 2014. Aufl. Berlin: DGHO.
- [15] Mazzone, P. / Powell, C. A. / Arenberg, D. / Bach, P., et al. (2015): Components Necessary for High-Quality Lung Cancer Screening. *Chest*; 147. 2: 295–303.
- [16] Kauczor, H.-U. / Bonomo, L. / Gaga, M. / Nackaerts, K., et al. (2015): ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *European Respiratory Journal*; 46. 1: 28–39.
- [17] Mulshine, J. L. / D'Amico, T. A. (2014): Issues with implementing a high-quality lung cancer screening program. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*; 64. 5: 351–363.
- [18] The National Lung Screening Trial Research Team (2013): Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*; 368. 21: 1980–1991.
- [19] Horeweg, N. / van Rosmalen, J. / Heuvelmans, M. A. / van der Aalst, Carlijn M, et al. (2014): Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *The Lancet Oncology*; 15. 12: 1332–1341.
- [20] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2014): Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. http://www.goldcopd.com/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Oct30.pdf.
- [21] Mayring, P. (2015): Qualitative Inhaltsanalyse. Grundlagen und Techniken, 12. Aufl. Weinheim [u.a.]: Beltz.
- [22] Flick, U. (2014): An introduction to qualitative research, 5. Aufl. Los Angeles: Sage.
- [23] Newell, S. / Sanson-Fisher, R. W. / Girgis, A. / Bonaventura, A. (1998): How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer*; 83. 8: 1640–1651.
- [24] Söllner, W. / DeVries, A. / Steixner, E. / Lukas, P., et al. (2001): How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? *British journal of cancer*; 84. 2: 179–185.
- [25] Mühlbacher, A. C. / Juhnke, C. (2013): Patient preferences versus physicians' judgement: does it make a difference in healthcare decision making? *Applied health economics and health policy*; 11. 3: 163–180.

Module der kumulativen Dissertation

Modul 1

Treskova M / Schmidt T / Aumann I / Lange C / Zeiher J/ Kuhlmann A

Estimation of age -, gender - and birth cohort-specific parameters of smoking behaviour for the German population. Eingereicht beim: Deutschen Ärzteblatt 2017.

Modul 2

Aumann I / Prenzler A / Welte T / Gillissen A

Epidemiologie und Kosten von Asthma bronchiale in Deutschland – eine systematische Literaturrecherche. Pneumologie 2014; 68 :557-567.

Modul 3

Aumann I / Prenzler A

Epidemiologie und Kosten der COPD in Deutschland, eine Literaturrecherche zu Prävalenz, Inzidenz und Krankheitskosten, Klinikarzt 2013; 4: 168-172.

Modul 4

Aumann I / Prenzler A / von der Schulenburg J.M.

Maligne thorakale Erkrankungen (inkl. Lungenkarzinom), Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In: Gillissen A / Welte T (Hrsg.): Weißbuch Lunge; 2014, 4. Auflage, 105-113.

Modul 5

Klose K / Kreimeier S / Tangermann U / Aumann I / Damm K

Patient- and person-reports on healthcare: preferences, outcomes, experiences, and satisfaction - an essay, Health Economics Review 2016; 6: 18.

Modul 6

Schmidt K / Aumann I / Hollander I / Damm K / von der Schulenburg JM

Applying the Analytic Hierarchy Process in healthcare research: A systematic literature review and evaluation of reporting, BMC Medical Informatics and Decision Making 2015; 15: 112.

Modul 7

Aumann I / Rozanski K / Damm K / von der Schulenburg JM

Kosteneffektivität von pharmakologischen Raucherentwöhnungsmaßnahmen – ein systematisches Literaturreview. Das Gesundheitswesen 2016; 78: 658-659.

Modul 8

Aumann I / Treskova M / Hagemann N / von der Schulenburg JM

Analysis of driving factors of willingness to use and willingness to pay for existing pharmacological smoking cessation aids among young and middle-aged adults in Germany. Applied Health Economics and Health Policy 2016; 14: 441-452.

Modul 9

Treskova M / Aumann I / Golpon H / Vogel-Claussen J, Welte T / Kuhlmann A

Trade-off between benefits, harms, and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting. Eingereicht bei: BMC Medicine 2017.

Modul 10

Aumann I / Tedja L / von der Schulenburg JM

Experiences of COPD patients with existing smoking cessation programmes and their preferences for an ideal smoking cessation programme - a qualitative analysis; Tobacco induced diseases 2016; 14:31

Modul 11

Aumann I / Kreis K / Damm K / Golpon H / Welte T / von der Schulenburg JM

Treatment-related experiences and preferences of patients with lung cancer: a qualitative analysis, Health Expectations 2015; doi: 10.1111/hex.12417.

Modul 12

Aumann I / Litzkendorf S / Damm K / von der Schulenburg JM

Priorisierung und Rationierung von Arzneimitteln – eine experimentelle Analyse von Diskussionsprozessen, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2017; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2017.04.010>.

Modul 1

Estimation of age -, gender - and birth cohort-specific parameters of smoking behaviour for the German population

Treskova, Marina

Schmidt, Torben

Aumann, Ines

Lange, Cornelia

Zeiber, Johannes

Kuhlmann, Alexander

Eingereicht beim Deutschen Ärzteblatt

Abstract:

Objective: This study aims to describe age and birth cohort-specific cigarette smoking patterns for the German population.

Methods: Data on smoking are obtained from cross-sectional surveys conducted in 1997–2012: by the German National Health Interview and Survey (GNHIES98), the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS), and the German Health Update (GEDA). Patterns of smoking histories are estimated for the German 1920–1980 birth cohorts and projected up to the year 2025. Estimated parameters include age- and cohort-specific smoking initiation probability, smoking cessation probability, current and former smokers' prevalence, and smoking intensity. Thin plate regression splines and cumulative logistic models were the statistical methods applied in the estimation of the parameters.

Results: The results show a declining trend of smoking prevalence over time. Peak of initiation probability occurs between the ages of 16 and 18. Women show more complex patterns of smoking behaviour than men.

Conclusion: This study provides estimates of age- and birth cohort-specific smoking initiation probability, smoking cessation probability, current and former smokers' prevalence, and smoking intensity for the German population. The obtained estimates are essential for predicting smoking-related mortality, smoking-induced diseases and represent a major input for modeling studies on cigarette smoking interventions.

Keywords: smoking histories, smoking prevalence, smoking cessation, smoking initiation, smoking intensity.

Key findings:

- Exposure to cigarette smoking can be modelled based on age at smoking initiation, age at smoking cessation and smoking intensity, which is depicted by the average number of cigarettes smoked per day.
- This study estimates age-, gender-, and/or birth cohort-specific parameters of smoking behaviour for the German population: current and former smoker prevalences, smoking initiation probability, smoking cessation probability, the average number of cigarettes smoked per day.
- The estimates are obtained for the German 1920–1980 birth cohorts and projected up to the year 2025.
- The provided data can be applied in modelling of impacts of cigarette smoking exposure on health and estimating risks of smoking-induced diseases. The fields of application include public health research of smoking-induced diseases, health economic evaluations, and evaluations of the effects of different political measures on smoking behaviour.

Introduction:

Although antismoking campaigns have reduced smoking prevalence in Europe, it is still considered to be high, ranging between 18.7% in Slovenia and 31.8% in Greece (in the year 2008) [3]. In Germany, during the 15-year period, starting in 2000, the prevalence of current smokers has fallen from 36.9% to 29.2% [4], partly due to a significant reduction of smoking among men. Among the German smokers 16.3% of men and 8.8% of women consume more than 20 cigarettes per day and are considered as heavy smokers. Smoking causes roughly 121,000 premature deaths per year in Germany [2].

The harmful effects of cigarette smoking have been a concern for public health systems for decades. Investigation of variable effects of exposure to cigarette smoking and development of various healthcare interventions directed to prevent or decrease harmful consequences in the population require comprehensive data. Currently, research methods in the fields of public health, health economics and health technology assessment are highly elaborated and may need input data beyond the statistics on the prevalence and averaged values. Decision-making on complex public health interventions often require modelling analyses and predictions, which rely on the availability of appropriate input data [5]. Studies which focus on public health interventions related to smoking behaviour, such as screening for lung cancer, may require data on smoking histories of individuals different in their age, gender and birth year [8]. Such estimates have been generated for the USA [9], however, consumption of cigarettes has been seen to vary greatly throughout the world [4], and addition the experience in Germany can provide a valuable contribution to understanding of the impact that smoking might have on the population.

In this study, we aim to produce the data which describe cohort-specific smoking patterns differentiated across genders and ages and represented by the prevalence of ever-, current, and former smokers, smoking initiation and cessation probabilities, and smoking intensity indicated by the number of cigarettes smoked per day. We aim to support further modelling-based public health studies which can examine the harmful effects of long-term exposure to cigarette smoking and the latent development of related diseases in the European region.

Methods:

Data:

Data on smoking behaviour in Germany were obtained from three cross-sectional surveys conducted by the Robert Koch Institute (RKI) between 1997 and 2012: the German National Health Interview and Survey (GNHIES98) (1997-1999 with 7,124 participants), the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS) (2008-2011 with 8,152 participants), and the German Health Update (GEDA) which engaged 21,262 (2009), 22,050 (2010) and 19,294 (2012) participants.

Statistical analysis:

The compartment age-period-cohort model of Holford et al [9] was adopted. Smoking cessation was characterized as having quit smoking and having not smoked for at least two years before the interview [9]. For the estimation of smoking cessation and smoking initiation probabilities we applied additive logistic models and thin plate regression splines. Smoking intensity was estimated as probabilities to fall into one of five ranges of CPD. The resultant estimates were used to determine the mean of smoking dose [9].

To estimate the prevalence of current and former smokers for each dataset and gender, we used the estimated probabilities of smoking initiation and cessation. Detailed description of the surveys and the regression models, applied for estimation of the prevalences and smoking history parameters, are available in the supplemental material. Using the resultant coefficients, the estimates of smoking parameters were projected up to 2025.

Results:

The resultant estimates of the smoking parameters are depicted by cohort-specific curves in the figures below. The estimates in tables are available in the supplemental material.

Prevalence

The prevalences of former and current smokers were estimated for each birth cohort starting from 1920 up to 1980. Figures 1 and 2 display the prevalence curves for current and former smokers of quinquennial cohorts. Across all cohorts, and for both men and women, the patterns of current smoker prevalence show a rapid increase in the ages between 20 and 25 years.

For men, it reaches the highest level for the 1955 birth cohort; and for women, the 1960 birth cohort. The current smoker prevalence decreases with age and over time when moving to the later cohorts.

The patterns of current smoker prevalence across birth cohorts differ between women and men (Figure 1). The prevalence of female current smokers remains at a very low level for the cohorts born between 1920 and 1940, and then rises for the later cohorts starting with the 1945 cohort. The corresponding male cohorts do not display this steep rise in prevalence; rather, there is a slight increase in magnitude. Overall, for men, the prevalence of current smokers is higher than that for women. The projected curves show that the difference between males and females would decrease.

The numbers of male and female former smokers tend to increase with age for all birth cohorts. For men, the former smoker prevalence declines over time, and it is at the highest level for the earlier cohorts. For women, the curves show less of an increase in prevalence over time. The earlier female cohorts show a lower prevalence of former smokers than more recent cohorts. This tendency corresponds to an increase in the prevalence of female current smokers for these cohorts. Plots for ever smokers are given in Figure 3.

Smoking initiation probability

Smoking initiation probabilities were estimated for each birth year (1-year cohort) represented in the surveys (1920–1985) by a single year of age for ages 8–55 up to the birth year of 1980. Figure 4 displays the resultant estimates by decennial birth cohort, age, and gender.

For male birth cohorts in the years between 1920 and 1980, the maximal initiation probability takes values in the range from 11% to 15% with peaks occurring mostly between ages 16 and 18. A rapid increase in initiation probability is seen for ages 12–18, followed by a decrease after 19 up to 25 years of age. For men over 25 years old, the probability remains lower than 3% until they reach 40 years of age, with smoking initiation after 50 years of age being rare.

Women tend to have a lower smoking initiation probability. Particularly in the early cohorts (1920–1950), one can see a significant contrast to men. The highest probability occurs in ages 15–20, with the peak occurring around ages 17–18. The later birth cohorts of women (1955–1980) over the age of 25 tend to have about equal probability of smoking initiation as the men's cohorts of the same eras.

Smoking cessation probability

The curves for smoking cessation (Figure 4) show the estimated probabilities of quitting smoking at a particular age, given that an individual was a smoker until that age. Women are seen to have a higher cessation probability than men between the ages 20 and 30 (Figure 4). For the considered birth cohorts (male and female), the cessation probability reaches its maximum between 60 and 65 years. After age 65, the curves for early cohorts have a stable decrease until age 75.

Smoking intensity

Figure 5 illustrates the distribution of the average number of cigarettes smoked per day by age for decennial one-year birth cohorts of men and women. Overall, the numbers for women are lower than those for men. For both genders, the mean of CPD reaches its maximum at ages 40–45 and steadily declines during later ages. The curves for men show a sharper decline. The mean number of cigarettes smoked per day remains below 25 for men and below 20 for women across birth cohorts. With time, smoking intensity tends to fall, with its peak in birth cohorts of 1950–1965.

Discussion:

The present study investigates patterns of major smoking parameters across age and birth cohorts for the German population. One of the advantages of the applied approach is that the obtained estimates of smoking initiation, cessation probabilities, and smoking intensity rates can capture population dynamics of exposure to cigarette smoking over time, as opposed to simply representing the point prevalence obtained from the surveys [9].

Our estimates of prevalence and cigarette smoking intensity (dose) reproduce the trends previously reported for Germany. For example, our results report a decreasing prevalence of current smokers in the recent cohorts that can be linked to a decline in smoking initiation rate among young people born in the late 90s. Observations of real data in Germany described by Orth et al. [16] show a 19.7% decrease in the prevalence of current smokers aged between 12 and 17 in the period from 2001 to 2015.

In order to validate our finding with the studies which determine smoking prevalence in Germany we accumulated the estimates over the birth-cohorts and ages. Our findings on prevalence and cigarette smoking intensity conform to the statistics given in the WHO report [4] for Germany and those obtained by Kraus et al. [17]. Our results not only align with the estimates of WHO, the generated estimates add essential age and birth cohort-specific details (Table 1 in the supplemental material).

The effects of some of the social forces and historical events can also be seen in the patterns of the estimated curves. Starting from 2000, when considerable tobacco control measures were implemented in Germany, the estimated smoking initiation probability and current smoker prevalence show a decline. Tobacco control included an approximately 42.5% tobacco tax raise [18], introduction of a law directed to protect the health of non-smokers, restrictions on tobacco commercials, and minimum age of legal cigarette consumption [19–21]. These measures led to an approximately 34% decrease in cigarette consumption during 2002–2005 and reduced the number of young smokers between 12 and 17 years of age [18]. Although our study did not intend to evaluate the causal effects of the tobacco control measures, some of the impacts can be gleaned from the resultant estimates.

In our resultant data, women show more complex smoking patterns compared to men. In the related literature, gender patterns of smoking behaviour in a historical context have been extensively examined [22] [23] [24]. From the 19th century to the beginning of the 20th century, tobacco consumption was mainly a male habit [22, 25]. During the Second World War, the well-established tobacco consumption among men continued to increase [25]. These tendencies are reflected in our estimates of the initiation probability and current smoker prevalence for female cohorts born in the first half of the 20th century, which are significantly lower than their male counterparts. During the later period of the 20th century, the imagery surrounding cigarette smoking changed through advertising campaigns targeting women. The consequent rise in tobacco consumption among women is represented in our estimates of the increasing female smoker prevalence in the period after the war.

After the reunification of Germany in 1990, the smoking prevalence in the women from the Eastern Germany has been reported to increase significantly, while in the Western Germany the smoking prevalence among women decreased [26]. The estimated patterns reflect these impacts showing an increase of the smoking prevalence among women in 2000. In turn, for the male population the reunification is reported to not bring considerable changes in the smoking prevalence [26], which is also reflected in our curves of the smoking prevalence among men.

Currently, the female smoker prevalence represented by younger cohorts in our estimates tends to reach the male prevalence. These results correspond to the results obtained from the Micro Census data [13]. The curves for the probability of quitting smoking for women reflect quitting tendencies at the age of becoming a mother for the first time. According to the German birth tables, the mean age of giving birth to a first child was 26.6 in 1960 and 30.9 in 2014 [27]. The patterns for men show flatter curves for these ages.

The resultant estimates are subject to certain limitations of the applied data. The surveys are cross-sectional but not longitudinal studies, meaning that the interviewed individuals have not been observed over time and the smoking parameters are estimated based on individual smoking histories recorded at the time of the survey. The surveys do not cover a sufficient number of periods needed to include the period as an additional covariate into the regression models [9]; therefore, the obtained projections might be influenced by a specific historical event. The estimations for the cohorts born before 1935 might be biased because of a limited number of observations for them in the datasets. Due to the data limitations, we were not able to incorporate a correction factor, which accounted for possible overrepresentation of people who had started smoking later and survived up to the date of the surveys [7]. This might lead to an underestimation of current smoker prevalence in younger age groups. Owing to the cross-sectional nature of the data, the average number of cigarettes smoked per day was recorded on the date of the interview and taken to be constant for the period of smoking.

Despite these limitations, our study provides estimates of smoking histories by single years of age (8–84) and birth cohorts (1920–1980) and current and former smoker prevalence over time. Compared to cross-sectional data on smoking habits, the obtained estimates are more applicable to modelling-based public health studies.

Detailed data can be directly applied in quantifying the impacts of cigarette smoking exposure on health, specifically for age, gender, and/or birth cohort for the German population. The fields of application include, but are not limited to, topics in medical and public health research of smoking-related issues such as the modelling of smoking-induced diseases (e.g., lung cancer, COPD), health economic evaluations (e.g., lung cancer screening), and evaluations of the effects of different political measures on smoking behaviour.

Funding:

This research received no funding.

References

- 1 Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundback B: The European Lung White Book: Respiratory Health and Disease in Europe, 2nd ed. Sheffield, European Respiratory Society, 2013.
- 2 Pötschke-Langer M, Kahnert S, Schaller K, Viarisio V, Heidt C, Schunk S, Mons U, Fode K (eds): Tabakatlas Deutschland 2015 (Translation: Tobacco Atlas Germany 2015), 1. Aufl. Heidelberg, 2015.
- 3 Eurostat: Tobacco consumption statistics, 2015. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Tobacco_consumption_statistics#Online_publications (accessed April 18, 2016).
- 4 WHO: Global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. <http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/reportontrendstobaccosmoking/en/index4.html>.
- 5 Kuhlmann A, Treskova M, Braun S, Graf von der Schulenburg J-M: The Role of decision-analytic modelling in German health technology assessments. *Health Econ Rev* 2015;5:7.
- 6 Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel K-H, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross IM, Bruske I, Wichmann H-E, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Siemiatycki J, Parent M-E, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Zaridze D, Cassidy A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Stucker I, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudin CM, Brennan P, Boffetta P, Straif K, Bruning T: Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012;131:1210–1219.
- 7 Moyer VA: Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:330–338.
- 8 Koning HJ de, Meza R, Plevritis SK, Haaf K ten, Munshi VN, Jeon J, Erdogan SA, Kong CY, Han SS, van Rosmalen J, Choi SE, Pinsky PF, Berrington de Gonzalez A, Berg CD, Black WC, Tammemagi MC, Hazelton WD, Feuer EJ, McMahon PM: Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:311–320.
- 9 Holford TR, Levy DT, McKay LA, Clarke L, Racine B, Meza R, Land S, Jeon J, Feuer EJ: Patterns of Birth Cohort-Specific Smoking Histories, 1965–2009. *American Journal of Preventive Medicine* 2014;46:e31-e37.

- 10 Anderson CM, Burns DM, Dodd KW, Feuer EJ: Chapter 2: Birth-Cohort-Specific Estimates of Smoking Behaviors for the U.S. Population. *Risk Analysis* 2012;32:S14-S24.
- 11 McMahon PM, Meza R, Plevritis SK, Black WC, Tammemagi CM, Erdogan A, Haaf K ten, Hazelton W, Holford TR, Jeon J, Clarke L, Kong CY, Choi SE, Munshi VN, Han SS, van Rosmalen J, Pinsky PF, Moolgavkar S, de Koning, Harry J., Feuer EJ, de Torres, Juan P.: Comparing Benefits from Many Possible Computed Tomography Lung Cancer Screening Programs: Extrapolating from the National Lung Screening Trial Using Comparative Modeling. *PLoS ONE* 2014;9:e99978.
- 12 European Commission: Attitudes of Europeans towards Tobacco Report, 2012. http://ec.europa.eu/public_opinion/index_en.htm (accessed January 12, 2017).
- 13 Leibniz Institute for the Social Sciences: The Microcensuses from 1962 onwards. <http://www.gesis.org/en/services/data-analysis/official-microdata/microcensus/microcensus-grundfile/#c4964> (accessed April 20, 2016).
- 14 German Institute for Economic Research: SOEP Monitor: Statistical Series based on SOEP Data. <http://www.diw.de/en/soep> (accessed April 20, 2016).
- 15 Piontek D, Kraus L, Müller S, Pabst A: To What Extent Do Age, Period, and Cohort Patterns Account for Time Trends and Social Inequalities in Smoking? *SUCHT* 2010;56:361–371.
- 16 Orth B: Die Drogenaffinität Jugendlicher in der Bundesrepublik Deutschland 2015. Rauchen, Alkoholkonsum und Konsum illegaler Drogen: aktuelle Verbreitung und Trends (The Drug Affinity of Young People in the Federal Republic of Germany 2015): BZgA-Forschungsbericht. Köln.
- 17 Kraus, L., Pabst, A., Gomes de Matos, E., Piontek, D.: Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey. Tabellenband: Trends der Prävalenz des Tabakkonsums und der Nikotinabhängigkeit nach Geschlecht und Alter 1980-2012. München, IFT Institut für Therapieforschung, 2014.
- 18 Deutsches Krebsforschungszentrum (ed): Tabaksteuererhöhungen und Rauchverhalten in Deutschland: Aus der Wissenschaft – für die Politik. Heidelberg, 2014.
- 19 Kröger C, Mons U, Klärs G, Orth B, Maschewsky-Schneider U, Lampert T: Evaluation des Gesundheitsziels „Tabakkonsum reduzieren“ (Translation: Evaluation of the health target “tobacco control”). *Bundesgesundheitsbl.* 2010;53:91–102.
- 20 Deutsches Krebsforschungszentrum: Perspektiven für Deutschland: Das Rahmenübereinkommen der WHO zur Eindämmung des Tabakgebrauchs. Heidelberg, 2011.
- 21 Forum Gesundheitsziele Deutschland: Nationales Gesundheitsziel „Tabakkonsum reduzieren“: gesundheitsziele.de: Kooperationsverbund zur Weiterentwicklung des nationalen Gesundheitszieleprozesses, 2015. www.gesundheitsziele.de.

- 22 Elliot R: Destructive but Sweet: Cigarette Smoking among Women 1890-1990. Glasgow University, Glasgow.
- 23 Jacobson B: Beating the Ladykillers - Why Women Smoke. London, Gollancz.
- 24 Jacobson B: The Ladykillers - why Smoking is a Feminist Issue. London, Pluto Press, 1981.
- 25 Hunt K: Contextualizing smoking: masculinity, femininity and class differences in smoking in men and women from three generations in the west of Scotland. Health Education Research 2004;19:239–249.
- 26 Vogt T, van Raalte A, Grigoriev P, Myrskylä M: German East-West Mortality Difference: Two Cross-Overs Driven by Smoking. Working Paper, Max Planck Institute for Demographic Research, 2016. <http://www.demogr.mpg.de> (accessed January 12, 2017).
- 27 Eurostat: Mean age of women at childbirth: <http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&plugin=1&language=en&pcode=tps00017>, 2016. (accessed August 24, 2016). accessed 24 August 2016

Figure 1: Current smoker prevalence expressed as a proportion of the population by gender, calendar year, and birth cohort

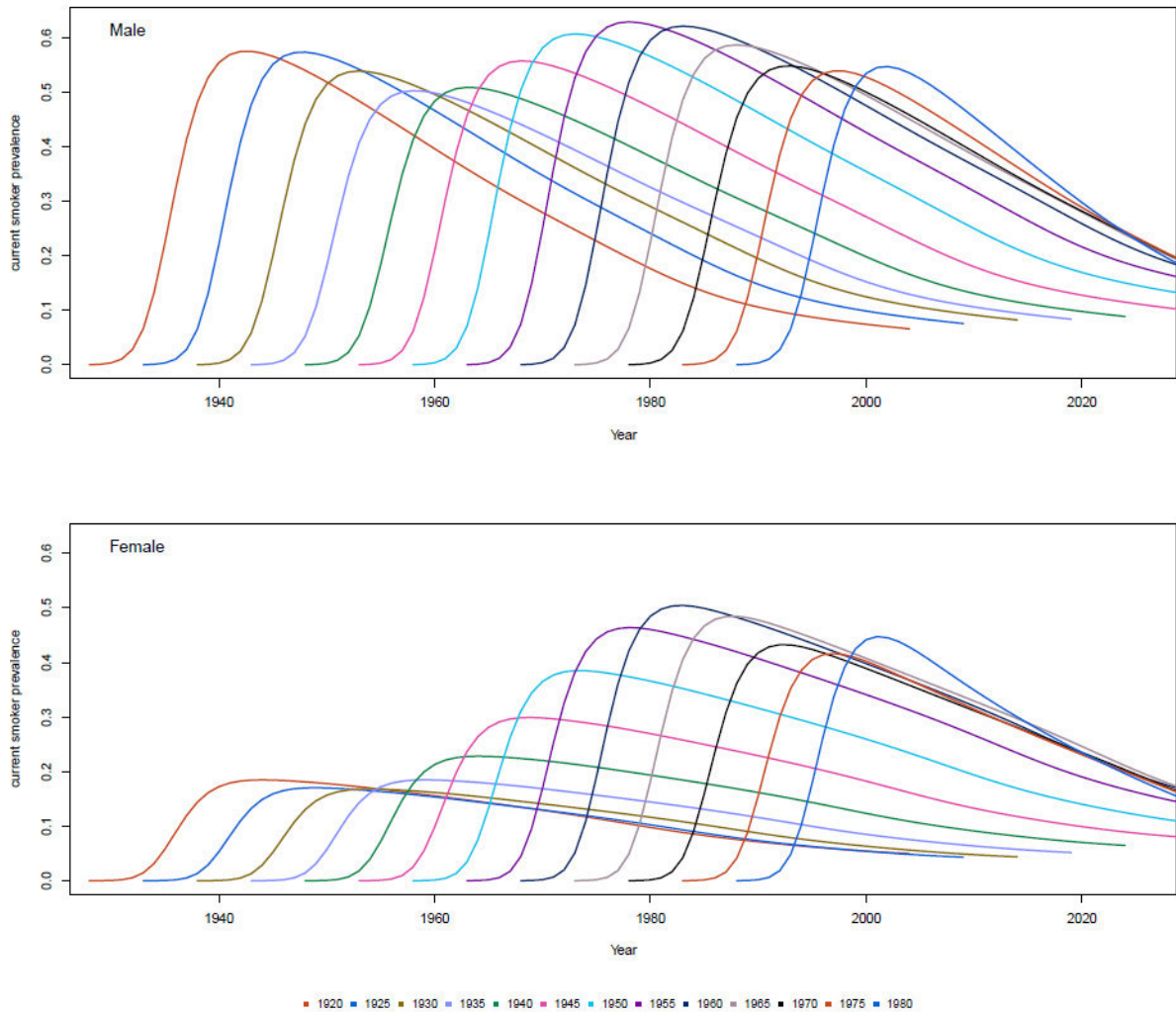


Figure 1: Former smoker prevalence expressed as a proportion of the population by gender, calendar year, and birth cohort

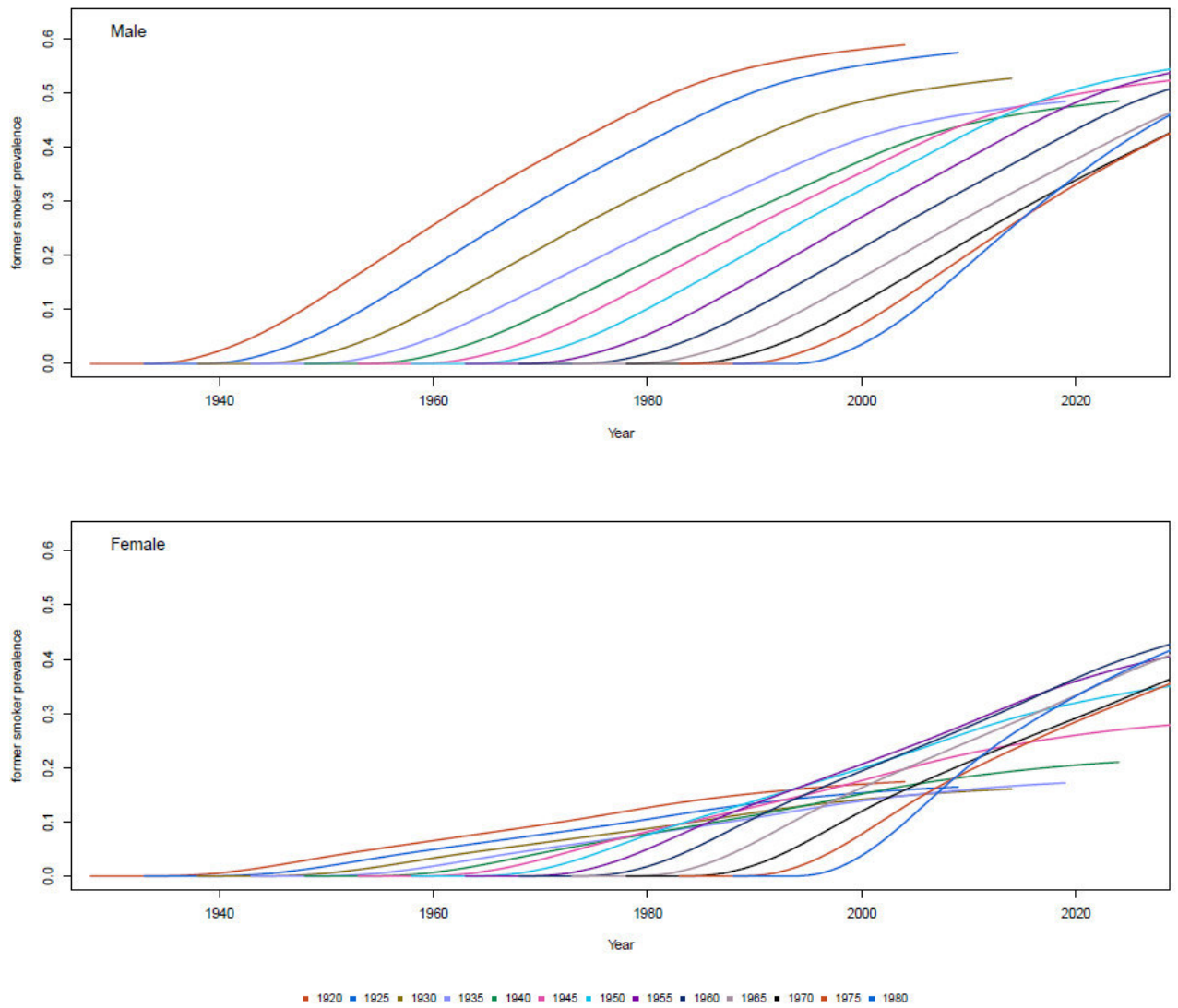


Figure 2: Ever smoker prevalence expressed as a proportion of the population by gender, calendar year, and birth cohort

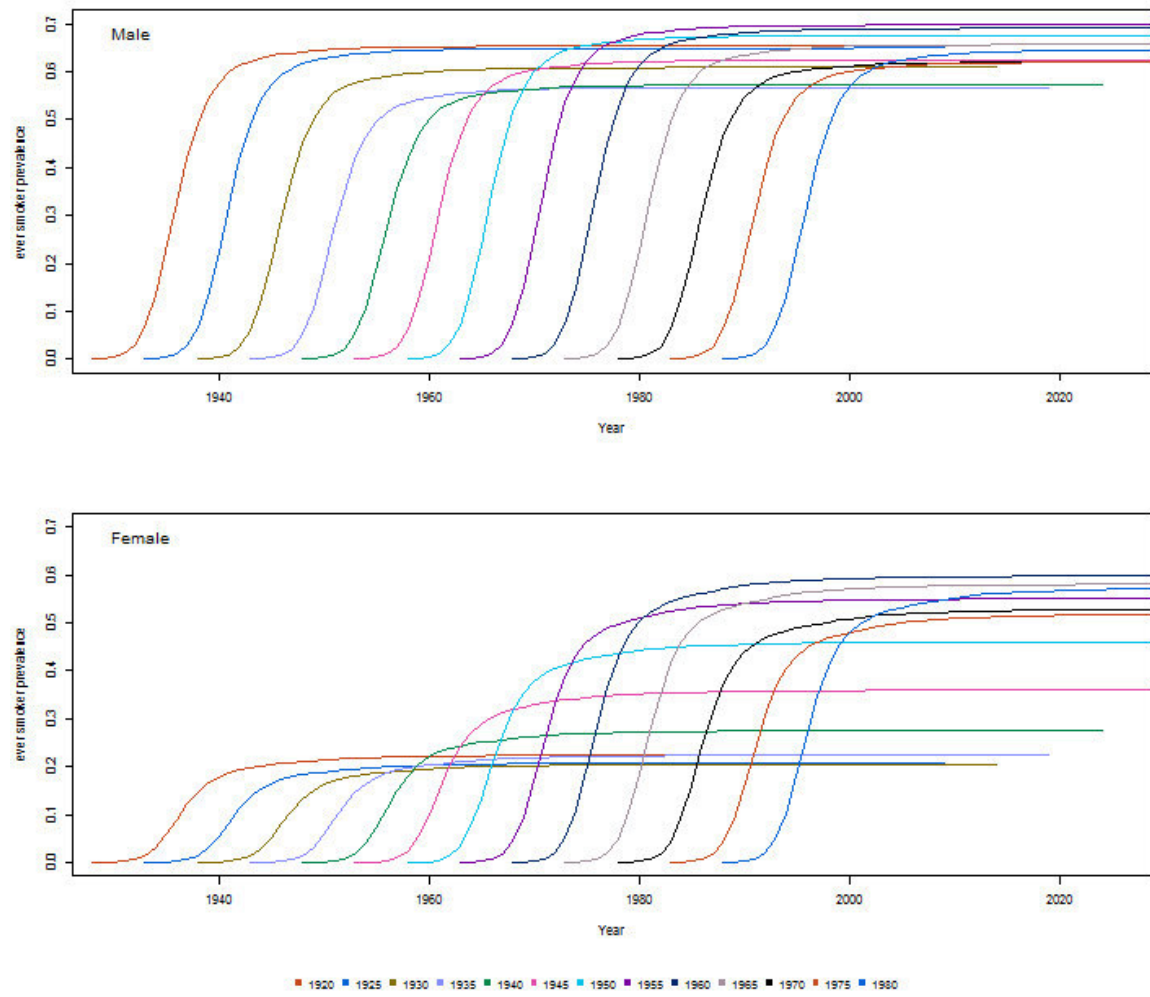


Figure 3: Gender-, age- and birth cohort-specific annual smoking initiation probabilities and smoking cessation probabilities.

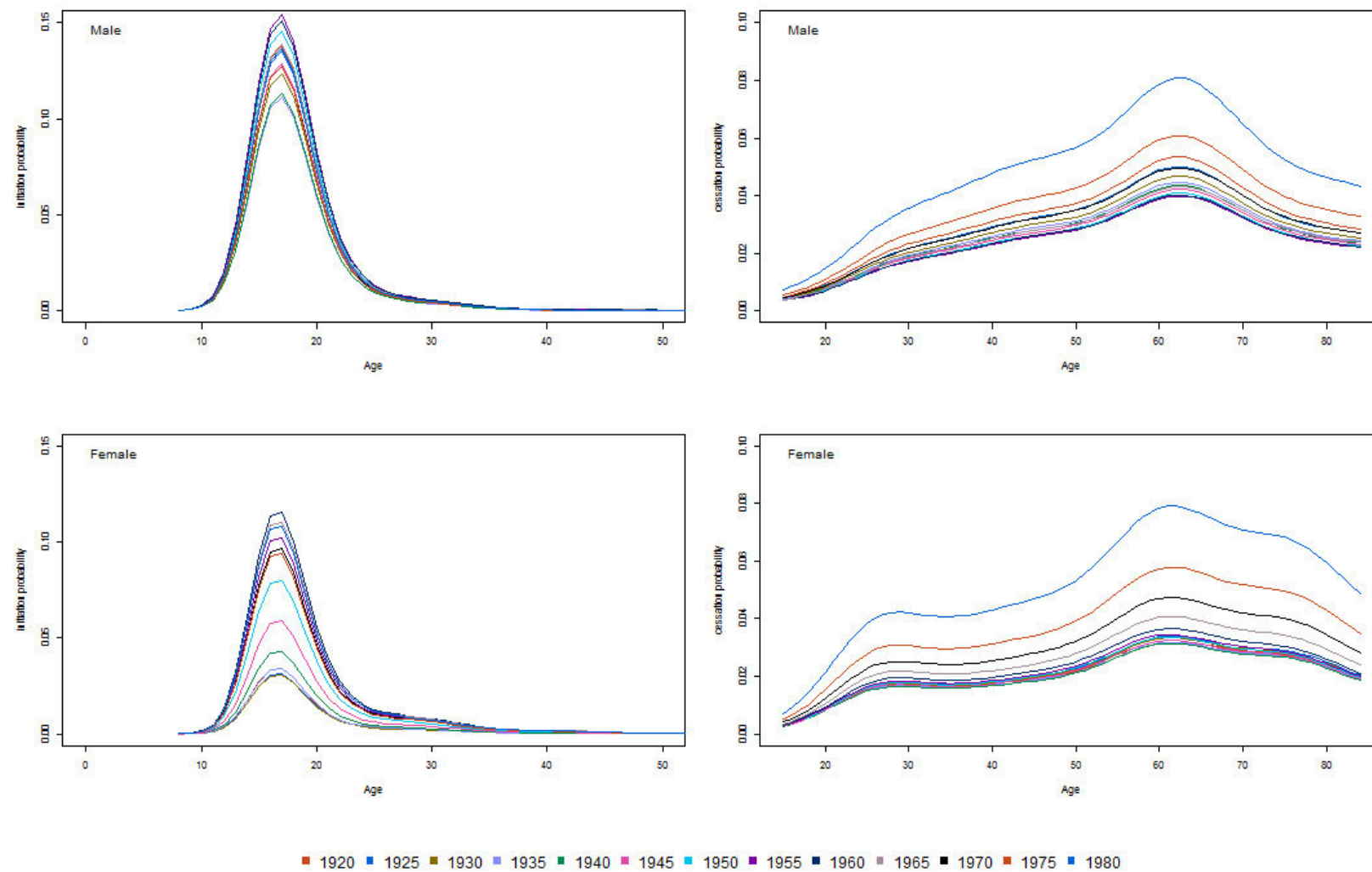
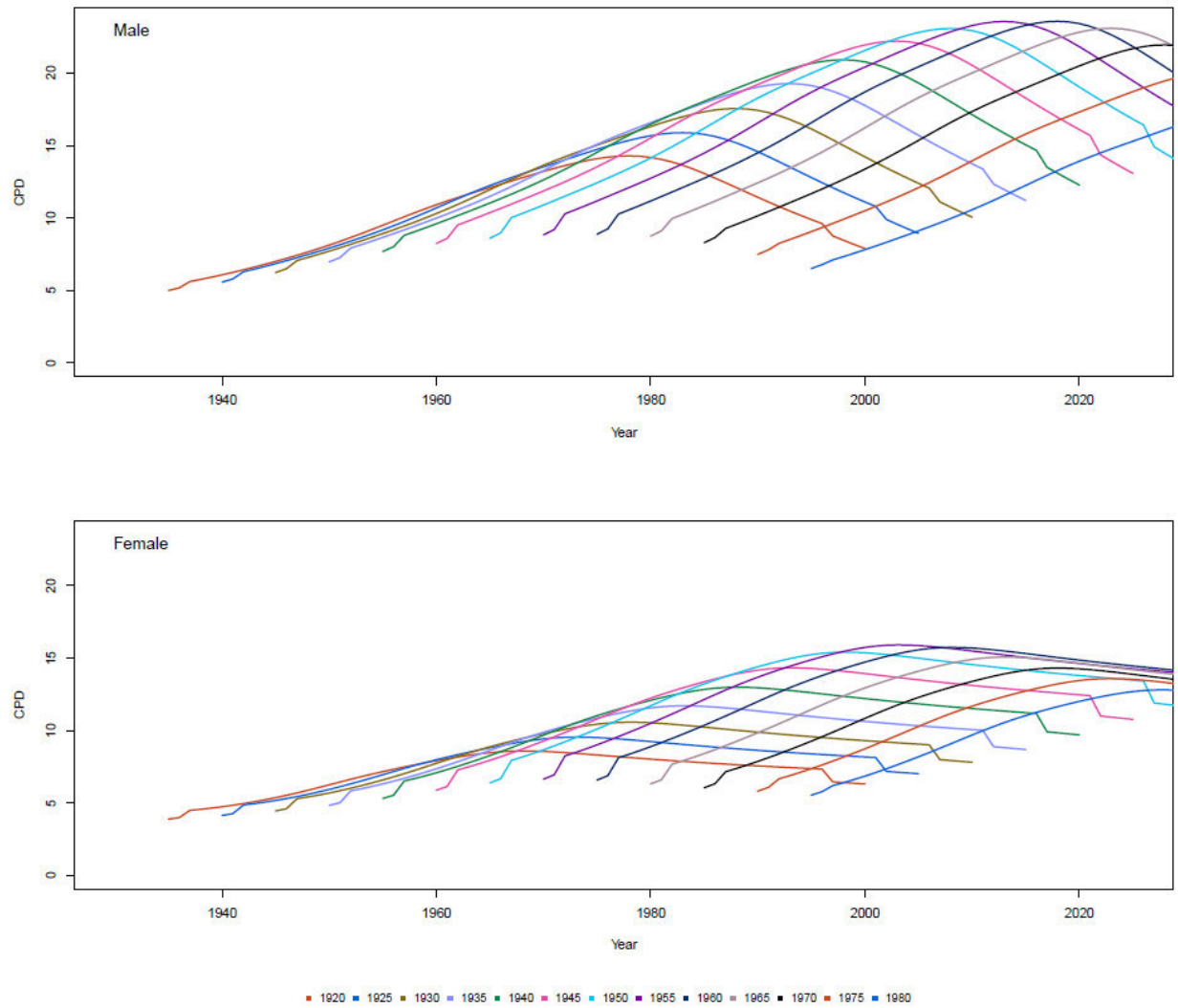


Figure 4: Mean number of cigarettes smoked per day (CPD) by gender, calendar year, and birth cohort



Supplement

Data description:

Data on smoking behaviour in Germany were obtained from three cross-sectional surveys conducted by the Robert Koch Institute (RKI) between 1997 and 2012: the German National Health Interview and Survey (GNHIES98) (1997-1999 with 7,124 participants), the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS) (2008-2011 with 8,152 participants), and the German Health Update (GEDA) which engaged 21,262 (2009), 22,050 (2010) and 19,294 (2012) participants. We chose these surveys because they provided a large pooled sample size of 77,882 respondents and contained all the variables of interest to our analysis: smoking status at the interview date, age at starting and quitting smoking, form of smoking, and the number of cigarettes smoked per day. In our analysis we focused on the smoking of boxed and hand-rolled cigarettes which constitute major means of daily tobacco consumption in Europe[12]. Alternative large surveys (Micro Census [13], the German Socio-Economic Panel (SOEP) [14], German Epidemiological Survey of Substance Abuse (ESA)) [15] provided insufficient information for use in our analyses.

For the estimation of the smoking parameters, datasets from GEDA and DEGS were combined into a single data set (DEGS/GEDA). GNHIES98 and DEGS/GEDA applied different weights to the observations; therefore, we did not combine all three of them into one single data set. Instead, we examined GNHIES98 and DEGS/GEDA separately. We performed the statistical analysis using data from each dataset with application of the respective weights and then the resultant estimates were aggregated based on the proportions of weighted observations for a single birth year.

The German National Health Interview and Survey (GNHIES98), was administered from 1997 to 1999 ¹¹. A total of 7, 124 individuals between 18 and 79 years of age participated in this survey. All participants were asked to fill out a questionnaire; additionally, some sub-groups were invited to give more details on different topics related to smoking.

The second survey, the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS), took place from 2008 to 2011 and involved 8,152 people between 18 and 79 years of age ¹². This study collected a wide range of data on health and lifestyle employing standardized computer-assisted personal interviews, self-administered questionnaires, standardized measurements, and tests.

The third survey, the German Health Update (GEDA), was conducted in 2009, 2010, and 2012 and included 21,262 (2009), 22,050 (2010) and 19,294 (2012) participants of 18–86 years of age respectively¹³. Computer-aided telephone interviews were used.

Statistical analysis:

The surveys contained a restricted range of survey years which limited the ability to estimate period effects, therefore, the period was excluded from the analysis, and the age and cohort were the only temporal components affecting smoking history.

Estimating smoking initiation probability:

We estimated the smoking initiation probability for each dataset and gender using a single year of age and one-year birth cohort. We constructed a binary variable with two possible values: 1 if the i -th individual (cohort, c) started to smoke at age a and 0 otherwise. The probability of the outcome was determined as a function of age and cohort:

$$\text{logit}\{p(a, c)\} = \beta_0 + \beta_a(a) + \beta_c(c),$$

where $p(a, c)$ is the probability of smoking initiation, β_0 is an intercept, and $\beta(\cdot)$ is given by a thin plate regression spline. For each cohort represented in each dataset, we defined individuals who started smoking at age a and who had never smoked up to that age⁹. The data comprise datasets which were used for fitting the logistic model. The cohort effect, β_c , was assumed to remain constant for the cohorts born after 1982. Using the resultant coefficients, the estimates of smoking initiation probability were projected to the year 2025 for ages 15–76.

Estimating smoking cessation probability:

For estimation of smoking cessation probabilities we followed the respondents of each single year of age starting with the age at smoking initiation through the age at smoking cessation. Using this data, we determined smokers who quit and smokers who continued to smoke at the given age and year of birth. The data were then used to fit an additive logistic model in order to obtain the conditional probabilities of quitting:

$$\text{logit}\{q(a, c)\} = \beta_0 + \beta_a(a) + \beta_c(c),$$

where $q(a, c)$ is the probability of quitting smoking, β_0 is an intercept, and $\beta(\cdot)$ is given by a thin plate regression spline. Using this regression, we obtained estimates of the conditional probability of quitting at a particular age, given the subject was a smoker. Based on the

results of the regression, the estimates were projected to the year 2025 for ages 15–84. Fitting was performed in R using GAM function.

Estimating prevalence of ever-, current-, former smokers:

To estimate the prevalence of current and former smokers for each dataset and gender, we used the estimated probabilities for smoking initiation and cessation. Therefore, following Holford et. al., we calculated the proportion of subjects who had ever been smokers, P_E and the cumulative proportion of smokers who had not quit smoking, Q [10]:

$$P_E(a, c) = 1 - \prod_{i=1}^a [1 - p(i, c)]$$

$$Q(a, c) = \prod_{i=15}^a [1 - q(i, c)] \text{ with } q(a, c) = 0 \text{ if } a < 15$$

The respective prevalence was then defined by the following equations [10]:

$$P_C(a, c) = P_E(a, c) Q(a, c)$$

$$P_F(a, c) = P_E(a, c) - P_C(a, c) ,$$

where P_C is prevalence of current smokers and P_F is prevalence of former smokers.

Estimating smoking intensity:

Both datasets contained records on the average number of cigarettes smoked per day (CPD), which were used to analyse smoking intensity. In order to include smoking intensity, we constructed an ordered categorical outcome variable and defined the following intervals of CPD with the centre of the intervals given in brackets: $CPD \leq 5$ (3); $5 < CPD \leq 15$ (10); $15 < CPD \leq 25$ (20); $25 < CPD \leq 35$ (30); $35 < CPD \leq 45$ (40); and $45 < CPD$ (60) ⁹.

The outcome variable was regressed against age and cohort using a cumulative logistic model and thin plane regression splines. The model was fitted to the data from the two datasets for each gender separately. The fitted estimates represented the probabilities of each cohort aged 15–76 falling into each category of smoking intensity. The resultant estimates were used to determine the mean smoking dose, and were also projected to 2025.

Validation.

The WHO reports its estimates and projections of current smokers' prevalence (over 15 years old) in Germany for 2000–2025. Table 1 summarizes the estimates given by WHO and those obtained in this study for that period.

Table 1: Comparison of the study results with the results reported by WHO: prevalence of current smokers over 14 years of age.

Year	WHO⁴: Current Tobacco-Smoking Men (%)	Treskova et al. Current Tobacco-Smoking Men (%)	WHO⁴: Current Tobacco-Smoking Women (%)	Treskova et al. Current Tobacco-Smoking Women (%)
2000	36.9	36.2	26.5	25.7
2005	34.0	34.7	25.5	25.6
2010	31.6	33.0	24.4	25.0
2015	29.3	31.3	23.3	24.0

Modul 2

Epidemiologie und Kosten von Asthma bronchiale in Deutschland – eine systematische Literaturrecherche

Aumann, Ines

Prenzler, Anne

Welte, Tobias

Gillissen, Adrian

Pneumologie 2014; 68 :557-567

DOI: 10.1055/s-0034-1377225

Zusammenfassung

Hintergrund: Ziel dieser Arbeit ist die Erstellung einer Übersicht der Evidenz zur Prävalenz und Inzidenz von Asthma bronchiale für Deutschland. Zudem sollen Krankheitskostenstudien von Asthma identifiziert und bewertet werden.

Methode: Zwei systematische Literaturrecherchen wurden im Dezember 2012 (Update: März 2014) in der Datenbank PubMed durchgeführt, um Studien zur Inzidenz, Prävalenz und Krankheitskosten von Asthma bronchiale für Deutschland zu identifizieren. Eingeschlossen wurden Studien in deutscher und englischer Sprache.

Ergebnisse: Nach der Durchsicht der Titel, Abstracts und Vollpublikationen konnten insgesamt 17 Studien zur Prävalenz und Inzidenz identifiziert werden. Die 12-Monats-Prävalenz liegt bei den Erwachsenen zwischen 1,8% und 6,34% (Kinder: 3,8%-11,8%). Im Kindes- und Jugendalter erkranken häufiger Jungen - im Erwachsenenalter häufiger Frauen an Asthma bronchiale. Sieben Krankheitskostenstudien wurden identifiziert, die direkte Kosten zwischen 690,4 Mio. € und 1,36 Mrd. € aufweisen. Die Studien sind aufgrund der Studienperspektive, des Schweregrades und der Datenbasis sehr heterogen.

Schlussfolgerungen: Zur Prävalenz liegen ausreichend Studien für Deutschland vor. Weitere Studien zur Inzidenz der Erkrankung sollten durchgeführt werden. Im Bereich der Krankheitskostenstudien ist aufgrund geringer Aktualität und methodischen Schwächen weiterer Forschungsbedarf zu sehen.

Epidemiology and costs of Asthma in Germany - a systematic literature review

Abstract:

Background: Aim of this study is to identify the prevalence and incidence as well as the health care costs of Asthma specifically in the German setting.

Methods: Two systematic literature searches were conducted in PubMed in December 2012. The literature search has been updated in March 2014. All publications in German and English were included.

Results: After review of title, abstracts and full publications 17 relevant studies included information on the prevalence and incidence of Asthma. The 12-month-prevalence for the adults ranges between 4.6% and 6.34% (children: 3.8%-11.8%). At younger ages asthma is more prevalent in boys. In the adulthood women are more affected. We identified seven cost-of-illness-studies. The direct costs range between 690.4 mill. Euros and 1.36 bn. €. The reported health care costs depend on the perspective, the severity of the disease and the database, so that a comparison of the results is difficult.

Conclusion: All in all, this review underlines the epidemiological and health economic importance of Asthma for Germany. There exist good and current studies of the prevalence of asthma but there is only little evidence regarding the incidence. Further research is necessary to capture a comprehensive picture of the current health care costs.

Einleitung

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable, in der Regel reversible Atemwegsobstruktion, gekennzeichnet ist [1]. Die Krankheit kann in allergischer Form aufgrund von Umweltallergenen oder als intrinsische Form durch Infekte ausgelöst werden. Nach Angabe der Weltgesundheitsorganisation zählt Asthma bronchiale mit einer Schätzung von 300 Mio. Erkrankten weltweit zu einer der bedeutendsten Volkskrankheiten [2]. Die gesundheitsökonomische Bedeutung dieser chronischen Erkrankung wird anhand von Zahlen des Statistischen Bundesamtes [3] deutlich: So ermittelten die Statistiker in ihrer Krankheitskostenberechnung Kosten für Asthma bronchiale in Deutschland für das Jahr 2008 in Höhe von 1,78 Mrd. Euro. Damit nimmt die Asthmaerkrankung (ICD: J45) einen Anteil von 13,6% an den gesamten Kosten, die im Zusammenhang mit den Erkrankungen des Atmungssystems (ICD:J00-J99) stehen, ein. Allerdings basieren die Zahlen des Statistischen Bundesamtes auf einer Top-down-berechnung, welche mit großen methodischen Unsicherheiten verknüpft ist. Die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) stellt einen weiteren Indikator für die gesundheitsökonomische Bedeutung des Asthmas bronchiale dar [4]. Insgesamt dokumentiert der AOK Bundesverband im Jahr 2011 68,29 durch Asthma bedingt AU-Fälle je 10.000 Mitglieder, die zusammen 698,85 AU-Tage pro 10.000 Mitglieder verursachten.

Durch die zunehmende Umweltbelastung, den chronischen Verlauf der Erkrankung sowie steigender Bedeutung der Ausgaben im Gesundheitswesen bietet sich eine Betrachtung der für Deutschland vorliegenden Evidenz zur Epidemiologie und zu den Krankheitskosten an. Folglich ist das Ziel dieser Studie die aktuelle epidemiologische und gesundheitsökonomische Evidenz des Asthmas bronchiales in Deutschland mithilfe zweier systematischer Literaturrecherchen darzustellen. Dabei sollen sämtliche epidemiologische Studien zur Inzidenz und Prävalenz identifiziert und die für Deutschland vorliegenden Krankheitskostenstudien, die die ökonomische Bedeutung der Asthmaerkrankung widerspiegeln, dargestellt werden.

Methodik

Für die Darstellung der aktuellen epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Evidenz in Deutschland wurden im Dezember 2012 zwei systematische Literaturrecherchen in der Datenbank Pubmed / Medline durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Recherchen sind in einer komprimierten Darstellung ebenfalls in der Neuauflage des Weißbuch Lunge erscheinen [5]. Zusätzlich erfolgte eine Aktualisierung der Suche im März 2014.

Für die Identifizierung epidemiologischer Studien für Asthma bronchiale werden die Parameter Inzidenz und Prävalenz, mit folgenden Suchbegriffen verknüpft: „(Asthma) and (incidence OR inciden* OR prevalence OR prevalen*) and (germany OR german)“. Eine weitere systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt, um relevante Krankheitskostenstudien für Asthma bronchiale zu identifizieren. Dabei wurden die Begriffe „incidence OR inciden*“ und „prevalence OR prevalen*“ durch „(cost OR cost* OR costs)“ ersetzt.

Die Titel und Abstracts der angezeigten Treffer wurden auf ihre Relevanz hin von zwei unabhängigen Gutachtern überprüft. Dabei wurden alle Primärstudien eingeschlossen, die Daten zur Inzidenz, Prävalenz oder Krankheitskosten von Asthma bronchiale speziell für Deutschland in deutscher oder englischer Sprache dokumentieren. Eine Eingrenzung des Suchzeitraums wurde nicht vorgenommen. Jedoch werden im Ergebnisteil zur Epidemiologie nur die Studien dargestellt, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden. Ausgeschlossen wurden Studien, die die Prävalenz oder Inzidenz ausschließlich für spezifische Berufsgruppen oder Ethnien untersuchen. Kosteneffektivitätsstudien wurden bei der systematischen Recherche zu den Krankheitskostenstudien nicht berücksichtigt. Zudem wurden Krankheitskostenstudien ausgeschlossen, die ausschließlich die Kosten für einzelne Leistungsbereiche berechnen oder bei denen eine Trennung zwischen einzelnen Krankheiten (Asthma inkl. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung) nicht vorgenommen wird. Auch Doppelpublikationen ohne relevanten Zusatznutzen wurden vernachlässigt.

Nach Sichtung der Titel und Abstracts wurde eine zusätzliche Handrecherche in weiteren nicht-Medizin gelisteten Zeitschriften (z.B. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement) sowie bei relevanten öffentlichen Institutionen (bspw. Robert Koch Institut) durchgeführt. Von denen durch Titel und Abstracts als relevant eingestufte Publikationen wurden die Volltexte eingeholt und bewertet.

Ergebnisse:

Prävalenz und Inzidenz

In Abbildung 1 ist der Rechercheverlauf graphisch dargestellt. Bei der systematischen Literaturrecherche zu den epidemiologischen Parametern Inzidenz und Prävalenz wurden ursprünglich 1.245 Treffer identifiziert. Ein wesentlicher Grund für den Ausschluss der Publikationen war das fehlende Vorliegen einer Prävalenz- oder Inzidenzstudie. Häufig wurden lediglich die Angaben aus anderen Quellen zitiert. Des Weiteren wurden Studien ausgeschlossen, die sich nur auf eine bestimmte Bevölkerungsgruppe (bspw. Landwirte) beziehen. Zudem wurde bei Studien, die in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden, nur auf die aktuellsten Daten verwiesen. Folglich konnten anhand der systematischen Recherche final 14 Studien eingeschlossen werden; zwei weitere relevante Studien wurden durch die Handrecherche, und eine weitere Studie durch die aktualisierte Recherche im März 2014 identifiziert. Von diesen 17 Studien befassen sich zwei Studien mit der Inzidenz und acht Studien mit der Prävalenz von Asthma im Kindesalter. Weitere sechs Studien geben Informationen zu der Prävalenz im Erwachsenenalter, wobei insgesamt bei zwei Prävalenzstudien keine Unterscheidungen zwischen Kindern und Erwachsenen erfolgte. In einer weiteren identifizierten Publikation wurde eine Projektion der Erkrankungszahlen bis 2060 durchgeführt.

Studien zur Prävalenz und Inzidenz bei Erwachsenen

Die acht identifizierten Studien zur Prävalenz im Erwachsenenalter sind in Tabelle 1 dargestellt und werden im Folgenden kurz erläutert.

Zwei Studien wurden vom Robert Koch Institut (RKI) durchgeführt und bieten die aktuellsten Ergebnisse zur Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland [6;7]. Die Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) [6] bietet eine Querschnittsanalyse einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe der erwachsenen Bevölkerung. In dieser Studie wurden 22.050 Personen ab dem 18. Lebensjahr in Deutschland telefonisch nach dem Vorliegen einer Asthmdiagnose befragt. Unter Prävalenz wird die Anzahl der in einer definierten Gruppe vorliegenden Krankheitsfälle zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder in einem definierten Zeitraum (bspw. 12-Monats-Prävalenz oder Lebenszeitprävalenz) verstanden [8]. Das RKI befragte die Personen sowohl nach dem Vorliegen einer Asthmdiagnose in den letzten 12 Monaten als auch nach einer irgendwann in ihren Leben gestellten Asthmdiagnose (Lebenszeitprävalenz). Die 12-Monats-Prävalenz liegt in den Jahren 2009 / 2010 durchschnittlich bei 5,3%, wobei Frauen (6%) häufiger von einer Asthmdiagnose berichten als Männer (4%). Der Höchststand der Prävalenz liegt bei Frauen zwischen 45 und 65 Jahren bei 7,6% und bei den Männern ab 65 Jahren bei 6,3%. Die Differenzierung der Ergebnisse nach dem Bildungshintergrund zeigen, dass eine höhere Bildung mit einer geringeren Asthma-Prävalenz einhergeht. Allerdings zeigt sich dieser Zusammenhang nur bei Frauen in der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre. Die ermittelte Lebenszeitprävalenz (LZP) der erwachsenen Bevölkerung liegt bei 8,8% (Abbildung 2). Zudem führte das RKI einen Abgleich dieser ermittelten LZP mit der aus dem Jahr 2003 durch. Dabei konnte ein deutlicher Anstieg der Lebenszeitprävalenz von 2003 (Frauen=6,0%, Männer=5,2%) bis 2010 (Frauen=9,6%, Männer=7,9%) identifiziert werden. Neben der GEDA Studie haben Langen et al. [7] ebenfalls Daten zur Prävalenz von Asthma bronchiale im Erwachsenenalter im Rahmen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) veröffentlicht. Im Unterschied zur GEDA Studie hat diese Studie einen longitudinalen Aspekt. Die erste

Stichprobe basiert auf Teilnehmern aus dem früheren Gesundheitssurveys 1998. Diese Teilnehmer wurden telefonisch befragt und eine Teilstichprobe ärztlich untersucht. Die zweite Stichprobe setzt sich zum Teil aus der ersten Kohorte (1998) sowie aus weiteren einbezogenen Probanden zusammen. Auch bei dieser Kohorte erfolgten zwischen 2008 und 2011 eine telefonische Befragung sowie eine Untersuchung an einer Subpopulation. Die Asthmediagnose basierte auf den gleichen Kriterien wie die GEDA Studie. Die ermittelte 12-Monats-Prävalenz (LZP) ist um 0,3% (0,2%) geringer als bei der GEDA Studie. Diese Studie bestätigt ebenfalls die höhere Prävalenz der Frauen, wobei der Höchststand hier in der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren liegt. Auch bei dieser Studie zeigt sich, dass seit 1998 die LZP von Asthma bronchiale um 2,9% angestiegen ist. Dies wird vor allem durch den Anstieg der Prävalenz bei jungen Männern in der Altersgruppe zwischen 18 und 29 Jahren erklärt (Anstieg von 4,6% auf 11,3%).

Demoly et al. [9] ermittelten ebenfalls mit Hilfe einer Selbsteinschätzung der Probanden die Prävalenz der Asthmaerkrankung. Die Studie ist Teil einer internationalen Studie; neben Deutschland haben vier weitere europäische Länder Daten erhoben. Dabei wurden Personen über 17 Jahre nach dem Vorliegen einer ärztlichen Diagnose befragt. Die Gesamtstichprobe beträgt 37.476; eine separate Teilnehmeranzahl für Deutschland wurde nicht angegeben. Allerdings wurden die Prävalenzangaben gesondert für Deutschland dokumentiert. Insgesamt haben 4,8% der Befragten aus Deutschland angegeben, dass bei Ihnen in den letzten 12 Monaten eine Asthmediagnose gestellt wurde. Zudem wurde die Prävalenz mit Hilfe des Asthma-Kontroll-Tests nach den Asthmakontrollgraden differenziert. Insgesamt leiden von den diagnostizierten Personen 65,3% unter einem schlecht kontrollierten Asthma und 34,7% unter einem teilweise kontrollierten Asthma. Von den diagnostizierten Personen wird ein Anteil von 79,6% medikamentös behandelt.

Schäper et al. [10] führten eine Längsschnittstudie in Vorpommern zwischen 1997 und 2006 durch. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 7.008 Personen zwischen 20 und 79 Jahren mit Hilfe eines computergestützten Interviews befragt. Personen, die einen Asthmaanfall in

den vergangenen 12-Monaten hatten oder Medikamente gegen das Asthma einnahmen, wurden in den Bereich des aktuellen Asthmas eingruppiert. Personen mit einem Asthmaanfall in den letzten 12 Monaten, die keine medikamentöse Behandlung erhalten, wurden der Gruppe des unbehandelten Asthmas zugeordnet. Die ermittelte 12-Monats-Prävalenz beträgt 1,8%, wobei ein Anteil von 0,3% unbehandelt ist.

Zusätzlich zu einer Befragung, ob eine Asthmadignose vorliegt, führten Schäfer et al. [11] und Heinrich et al. [12] innerhalb ihrer Querschnittstudien eine ärztliche Untersuchung durch. Schäfer et al. ermittelten im Raum Augsburg anhand klinisch-dermatologischen Untersuchungen von 4.261 einbezogenen Personen zwischen 28 und 87 Jahren eine Lebenszeitprävalenz von 6,1%. Heinrich et al. befragten (Stufe 1) innerhalb der European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) zunächst 3.000 Personen zwischen 20 und 44 Jahren in den Zentren Hamburg und Erfurt. Zudem führten die Autoren an einer Teilstichprobe (Stufe 2) eine ausführliche Anamnese und medizinische Untersuchung inklusive Lungenfunktionstest durch. Die ermittelte Prävalenz aus der Stufe 1 beträgt in Erfurt 2,1% und in Hamburg 4,4%.

Hasford et al. [13] und Stock et al. [14] ermittelten die Prävalenz nicht mit Hilfe von Befragungen, sondern anhand einer Analyse von Routinedaten. Hasford et al. nutzten die Daten der bayrischen Kassenärztlichen Vereinigung aus dem Zeitraum April 2005 bis März 2006. Dabei ermittelten die Autoren eine 12-Monats-Prävalenz von 4,6%, wobei die Männer zwischen 60 und 80 Jahren eine Prävalenz von 5,7% und Frauen eine Prävalenz von 6,6% aufwiesen. Stock et al. verwendeten für ihre Analyse unter anderem Daten vom Statistischen Bundesamt und der Deutschen Rentenversicherung. Eine an Asthma erkrankte Person wurde anhand für Asthma typischer ATC-Kodes identifiziert. Die ermittelte 12-Monats-Prävalenz liegt bei 6,34%. Stock et al. identifizierten ebenfalls eine höhere Prävalenz bei Frauen zwischen 17 und 62 Jahren.

Filipiak et al. [15] führten eine einmalige schriftliche Befragung sowie einen Immunglobulin E (IgE) Bluttest bei 2.448 Erwachsenen in Augsburg (1994 / 1995) und 2.215 Personen in Erfurt (1991 / 1992) durch. Spezifische IgE gegen Timotheegras, Katzen, Cladosporium herbarum, Birken und Hausstaubmilben wurden mit Hilfe des FEIA (Fluoreszenz-Enzym-Immunoassay) bestimmt. Sie berechneten die Prävalenz der Asthmaerkrankung anhand der Frage, ob die Personen in den letzten 12 Monaten eine Asthmaattacke hatten. Daraus errechnete sich eine 12-Monats-Prävalenz von Asthma bei den Erwachsenen in Augsburg von 2,3% und in Erfurt von 2,1%. Diese Studie ist ebenfalls Bestandteil der ECRHS Studie, sodass die Werte aus Erfurt mit den Prävalenzwerten aus der Studie von Heinrich et al. identisch sind.

Pritzkeleit et al. [16] führten eine Projektion der Erkrankungszahlen von Asthma bronchiale bis zum Jahr 2060 durch. Dabei wurde mit Bevölkerungsvorrausberechnungen vom Statistischen Bundesamt und altersspezifischen Inzidenz und Prävalenzzahlen die Prävalenz bis zum Jahr 2060 geschätzt. Das Ziel dieser Analyse bestand darin, die zukünftige Entwicklung der Erkrankungszahlen aufzuzeigen. Als Berechnungsgrundlage diente dabei die vom RKI ermittelte Prävalenz [6]. Pritzkeleit et al. berechneten einen kontinuierlichen Rückgang der absoluten Fallzahlen bis 2060 im Vergleich zum Jahr 2010 um 18,9% (2010=4,6 Mio.; 2060=3,8 Mio.). Die Autoren gehen bei den Berechnungen davon aus, dass sich die bevölkerungsbezogene Rate kaum verändern wird (prozentuale Veränderung der rohen Rate gegenüber 2010: 2,2%).

Insgesamt wurde in den gesamten identifizierten Studien eine 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen zwischen 1,8% und 6,34% sowie eine Lebenszeitprävalenz zwischen 6,1% und 8,8% berechnet.

Studien zur Prävalenz und Inzidenz bei Kindern

Die Studien zur Prävalenz und Inzidenz im Kindesalter sind in komprimierter Fassung in Tabelle 2 abgebildet. Von den identifizierten Studien erfassten fünf Studien die Prävalenz durch eine schriftliche Befragung der Eltern, welche im Folgenden kurz dargestellt werden.

Schlaud et al. [17] ermittelten anhand einer für Deutschland repräsentativen Stichprobe bei Kindern zwischen 0 und 17 Jahren eine 12-Monats-Prävalenz von 3,0%, wobei die Jungen (3,4%) eine höhere Prävalenz aufweisen als die Mädchen (2,5%). Zudem wurde eine Lebenszeitprävalenz von 4,7% berechnet (Abbildung 3). Die Asthmdiagnose erfolgte dabei anhand von Befragungen der Eltern, ob bei ihrem Kind in den letzten 12-Monaten oder jemals (LZP) eine Asthmdiagnose gestellt wurde.

Die anderen in Tabelle 2 angegebenen Studien stellen Prävalenzergebnisse in Bezug auf die Lebenszeit dar. Zöllner et al. [18] führten in vier aufeinanderfolgenden Jahren Befragungen bei Eltern von Schülern der 4. Klasse in Baden Württemberg durch. Die Lebenszeitprävalenz lag zwischen 3,0% (1992) und 5,6% (2000).

Frye et al. [19] führten zwischen den Jahren 1992 und 1996 zwei Querschnittsbefragungen bei Eltern von Kindern zwischen fünf und 14 Jahren in Sachsen-Anhalt durch. Neben der Befragung der Eltern wurde bei einer Subgruppe zusätzlich eine Spirometrie durchgeführt. Die Lebenszeitprävalenzen, die durch die Eltern berichtet wurden, liegen bei 8,0% (1992) und 6,2% (1996). Die anhand der Spirometrie ermittelte Prävalenz wurde nicht angegeben.

Grüber et al. [20] sowie Fritz et al. [21] führten jeweils eine schriftliche Befragung von Eltern im Jahr 1994 durch. Fritz et al. befragten 736 Eltern von Kindern zwischen 2 und 7 Jahren in Leipzig. Eine positive Asthmdiagnose lag vor, wenn die Eltern angegeben haben, dass ein Arzt jemals eine Diagnose von Asthma oder spastischer Bronchitis bei ihrem Kind gestellt hat. Dabei wurde eine Lebenszeitprävalenz von 10,6% ermittelt. Grüber et al. führten die Studie in Berlin bei Kindern von durchschnittlich 6 Jahren durch. Berücksichtigt wurden alle Kinder (n=38.808), die im Jahr 1994 in Berlin eingeschult wurden. Die Eltern wurden

befragt, ob eine Asthmadiagnose vorliegt oder ob früher einmal eine vorgelegen hat. Die dadurch ermittelte Lebenszeitprävalenz von Grüber et al. beträgt 5%.

Eine weitere Studie wurde von Behrens et al. im Jahr 2000 in Münster durchgeführt. Sie ermittelten bei Kindern zwischen 6 und 7 Jahren eine Lebenszeitprävalenz von 4,4% und bei Kindern zwischen 13 und 14 Jahren eine Lebenszeitprävalenz von 7,8%.

Hasford et al. [13] und Stock et al. [14] berücksichtigten neben der erwachsenen Bevölkerung auch die Kinder in ihren Routinedatenanalysen (siehe oben). Hasford et al. ermittelten für Jungen und Mädchen unter 20 Jahren eine 12-Monats-Prävalenz von 5,8% bzw. 4,0%. Stock et al. berechneten eine 12-Monats-Prävalenz von 11,8% bzw. 9,2%.

Zusammenfassend zeigen die Studie im Kindesalter eine Spannweite der 12-Monats-Prävalenz zwischen 3,8% und 11,8% auf. Die Lebenszeitprävalenz liegt zwischen 3,0% und 10,6%.

Neben den Studien zur Prävalenz konnten anhand der Literaturrecherche zwei Studien zur Inzidenz von Asthma im Kindesalter ermittelt werden. Rzehak et al. [23] führten in 1992 / 1993; 1995 / 1996 und 1998 / 1999 drei Baselinestudien bei Kindern zwischen 5 und 13 Jahren in Städten in Sachsen-Anhalt durch. Hierbei wurden die Eltern nach dem Vorliegen einer Asthmadiagnose bei ihren Kindern befragt. In den Jahren 1995 / 1996, 1998 / 1999 und 2004 / 2005 fanden jeweils Follow-up-Befragungen bei den bereits in der Baseline einbezogenen Probanden statt. Die adjustierte Inzidenz-Rate-Ratio liegt bei der gesamten Stichprobe bei 4,0. Bei Betrachtung nach entsprechenden Altersgruppen ergeben sich folgende Werte: 4,7 (5-7 Jahre), 3,0 (8-10 Jahre) und 5,0 (11-13 Jahre).

Genuet et al. [24] führten eine Längsschnittstudie zwischen 1995 und 2003 in München und Dresden bei Kindern von durchschnittlich 9 Jahren durch. Die Adjustierte Incidence-Risk-Ratio für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern lag bei 2,56. Die Autoren geben an,

dass die Adjustierte Incidence-Risk-Ratio bei Jugendlichen, die zwischen zwei und vier Jahren geraucht haben, auf 3,11 ansteigt. Bei mehr als vier Raucherjahren steigt diese weiter an (3,97).

Krankheitskosten

Anhand der systematischen Literaturrecherche zu den Krankheitskosten (Siehe Abbildung 1) konnten von ursprünglich 191 Treffern sechs Studien final eingeschlossen werden. Zusätzlich wurde von drei, per Handrecherche identifizierten Studien, eine berücksichtigt. Folglich konnten sieben Studien in dieses Review eingeschlossen werden. Die Studien unterschieden sich vor allem im Hinblick auf die verwendete Studienperspektive. Im Allgemeinen wird zwischen der gesellschaftlichen Perspektive, der Perspektive der Kostenträger (sowie der Perspektive der Patienten und Angehörigen differenziert [25]. Die Perspektive der Kostenträger unterteilt sich in Deutschland weiter nach der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und der Sozialversicherung (bspw. GKV und Rentenversicherung). Je nach Perspektivenwahl werden dabei direkte oder indirekte Kosten berücksichtigt. Unter direkte Kosten wird der bewertete Ressourcenverbrauch gefasst, der mit der Anwendung und Ausführung einer Behandlung unmittelbar verbunden ist (bspw. Arzneimittelkosten). Indirekte Kosten sind die negativen und positiven externen Effekte einer Gesundheitsleistung (bspw. Arbeitsunfähigkeit) [26]. Folglich können verschiedene Perspektiven zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, sodass die dargestellten Krankheitskostenstudien immer unter Berücksichtigung der verwendeten Studienperspektive diskutiert werden müssen.

Stock et al. [12] führten für das Jahr 1999 eine Krankheitskostenstudie durch. Die Autoren nutzen für Ihre retrospektive Analyse Routinedaten von sechs Krankenkassen sowie Informationen vom Statistischen Bundesamt und der Deutschen Rentenversicherung. Dabei wurden zur Kalkulation der direkten Kosten die stationären Kosten, die Arzneimittelkosten

sowie die Kosten stationärer Rehabilitationsaufenthalte berücksichtigt. Insgesamt berechneten Stock et al. direkte Kosten in Höhe von 690,4 Mio. € pro Jahr, wobei die Arzneimittelkosten den größten Kostenanteil darstellen. Des Weiteren berücksichtigten die Autoren indirekte Kosten, die durch Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung und vorzeitigem Tod entstanden sind. Die Produktivitätsverluste durch Frühberentung und vorzeitigem Tod wurden mithilfe der Humankapitalmethode berechnet – die Kosten der Arbeitsunfähigkeit wurden durch Krankengeldzahlungen widerspiegelt (wobei diese Transferzahlungen theoretisch den direkten Kosten aus der Perspektive einer Krankenkasse zuzuordnen sind [26]). Insgesamt geben die Autoren indirekte Kosten in Höhe von 2,04 Mrd. € an, wobei die Krankengeldzahlungen den größten Anteil ausmachen. Eine Studienperspektive haben die Autoren nicht explizit angegeben.

Schramm et al. [27] führten eine retrospektive Querschnittsuntersuchung in insgesamt fünf Gebieten in Deutschland durch. Eingeschlossen wurden zwischen März 1999 und Februar 2000 insgesamt 500 Patienten zwischen 6 und 70 Jahren mit moderatem oder schwerem Asthma. Anhand der Informationen aus der Befragung wurden die Kosten aus der Perspektive der Sozialversicherungsträger mit zusätzlicher Berücksichtigung von indirekten Kosten berechnet. Die gesamten (direkten und indirekten) jährlichen Kosten in Abhängigkeit des Schweregrades liegen bei den Erwachsenen zwischen 2.745 € und 9.286 €. Bei den Kindern liegen diese zwischen 2.202 € und 7.928 €. Der Anteil der indirekten Kosten, die sich aus den Kosten des Produktivitätsverlustes durch Arbeitsunfähigkeit und frühzeitige Berentung zusammensetzen, liegt bei den Erwachsenen Personen mit schwerem Asthma und saisonal allergische Rhinitis bei 69%. Bei den direkten Kosten für Erwachsene nehmen die Arzneimittelkosten (52%) den größten Anteil ein, bei den Kindern ist der größte Kostenfaktor die Rehabilitation (36%). Zudem berechneten die Autoren die Kosten aus Perspektive des Patienten. Die Belastung für den Patienten beträgt in Abhängigkeit des Schweregrades zwischen 122 € und 1.889 €. Der Hauptteil der Kosten wurde durch Umbauten in den Wohnungen der Patienten verursacht.

Weinmann et al. [28] untersuchten anhand von 76 Kindern (Alter <8 Jahre) mit Asthma retrospektiv die Behandlungsunterlagen. Diese Kinder wurden zum Zeitpunkt der Geburt im Rahmen der Multizentrischen Allergiestudie in sechs Kliniken in Berlin rekrutiert und regelmäßig beobachtet. Die Kosten wurden für das Jahr 1996 aus der Perspektive der Sozialversicherung ermittelt. Als Kostenparameter wurden die Kosten der Rehabilitation, stationäre Kosten, ambulante Krankenhauskosten (Notfallaufnahmen, ambulante Kliniken) Arzneimittelkosten und die ambulanten Behandlungskosten (Allgemeinmediziner, Fachärzte, Telefonkontakte) berücksichtigt. Alle Kosten wurden in DM berechnet und unter Berücksichtigung des Wechselkurses in \$ umgerechnet. Dadurch wurden durchschnittlichen Kosten pro Person in Höhe von 627 \$ ermittelt. Für eine Vergleichbarkeit der Kosten werden sämtliche folgende Kosten auf Euro Werte umgerechnet. Dabei wurde der offizielle Wechselkurs $1 \text{ €} = 1,95583 \text{ DM}$ genutzt. Bei dieser Studie wird zusätzlich der offizielle Wechselkurs aus dem Jahr 1996 $1 \text{ US \$} = 1,5037 \text{ DM}$ benötigt. Demnach wurden Kosten für das Jahr 1996 in Höhe von 942,82 DM oder 482,05 € berechnet. Fast die Hälfte der gesamten Kosten entfallen auf den stationären Bereich (43,5%).

Anhand einer retrospektiven Analyse von Sekundärdaten öffentlicher Einrichtungen und der pharmazeutischen Industrie führten Weißflog et al. [29] eine retrospektive Kostenerhebung für das Jahr 1996 durch. Direkte Kosten von Asthma bronchiale wurden aus der Perspektive der Krankenkassen ermittelt. Dabei wurden die Leistungsbereiche der stationären Akutbehandlung, stationären Rehabilitation sowie Arzneimittelverordnungen berücksichtigt. Die Kosten der ambulanten ärztlichen Leistungen wurden nicht berücksichtigt, da die Routinedaten der Krankenkassen zu dem Zeitpunkt der Studie noch keine Informationen über die Kosten im ambulanten Sektor beinhalteten. Die Perspektive der Krankenkassen müsste hier möglicherweise um die Perspektive der Sozialversicherungsträger ersetzt werden, da die Erfassung der Rehabilitationskosten aus den Daten der gesetzlichen Rentenversicherung stammen. Zusätzlich wurden indirekte Kosten mit Hilfe der Humankapitalmethode be-

rechnet. Darunter fallen die Produktivitätsverluste aufgrund von Arbeitsunfähigkeit, Frühberentung und vorzeitigem Tod. Insgesamt wurden direkte Kosten von 1,92 Mrd. DM (981 Mio. €) und indirekte Kosten von 3,89 Mrd. DM (1,98 Mrd. €) ermittelt. Die ambulanten Arzneimittelverordnungen machen mit 54% den größten Anteil der direkten Kosten aus (1,05 Mrd. DM, 536 Mio. €). Bei den indirekten Kosten nehmen die Frühberentungen mit 1,68 Mrd. DM (858 Mio. €) den größten Anteil ein.

Märtens et al. [30] berechneten die Kosten von Asthmapatienten mit einem leichten oder mittelschwerem Asthma für das Jahr 1995 anhand von veröffentlichten Daten des Statistischen Bundesamtes, des Verbandes Deutscher Rentenversicherung, Angaben aus der medizinischen Literatur, unveröffentlichte Angaben von der I+G Suisse sowie Angaben vom Institut für medizinische Statistik. Die Perspektive wurde dabei nicht angegeben. Bei den direkten Kosten wurden die Arzneimittelkosten, ambulante und stationäre Behandlungskosten sowie Kosten der Rehabilitation einbezogen. Zusätzlich wurden indirekte Kosten berechnet. Die Kosten wurden auf Basis einer Asthmaprävalenz von 5% bei Erwachsenen und 10% - 15% bei Kindern berechnet. Insgesamt konnten direkte Gesamtkosten von 2,15 Mrd. DM (1,9 Mrd. €) oder 1.362 DM pro Person (696 €) sowie indirekte Gesamtkosten von 227 Mio. DM (116 Mio. €) ermittelt werden. Die höchsten Kosten wurden durch die Arzneimittel verursacht (1,2 Mrd. DM; 613 Mio. €).

Schulenburg et al. [31] führten eine einmalige Befragung zwischen 1994 und 1995 in 23 Arztpraxen durch. 216 Patienten (Erwachsene und Kinder) nahmen an der Studie teil. Die Erfassung der Ressourcenverbräuche erfolgte retrospektiv für den Zeitraum von einem Jahr. Die direkten Kosten wurden aus Sicht der GKV ermittelt und umfassten die Kostenbereiche der ambulanten und stationären Versorgung sowie die Arzneimittelkosten. Zusätzlich wurden Produktivitätsausfallkosten, so genannte indirekte Kosten, berücksichtigt. Den Berechnungen zufolge betragen die durchschnittlichen direkten Kosten eines Erwachsenen 4.098 DM (2.095 €) (Kinder=3.513 DM; 1.796 €). Die indirekten Kosten liegen bei 1.976 DM (1.010 €) pro Erwachsenen. Die Kosten pro Patient sind bei Frauen mit 5.955 DM (3.044 €)

höher als bei Männern (5.144 DM; 2.630 €). In der Publikation wurden die Kosten weiter nach Schweregrade und Leistungsbereichen differenziert. Die Analysen zeigen, dass die höchsten Kosten bei der stationären Versorgung (Anteil an Gesamtkosten 39% bei den Erwachsenen) entstehen und die Kosten mit zunehmenden Schweregrad steigen (3.366 DM – 12.016 DM bzw. 1.721 € - 6.143 € bei Erwachsenen).

Auf Basis von öffentlich verfügbaren Routinedaten (z.B. Krankheitsartenstatistik der AOK, Arzneimittelreport, Statistisches Taschenbuch) führten Nowak et al. [32] eine Krankheitskostenberechnung für das Jahr 1992 durch. Dabei wurde von den Autoren angegeben, dass die Kosten aus gesamtwirtschaftlicher Perspektive erhoben werden. Als direkte Kosten wurden dabei Ausgaben für die ambulante und stationäre Versorgung, Rehabilitation, Arzneimittel, Krankengeldzahlungen sowie Leistungen der berufsgenossenschaftlichen Unfallversicherung berücksichtigt. Insgesamt wurden für die alten Bundesländer direkte Kosten der Asthmaerkrankung in Höhe von 2,67 Mrd. DM (1,36 Mrd. €) berechnet. Außerdem wurden indirekte Kosten in Höhe von 1,76 Mrd. DM (899 Mio. €) kalkuliert. Diese Kosten wurden auf die neuen Bundesländer extrapoliert, so dass sich insgesamt Kosten für Deutschland in Höhe von 5,13 Mrd. DM (2,62 Mrd. €) ergaben. Die Arzneimittelkosten nehmen hier mit 1,06 Mrd. DM (541 Mio. €) den größten Anteil ein. Bei Betrachtung der einbezogenen Kostenbereiche kann davon ausgegangen werden, dass die direkten Kosten aus der Perspektive der Sozialversicherungen ermittelt wurden und zusätzlich indirekte Kosten angegeben wurden.

Zusammenfassend liegen die in den Publikationen angegebenen gesamten direkten Kosten für die in Deutschland lebenden Asthmapatienten aus der Perspektive der Sozialversicherungsträger zwischen 690,4 Mio. € und 2,67 Mrd. DM (1,41 Mrd. €). Die indirekten Kosten, die mit der Humankapitalmethode ermittelt wurden, liegen zwischen 1,76 Mrd. DM (899 Mio. €) und 3,89 Mrd. DM (1,98 Mrd. €). Die direkten Kosten eines Erwachsenen Asthmapatienten pro Jahr, berechnet anhand der Perspektive der Sozialversicherungen, betragen in

Abhängigkeit des Schweregrades zwischen 569 € und 2.048 € sowie bei Kindern zwischen 122 € und 1.889 €.

Diskussion:

Die identifizierten Studien zur Prävalenz im Erwachsenenalter ermittelten eine 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland zwischen 1,8% und 6,34% sowie eine Lebenszeitprävalenz zwischen 6,1% und 8,8%.

Die Unterschiede zwischen den Studien sind u.a. durch drei Faktoren zu erklären. Erstens können die verschiedenen Erhebungszeitpunkte zu unterschiedlichen Prävalenzwerten führen. Beispielsweise berechnete das RKI [6] im Jahr 2009 / 2010 eine Lebenszeitprävalenz von 8,8%, wohingegen Schäfer et al. [11] zehn Jahre zuvor eine Lebenszeitprävalenz von 6,1% ermittelten. Auch das RKI führte bereits 2003 eine Studie durch, in dem eine Lebenszeitprävalenz von 5,7% berechnet wurde. Dieser Wert liegt deutlich näher an der von Schäfer et al. ermittelten Lebenszeitprävalenz. Anhand der Studienergebnisse lässt sich vermuten, dass die Prävalenz im Laufe der vergangenen Jahre gestiegen ist. Neben dem zeitlichen Aspekt hat die Erhebungsmethodik eine Auswirkung auf die Ergebnisse. In einigen Studien wurden die Probanden befragt (Selbsteinschätzung), in anderen Studien wurden ärztliche Untersuchungen durchgeführt. Des Weiteren kamen Routinedatenanalysen zum Einsatz. Der dritte Faktor, welcher die Ergebnisse maßgeblich beeinflusst, ist die Auswahl des Studienkollektivs. Einige Studien lassen vermuten, dass die Prävalenz von persönlichen Faktoren wie Geschlecht, Alter, Wohnort und Bildung abhängt. Die umfangreichsten Subanalysen wurden hier in der GEDA Studie und der DEGS1 Studie durchgeführt. Beispielsweise ermittelt das RKI in der DEGS1 Studie [7], dass die 12-Monats-Prävalenz des Asthmas bronchiale bei Frauen höher ist als bei Männern. Stock [14] Hasford [13] und Filipiak et al. [15] kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Lediglich die Studienergebnisse aus Erfurt zeigen identische Prävalenzwerte [15]. Allerdings kann die höhere Prävalenz wiederum bedingt sein durch die Erhebungstechnik (Befragung und Auswertung von Routinedaten). Ggf. geben Frauen eher an bzw. eher zu, dass Sie an einer Erkrankung

leiden und gehen häufiger zum Arzt, so dass ihre Diagnosen eher in Routinedaten erfasst werden. Inwiefern dieser potentielle Geschlechterbias die wahre Prävalenz über- oder unterschätzt, kann im Rahmen dieses Reviews nicht verifiziert werden.

Die Studien zur Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter dokumentieren eine 12-Monats-Prävalenz zwischen 3,8% und 11,8%. Anders als bei den Erwachsenen, erkranken im Kindesalter häufiger Jungen als Mädchen an Asthma bronchiale, wie die Studien von Schlaud [17], Hasford [13], Stock [14] und Grüber et al. [20] zeigen. Diese Studien weisen insgesamt eine größere Spannweite als die Studien über Erwachsene auf. Die bereits oben genannten Faktoren können ebenfalls als potentielle Ursache für die Variation der Ergebnisse aufgeführt werden. Eine Besonderheit bei der Erhebungsmethodik ist, dass die Eltern im Namen ihrer Kinder antworten. Dies kann wiederum zu Unter- bzw. Überschätzungen führen. Auch die Fragestellung beeinflusst das Ergebnis: Beispielweise fragte das RKI [6], ob eine ärztlich diagnostizierte Asthmaerkrankung vorliegt. Im Ergebnis wurde eine 12-Monats-Prävalenz von 3,0% ermittelt. Die Befragung kann so zu einer Unterbewertung führen, da noch nicht ärztlich-diagnostizierte Fälle unberücksichtigt bleiben.

Die Evidenz zur Inzidenz ist vergleichsweise gering. Genuet et al. [24] ermittelten eine adjustierte Incidence-Risk-Ratio und zeigten, dass die Inzidenz bei Jugendlichen die geraucht haben, höher ist als bei Nichtrauchern. Rzehak et al. [23] hingegen ermittelten eine adjustierte Inzidenz-Rate-Ratio für unterschiedliche Altersklassen. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisdarstellung wird ein Vergleich dieser Ergebnisse erschwert.

Insgesamt konnte anhand der systematischen Literaturrecherche zu den epidemiologischen Parametern gezeigt werden, dass eine gute Evidenz zur Prävalenz von Asthma bronchiale in Deutschland vorliegt. Es existiert eine Vielzahl an Studien sowohl für die erwachsene Bevölkerung als auch für Kinder und Jugendliche. Wünschenswert wäre in Zukunft eine weitere Differenzierung zwischen Subgruppen und Schweregraden oder Asthmakontrollgraden vorzunehmen, da solche Angaben als Inputfaktoren für weitere Studien, z.B.

gesundheitsökonomische Evaluationen, dienen können. Die einzige Studie, die Informationen über den Asthmakontrollgrad der identifizierten Personen darstellt, ist die von Heinrich et al. [12]. Dort basierte die Diagnosestellung zusätzlich auf einer ärztlichen Untersuchung. Aufgrund der geringen Studienlage ist deutlicher Forschungsbedarf zu sehen.

Neben den epidemiologischen Parametern wurde zusätzlich eine systematische Recherche durchgeführt, um für Deutschland relevante Krankheitskostenstudien für Asthma bronchiale zu identifizieren. Diese werden im Folgenden diskutiert.

Anhand der sieben identifizierten Krankheitskostenstudien für Asthma bronchiale wird deutlich, dass die Kosten stark variieren und ein Vergleich der Studien problematisch ist. Parameter wie die verwendete Perspektive, unterschiedlich einbezogene Leistungsbereiche in der Kostenermittlung, Art der Erhebungsmethode und berücksichtigte Patientengruppe haben einen starken Einfluss auf die Höhe der dargestellten Kosten.

Bei den in den Studien berücksichtigten Perspektiven fällt auf, dass bei einigen Studien die Perspektive entweder nicht genannt oder nicht kontinuierlich verfolgt wurde. Dies ist problematisch, da je nach Perspektivenwahl unterschiedliche Kostenparameter berücksichtigt werden und damit verschiedene Kostenkalkulationen entstehen. So wird in einer Studie angegeben, dass die gesamtwirtschaftliche Perspektive berücksichtigt wird [32]. Bei genauerer Betrachtung wird allerdings deutlich, dass die direkten Kosten aus der Sozialversicherungsperspektive erhoben wurden. Kosten die den Patienten betreffen, wie Zuzahlungen zu Medikamenten oder direkte nicht medizinische Kosten wurden nicht berücksichtigt. Folglich werden bei diesen Studien die direkten Kosten aus Sicht der Sozialversicherungsträger ermittelt und zusätzlich indirekte Kosten angegeben. Zudem wird in einer der identifizierten Studien die Krankengeldzahlungen dem Bereich der indirekten Kosten zugeordnet [26], so dass ein Vergleich zu den übrigen ermittelten indirekten Kosten erschwert wird.

Ein weiteres Problem bei der Vergleichbarkeit der Studien entsteht durch den Einbezug unterschiedlicher Leistungsbereiche bei der Ermittlung der direkten Kosten. Bei der Ermittlung der direkten Kosten berücksichtigen alle Studien die Kosten für die stationäre Behandlung und die Arzneimittel. Darüber hinaus werden unterschiedliche weitere Leistungsbereiche hinzugefügt. So berücksichtigten Schramm et al. [27] und Weinmann et al. [28] zusätzlich die Kosten für die Notfallbehandlung, der Rehabilitation und der ambulanten Versorgung. Mit Ausnahme von Schulenburg et al. [31] ermittelten alle Studien, die eine zusätzliche Berechnung der indirekten Kosten durchgeführt haben, auf Basis des Humankapitalansatzes die Kosten des Produktivitätsverlustes aufgrund von Arbeitsunfähigkeit (Ausnahme Stock et al.), vorzeitige Erwerbsunfähigkeit sowie vorzeitigem Tod.

Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse wird dadurch erschwert, dass in einigen Studien lediglich eine bestimmte Patientengruppe untersucht wird. Somit beschränken sich Märtens et al. [30] auf Patienten mit leichtem oder mittelschwerem Asthma, Schramm et al. [27] auf Patienten mit moderatem oder schwerem Asthma oder Weinmann et al. [28] nur auf Kinder bis zum 8. Lebensjahr.

Trotz der Kriterien, die einen Vergleich der Studien untereinander erschweren, zeigen fünf der sieben identifizierten Studien, dass die Arzneimittelkosten den größten Kostenfaktor der direkten Kosten bei Erwachsenen darstellen [14, 27, 29, 30, 32]. Bei den Krankheitskosten für Kinder mit Asthma bronchiale zeigt sich hingegen kein homogenes Bild. So berechneten Schramm et al. [27] die höchsten Kosten bei der Rehabilitation und Weinmann et al. [28] bei den stationären Kosten .

Insgesamt konnte anhand der systematischen Recherche zu den Krankheitskosten gezeigt werden, dass für die Erkrankung Asthma bronchiale zwar einige Krankheitskostenberechnungen vorliegen, diese allerdings alle vor dem Jahr 2000 durchgeführt wurden. Die Aktualität dieser Studien ist daher nicht mehr gegeben, da sich die Kosten- und Vergütungsstruktur in Deutschland verändert haben. So werden Krankenhäuser und Ärzte vermehrt

über Pauschalen bezahlt, so dass eine Übertragung dieser Ergebnisse auf die heutige Situation problematisch sein könnte. Des Weiteren können neue Behandlungsmöglichkeiten einen Einfluss auf die Kostenentwicklung genommen haben. So werden beispielsweise vermehrt Patienten in einer ambulanten Rehabilitation anstelle einer stationären Rehabilitation behandelt.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass für Asthma bronchiale keine aktuellen Kostenstudien vorliegen. Deshalb ist weiterer Forschungsbedarf an validen Krankheitskostenberechnungen zu sehen, bei denen eine transparente Beschreibung der Methodik erfolgt, eine Differenzierung nach Subgruppen (Erwachsene, Kinder, Asthmakontrollgraden, Geschlecht) vorgenommen wird und die Ergebnisse je nach verwendeter Perspektive nach einzelnen Leistungsbereichen getrennt ausgewiesen werden.

Interessenkonflikte

Siehe Formblatt Interessenkonflikt

Literaturverzeichnis

- 1 GINA Executive and Science Committee - Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention, U.S. Department of Health and Human Services (2006), Im internet: http://www.seicap.es/documentos/archivos/GINA2006_general.pdf; Stand: 25.03.2014
- 2 WHO. Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases: A Comprehensive Approach. Geneva: World Health Organization; 2007
- 3 Statistisches Bundesamt. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland (11.08.2010). Im Internet: www.destatis.de; Stand: 20.03.2014
- 4 Achilles F, Badura B. Gesundheit in der flexiblen Arbeitswelt: Chancen nutzen - Risiken minimieren. Berlin: Springer; 2012
- 5 Gillissen A, Welte T, Hrsg. Weißbuch Lunge 2014. Die Lunge und ihre Erkrankungen: Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Herne: Frischtexte Verlag; 2014
- 6 Robert Koch Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Berlin: Robert-Koch-Institut; 2012
- 7 Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt 2013; 56: 698-706
- 8 Bonita R, Beaglehole R, Kjellström, T. Einführung in die Epidemiologie. 3. Auflage, Bern, Hans Huber 2013
- 9 Demoly P, Paggiaro P, Plaza V et al. Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK. Eur Respir Rev 2009; 18: 105–112
- 10 Schäper C, Glaser S, Obst A et al. Symptoms and diagnosis of asthma in a general population – longitudinal results from the SHIP database. J Asthma 2010; 47: 860–864
- 11 Schäfer T, Heinrich J, Bohler E et al. Allergien bei Erwachsenen. Gesundheitswesen 2005; 67 Suppl 1: 187-92

- 12 Heinrich J, Richter K, Frye C et al. European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS). *Pneumologie* 2002; 56: 297–303
- 13 Hasford J, Uricher J, Tauscher M et al. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication - a population based study of 483,051 patients. *Allergy* 2010; 65: 347–354
- 14 Stock S, Redaelli M, Luengen M et al. Asthma: prevalence and cost of illness. *Eur Respir J* 2005; 25: 47–53
- 15 Filipiak B, Heinrich J, Nowak D et al. The distribution in specific IgE and the prevalence of allergic symptoms in 25-64-years old inhabitants of an eastern and a western German city--results from Augsburg and Erfurt. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 77–84
- 16 Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Erkrankungszahlen in der Pneumologie – eine Projektion bis 2060. *Pneumologie* 2010; 64: 535–540
- 17 Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergische Erkrankungen. Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50: 701–710
- 18 Zöllner IK, Weiland SK, Piechotowski I et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax* 2005; 60: 545–548
- 19 Frye C, Heinrich J, Wjst M et al. Increasing prevalence of bronchial hyperresponsiveness in three selected areas in East Germany. Bitterfeld Study Group. *Eur Respir J* 2001; 18: 451–458
- 20 Gruber C, Meinlschmidt G, Bergmann R et al. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 177–181
- 21 Fritz GJ, Herbarth O. Asthmatic disease among urban preschoolers: an observational study. *Int J Hyg Environ Health* 2004; 207: 23–30
- 22 Stock S, Redaelli M, Luengen M et al. Asthma: prevalence and cost of illness. *Eur Respir J* 2005; 25: 47–53

- 23 Rzehak P, Schoefer Y, Wichmann H et al. A prospective study on the association between hay fever among children and incidence of asthma in East Germany. *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 17–22
- 24 Genuait J, Weinmayr G, Radon K et al. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. *Thorax* 2006; 61: 572–578
- 25 Prenzler A et al. Bewertung von Ressourcen im Gesundheitswesen aus der Perspektive der deutschen Sozialversicherung. *PharmacoEconomics* 2010; 8: 47–67
- 26 Schulenburg J.-M. Graf, Greiner W. *Gesundheitsökonomik*. 3. Aufl. Tübingen, Mohr Siebeck, 2013
- 27 Schramm B, Ehlken B, Smala A et al. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 2003; 21: 116–122
- 28 Weinmann S, Kamtsiuris P, Henke K et al. The costs of atopy and asthma in children: assessment of direct costs and their determinants in a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 18–26
- 29 Weissflog D, Matthys H, Virchow JC. Epidemiologie und Kosten von Asthma bronchiale und chronischer Bronchitis in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 803–808
- 30 Märtens P, Lobermeyer K. Krankheitskosten-Studie und Kosten-Nutzen-Analyse der spezifischen Immuntherapie bei Asthma. *Allergo J* 2001; 10: 341–347
- 31 Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Molitor S et al. Kosten der Asthmatherapie nach Schweregrad. *Medizinische Klinik* 1996; 91: 670–676
- 32 Nowak D, Volmer T, Wettengel R. Asthma bronchiale - eine Krankheitskostenanalyse. *Pneumologie* 1996; 50: 364–371
- 33 Heinrich J, Frye C, Holscher B et al. Umweltmedizinische Untersuchungen im Raum Bitterfeld, im Raum Hettstedt und in einem Vergleichsgebiet 1992–2000. *Gesundheitswesen* 2002; 64: 675–682
- 34 Behrens T, Taeger D, Maziak W et al. Self-reported traffic density and atopic disease in children. Results of the ISAAC Phase III survey in Muenster, Germany. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 331–339

Abbildung 1: Recherveschema zur Identifizierung der relevanten Studien

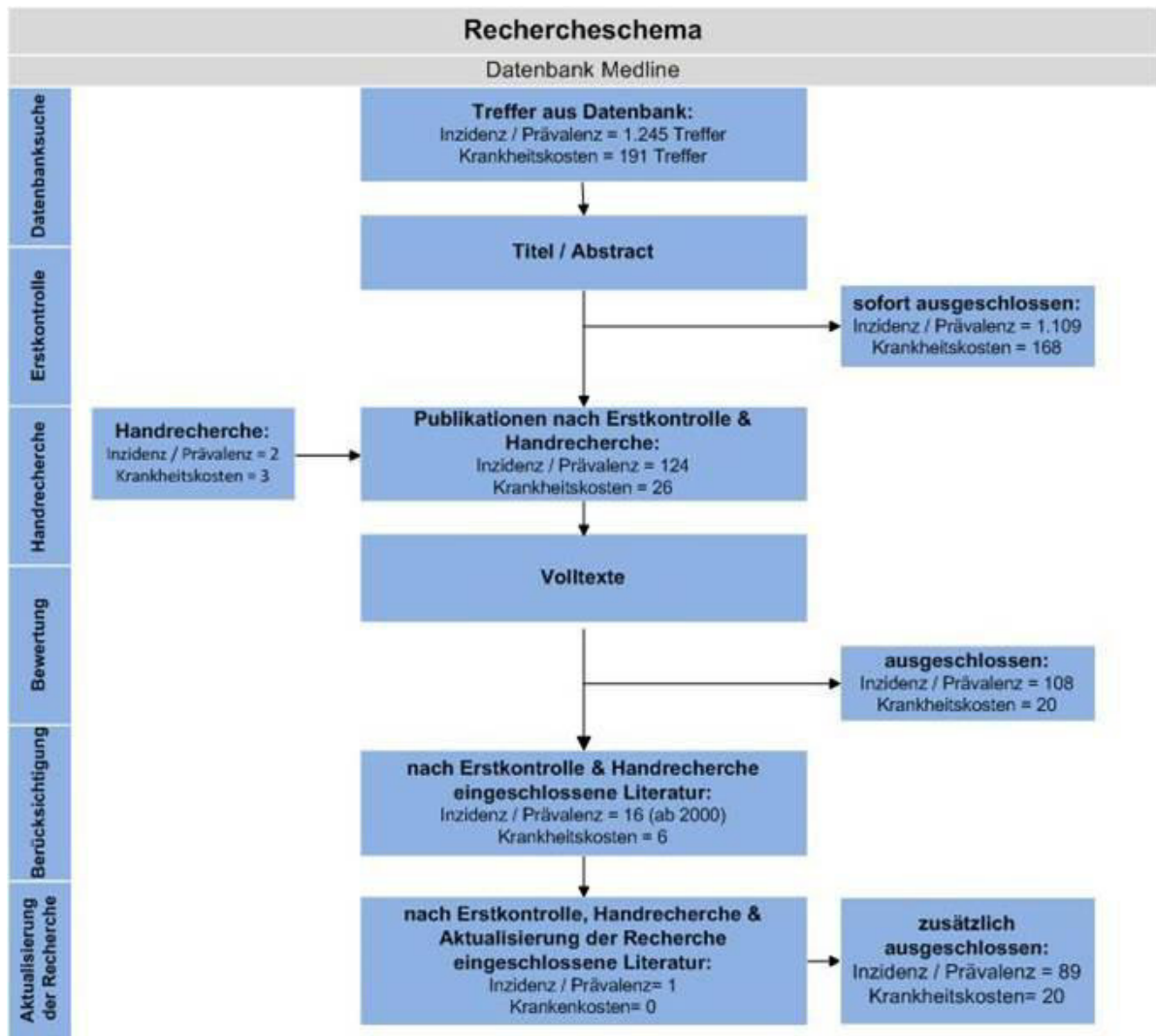


Abbildung 2: Lebenszeitprävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen [6]

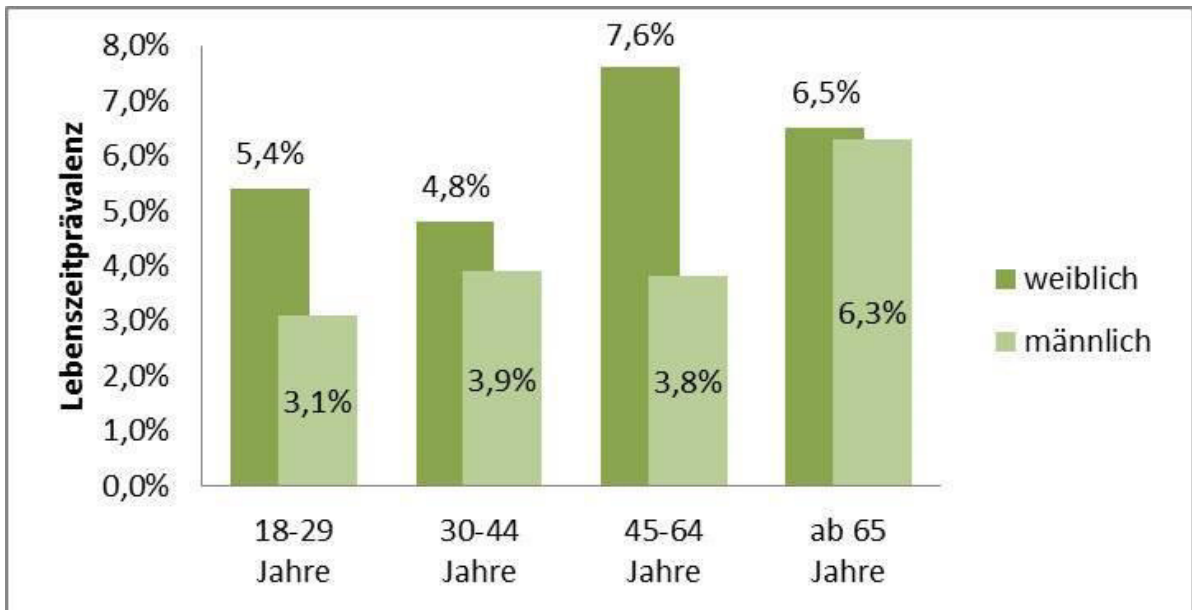


Abbildung 3: Lebenszeitprävalenz von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen [17]

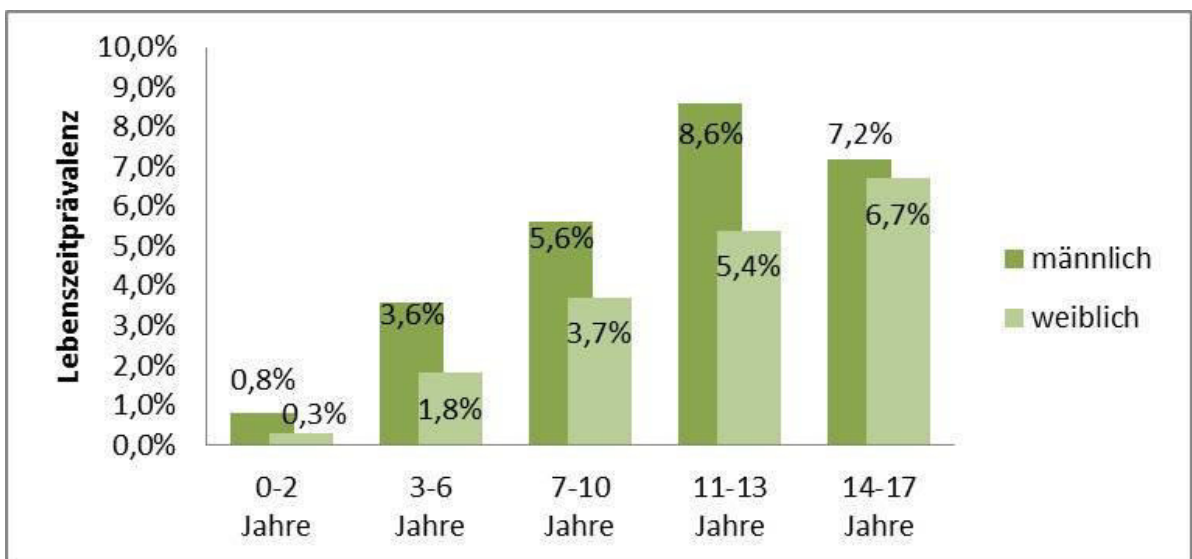


Tabelle 1: Übersicht über Studien zur Prävalenz bei Asthma bronchiale im Erwachsenenalter

	Studienpopulation	Ort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Langen et al. (2013) [7]	n=8.152 (18-79 Jahren), aus DEGS1 Studie und Survey 1998	Deutschlandweit	Einmalige Befragung + Untersuchung an Teilstichprobe, 2008-2011	Selbsteinschätzung der Personen (durch computergestütztes ärztliches Interview)	12-Monats-Prävalenz: 5,0% LZP: 8,6%	Alter, Geschlecht, zeitliche Entwicklung
Robert Koch Institut (2012) [6]	n=22.050 repräsentative Stichprobe der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland	Deutschlandweit	einmalige Befragung, 2009-2010	Selbsteinschätzung am Telefon	12-Monats-Prävalenz: 5,3% LZP: 8,8%	Geschlecht, Alter, Bildung, Region
Schäper et al. (2010) [10]	n=7.008 (20–79 Jahren) aus MONICA Datenbank	Vorpommern	Längsschnittstudie zwischen 1997 und 2006	Selbstangaben der Personen (Asthmaanfall oder Asthmamedikation)	12-Monats-Prävalenz: 1,8%; unbehandeltes Asthma: 0,3%	Alter
Hasford et al. (2010) [13]	n= 10.396.596 repräsentative Stichprobe für Bayern	Bayern	einmalige Erhebung zwischen April 2005 und März 2006	Daten der Kassenärztlichen Vereinigung ICD10 (J.45)	12-Monats-Prävalenz: 4,6%	Geschlecht, Alter
Demoly et al. (2009) [9]	n= 37.476 aus fünf europäischen Ländern (>17 Jahre)	Deutschlandweit	einmalige Befragung in 2006	Selbsteinschätzung am Computer	12-Monats-Prävalenz: 4,8%	Asthmakontrollgrade; Geschlecht nur für alle Länder gesamt differenziert
Schäfer et al. (2005) [11]	n= 4.261 (28-87 Jahre)	Augsburg	einmalige Befragung zwischen September 1999 und April 2001	ärztliche Untersuchung und computergestütztes Interview	LZP: 6,1%	k.A.
Stock et al. (2005) [22]	Routinedaten (Statistisches Bundesamt, RV, keine genauen Angaben)	Deutschlandweit	einmalige Erhebung in 1999	Für Asthma typische ATC	12-Monats-Prävalenz: 6,34%	Geschlecht, Alter
Heinrich et al. (2002)[33]	n= 3.000 (20-44 Jahren)	Hamburg, Erfurt	ECRHS I = einmalige Befragung in 1996; regionale Querschnittstudie mit zwei Stufen	Stufe 1: Screeningfragebogen; Stufe 2: medizinische Untersuchung einer Teilstichprobe aus Phase 1	12-Monats-Prävalenz Stufe 1 (Selbsteinschätzung): 2,1% (E); 4,4% (H) Stufe 2: k. A.	Zentren, Asthmastufe
Filipiak et al. (2002) [15]	n=2.488 Augsburg n=2.215 Erfurt (25-64 Jahre)	Erfurt, Augsburg	einmalige Befragung 1994-1995 in Augsburg und 1991-1992 in Erfurt	schriftliche Befragung, Interview und Bluttest	12-Monats-Prävalenz: 2,3% (A); 2,1% (E)	Geschlecht

Abkürzungen: n= Stichprobengröße; MONICA= Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease; RV=Rentenversicherung; ECRHS= European Community Respiratory Health Survey; ICD 10= International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; E=Erfurt; A= Augsburg; k.A.= keine Angabe; ATC= Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem, LZB=Lebenszeitprävalenz; DEGS1= Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland

Tabelle 2: Übersicht über Studien zur Prävalenz und Inzidenz von Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen

	Studienpopulation	Ort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
Schlaud et al. (2007) [17]	n= 17.641 repräsentative Stichprobe für Kinder in Deutschland (RKI-Studie) (0-17 Jahre)	Deutschland-weit	Mai 2003 - Mai 2006	schriftliche Befragung der Eltern (bis 11 Jahre) oder Kinder	12-Monats-Prävalenz: 3,0% LZP: 4,7%	Diverse soziodemografischen Faktoren, Innenraumbelastungen, frühkindliche Belastungen
Hasford et al. (2010) [13]	n=10.396.596 repräsentative Stichprobe für Bayern	Bayern	einmalige Erhebung zwischen April 2005 und März 2006	Daten der Kassenärztlichen Vereinigung ICD10 (J.45)	12-Monats-Prävalenz für Personen <20 Jahre: Jungen 5,8%; Mädchen 4,0%	Geschlecht, Alter
Zöllner et al.(2005) [18]	n= 6.762 (4. Klasse, Ø10 Jahre)	Baden Württemberg	vier Querschnittsuntersuchungen zwischen 1992 und 2001	schriftliche Befragung der Eltern	LZP zwischen 1992 und 2000: 3,0%-5,6%	k.A.
Behrens et al. (2005) [34]	n= 7.345 (6-7 und 13-14 Jahre)	Münster	einmalige Befragung in 2000	schriftlicher Befragung der Eltern und Jugendlichen; zusätzlich Videofragebogen	LZP: 4.4% (6-7 Jahre) und 7.8% (13-14 Jahre)	k.A.
Stock et al. (2005) [22]	Routinedaten (Statistisches Bundesamt, RV, keine genauen Angaben)	Deutschlandweit	einmalige Erhebung 1999	Für Asthma typische ATC	12-Monats-Prävalenz (0-19 Jahre): 11,8% Jungen; 9,2% Mädchen	Geschlecht, Alter
Fritz et al. (2004) [13]	n= 736 (2-7 Jahre)	Leipzig	einmalige Befragung in 1994	schriftliche Befragung der Eltern, ob ärztliche Diagnose erfolgt ist	LZP: 10.6%	Verschmutzungsgrade
Grüber et al. (2002) [20]	n=38.808 (ca. 6 Jahre)	Berlin	einmalige Befragung in 1994	mündliche Befragung der Eltern	LZP: 5.0%	Geschlecht, Nationalität, Wohnort, Anzahl Geschwister
Frye et al. (2001) [19]	n=1.701 in der ersten Studie n=2.089 in der 2. Studie (5-14 Jahre)	Sachsen-Anhalt	zwei Querschnittsbefragungen in 1992-1993 und 1995-1996	schriftliche Befragung der Eltern und Spirometrie oder Bodyplethysmographie	LZP : 1. Studie: 8,0% 2. Studie: 6,2%	k.A.
Rzehak et al. (2008) [23]	n=3.199 Teilnehmer in Basisstudie (5-13 Jahre)	Bitterfeld, Zerbst, Hettstedt	drei Querschnittstudien 1992-1993; 1995-1996, 1998-1999; Folgestudie 2004-2005	schriftliche Befragung der Eltern	Inzidenzrate Ratio liegt zwischen 3 und 5,2 Inzidenzrate pro 1.000 Personenjahre = 19,9	Alter, Geschlecht
Genuneit et al. (2006) [24]	n= 2.936 Kinder (Ø 9 Jahre in Basisstudie; Folgestudie Ø 17 Jahre)	München, Dresden	Längsschnittstudie zwischen 1995-2003	schriftliche Befragung der Eltern in Basisstudie; schriftliche Selbsteinschätzung der Jugendlichen in Folgebefragung	Adjustierte Incidence risk ratio= 2,56 für Raucher im Vergleich zu Nichtraucher	Intensität des Rauchens; Exposition gegenüber Passivrauch

Abkürzungen: n= Stichprobengröße; k.A.= keine Angabe; ICD 10= International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; Ø Durchschnitt; RV= Rentenversicherung; RKI= Robert Koch Institut; ATC= Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikationssystem, LZP=Lebenszeitprävalenz

Tabelle 3: Übersicht über Krankheitskostenstudien zu Asthma bronchiale

	Studien-population	Datenherkunft	Ort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Studienperspektive	Ergebnis	Subanalysen
Stock et al. (2005) [22]	n.A.	Statistisches Bundesamt, Rentenversicherung, Krankenkassendaten	Deutschlandweit	1999	nicht genannt	Direkte Kosten / Jahr: 690,4 Mio. € Indirekte Kosten / Jahr: 2.049,5 Mio. €	Alter und Geschlecht (teilweise) Leistungsbereiche
Schramm et al. (2003) [27]	n= 500 (6–70 Jahre)	schriftlicher Fragebogen	fünf Gebiete in Deutschland (städtisch und ländlich)	einmalige Befragung zwischen März 1999 bis Februar 2000	Sozialversicherungsperspektive und Perspektive der Patienten plus indirekte Kosten	Direkte Kosten (abhängig vom Schweregrad): 569 € - 2.048 € / Erwachsenen / Jahr; 122 € – 1.889 € / Kind / Jahr Indirekte Kosten: nicht ablesbar	Leistungsbereiche
Weinmann et al. (2003) [28]	n=76 (bis 8 Jahre)	Bewertung von Behandlungsunterlagen	Berlin	Einmalige Bewertung in 1998 (retrospektiv für die letzten acht Jahre)	Sozialversicherungsperspektive	Direkte Kosten / Person / Jahr: 627 \$ (476 €)	Leistungsbereiche
Weißflog et al. (2001) [29]	repräsentative Stichprobe für Deutschland	Sekundärdaten von öffentlichen Einrichtungen und pharmazeutischer Industrie	Deutschlandweit	1996	GKV Perspektive* plus indirekte Kosten	Direkte Kosten: 1,92 Mrd. DM (981 Mio. €) Indirekte Kosten: 3,89 Mrd. DM (1,98 Mrd. €)	Geschlecht, Alter, Leistungsbereiche
Märtens et al. (2001) [30]	Patienten mit mittelschwerem oder leichtem Asthma (ab 6 Jahren)	Statistisches Bundesamt, Rentenversicherung, medizinische Literatur, etc.	Deutschlandweit	1995	nicht genannt	Direkte Kosten / Patient / Jahr: 1.362 DM (696 €) Indirekte Kosten / Patient / Jahr: 143 DM (73 €)	Leistungsbereiche
Schulenburg et al. (1996) [31]	n=216	Daten aus Fragebögen von Arztpraxen	Deutschlandweit	einmalige Befragung zwischen 1994-1995	GKV plus indirekte Kosten	Direkte Kosten / Erwachsenen / Jahr: 4.098 DM (2.095 €) Indirekte Kosten / Erwachsenen / Jahr: 1.976 DM (1.010 €) Direkte Kosten / Kind / Jahr: 3.513 DM (1.796 €)	Geschlecht, Leistungsbereiche
Nowak et al. (1996) [32]	Versicherte der AOK	Statistisches Taschenbuch, Rentenversicherung, AOK Krankheitsartenstatistik, Arzneimittelreport	Westdeutschland	1992	Gesamtwirtschaftliche Perspektive*	Direkte Kosten / Jahr: 2,67 Mrd. DM (1,41 Mrd. €) Indirekte Kosten / Jahr: 1,76 Mrd. DM (899 Mio. €)	Unterteilung für West- und Ostdeutschland, Leistungsbereiche

Abkürzungen: * Angabe der Autoren aus Originalpublikation – siehe Diskussion im Text; n= Stichprobengröße; n. A.= nicht angegeben; AOK= Allgemeine Ortskrankenkasse;

Modul 3

Epidemiologie und Kosten der COPD in Deutschland, eine Literaturrecherche zu Prävalenz, Inzidenz und Krankheitskosten

Aumann, Ines

Prenzler, Anne

Klinikerzt 2013; 4: 168-172

DOI: 10.1055/s-0033-1347040

Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. Ziel dieser Studie ist die Verbreitung der COPD sowie die gesundheitsökonomische Bedeutung der Erkrankung in Deutschland darzulegen. Im Dezember 2012 wurden zwei systematische Literaturrecherchen in der Datenbank PubMed/Medline durchgeführt, um die für Deutschland relevanten Studien zu den Parametern Inzidenz, Prävalenz und Krankheitskosten zu identifizieren. Es konnten fünf Studien zur Prävalenz der COPD ermittelt werden. Diese schwankt in den Studien zwischen 1,3% und 13,2% und variiert stark mit der einbezogenen Population, den verwendeten Krankheitsdefinitionen und mit der Erhebungsmethode (Befragung vs. Lungenfunktionstests). Dabei steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter und erreicht ihren Höhepunkt bei männlichen Personen ab dem 70. Lebensjahr. Eine Inzidenzstudie wurde identifiziert, die jedoch deutsche und ausländische Daten kumuliert ausweist. In einer weiteren Studie wurden Erkrankungszahlen bis 2060 mithilfe eines Modells prognostiziert. Die Recherche zu den Krankheitskostenstudien identifizierte vier relevante Studien. Die aktuellste Studie von Menn et al. errechnet jährliche Kosten pro Patient abhängig vom Schweregrad in Höhe von 3.119 € bzw. 2.034 €. Insgesamt variieren die Kosten in den Studien in Abhängigkeit von der verwendeten Perspektive, den Schweregraden und der Datengrundlage. Insgesamt zeigt dieses Review, dass die COPD aus epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Perspektive von erheblicher Bedeutung ist, jedoch weiterer Forschungsbedarf besteht, um die Krankheitshäufigkeit und Krankheitskosten in Deutschland adäquat widerzuspiegeln.

Epidemiology and costs of COPD in Germany – A systematic literature search to prevalence, incidence and health care costs

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases world-wide. Aim of this study is to identify the prevalence und incidence as well as the health care costs of COPD in Germany. Therefore, two systematic literature searches were conducted in PubMed/Medline in December 2012. Five studies included information on the prevalence of COPD. It ranged from 1.3% to 13.2% depending on the included population, the definition of COPD and the methods of data collection. COPD was most prevalent in men, aged 70 years and older. One study gives insight into the incidence of COPD. Another study models the number of COPD-patients till 2060. Four cost-of-illness studies were found in the database. A current study of Menn et al. calculates annual costs per patient of 3,119 € and 2,034 €, respectively, depending on the severity of the disease. The health care costs of the other studies depend on the perspective, the severity of the disease and the data base. All in all, this review underlines the epidemiological and health economic importance of COPD for Germany; however, further research is necessary to capture a comprehensive picture of the current health care situation of COPD-patients.

Schlüsselwörter

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, COPD, Prävalenz, Inzidenz, Kosten, Review

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, prevalence, incidence, costs, review

Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. Die WHO schätzt, dass die COPD bis 2020 die dritthäufigste Todesursache hinter Herzerkrankungen und Schlaganfällen sein wird [1]. Auch in Deutschland ist die Erkrankung von besonderer Relevanz. Nach Angaben vom Statistischen Bundesamt starben im Jahr 2011 14.970 Männer und 11.048 Frauen an COPD (ICD: J44) [2]. Damit sind 43,35% der gesamten durch Krankheiten des Atmungssystems (ICD:J00-J99) bedingten Sterbefälle COPD-bedingt. Auch bei den Rentenfällen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit nehmen die COPD-Fälle einen Anteil von 67% (3.507 Fälle in 2011) an den gesamten Rentenfällen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit, die durch Lungenerkrankungen bedingt sind, ein. Zudem konnte sowohl bei den Todesfällen als auch bei den Rentenfällen ein deutlicher Anstieg in den vergangenen Jahren beobachtet werden. Dabei steigt das Risiko an einer COPD zu erkranken mit zunehmendem Alter und Raucherstatus, so dass in Zukunft, aufgrund der älter werdenden Bevölkerung, mit einer höheren Erkrankungshäufigkeit gerechnet werden muss. Daraus resultieren höhere Ausgaben innerhalb des Gesundheitswesens, was zu einer weiteren gesundheitsökonomischen Belastung in Deutschland führt.

Ziel dieser Studie ist die aktuelle epidemiologische und gesundheitsökonomische Evidenz der COPD in Deutschland mithilfe zweier systematischer Literaturrecherchen darzustellen. Konkret soll ein Überblick über die in Deutschland vorliegenden Studien zur Inzidenz und Prävalenz der COPD gegeben sowie relevante Krankheitskostenstudien identifiziert werden, die die ökonomische Bedeutung der COPD widerspiegeln. Abschließend soll auf den weiteren Forschungsbedarf eingegangen werden.

Methodik

Um die aktuelle epidemiologische und gesundheitsökonomische Evidenz in Deutschland darzustellen, wurden im Dezember 2012 zwei systematische Literaturrecherchen in der Datenbank Pubmed/Medline durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Recherchen werden ebenfalls in der Neuauflage des Weißbuch Lunge erscheinen. [3] Dabei umfasste eine systematische Recherche die epidemiologischen Parameter Inzidenz und Prävalenz bei der folgende Schlagwörter miteinander verknüpft wurden:

“(Chronic obstructive pulmonary disease OR COPD) and (incidence OR prevalence) and (Germany OR German)”

Eine weitere systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt, um relevante Krankheitskostenstudien für COPD zu identifizieren. Dabei wurden die Begriffe „incidence“ und „prevalence“ durch „(cost OR cost* OR costs)“ ersetzt.

Beide systematischen Literaturrecherchen wurden nach dem in der Abbildung 1 dargestellten Schema durchgeführt, wobei die Literaturrecherche auf Texte in deutscher und englischer Sprache begrenzt wurde.

Die Titel und Abstracts der angezeigten Treffer wurden auf ihre Eignung hin überprüft. Dabei wurden alle Originalstudien eingeschlossen, die Daten zur Inzidenz, Prävalenz oder Krankheitskosten der COPD speziell für Deutschland dokumentieren. Eine Eingrenzung des Suchzeitraums wurde nicht vorgenommen. Ausgeschlossen wurden Studien, die die Prävalenz oder Inzidenz ausschließlich für spezifische Berufsgruppen oder Ethnien untersuchten. Bei der systematischen Recherche zu den Krankheitskostenstudien wurden Kosteneffektivitätsstudien nicht berücksichtigt. Nach Sichtung der Titel und Abstracts wurde eine zusätzliche Handrecherche in weiteren nicht-Medizin gelisteten Zeitschriften (z.B. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement) sowie bei relevanten öffentlichen Institutionen (bspw. Robert Koch Institut) durchgeführt. Von den durch Titel und Abstracts als relevant eingestufte Publikationen wurden die Volltexte eingeholt und im Hinblick auf die Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Ergebnisse Epidemiologie

Insgesamt haben von den ursprünglichen 415 Treffern in der Literaturdatenbank sieben Studien den Ein- und Ausschlusskriterien entsprochen. Durch die Handrecherche konnte keine weitere Studie identifiziert werden.

Fünf der sechs identifizierten Studien enthalten Daten zur Prävalenz [4–8], eine dokumentiert Angaben zur Inzidenz [9]. Eine weitere Studie schätzt die Erkrankungszahlen der COPD bis 2060 mithilfe einer Modellierung [10]. Diese Studien werden im Folgenden vorgestellt.

Gingter et al. [4] ermittelten die Prävalenz der COPD von Rauchern in 28 Praxen rund um Düsseldorf. Zwischen Februar und April 2007 fand eine einmalige Befragung von insgesamt 432 Patienten statt – zusätzlich wurden Lungenfunktionstests durchgeführt. Berücksichtigt wurden in der Studie nur Raucher über 40 Jahre. Insgesamt konnte eine Prävalenz bei Rauchern von 6,9% ermittelt werden. Zusätzlich konnte bei 3,8% der Probanden erstmalig eine COPD-Diagnose gestellt werden.

Zwei weitere Studien wurden identifiziert, die ebenfalls ausschließlich Personen ab dem 40. Lebensjahr in ihre Studie einbezogen haben [5, 6]. Die Studie von Rennard et al. [6] wurde in den USA, Kanada und sechs weiteren europäischen Ländern (inkl. Deutschland) zwischen August 2000 und Januar 2001 durchgeführt. In Deutschland wurden insgesamt 14.904 Personen am Telefon über das Vorliegen einer COPD, eines Emphysems oder einer chronischen Bronchitis befragt. In die Berechnung der Prävalenz wurden nur Personen einbezogen, die eine Rauchervergangenheit von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen. Gemäß den Angaben der Studie beträgt die Prävalenz der COPD ca. 7,6% (nur anhand einer Graphik ablesbar).

Geldmacher et al. [5] führten eine Studie bei insgesamt 683 Personen zwischen April und Oktober 2005 in der Region Hannover durch. Diese Studie ist ebenfalls Bestandteil einer international durchgeführten Studie, jedoch wurden hier die Daten für Deutschland separat veröffentlicht. Bei allen Personen wurden Befragungen und Lungenfunktionstests durchgeführt. Dabei wurde eine vom Patienten angegebene ärztlich diagnostizierte Prävalenz von 7,7% und eine Prävalenz durch Lungenfunktionstests von 13,2% berechnet.

Zusätzlich differenzieren Geldmacher et al. ihre Ergebnisse nach Alter, Geschlecht, Schweregrad und Raucherstatus der Patienten. Anhand der Abbildung 2 wird deutlich, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt. Zudem ist die Prävalenz bei den Männern über alle Altersgruppen hinweg höher als bei den Frauen. Ein weiteres Ergebnis der Studie ist, dass die Prävalenz bei den Rauchern mit 11 bis 20 Packungsjahren ($m=18,3\%$) deutlich höher ist, als bei Nichtrauchern ($m=9,2\%$). Die Differenzierung nach einzelnen Schweregraden ergab eine Prävalenz von 7,4% bei GOLD 1, 5,0% bei GOLD 2 und 0,8% bei GOLD 3 und 4 (>39 Jahre) [5].

Eine weitere Studie zur Prävalenz der COPD wurde von de Marco et al. [7] publiziert. Dabei wurde eine internationale Befragung und Untersuchung mit insgesamt 18.000 Personen durchgeführt. Anders als bei den bisherigen Studien betrachtet diese Studie Personen zwischen 20 und 44 Jahren, wobei in Deutschland die Daten in den Zentren Erfurt und Hamburg erfasst wurden. Auch de Marco et al. ermittelten eine höhere Prävalenz bei Männern als bei Frauen. Die Punktprävalenz für Deutschland bei der Studie von de Marco et al. wird bei einem leichten Schweregrad mit 2,4% (GOLD 1) und bei einem höheren Schweregrad mit 1,3% (GOLD>1) angegeben.

Eine weitere Studie wurde von Gläser et al. [8] durchgeführt mit dem Ziel, die Prävalenz der COPD in Abhängigkeit unterschiedlicher Definitionen darzustellen. Dabei unterzogen sich 3.300 Personen zwischen März 2003 und Juni 2006 im Nordosten Deutschlands einem

Lungenfunktionstest, zusätzlich wurde eine einmalige Befragung der Patienten durchgeführt. Bei dieser Studie wurden im Gegensatz zu den anderen Studien die gesamte Altersspanne zwischen 25 und 85 Jahren einbezogen. Für die Berechnung der Prävalenz wurden zwei unterschiedliche Definitionen für das Vorliegen einer COPD gewählt, so dass die Prävalenz in Abhängigkeit der Diagnose bei 1,9% bzw. bei 6,7% liegt.

Neben den Studien zur Prävalenz konnte zusätzlich eine Inzidenzstudie bei Personen zwischen 20 und 44 Jahren identifiziert werden. Die Studie von de Marco et al. [9] untersuchte die Inzidenz von COPD unter Verwendung der gleichen Methodik in Deutschland, USA, Kanada und fünf weiteren europäischen Ländern. Separate Daten für Deutschland wurden jedoch nicht veröffentlicht. Die kumulative Inzidenz beträgt 2,8% über alle Studienorte, wobei die Inzidenz bei den Männern (3,2%) höher ist als bei den Frauen (2,4%).

Innerhalb der systematischen Literaturrecherche konnte eine weitere Studie identifiziert werden, die die Ergebnisse einer Projektion der Erkrankungszahlen der erwachsenen deutschen Bevölkerung bis 2060 beinhaltet [10]. Anhand dieser Modellierung schätzen Pritzkuleit et al., dass die Erkrankungszahl von COPD bis 2050 um 1,2 Mio. Fälle (2010= 6,8 Mio.; 2050= 8,0 Mio.) ansteigen wird. Bis 2060 soll dieser absolute Anstieg wieder leicht rückläufig sein (2060=7,5 Mio.). Jedoch wird in diesem Zeitraum, aufgrund der sinkenden Bevölkerungszahlen, eine weitere Steigerung der populationsbezogenen Rate erwartet.

Ergebnisse Kosten

Bei der systematischen Literaturrecherche zu den Krankheitskostenstudien wurden von ursprünglich 105 Treffern final vier Studien eingeschlossen.

Ruff et al. [11] führten eine modellbasierte top-down-Berechnung für Deutschland anhand von Daten öffentlicher Institutionen durch. Dabei wurde die betrachtete Perspektive nicht angegeben. Insgesamt konnten für das Jahr 1996 direkte Kosten in Höhe von 3.269 Mio. € und indirekte Kosten von 2.202 Mio. € für die COPD Erkrankung berechnet werden.

Freytag et al. [12] ermittelten anhand von Krankenkassendaten durchschnittliche Kosten aus Sicht der GKV im Jahr 2003 in Höhe von 836 € pro COPD-Patient (>39 Jahre). Bei dieser Berechnung wurden die Kosten der ambulanten Behandlungen anhand von Annahmen geschätzt.

Eine weitere Studie wurde von Nowak et al. [13] durchgeführt. Sie berechneten anhand von 321 Patientendaten (>40 Jahre), die beim Pneumologen, Internisten oder Allgemeinmedi-

ziner erhoben wurden, Kosten aus Perspektive der Volkswirtschaft und der GKV. Den Angaben aus der Studie zufolge liegen die durchschnittlichen Kosten im Jahr 2001 aus Sicht der Volkswirtschaft (GKV) bei 3.027€ (1.944€) pro Patient. Aus der Abbildung 3 wird deutlich, dass auch bei Nowak et al. der größte Kostenanteil durch die stationäre Versorgung verursacht wird. Außerdem ist ein Großteil der Kosten durch indirekte Kosten wie Kosten für die Arbeitsunfähigkeit (12%) und Kosten für Frühberentung (17%) bedingt. Die GKV trägt mit 64% den größten Anteil an den Gesamtkosten, gefolgt von der Rentenversicherung mit 17%. Die Patienten tragen 3% der Kosten, die Pflegeversicherung zahlt 2% und die sonstigen Leistungsträger 14%.

Die aktuellste Krankheitskostenstudie ist die von Menn et al. [14], die auf dem Preisjahr 2008 basiert. Hier wurden die Kosten von 2.255 Patienten (41-89 Jahre) aus Süddeutschland mit Hilfe von Telefonbefragungen und face-to-face Interviews ermittelt. Dabei wurden die Kosten aus der Perspektive des Gesundheitswesens ("broader health system perspective") mit zusätzlicher Betrachtung der Eigenanteile der Patienten und steuerfinanzierten Subventionen angegeben.

Die Abbildung 4 zeigt die direkten Kosten pro Patient unter Berücksichtigung unterschiedlicher Kostengruppen. Anhand der Abbildung wird ein Anstieg der jährlichen Kosten pro Patient mit steigendem Schweregrad deutlich (GOLD1= 2.034 €; GOLD>1= 3.119 €). Ungefähr die Hälfte der durchschnittlichen Kosten wird durch stationäre Aufenthalte verursacht.

Diskussion

Dies ist das erste Review, welches die epidemiologische und gesundheitsökonomische Evidenz in Deutschland zu COPD zusammenfasst.

Die Studien zu den epidemiologischen Parametern weisen aufgrund ihrer Veröffentlichung ab dem Jahr 2002 eine hohe Aktualität auf. Dies zeigt, dass die COPD noch ein sehr junges Forschungsgebiet ist, welches erst in den letzten zehn Jahren in den Vordergrund getreten ist. Den Ergebnissen zufolge nimmt die Prävalenz mit steigendem Alter zu. Zudem erkranken mehr Männer als Frauen an COPD. Insgesamt liegt die Spannweite der Prävalenz in den Studien zwischen 1,3% und 13,2%. Neben der unterschiedlichen Zusammensetzung der Stichprobe ist diese hohe Spannweite im Wesentlichen durch zwei Gründen zu erklären: Zum einen werden in den Studien unterschiedliche Definitionen für eine Diagnose von COPD verwendet. Die Ergebnisse der Studie von Gläser et al. haben gezeigt, dass bei Verwendung unterschiedlicher Lungenfunktionswerte die Prävalenz stark variiert (1,9% o-

der 6,7%) [8]. Zweitens hängen die Ergebnisse davon ab, ob die Probanden eine Selbsteinschätzung vornahmen, nach einer ärztlich diagnostizierten COPD gefragt wurden oder die Diagnose auf Basis von Lungenfunktionstests ermittelt wurde. Beispielsweise fanden Geldmacher et al. heraus, dass die Prävalenz einer ärztlich diagnostizierter COPD mit 7,7% weit unterhalb der ermittelten Prävalenz mit Hilfe der Lungenfunktionstests (13,2%) liegt. Auch zeigt sich, dass die Prävalenz von weiteren Faktoren, u.a. dem Rauchverhalten, abhängt.

Nachteilig an den durchgeführten Studien ist, dass alle Studien nur in einzelnen Regionen durchgeführt wurden. Eine Übertragung der Studienergebnisse auf die gesamte deutsche Bevölkerung ist dadurch problematisch. Des Weiteren wurden einige Studien in mehreren Ländern durchgeführt [7, 9]. Einerseits ist dadurch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den europäischen Ländern gegeben, andererseits sind detaillierte Daten für Deutschland kaum oder gar nicht publiziert. Deshalb können auch die Ergebnisse der Studie zur Inzidenz von de Marco et al. für das deutsche Setting nicht weiter differenziert werden. Außerdem erfolgt nur in wenigen Studien eine Stratifizierung der Prävalenz nach Alter, Geschlecht, Raucherstatus etc., so dass Auffälligkeiten in bestimmten Gruppen nicht identifiziert werden können.

Positiv hervorzuheben ist, dass fast alle Studien neben einer Befragung eine ärztliche Untersuchung in Form von Lungenfunktionstests durchführten. Dadurch können zum einen potentielle Fehlaussagen der Patienten vermieden und zum anderen Verwechslungen mit Asthmaerkrankungen oder chronischer Bronchitis verringert werden. Beispielsweise fragt das Robert-Koch-Institut (RKI) in ihrer GEDA-Studie („Gesundheit in Deutschland aktuell“) [15] ihre Probanden regelmäßig nach dem Vorliegen einer chronischen Bronchitis. Hier wird erwartet, dass ein Teil dieser Patienten ebenfalls an einer COPD erkrankt ist – eine differenzierte Diagnose ist jedoch mithilfe der RKI-Daten nicht möglich, auch wenn die Studie ansonsten eine hohe Repräsentativität aufweist und zahlreiche Subgruppenanalysen ermöglicht.

Durch die zweite Literaturrecherche konnten insgesamt vier Krankheitskostenstudien identifiziert werden, die alle nach dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden. Die Studie von Menn et al. [14] stellt dabei die aktuellste Studie dar, die auch detaillierte Subgruppenanalysen beinhaltet. Die Übertragbarkeit der anderen Studien auf die heutige Versorgungssituation ist jedoch durch veränderte Vergütungssystematiken und eine veränderte Arzneimittelversorgung fraglich.

Ein Vergleich der Studienergebnisse ist nicht nur durch die unterschiedlichen Zeitpunkte schwierig, sondern auch aufgrund der verschiedenen Perspektivenwahl, da unterschiedliche Ressourcenverbräuche einbezogen wurden und sich die Bewertung dieser Ressourcen unterscheidet. Außerdem ist die verwendete Datengrundlage (Krankenkassendaten vs. Befragungen) verschieden.

Weiterer Forschungsbedarf

Insgesamt liegt weiterer Forschungsbedarf im Bereich der Epidemiologie vor. Es wäre wünschenswert, eine Studie deutschlandweit für die gesamte erwachsene Bevölkerung durchführen. Da die COPD häufig aus einer chronischen Bronchitis heraus resultiert, könnte die bereits erwähnte GEDA-Studie, in der die Krankheitshäufigkeit der chronischen Bronchitis deutschlandweit erhoben wird, als Ansatzpunkt dienen. Dabei sollten die Ergebnisse der Studie nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus stratifiziert werden. Vorrangig sollte jedoch eine Studie zur Inzidenz der Erkrankung für Deutschland durchgeführt werden, da hierfür keine deutschlandspezifischen Daten vorliegen.

Im Bereich der Krankheitskostenstudien liegen zwar einige Kostenstudien vor, die Studie von Menn et al. ist jedoch die einzig aktuelle Studie. Da diese mit Hilfe von Telefonbefragungen und face-to-face Interviews durchgeführt wurden, bietet sich als Vergleich eine weitere Analyse auf Basis von aktuellen GKV-Routinedaten an. In der Zeit, in der die Studie von Freytag et al. erstellt wurde, wurden die Angaben aus dem ambulanten Sektor nur unzureichend in den GKV-Routinedaten wiedergespiegelt, so dass die Analyse neuerer GKV-Routinedaten weitere Aufschlüsse zu den Kosten der COPD liefern kann.

Zusammenfassend haben die systematischen Literaturrecherchen gezeigt, dass die COPD vor allem in den letzten zehn Jahren stark an Bedeutung in der Forschung zugenommen hat. Die Studien zeigen, dass die COPD in Deutschland weit verbreitet ist und eine hohe gesundheitsökonomische Relevanz aufweist. Aufgrund der erwarteten Zunahme dieser Erkrankung sollten für die COPD weitere epidemiologische und Krankheitskostenstudien durchgeführt werden.

Literatur

- 1 Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349 (9064): 1498–1504
- 2 Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. online verfügbar: www.destatis.de
- 3 Deutsche Lungenstiftung, Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (Hrsg.). *Weißbuch Lunge*. 2013 im Druck
- 4 Gingter C., Wilm S., Abholz H.-H. Is COPD a rare disease? Prevalence and identification rates in smokers aged 40 years and over within general practice in Germany. *Fam Pract* 2009; 26 (1): 3–9
- 5 Geldmacher H., Biller H., Herbst A., Urbanski K., Allison M., Buist A.S., Hohlfeld J.M., Welte T. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133 (50): 2609–2614
- 6 Rennard S., Decramer M., Calverley P.M.A., Pride N.B., Soriano J.B., Vermeire P.A., Vestbo J. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002; 20 (4): 799–805
- 7 Marco R. de. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004; 59 (2): 120–125
- 8 Glaser S., Schaper C., Obst A., Ittermann T., Volzke H., Felix S.B., Vogelmeier C., Dorr M., Ewert R., Koch B. Impact of different definitions of airflow limitation on the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *Respiration* 2010; 80 (4): 292–300
- 9 Marco R. de, Accordini S., Cerveri I., Corsico A., Anto J.M., Kunzli N., Janson C., Sunyer J., Jarvis D., Chinn S., Vermeire P., Svanes C., Ackermann-Liebrich U., Gislason T., Heinrich J., Leynaert B., Neukirch F., Schouten J.P., Wjst M., Burney P. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (1): 32–39
- 10 Pritzkeleit R., Beske F., Katalinic A. Disease numbers in pneumology - a projection to 2060. *Pneumologie* 2010; 64 (9): 535–540
- 11 Ruff L.K., Volmer T., Nowak D., Meyer A. The economic impact of smoking in Germany. *Eur Respir J* 2000; 16 (3): 385–390

- 12 Freytag A., Storz P., Hagenmeyer E., Hörer A., Caesar A., Gothe H., Häussler B. Direct cost of treatment of COPD in a German sickness fund: online verfügbar: http://www.iges.de/publikationen/poster__abstracts/ihea/e5816/infoboxContent5817/IGES_Poster_iHEA_Juli_2007_Fy_Gt_iS_ger.pdf
- 13 Nowak D., Dietrich E.S., Oberender P., Uberla K., Reitberger U., Schlegel C., Albers F., Ruckdaschel S., Welsch R. Cost-of-illness Study for the Treatment of COPD in Germany. *Pneumologie* 2004; 58 (12): 837–844
- 14 Menn P., Heinrich J., Huber R.M., Jorres R.A., John J., Karrasch S., Peters A., Schulz H., Holle R. Direct medical costs of COPD--an excess cost approach based on two population-based studies. *Respir Med* 2012; 106 (4): 540–548
- 15 Robert Koch Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Berlin, 2012

Abbildung 1:

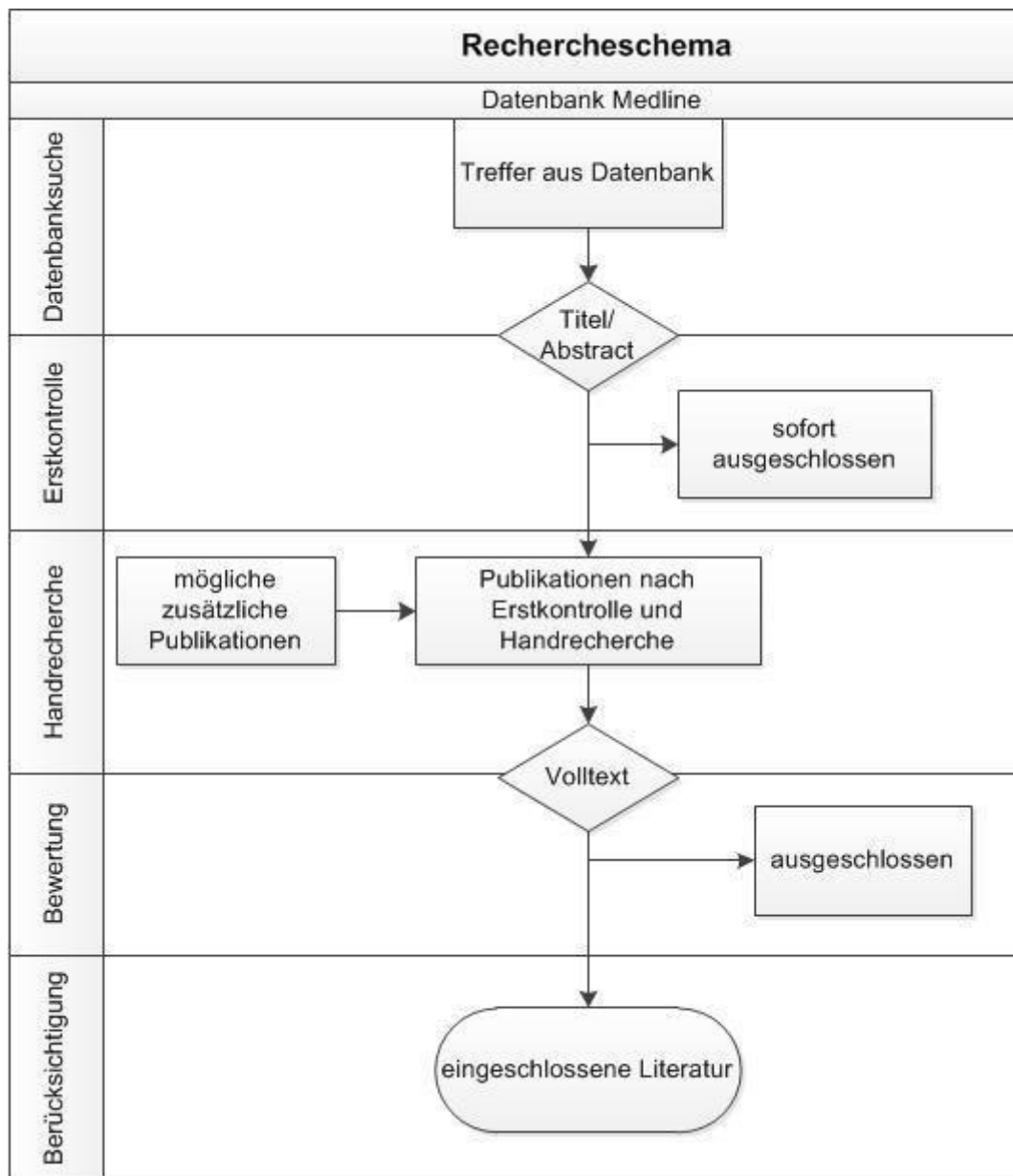


Abbildung 2:

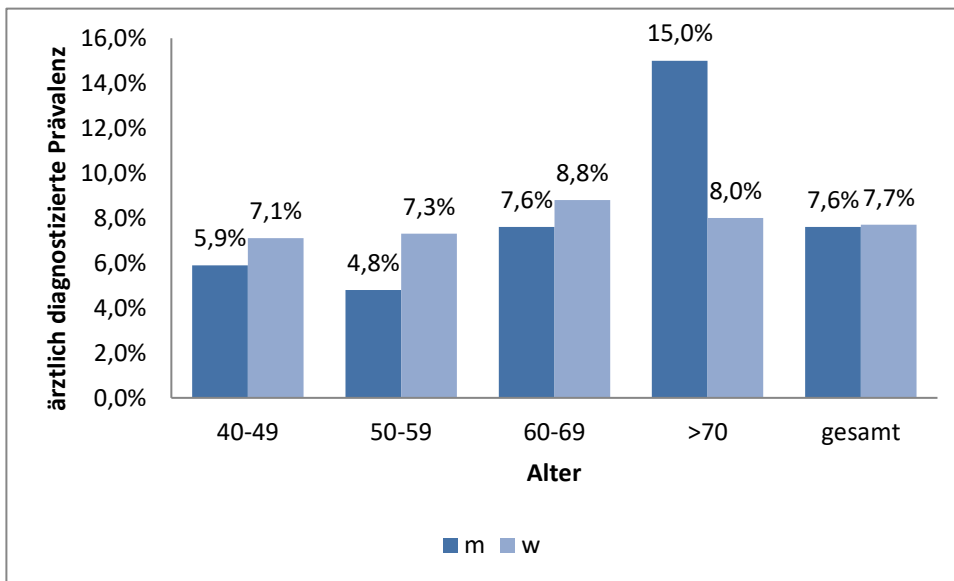


Abbildung 3:

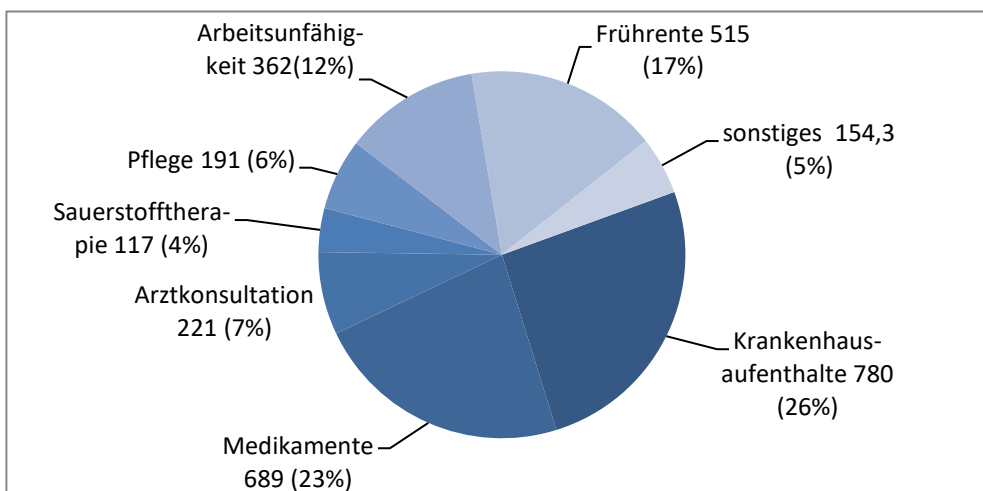
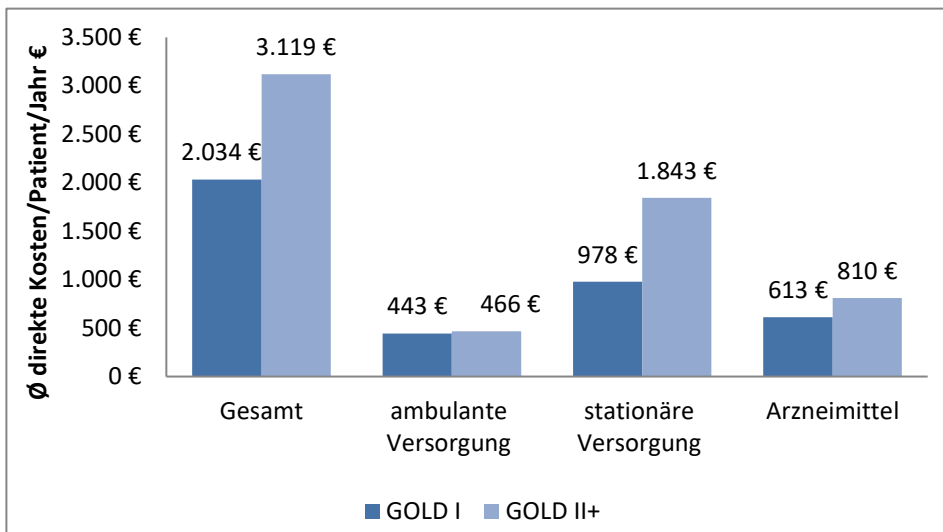


Abbildung 4:



Modul 4

Maligne thorakale Erkrankungen (inkl. Lungenkarzinom), Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Aumann, Ines

Prenzler, Anne

*Gillissen A / Welte T (Hrsg.): Weißbuch Lunge; 2014,
4. Auflage, 105-113*

gradig palliative Charakter der Behandlung offensichtlich und zugleich die Bedeutung der Palliativmedizin deutlich. In einigen molekular definierten Subgruppen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (aktivierende EGF-Rezeptor-Mutation; EML4-ALK-Translokation) kann durch Einsatz spezifischer Tyrosinkinaseinhibitoren eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Intervalles wie auch der medianen Überlebenszeit (bis zu 24–36 Monate) erreicht werden. Darüber hinaus steht bei metastasierten Adenokarzinomen eine Behandlungsmöglichkeit mit einem Antikörper zur Verfügung.

Palliativmedizin

Gerade beim Lungenkarzinom konnte gezeigt werden, dass das Konzept der frühen palliativen Führung (umfassende Information von Patient und Angehörigen zu Art, Charakter und Prognose der Erkrankung; frühzeitige Strukturierung der Versorgung und des Maßnahmenumfangs am Lebensende; Symptomenmanagement; Beförderung des Umgangs mit der Erkrankung) die Lebensqualität deutlich verbessern sowie zu einem Zugewinn an Lebenszeit führen kann [21, 24]. Demgemäß sollte ein solcher Ansatz beim metastasierten Lungenkarzinom grundsätzlich konsequent verfolgt werden.

Prävention

Die wirksamste Möglichkeit, die Mortalität des Lungenkarzinoms zu senken, liegt in der Vermeidung des Zigarettenrauchens. Entsprechende primäre Präventionsprogramme erweisen sich vor allem im Vorschul- bzw. im frühen Schulalter als wirksam.

Forschungs-/Handlungsbedarf

- Entwicklung von wirksamen Programmen zur Primärprävention.
- Erst ein besseres biologisches Verständnis der Erkrankung ermöglicht die Weiterentwicklung wirksamer therapeutischer Ansätze. Im Kontext der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als Exzellenzinitiative geförderten Bildung von Gesundheitszentren ist das

Handlungsfeld Lungenkarzinom Gegenstand des DZL (Deutsches Zentrum für Lungenforschung; <http://www.dzg-lungenforschung.de>).

- Angesichts der „molekularen Diversifikation“ und sich damit abzeichnender neuartiger Therapiemöglichkeiten (z. B. Tyrosinkinaseinhibitoren) Entwicklung einer stratifizierenden Diagnostik unter dem Primat der Prozess- und Kostenoptimierung.
- Weiterentwicklung von Palliativkonzepten. Die Hälfte der Patienten mit einem Lungenkarzinom weist bereits zum Diagnosezeitpunkt Fernmetastasen auf und mehr als die Hälfte dieser Patienten verstirbt innerhalb von 12 Monaten. Die adäquate Betreuung umfasst **a)** eine frühe palliative Führung, **b)** eine angemessene Versorgung von Belastungszonen bei Patient und Familie, **c)** eine angemessene palliativmedizinische Versorgung am Lebensende sowie **d)** die Kommunikation dieses Kontextes unter Berücksichtigung präferenzsensitiver Entscheidungen gegenüber den Betroffenen sowie ihren Angehörigen. Diese Aspekte werden allesamt im Nationalen Krebsplan verfolgt. Das Lungenkarzinom kann hier als Vorreiter und Modell dienen, um diese Konzepte zu validieren und nachhaltig zu implementieren. Der dazu notwendige gesundheitspolitische Rahmen sollte dies im Blick behalten und derzeit existente finanzielle Fehlanreize vermeiden.

Epidemiologie und Gesundheitsökonomie

Inzidenz und Prävalenz

Das Bronchialkarzinom ist von hoher epidemiologischer Bedeutung, was sich auch in den Ergebnissen der durchgeführten systematischen Literaturrecherche widerspiegelt. Insgesamt wurden sieben Studien zur Inzidenz und Prävalenz identifiziert. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Studie ist in *Tabelle 1* dargestellt. Zudem wurde eine weitere Studie vom Robert Koch-Institut identifiziert, in der ebenfalls Daten zur Prävalenz und Inzidenz dokumentiert sind [18].

In allen identifizierten Studien werden Daten aus den deutschen Krebsregistern genutzt. Dabei

wird deutlich, dass das Krebsregister aus dem Saarland am häufigsten für die Auswertung genutzt wurde. Dies liegt daran, dass das Saarland die bisherige Referenzregion war, da dort flächendeckende und weitestgehend vollständige Daten vorlagen. Des Weiteren untersuchen alle Studien, mit Ausnahme der Studie von Lutz et al. [10], die Inzidenz von Lungenkrebs.

Insgesamt ergibt sich aus den Studien eine altersstandardisierte Inzidenzrate zwischen 60,6 und 95 pro 100.000 Personen bei den Männern. Bei den Frauen liegt die Spannweite zwischen 17 und 27,2 pro 100.000 Personen und ist damit um mehr als die Hälfte geringer als bei den Männern.

Das Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. veröffentlichen in regelmäßigen Abständen Daten zur Inzidenz und Prävalenz unterschiedlicher Krebsarten in Deutschland [18]. In *Abbildung 2* sind die Ergebnisse zur Inzidenz nach Geschlecht und Alter unterteilt. Zum einen bestätigt die Abbildung die Ergebnisse der anderen Studien, dass die Inzidenz bei den Frauen deutlich geringer als bei den Männern ist. Zudem ist ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit mit zunehmendem Alter zu erkennen. Die Inzidenz bei Männern zwischen dem 80. und 84. Lebensjahr ist viermal höher als die Inzidenzrate bei Männern zwischen 50 und 59 Jahren. Dennoch zeigen die Ergebnisse des RKI, dass die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate bei den Männern seit 1990 rückläufig ist, die der Frauen aber um 30 % angestiegen ist. Dies kann u. a. an dem veränderten Rauchverhalten der Frauen liegen.

Das RKI veröffentlicht zusätzlich Daten zur Prävalenz des Bronchialkarzinoms [17]. Im Jahr 2004 lebten insgesamt 8.800 Frauen (12-Monats-Prävalenz: 0,02 %) und 20.800 Männer (12-Monats-Prävalenz: 0,08 %) mit Lungenkrebs. Bei Betrachtung der 5-Jahres-Prävalenz erhöht sich die Anzahl auf 18.600 Frauen und 42.200 Männer (0,04 % [w], 0,16 % [m]). Im Vergleich zum Jahr 2005 ist der Anteil der 5-Jahres-Prävalenz bei den Frauen um 7,5 % gestiegen (auf 20.000) und bei den Männern um 6,3 % gesunken (auf 39.500 Fälle). Dies bestätigt

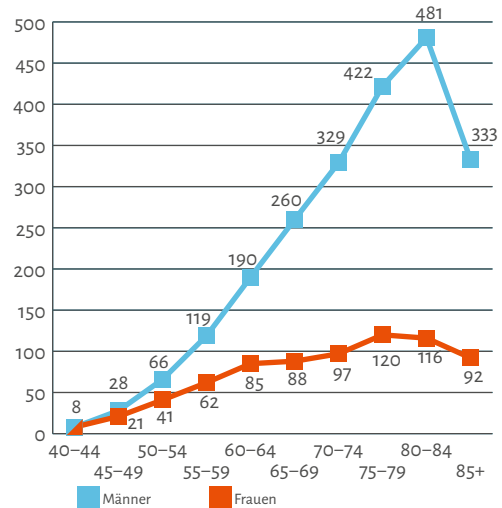


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsrate/n 100.000 Personen differenziert nach Geschlecht (ICD: C33-34; Jahr 2007-2008) [18]

die Aussage, dass die Zahlen bei den Männern rückläufig, bei den Frauen jedoch steigend sind.

Insgesamt liegen gute Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland vor, wobei der Fokus der Studien auf der Berechnung der Inzidenz lag. Die Studien zeigen, dass nicht nur die Daten des Saarlands für Analysen genutzt werden, sondern Krebsregister anderer Bundesländer Daten zur Verfügung stellen. Diese sind in der Regel auf den Webseiten der einzelnen Krebsregister zu finden.

Es ist damit zu rechnen, dass die Datenbasis in Zukunft weiter verbessert wird. Am 1. März 2013 hat der Bundesrat dem Aufbau eines bundesweit einheitlichen Krebsregisters zugestimmt, das bis zum Jahr 2016 einheitliche Daten zur Diagnose, Behandlung, Heilungsprozessen oder zu Rückfällen erheben soll [5].

Sterbe- und Arbeitsunfähigkeitsfälle sowie Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit

Insgesamt starben in Deutschland im Jahr 2011 14.291 Frauen und 29.653 Männer an einem Bronchialkarzinom (ICD: C33-C34) [22]. Die höhere Sterberate bei den Männern ist auf eine

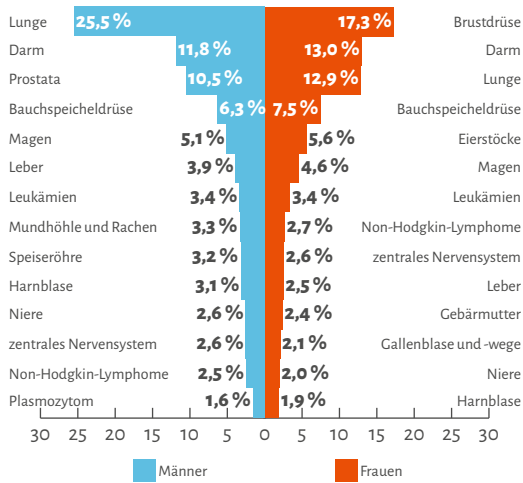


Abbildung 3: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2008 [18]

höhere Erkrankungszahl bei diesem Geschlecht zurückzuführen. Seit 2005 ist der Anteil der durch Lungenkrebs bedingten Sterbefälle um 8,02 % angestiegen, wobei der Anstieg hauptsächlich durch die zunehmende Erkrankungshäufigkeit bei den Frauen zurückzuführen ist. Der Anteil der durch Lungenkrebs bedingten Sterbefälle an den gesamten bösartigen Neubildungen (ICD: C00–C97, ohne C44) liegt insgesamt bei knapp 20 %. Damit verursacht das Bronchialkarzinom die meisten krebsbedingten Todesfälle bei Männern (siehe *Abbildung 3*) [18]. In Zukunft wird sie auch bei den Frauen die häufigste durch Krebs bedingte Todesursache sein [11]. Die Prognose für einen Patienten mit Lungenkrebs lag zwischen 2007 und 2008 bei einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 15 % bei Männern und 19 % bei Frauen [18].

Aufgrund der Schwere der Erkrankung spielen auch die Arbeitsunfähigkeitstage, die durch den AOK-Bundesverband dokumentiert werden, eine bedeutende Rolle [1]. Im Jahr 2011 lagen 5,6 Arbeitsunfähigkeitsfälle pro 10.000 erwerbstätige Pflichtmitglieder vor mit einer durchschnittlichen Dauer von 63,9 Tagen je Fall. Allein durch die lange Arbeitsunfähigkeitsdauer der einzelnen Zeiten wird deutlich, dass die Lungenkrebserkrankung die Arbeitsfähigkeit der Personen stark einschränkt.

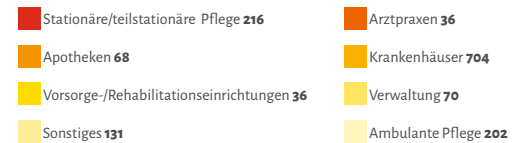
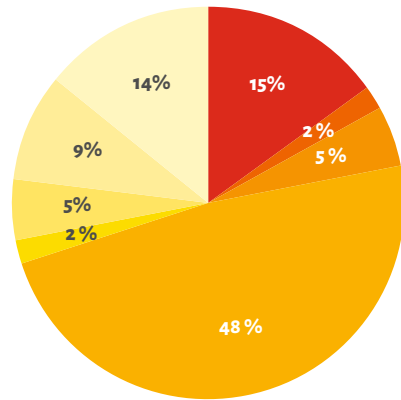


Abbildung 4: Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland in 2008 [23]

Im Jahr 2011 registrierte die Deutsche Rentenversicherung insgesamt 2.152 Rentenfälle wegen verminderter Erwerbsfähigkeit bei den Männern und 1.217 Rentenfälle bei den Frauen [4]. Dabei ist der Anteil der Frauen seit 2005 prozentual mehr gestiegen als der der Männer. Insgesamt sind 15 % aller krebsbedingten Rentenfälle wegen verminderter Erwerbsfähigkeit auf das Lungenkarzinom zurückzuführen.

Krankheitskostenstudien

Aufgrund des schweren Verlaufs der Lungenkrebserkrankung spielen die Krankheitskosten eine bedeutende Rolle. Anhand der systematischen Literaturrecherche konnten drei Krankheitskostenstudien für Deutschland identifiziert werden. *Tabelle 2* gibt einen Überblick über die erfassten Studien. Allerdings sind die Ergebnisse der Studien für die Betrachtung der aktuellen Kostensituation in Zusammenhang mit dem Bronchialkarzinom nicht geeignet, da diese bereits 1996/1997 durchgeführt wurden und damit vergleichsweise alt sind. Eine Projektion dieser Ergebnisse auf die heutige Situation ist aufgrund der Veränderungen der Versorgung der Patienten (u. a. mit neuartigen, teuren Arzneimitteln) sowie angepassten Vergütungsstrukturen

(welche für die Bewertung der Ressourcen von entscheidender Bedeutung ist) nicht möglich.

Zusätzlich zu den Studien aus der systematischen Literaturrecherche liegen Daten aus der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes vor [23]. Anhand dieser Berechnung entstehen im Zusammenhang mit der Lungenerkrankung Kosten in Höhe von 1.463 Mio. €. *Abbildung 4* zeigt die Verteilung der Kosten auf die einzelnen Leistungsbereiche. Der Großteil der Kosten fällt durch die stationäre Versorgung in den Krankenhäusern an (48%). Dies wird auch anhand der älteren Studien bestätigt [16, 26]. Einen weiteren großen Kostenanteil nehmen die ambulante sowie die stationäre und teilstationäre Pflege ein. Insgesamt nehmen die Kosten im Zusammenhang mit

dem Bronchialkarzinom (ICD: C33–C34) einen Anteil von 12 % an den gesamten Kosten durch bösartige Neubildungen (ICD: C00–C97) ein.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass keine aktuellen Krankheitskostenstudien zur Indikation Lungenkrebs für Deutschland vorliegen. Lediglich die Krankheitskostenstudie des Statistischen Bundesamtes gibt einen Überblick über die aktuelle Kostenverteilung. Diese Ergebnisse deuten auf eine hohe finanzielle Belastung des Gesundheitswesens in Folge des Lungenkarzinoms hin. Folglich besteht hier ein hoher Forschungsbedarf an aktuellen Studien, um einen Überblick über den durch Lungenkrebs bedingten Ressourcenverbrauch zu erhalten – insbesondere vor dem Hintergrund der großen epidemiologischen Bedeutung dieser Erkrankung.

Tabellen:

Tabelle 1: Übersicht über die identifizierten Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Bronchialkarzinoms

	Studienpopulation	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Diagnosestellung	Ergebnis	Subanalysen
RKI (2012) [18]	k.A.	deutschlandweit	2007 und 2008	verschiedene regionale Krebsregister in Deutschland (ICD Code)	altersstandardisierte Inzidenzrate/100.000 Personen: Männer: 60,6 Frauen: 24,3 5-Jahres-Prävalenz: Männer: 39.500 Frauen: 20.000	Prognose für 2012, weitere Inzidenzraten (roh und abso-lut), Alter, Bundesländer
Kuznetsov et al. (2011) [10]	n= k.A.,(repräsentative Bevölkerungsstichprobe für Bayern)	Bayern	2003 bis 2006	Krebsregister Bayern (ICD Code)	rohe Inzidenzrate/100.000 Personen: 146	Geschlecht, Wohnbereiche
Menvielle et al. (2009) [13]	n=400.283 (in Deutschland: 40-65 Jahre)	Internationale Studie; in Deutschland: Potsdam, Heidelberg	2002 bis 2006	Krebsregister – nicht weiter spezifiziert (ICD Code)	altersadjustierte Inzidenzrate/100.000 Personenjahre: Männer: 95 Frauen: 22	k.A. für Deutschland
Beelte et al. (2008) [3]	n=2,8 Mio.; repräsentative Bevölkerungsstichprobe für Schleswig Holstein	Schleswig Holstein	Längsschnittstudie zwischen 1999 und 2004	Krebsregister Schleswig-Holstein (ICD Code)	altersstandardisierte Inzidenzrate/100.000 Personen: Männer: 77,5 Frauen: 27,2	Jahre
Becker et al. (2007) [2]	n=1,1 Mio.; repräsentative Bevölkerungsstichprobe für das Saarland	Saarland	Längsschnittstudie zwischen 1970 und 2002	Krebsregister Saarland (ICD Code)	rohe Inzidenzrate/100.000 Personen: Männer: 94,2 Frauen: 33,2	Jahre
Miller et al. (2004) [14]	n=519.978; Internationale Stichprobe (Werte für Deutschland nicht angegeben) (25-70 Jahre)	Internationale Studie; in Deutschland:	Längsschnittstudie zwischen 1992 und 2002	verschiedene regionale Krebsregister in Deutschland (ICD Code)	rohe Inzidenzrate/100.000 Personenjahre: Männer: 76,2 Frauen: 14,5	k.A.

Janssen-Heijnen (2003) [9]		Potsdam, Heidelberg	1987 bis 1997	European cancer incidence and mortality (EUROCIM) database – unterschiedliche Krebsregister	alterstandardisierte Inzidenzrate/100.000 Personen: Männer: 83 Frauen: 17	Zeiträume; Arten von Lungenkrebs
Lutz et al. (2003) [11]	n= 13 Mio.; Internationale Stichprobe (Werte für Deutschland nicht angegeben)	Internationale Studie; in Deutschland: Saarland	Längsschnittstudie zwischen 1978 und 1997	Krebsregister Saarland (ICD Code)	15-Jahres-Prävalenz/100.000 Personen: Männer: 168 Frauen: 33,1	Alter, Prävalenz nach unterschiedlichen Zeiträumen

N= Stichprobengröße; k.A.= keine Angabe; ICD= International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems;

Tabelle 2: Übersicht über die identifizierten Krankheitskostenstudien zum Bronchialkarzinom

	Studienpopulation	Datenherkunft	Studienort	Befragungsrhythmus & Studienzeitraum	Studienperspektive	Ergebnis	Subanalysen
Weißflog et al. (2001) [26]	k.A.	Sekundärdaten öffentlicher Einrichtungen und pharmazeutischer Industrie	deutschlandweit	1996	GKV Perspektive plus Betrachtung indirekter Kosten (ohne ambulante Kosten)	direkte Kosten: 0,91 Mrd. DM indirekte Kosten: 8,31 Mrd. DM	Leistungsbereiche
Ruff et al. (2000) [19]	k.A.	Daten von öffentlichen Institutionen aus Deutschland (top down Berechnung)	deutschlandweit	1996	k.A.	direkte Kosten: 559 Mio.€ indirekte Kosten: 2,034 Mrd.€	k.A.
Porzolt et al. (2001) [7]	n= 26 (Medianalter 66,5 Jahre)	Krankenakten der Patienten	k.A.	1997	k.A.	Behandlungskosten von Diagnose bis Tod: 34.000 DM/Patient	Phasen der Erkrankung, Leistungsbereiche

Abkürzungen: n= Stichprobengröße; k.A. =keine Angabe

Literatur

- Achilles F, Badura B. Gesundheit in der flexiblen Arbeitswelt: Chancen nutzen - Risiken minimieren. Berlin: Springer, (2012)
- Becker N, Smith EM, Wahrendorf J. Time trends in cancer mortality in the Federal Republic of Germany: progress against cancer? *Int J Cancer* (1989); 43: 245–249
- Beelte A, Pritzkeleit R, Katalinic A. Lungenkrebsinzidenz und -mortalität – aktuelle Trends und Hochrechnungen aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein. *DtschMedWochenschr* (2008); 133: 1487–1492
- Deutsche Rentenversicherung Bund. Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung (2011). <http://www.deutscherentenversicherung-bund.de>
- Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG): zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung - Drucksache 17/11267, (2013)
- Drilon A, Rekhman N, Ladanyi M et al. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *The Lancet Oncology* (2012); 13: e418
- F. Porzolt BB, F. Bültzingslöwen, M. Barczok et al. Bedeutung der Dokumentation für die Bewertungen von Gesundheitsleistungen am Beispiel der Behandlungskosten des Bronchialkarzinoms. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* (2001); 6: 118–123
- Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. *Pneumologie* (2010); 64 Suppl 2: e1-164
- Janssen-Heijnen MLC, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* (2003); 41: 245–258
- Kuznetsov L, Maier W, Hunger M et al. Associations between regional socioeconomic deprivation and cancer risk: Analysis of population-based Cancer Registry data from Bavaria, Germany. *Prev Med* (2011); 53(4-5): 328–330
- Lutz JM, Francisci S, Mugno E et al. Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study. *Ann Oncol* (2003); 14: 313–322
- Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Annals of Oncology* (2013); 24: 792–800
- Menvielle C, Boshuizen H, Kunst AE et al. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* (2009); 101: 321–330
- Miller AB, Altenburg H, Bueno-de-Mesquita B et al. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* (2004); 108: 269–276
- Mok TS, Wu Y, Thongprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* (2009); 361: 947–957
- Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology* (2011); 12: 175–180
- Robert Koch Institut (Hrsg.). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Berlin: Robert-Koch-Inst., (2010)
- Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: 8. Auflage (2012)
- Ruff LK, Volmer T, Nowak D et al. The economic impact of smoking in Germany. *Eur Respir J* (2000); 16: 385–390
- Shaw A, Kim D-W, Nakagawa K et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-rearranged Lung Cancer. *N Engl J Med* (2013; in press)
- Smith TJ, Temin S, Alesi ER et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. *Journal of Clinical Oncology* (2012); 30: 880–887
- Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik (2011). www.destatis.de
- Statistisches Bundesamt. Krankheitskostenrechnung (2008). www.destatis.de
- Temel RE, Sawyer JK, Yu L et al. Biliary Sterol Secretion Is Not Required for Macrophage Reverse Cholesterol Transport. *Cell Metabolism* (2010); 12: 96–102
- Warth A, Muley T, Meister M et al. The Novel Histologic International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification System of Lung Adenocarcinoma Is a Stage-Independent Predictor of Survival. *Journal of Clinical Oncology* (2012); 30: 1438–1446
- Weissflog D, Matthys H, Hasse J et al. Epidemiologie und Kosten des Bronchialkarzinoms in Deutschland. *Pneumologie* (2001); 55: 333–338

Literatur

1. Achilles F, Badura B. Gesundheit in der flexiblen Arbeitswelt: Chancen nutzen - Risiken minimieren. Berlin: Springer, (2012)
2. Becker N, Smith EM, Wahrendorf J. Time trends in cancer mortality in the Federal Republic of Germany: progress against cancer? *Int J Cancer* (1989); 43: 245–249
3. Beelte A, Pritzkeleit R, Katalinic A. Lungenkrebsinzidenz und -mortalität – aktuelle Trends und Hochrechnungen aus dem Krebsregister Schleswig-Holstein. *DtschMedWochenschr* (2008); 133: 1487–1492
4. Deutsche Rentenversicherung Bund. Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit in der Gesetzlichen Rentenversicherung (2011). <http://www.deutscherentenversicherung-bund.de>
5. Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung und zur Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz – KFRG): zu dem Gesetzentwurf der Bundesregierung - Drucksache 17/11267, (2013)
6. Drilon A, Rekhman N, Ladanyi M et al. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *The Lancet Oncology* (2012); 13: e418
7. F. Porzolt BB, F. Bültzingslöwen, M. Barczok et al. Bedeutung der Dokumentation für die Bewertungen von Gesundheitsleistungen am Beispiel der Behandlungskosten des Bronchialkarzinoms. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* (2001); 6: 118–123
8. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer. *Pneumologie* (2010); 64 Suppl 2: e1-164
9. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer* (2003); 41: 245–258
10. Kuznetsov L, Maier W, Hunger M et al. Associations between regional socioeconomic deprivation and cancer risk: Analysis of population-based Cancer Registry data from Bavaria, Germany. *Prev Med* (2011; 53(4-5): 328–330
11. Lutz JM, Francisci S, Mugno E et al. Cancer prevalence in Central Europe: the EUROPREVAL Study. *Ann Oncol* (2003); 14: 313–322
12. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F et al. European cancer mortality predictions for the year 2013. *Annals of Oncology* (2013); 24: 792–800
13. Menvielle G, Boshuizen H, Kunst AE et al. The role of smoking and diet in explaining educational inequalities in lung cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* (2009); 101: 321–330
14. Miller AB, Altenburg H, Bueno-de-Mesquita B et al. Fruits and vegetables and lung cancer: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* (2004); 108: 269–276
15. Mok TS, Wu Y, Thongprasert S et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* (2009); 361: 947–957
16. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology* (2011); 12: 175–180
17. Robert Koch Institut (Hrsg.). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010; eine Veröffentlichung des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI. Berlin: Robert-Koch-Inst., (2010)
18. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: 8. Auflage (2012)
19. Ruff LK, Volmer T, Nowak D et al. The economic impact of smoking in Germany. *Eur Respir J* (2000); 16: 385–390
20. Shaw A, Kim D-W, Nakagawa K et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-rearranged Lung Cancer. *N Engl J Med* (2013; in press
21. Smith TJ, Temin S, Alesi ER et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: The Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care. *Journal of Clinical Oncology* (2012); 30: 880–887
22. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik (2011). www.destatis.de
23. Statistisches Bundesamt. Krankheitskostenrechnung (2008). www.destatis.de
24. Temel RE, Sawyer JK, Yu L et al. Biliary Sterol Secretion Is Not Required for Macrophage Reverse Cholesterol Transport. *Cell Metabolism* (2010); 12: 96–102
25. Warth A, Muley T, Meister M et al. The Novel Histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification System of Lung Adenocarcinoma Is a Stage-Independent Predictor of Survival. *Journal of Clinical Oncology* (2012); 30: 1438–1446
26. Weissflog D, Matthys H, Hasse J et al. Epidemiologie und Kosten des Bronchialkarzinoms in Deutschland. *Pneumologie* (2001); 55: 333–338

Modul 5

Patient- and person-reports on healthcare: preferences, outcomes, experiences, and satisfaction - an essay

Klose, Kristina

Kreimeier, Simone

Tangermann, Ulla

Aumann, Ines

Damm, Kathrin

Health Economics Review 2016; 6: 18

DOI 10.1186/s13561-016-0094-6

RESEARCH

Open Access



Patient- and person-reports on healthcare: preferences, outcomes, experiences, and satisfaction – an essay

K. Klose^{1,2}, S. Kreimeier¹, U. Tangermann³, I. Aumann², K. Damm^{2*} and on behalf of the RHO Group

Abstract

With the shift towards patient-centered healthcare, patient- and person-reports of health-related factors, including outcomes, are seen as important determinants for evaluating and improving healthcare. However, a comprehensive, systematic categorization of patient- and person-reports is currently lacking in the literature. This study aims at developing a new classification system with well-defined constructs for patients' and persons' self-reports on health and healthcare. A literature research and evaluation by the Reported Health Outcomes (RHO) Group were used to develop this classification system. The new classification system includes patient- and person-reported preferences, outcomes, experiences, and satisfaction related to healthcare and health outcomes. Moreover, the most constitutive methods to measure these four categories – preferences, outcomes, experiences, and satisfaction – have been described in this article. Even though the value of patients' and persons' perspectives on healthcare is increasingly being recognized, its measurement and implementation presents a lasting challenge to researchers, clinicians, patients, and the general population.

Keywords: Patient reports, Patient-reported outcomes/PRO, Experiences, Satisfaction, Preference

Background

Patient- and person-reports: differing outcomes and aspects

Patient-reported factors including patients' adherence to treatment, satisfaction with treatment, and experienced health outcomes – as determined by patient preferences – are increasingly seen as important for clinical adherence and uptake of healthcare interventions [1]. In this context, the terms patient-reported outcome (PRO) or patient-reported outcome measure (PROM) are frequently used to evaluate healthcare systems. However, PRO is a multifarious term and a comprehensible categorization is lacking, even though several methods are used to measure patient-reports. This study attempts to clarify the term 'PRO' and methods used for measuring PROs.

PRO is frequently used as an umbrella term for health outcomes that are directly and subjectively reported by patients [2]. The Food and Drug Administration (FDA)

defines PRO as “any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else” [3]. Hence, PROs measure health status from the patient's perspective. PRO has also been defined more broadly, addressing information about health conditions and its management [4]. Thus, definitions differ considerably and continue to be used inconsistently.

To clarify PRO content, several classification systems were developed (e.g., by Valderas and Alonso [5]), many of which are based on specific constructs despite an universal agreement that PRO constructs do not exist. Symptoms, functioning, general health perception, well-being, Health-Related Quality of Life (HRQoL), patient satisfaction, preferences, adherence to treatment and other elements of healthcare and its results have been defined in this context [2–4, 6–8]. However, the terms PRO and outcome are ambiguous, rendering it difficult to determine PRO constructs. Within healthcare, the term outcome refers to end results or consequences of treatment, interventions, or healthcare [9]. However, it is

* Correspondence: kd@cherh.de

²Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, 30159 Hannover, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

debatable whether adherence to treatment can be regarded as a consequence of treatment. Adherence is an aspect of the therapy, process, and management involved in healthcare that helps to achieve the treatment's results [10]. Moreover, preference might not solely be seen as an outcome; individuals are often asked about their treatment or health status preferences without any prior experience. Furthermore, there is a fierce discussion on whether PROs should be self-reports or whether others' assessments (e.g., close relatives) may be considered as PROs [6, 8]. Thus, the term PRO is used in different contexts and can be interpreted differently.

Methods

Based on this lack of clarity, we aimed to develop a new classification system for different aspects of health- and healthcare-related reports obtained directly from a patient or a person. A literature research, evaluated by a group of interdisciplinary researchers (health economics, public health and economics) – the Reported Health Outcomes (RHO) Group – was used to develop this classification system. Additionally, the most constitutive methods to measure the categories of the classification system are described here.

Results

A new classification system for patient- and person-reports on health and healthcare

A new concept for organizing single terms on health and healthcare-related patient- and person-reports is illustrated in Fig. 1. As many different constructs can be reported by patients or persons themselves, the generic term *patient- or person-reports* was chosen and revised to patient- and person-reports to give equal weightage to both sources. The inclusion of *person* is relevant when considering surveys with the general population on health and health-related preferences that are used to develop preference-based measures of HRQoL [11–13]. Moreover, the term *person* also acknowledges the value of proxy-reports given by relatives, caregivers, or other

health professionals when the patient is unable to comment on his/her health: the proxy's assessment from the patient's perspective (proxy-patient perspective) and/or the proxy's own assessment of the patient (proxy-proxy perspective). The inability of a proxy to fully comprehend the patient's view and the resulting difference between proxy-report and self-report, the so-called inter-rater gap, is often argued in literature (e.g., lack of validity) [6, 14, 15]. Whenever possible, the patients should report themselves to allow for unbiased results. However, self-assessment can be challenging or even impossible for some patient groups (e.g., frail elderly, cognitively impaired, advanced disease, very young children) [14–16]. In those cases an appropriate proxy has to be identified. So, the proxy assessment can complement or substitute the patient assessment and, thus, makes it possible to include this (possibly missing) information on patient perspectives in health care [14, 15]. Thus, even though the inclusion of proxy-reports as PROs has been previously criticized [3, 8] we regard its inclusion as necessary. Furthermore, the term patient- and person-reports clarifies that the point of view (of the patient or the person) is the only aspect that all categories and constructs have in common.

The various patient- and person-reported constructs can be classified into four categories: *preferences*, *outcomes*, *experiences*, and *satisfaction*, as shown in Fig. 1. *Patient- and person-reported preferences* (PRP) refer to preferences to choose or to prefer one item more than another (e.g., a therapy component). Through PRP, researchers can obtain information regarding the best option or treatment from the respondents' point of view [1]. The second category, *patient- and person-reported outcomes* (PRO), includes constructs that describe healthcare outcomes. These constructs focus on the patient's or a person's health status (e.g., functioning in daily life). The third category, *patient- and person-reported experiences* (PRE), considers constructs regarding patients' and persons' experiences assessed during

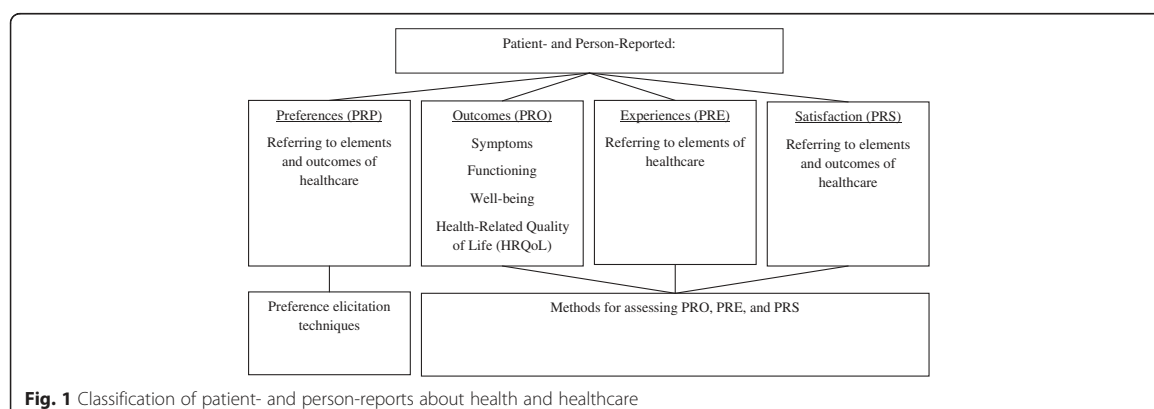


Fig. 1 Classification of patient- and person-reports about health and healthcare

and after healthcare (e.g., about the occurrence of specific events). Hence, in contrast to PRO, PRE describes reports that focus less on a patient's and person's health status while emphasize the external care process. *Patient- and person-reported satisfaction* (PRS) includes self-reported satisfaction pertaining to outcomes or elements of healthcare. In contrast to PRE, PRS involves evaluation. However, experiences and satisfaction are often used synonymously in literature [17].

Patient- and Person-Reported Preferences (PRP)

Preferences are defined as liking something better than another or tendency to choose [18]. The term refers to the relative desirability of something or someone (e.g., healthcare technology), but is conceptualized differently across disciplines. In economics, the desirability of a good or service (e.g., healthcare) can be understood in terms of its utility, a measure of (expected) satisfaction gained from the consumption of a product or service. Thus, preferences are a result of relative subjective assessments of the costs and benefits of alternatives. Preference, utility, and value are often used interchangeable despite their differences [1, 19]. Preference is characterized as an umbrella term. The result of the preference measurement – utility or value – depends on the way of measurement, e.g., the framing of the question. A question framed under certainty will yield values, whereas a question framed under uncertainty will yield utilities [19]. In this article, preferences are broadly defined as values that individuals attach to aspects of health as outcomes and elements of healthcare [1] (see Fig. 1).

Similarly, the term *patient preferences* does not have a clear definition. However, it is generally accepted that patient preferences are statements made by patients regarding the relative desirability of a range of health experiences, treatment options, and health states [20]. In this article, the term patient preferences is used to indicate the value that patients or persons attach to aspects of health as outcomes and elements of healthcare (health-related preferences). Patient preferences refer to the individuals' evaluation of the dimensions of health outcomes among a large number of preferences that may influence healthcare choices. These judgments are materialized through statements (e.g., during a counseling interview) or actions (e.g., selection of physician or therapy) [1, 20].

Market orientation in the healthcare system leads to higher competition between healthcare organizations that increasingly focus on patients' needs. Knowledge about preferences of patients and the general population allow healthcare organizations to optimize their consumer- or patient-oriented approach. Interest in measuring and including individual's preferences in healthcare is growing [1, 21, 22]. This includes the preferences of

persons – general population/healthy individuals – as well as patients. Preference elicitation techniques can be used to gauge consumer preferences of health status, healthcare programs, or health technology assessment [23]. Besides the ethical considerations for patient views, there are various reasons for integrating patient preferences in healthcare policy, such as improving treatment uptake and real-world efficiency of healthcare technologies, facilitating consumer empowerment, and advancing shared medical decision-making. For example, measuring patient preferences can help clinicians making decisions that are consistent with patient preferences (patient-centered healthcare), thereby improving health outcomes [1, 21].

Patient- and Person-Reported Outcomes (PRO)

Outcome is defined as something that results or follows from an activity or process [18]. In the context of healthcare, outcome is defined as the results or consequences of treatment or healthcare [9]. As depicted in Fig. 1, outcomes comprise the most commonly addressed constructs in PRO literature: symptoms, functioning, well-being, and HRQoL [2, 3, 6, 8, 17]. These four constructs provide information about the patient's and person's current health status that can be assessed through self-reports.

Symptoms are defined as "subjective evidence of disease or physical disturbance observed by a patient" [18]. In contrast to a sign of a disease (e.g., high cholesterol level), symptoms can only be reported by patients and persons [24].

The construct *functioning* is synonymous with functional status [2, 8]. Functioning includes body functions and body structure, as well as activities and participation. According to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), functioning is defined as a "dynamic interaction between a person's health condition and the contextual factors: environmental and personal factors" [25].

Well-being has been defined inconsistently in existing literature. Its previously accepted definition as "a condition characterized by happiness, health, or prosperity" [18] has been criticized for focusing descriptions or dimensions of well-being instead of its definition [26]. Happiness, life satisfaction, ability to fulfil goals, and positive emotions are the most commonly cited aspects of well-being in the context of health [27–29]. A newer approach defines well-being as "the balance point between an individual's resource pool and the challenges faced" [8, 26]. Thus, measuring well-being provides information about how a patient or person feels [8].

Similarly, there is no consistent definition of the construct *HRQoL*. It can be defined as a multidimensional construct that includes physical, emotional, mental, social, and behavioral components of well-being and

functioning from the point of view of the patient and/or observer [3]. This definition is based on the WHO definition of health [30]. It is important to differentiate HRQoL from the broader construct Quality of Life (QoL) that comprises different components of life (including health) [31].

Collectively, the different PRO constructs are indicators of disease activity and progression and therefore have applications in various fields within the healthcare system [6]. In health economics, PROs are often used to include the patient's perspective in the evaluation of healthcare and for quality assurance in the healthcare system [2]. In clinical trials, a PRO instrument may be used to measure the patient-relevant outcomes of a medical intervention [3].

Patient- and Person-Reported Experiences (PRE)

The word *experience* stems from the Latin *experientia*, meaning a trial or experiment [18]. This close connection to the word *experiment* demonstrates the need for real-life observations of the given facts in order to gain new experiences and report about experience. Throughout life, one gains experiences. Thus, a person's experiences are constantly evolving.

Patient experience is a concept frequently applied in the healthcare setting as it provides a report of the healthcare from the receiver's perspective. Patient-reported experience measures (PREMs) for specific services, events, or the entire treatment process is a detailed report of the patient's or person's perspective, offering evidence on areas of improvement or on humaneness of care (i.e. whether the patient is treated with dignity and respect) [17, 32]. Experiences are objective facts of events that occur in relation to an individual; however, the individual's or observer's assessment of experience adds valence, which is either positive or negative [33]. An individual's evaluation of an experience is based on reference values and previous experiences that lead to satisfaction or dissatisfaction.

PREMs are used to explore patients' and persons' experiences throughout the care process, rather than at the end of their treatment [34]. Hence, unlike PROs, they are not used to evaluate the outcome of care. These measures include, among others, information given to patients, the extent to which the patient's social environment was involved in the treatment process, and coordination of care, including transition between sectors and waiting times [17, 35, 36]. Information is identified about different elements of healthcare as presented in Fig. 1. However, patients and persons report on their experience rather than their satisfaction with these elements of healthcare.

Patient- and Person-Reported Satisfaction (PRS)

Satisfaction is the fulfilment of one's wishes, expectations, needs, or desires [37]. According to this definition,

something that is not desired or anticipated will not lead to satisfaction or dissatisfaction. Satisfaction involves a comparative process in which experiences gained in a specific situation are compared to previously formed expectations [38]; the lower these expectations are, the higher the level of satisfaction, and vice versa.

Patient satisfaction has not been clearly defined. Patient satisfaction is a subjective evaluation of medical care by the patient based on the extent to which the patients' expectations were fulfilled [37]. The main elements that patients can assess subsequently leading to their satisfaction or dissatisfaction are (1) medical treatment, (2) non-medical aspects of treatment (e.g., communication), (3) infrastructure (e.g., technical equipment), and (4) financial factors connected to the treatment [39]. While patient satisfaction is predominantly based on elements of healthcare, it also includes satisfaction with treatment outcomes (see Fig. 1). Satisfaction with healthcare can be measured by asking the patient himself/herself, a person as proxy or by measuring the person's (as a relative of a patient) own satisfaction with medical care.

Improving the processes and structures of healthcare can lead to increased patient satisfaction [40]. However, there is no consensus on whether patients' satisfaction reflects the quality of care administered. Inaccuracies are likely because of the cognitive mechanisms outlined above and because patients may perceive elements other than the technical quality of care as important; thus, even poor quality healthcare may be perceived as satisfactory [41]. Hence, patient satisfaction is a more subjective than objective assessment of the quality of care. Nonetheless, patient satisfaction continues to be used extensively to include the patient's perspective in quality assurance and treatment evaluation [37].

The strong interlinks between satisfaction and experiences and the clear distinction between them are important to note. Satisfaction cannot arise without the experience, but the isolated experience – without being compared with past experiences or expectations – does not equate to satisfaction or dissatisfaction. As satisfaction is based on the comparison of past and present experiences, it always contains some sort of evaluation and is therefore subjective. Reports of experiences are more descriptive, allowing for more objectivity. Due to this important distinction, they are treated as different concepts, illustrated as two separate columns in Fig. 1.

Measuring patient- and person-reports

After presenting the classification system, we attempt to clarify the methods that can be used to measure patient- and person-reports. Healthcare literature includes a large number of different methods used by researchers. However, the purpose served by each method, their theoretical basis, and practical applications vary. Generally,

qualitative, quantitative, or mixed-methods approaches are used in studies measuring PRP, PRO, PRE, and PRS.

In the following section, the methods used for measuring patient- and person-reports are clarified. Because the measurement of preferences is a relatively new approach in healthcare, diverse methods have been used and no complete overview of their distinctive characteristics has been published. Therefore, we first present an overview of preference elicitation techniques (methods measuring PRP). The methods for measuring PRO, PRE, and PRS are then described. For measuring PRO, PRE, and PRS there are no special methods in comparison to PRP methods, but there are also possibilities to differ the methods presented in the following section with examples.

Measuring PRP

Various methods to assess patient and person preferences are available. Preference elicitation techniques can be applied within a qualitative approach of data collection through different forms of interviews and quantitative data collection via standardized self-reported questionnaires. Prior to collecting quantitative data on preferences, qualitative pre-studies are often conducted in the first step of a research study with a mixed methods approach (e.g., identifying relevant attributes and levels in focus groups for developing choice sets in discrete choice experiments [DCE]). Besides qualitative and mixed methods approaches, quantitative methods are most frequently used to measure PRP and are therefore the focus of the following section.

Preferences can be elicited using either revealed or stated preference data. Revealed preference data are obtained from real past behavior of consumers (e.g., patients). Stated preference data are collected through surveys, in which respondents consider one or more different hypothetical products or services (e.g., healthcare elements like therapy options) and express their preferences for them [42]. This section of the article focusses on stated preferences. Table 1 presents an overview of stated preference elicitation techniques and describes some characteristics including underlying theories, measurement method, and analysis. Underlying theories were included as it is often considered as a criterion for selecting methods for health surveys. For example, the lack of underpinning economic theory is increasingly being used to critique the application of rating scales for preference measurement. Inclusion of economic theoretical underpinnings ensures the method's relevance and acceptance in science community, as these theories are the basis for conducting consistent economics evaluations [42, 43]. In Table 1, the theoretical classification of methods was based on a broad understanding of economic theory.

Stated preference elicitation techniques can be classified in different ways. The most widely accepted classification is into Contingent Valuation (CV) and multi-attributive preference methods [42]. CV is a method that directly estimates the respondents' willingness-to-pay (WTP) or willingness-to-accept (WTA) for goods, services, or negative interferences in healthcare through questionnaires. In a hypothetical market scenario, goods and negative interferences are tradable. The respondents' WTP/WTA are determined via various question techniques (e.g., open-ended CV, dichotomous choice, or bidding game; see Table 1) [42, 44]. While CV analyzes one attribute of the product at a time, multi-attributive preference methods explore more than one attribute simultaneously. The latter is an umbrella term for modeling preferences for a healthcare product or service that is described in terms of its attributes and levels [42]. There are three different types of multi-attributive preference measurement: (1) direct or compositional preference measurement, (2) de-compositional methods, and (3) a combination of both. For compositional preference measurement, single characters – each attribute and level – of a product or service are directly valued by the respondent and composed ex-post into the overall utility (direct utility measurement using e.g., self-explicated approaches and analytic hierarchy process [AHP]; see Table 1). During a de-compositional preference measurement, a (whole) product or service with different characters is valued by the respondent and the part-worth for individual characteristics is deductively investigated (indirect utility measurement through e.g., conjoint analysis [CA]). The main difference between traditional or not choice-based CA and the choice-based CA (also called DCE) is that respondents rank or rate each alternative product or service defined in terms of their characteristics in the not choice-based CA. In contrast to this, respondents choose between two or more products or services in DCE (see Table 1). Beside compositional and de-compositional methods, a hybrid of both can be applied to elicit stated preferences in healthcare (e.g., adaptive conjoint analysis) [42, 45, 46].

Different patient and person preferences can be measured like therapy options as elements of healthcare. Regarding health state valuation – as a healthcare outcome – standard gamble (SG), time trade-off (TTO), and rating scales are the most widely used techniques to elicit health state preferences (e.g., to develop preference-based HRQoL instruments like EQ-5D). DCE is increasingly used in this context [11, 19]. Health state valuation methods and analysis depend on the selected elicitation technique (see Table 1).

Measuring PRO, PRE, and PRS

PRO, PRE, and PRS can be measured by qualitative, quantitative, and mixed methods. However, there is no

Table 1 Stated preference elicitation techniques

Method		Underlying theory	Measurement	Analysis	
Contingent valuation	Open-ended [57, 58]	Rooted in welfare economics, namely in the neo-classical concept of economic value based on individual utility maximization. Contingent valuation surveys directly obtain a monetary (Hicksian) measure of welfare associated with providing a good/service.	<ul style="list-style-type: none"> • Direct query about willingness-to-pay or willingness-to-accept • For example: "Please state the largest amount you are willing to pay for the good/service." 	Various statistical methods depending on study aims (e.g., minimum, maximum, mean, and regression)	
	Dichotomous choice [58, 59]		<ul style="list-style-type: none"> • Dichotomous question with reference to a given price • For example: "Would you be willing to pay $X \text{ €}$ for the good/service?" 		Binary choice models (e.g., binary logit, binary probit)
	Bidding game [58]		<ul style="list-style-type: none"> • Dichotomous question in form of an auction • For example: Would you be willing to pay $X \text{ €}$ for the good/service? Would you be willing to pay $X + Y \text{ €}$ ($X - Y \text{ €}$) for the good/service? 		Various statistical methods depending on study aims (e.g., minimum, maximum, mean, parametric, and non-parametric tests)
Self-explicated approaches [60]		No underlying economic theory	<ul style="list-style-type: none"> • Unacceptable attributes are removed • The level of each attribute is evaluated on a desirability scale (e.g., 0 the worst level of the attribute and 100 the best) • The respondent is asked to allocate, for example, 100 points across the attributes to reflect their relative importance • In stage 1 or 2, different combinations of comparative or non-comparative methods could be used 	<ul style="list-style-type: none"> • Part-worth: multiplying the importance weights (stage 2) with the attribute and level of desirability ratings (stage 1), additive assumption • Overall utility: sum of the part-worth 	
Analytic hierarchy process [46, 61]		No underlying economic theory	<ol style="list-style-type: none"> 1. The attributes that contribute to the problem must be identified and arranged in a hierarchy according to aims, attributes, and alternatives 2. Hierarchy levels are assessed by paired comparisons 3. A matrix is created using pairwise ratios and the relative weights are calculated 4. Relative weights of the levels in stage 3 are aggregated 	Calculating the relative weights of hierarchy levels with the eigenvector method	
Conjoint Analysis	Not choice-based [62]	Depends on the method and approaches used	Variety of methods and approaches, such as rating or ranking of different alternatives	<ul style="list-style-type: none"> • Interval scaling (e.g., OLS* regressions) • Ordinal scaling (e.g., MONANOVA*, PREFMAP*, LINMAP*, ordered logit-/probit-regressions) 	
	Choice-based (discrete choice experiment) [43, 63]	Random utility theory	<ul style="list-style-type: none"> • Choice between two or more discrete alternatives (selection of most preferred alternative) • Alternatives are described by a set of attributes and each attribute takes one of several levels 	<ul style="list-style-type: none"> • Two alternatives in the choice set: binary discrete choice models (e.g., binary logit, binary probit) • Three or more alternatives in the choice set: multiple discrete choice models (e.g., multinomial logit, nested logit, mixed logit, multinomial probit, heteroscedastic extreme value) 	
Standard gamble [64]		Utility theory by von Neumann and Morgenstern	<ul style="list-style-type: none"> • Choice between a fixed health status and a lottery with the probability p to obtain the best possible outcome and the probability $1 - p$ to obtain the worst possible health status • For example: a chronic health state preferred over death: <ol style="list-style-type: none"> 1. Respondents are offered two alternatives: <ul style="list-style-type: none"> (A): two possible outcomes; aa) the subject lives in a good health with the probability p for a fixed time t, or 	For example: chronic health state preferred to death: At indifference point, the required preference score for health state i is $h_i = p$	

Table 1 Stated preference elicitation techniques (*Continued*)

Time trade-off [64, 65]	No underlying economic theory	<p>ab) the subject dies immediately with the probability $1 - p$</p> <p>(B): the subject lives in a fixed health status i for the rest of his/her life t</p> <p>2. Respondents' indifference point is located by varying the probability p</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trade-off between life years in a state of less than perfect health and a shorter life span in a state of perfect health • For example: a chronic health state preferred over death: <ol style="list-style-type: none"> 1. Respondents are offered two alternatives: <ol style="list-style-type: none"> (A) health state i for time t, followed by death; (B) full health for time $x < t$, followed by death 2. Respondents' indifference point is located by varying the time x 	<ul style="list-style-type: none"> • For example: chronic health state preferred to death: At indifference point the required preference score for health state i is given: $h_i = x/t$
Rating scale [64, 65]	No underlying economic theory	<ul style="list-style-type: none"> • Direct rating on a line with or without internal markings • For example: a chronic health state preferred to death: <ol style="list-style-type: none"> 1. Respondents receive information about a batch of chronic health states, age of onset, the age of death, and two reference states ("full health", "death") 2. Respondents are usually asked to select the best and the worst of those health states 3. The remaining health states are placed on the rating scale relative to each other 	<ul style="list-style-type: none"> • For example: a chronic health state preferred to death. Preference value for health state is the scale value of its placement

*OLS: ordinary least squares, *MONANOVA*: monotonic analysis of variance, *PREFMAP*: preference mapping, *LINMAP*: linear programming technique for multidimensional analysis of preference

standardized method specific to each. The following section will briefly introduce the methods that can be used by researchers for PRO, PRE, and PRS. The selection of methods to assess the patient- and person-reported constructs within a study depends on the research question and study population.

Regarding qualitative methods, PRO, PRE, and PRS can be assessed through different forms of interviews such as one-to-one interviews – semi-structured, guided, or open forms like narrative interviews – and focus groups [47]. Other qualitative methods include using open, semi-standardized, or computerized diaries as self-observational protocols (e.g., for reporting the occurrence of special events) [48, 49].

Applying quantitative methods, the most frequently used method to gain patient and person perspectives is a standardized self-reported questionnaire [50, 51]. Table 2 shows standardized self-administered instruments that can be used to assess PRO, PRE, and PRS. Qualitative methods are often also used as a first step to develop quantitative measures including standardized questionnaires. However, particularly in the field of PRS,

healthcare organizations use individual, self-developed questionnaires rather than standardized questionnaires.

Moreover, quantitative standardized interviews, standardized diaries, or diaries with statistics can be conducted [49, 51, 52]. A quantitative interview is based on a standardized questionnaire where the respondents are assisted by an interviewer who may give additional explanations. Some questionnaires like the EQ-5D can also be used as interviewer-administered standardized questionnaires, conducted either face-to-face or via telephone [51].

The method of analyzing patient- and person-reports depends on the assessment method; a qualitative method necessitates qualitative strategies for analyzing interviews or diaries (e.g., Mayring's content analyses [53]), while for quantitative methods, statistical analysis like t-tests, non-parametric tests, or regressions using a statistics program have to be performed.

Discussion

Although patient- and person-reports gain importance for evaluating healthcare systems and decision-making, a

Table 2 Examples of standardized self-administered questionnaires for measuring PRO, PRE, and PRS

Category	Construct	Standardized questionnaire
Patient- and Person-Reported Outcomes (PRO)	Symptoms	Medical Outcome Study (MOS) Sleep Scale
		MD Anderson Symptom Inventory (MDASI)
	Functioning	WHO Disability Assessment Schedule 2.0 (WHODAS-2.0)
		Functional Status Questionnaires (FSQ)
	Well-being	Oxford Happiness Questionnaire (OHQ)
Affected Balance Scale (ABS)		
Scale of Positive and Negative Experience (SPANE)		
Patient- and Person-Reported Experiences (PRE)	Patient experiences	EQ-5D
		Short-Form 36 (SF-36)
		World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL-100)
		Patient Experience Questionnaire (PEQ)
Patient- and Person-Reported Satisfaction (PRS)	Patient satisfaction	Improving Practices Questionnaire (IPQ)
		Patient Assessment Survey (PAS)
		Patient Satisfaction Questionnaire (PSQ)
		European Project on Patient Evaluation of General Practice Care (EUROPEP) Questionnaire

comprehensible categorization with a clear definition of constructs is still lacking. To bridge this gap the RHO Group presents a comprehensible and well-justified classification of patient- and person-reports of preferences, outcomes, experiences, and satisfaction in the healthcare setting.

In contrast to existing classification systems (e.g., Valderas & Alonso 2008 [5]), it embraces aspects of patient- and person-reports, incorporating several constructs, including also preferences that are gaining importance in healthcare. The categorization indicates the richness and diversity of patient- and person-reports.

While this classification is the first to consider all constructs reported by both patients as well as persons, including proxy-reports by caregivers, relatives, and the general population, it has some limitations. Any existing link between the four categories was deliberately excluded from the classification system by the RHO Group. Although the constructs are interrelated and interdependent, the objective of the new classification of preferences, outcomes, experiences, and satisfaction was to distinguish between the different concepts rather than illustrate all possible associations. A description that accounts for interrelations is beyond the scope of this research but should be considered in the future. Researchers should be aware of the links between the constructs, such as between satisfaction and outcome. Even though healthcare outcomes do not strongly affect the patient's assessment of healthcare quality [40], low health status or chronic conditions negatively influence

satisfaction [54]. Furthermore, satisfaction itself can influence outcomes. Higher patient satisfaction improves adherence [37]. Increased compliance to medical and non-medical treatments improves treatment outcomes [55]. Hence, patient satisfaction is linked to improved treatment outcomes through improved compliance.

Furthermore, differentiation of the four constructs and their dimensions is difficult; this differentiation depends on the constructs' fundamental definitions and is therefore not selective. Moreover, the RHO Group decided to exclude the construct *adherence to treatment* from the present classification system as it depends not only on the individual, but also on the close cooperation between patient and practitioner and the influence of both. It was also excluded because it could not be separated from preferences, outcomes, satisfaction, and experiences. Moreover, it could not be incorporated within these categories because of the strong interrelations between adherence and these constructs. Hence, adherence could have influenced multiple constructs; for example, adherence could have influenced patient satisfaction and could have been influenced by patient's satisfaction. As our aim was to provide a clear classification, rather than depict these interrelations, adherence was excluded. Nonetheless, patients' adherence is an important concept and has a relevant impact on treatment outcomes [55, 56].

In addition to reorganizing constructs relating to existing patient- and person-reports, this paper also outlined the most constitutive methods for measuring such

reports. These measures were first isolated and then grouped or structured. However, the grouping or structuring of the measures was difficult and was therefore not selective. The present classification system can be used when planning studies in health- and healthcare-related research. However, the choice of methods depends on the research aims. The (way of) results and interpretation will depend on the method used. Thus, methods for measuring patient- and person-reports should be carefully selected.

Conclusions

This article aims at presenting a new and all-embracing classification system with well-defined constructs for reports related to health and healthcare provided by patients or persons. Measuring individuals' preferences, outcomes, experiences, and satisfaction is gaining increasingly importance in health economics. Even though patient- and person-reports are always subjective and its ability to evaluate healthcare is often questioned, these reports comprise an essential and complementary part of patient- and person-centered healthcare. An overview of methods that can be used to measure the four categories of patient- and person-reports has been presented. While the value of understanding and using these reports in healthcare is increasingly recognized, its measurement and implementation presents a daunting challenge to researchers, clinicians, and patients [20]. Although there is a movement towards involving the client in healthcare policy-making, systematic and explicit consideration of research evidence on patient- and person-reported preferences, outcomes, experiences, and satisfaction in healthcare policy decisions seems to be still limited [1]. Future measurement of self-report in routine healthcare should be considered a standard process as it demonstrates long-term benefit for patients and the general population.

Compliance with ethical standards and competing interests

This submission is a theoretical original research article and does not include data which were collected from human participants or animals. Therefore, no informed consent or ethics approval was required for this paper. All authors declare that they have no conflict of interest. They received no funding to develop the classification system and to prepare the manuscript.

Abbreviations

ABS: affected balance scale; AHP: analytic hierarchy process; CA: conjoint analysis; CV: contingent valuation; DCE: discrete choice experiments; EUROPEP: European Project on Patient Evaluation of General Practice Care; FDA: Food and Drug Administration; FSQ: functional status questionnaires; HRQoL: health-related quality of life; ICF: international classification of functioning, disability and health; IPQ: improving practices questionnaire; LINMAP: linear programming technique for multidimensional analysis of

preference; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory; MONANOVA: monotonic analysis of variance; MOS: medical outcome study; OHQ: Oxford Happiness Questionnaire; OLS: ordinary least squares; PAS: patient assessment survey; PEQ: patient experience questionnaire; PRE: patient- and person-reported experiences; PREFMAP: preference mapping; PREMs: patient-reported experience measures; PRO: patient- and person-reported outcomes; PROM: patient-reported outcome measure; PRP: patient- and person-reported preferences; PRS: patient- and person-reported satisfaction; PSQ: patient satisfaction questionnaire; QoL: quality of life; RHO Group: Reported Health Outcomes Group; SF-36: Short-Form 36; SG: standard gamble; SPANE: scale of positive and negative experience; TTO: time trade-off; WHO: World Health Organization; WHODAS-2.0: World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0; WHOQOL-100: World Health Organization Quality of Life Assessment; WTA: willingness-to-accept; WTP: willingness-to-pay.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

All members of the RHO Group (KK, SK, UT, IA, KD, JMS, WG, VA, CK) have made substantial contributions to conception of the study and to the development of the new classification system. KK mainly drafted the manuscript in cooperation with SK, UT, IA and KD. All members of the RHO Group revised the manuscript critically for important intellectual content and have given final approval of the version to be published.

Acknowledgements

The publication of this article was funded by the Open Access fund of Leibniz University Hannover. Further members of the RHO Group who made substantial contributions to the conception of the study and to the development of the new classification system:

J.-Matthias, Graf von der Schulenburg^b (jms@ivbl.uni-hannover.de)

Wolfgang, Greiner^a (wolfgang.greiner@uni-bielefeld.de)

Volker, Amelung^c (Amelung.Volker@mh-hannover.de)

Christian, Krauth^c (Krauth.Christian@mh-hannover.de)

a) Health Economics and Health Care Management, University of Bielefeld, Germany (P.O. Box 10 01 31, 33501 Bielefeld)

b) Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Germany (Otto-Brenner-Straße 1, 30159 Hannover)

c) Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Hannover Medical School, Germany (Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover)

Author details

¹Health Economics and Health Care Management, University of Bielefeld, P.O. Box 10 01 3133501 Bielefeld, Germany. ²Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, 30159 Hannover, Germany. ³Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Germany.

Received: 4 February 2016 Accepted: 7 May 2016

Published online: 21 May 2016

References

- Dirksen CD, Utens CM, Joore MA, van Barneveld TA, Boer B, Dreesens DH, et al. Integrating evidence on patient preferences in healthcare policy decisions: protocol of the patient-VIP study. *IS*. 2013;8:64. doi:10.1186/1748-5908-8-64.
- Brettschneider C, Lühmann D, Raspe H. Der Stellenwert von Patient Reported Outcomes (PRO) im Kontext von Health Technology Assessment (HTA). Köln: DIMDI; 2011.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for Industry. 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>. Accessed 14 May 2016.
- Lohr KN, Zebrack BJ. Using patient-reported outcomes in clinical practice: challenges and opportunities. *Qual Life Res*. 2009;18:99–107. doi:10.1007/s11136-008-9413-7.

5. Valderas JM, Alonso J. Patient reported outcome measures: a model-based classification system for research and clinical practice. *Qual Life Res*. 2008;17:1125–35. doi:10.1007/s11136-008-9396-4.
6. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, Rothman M. Incorporating the Patient's Perspective into Drug Development and Communication: An Ad Hoc Task Force Report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group Meeting at the Food and Drug Administration, February 16, 2001. *Value Health*. 2003;6:522–31. doi:10.1046/j.1524-4733.2003.65309.x.
7. Doward LC, Gnanasakthy A, Baker MG. Patient reported outcomes: looking beyond the label claim. *HQLO*. 2010;8:89. doi:10.1186/1477-7525-8-89.
8. Patrick DL, Guyatt GH, Acquadro C. Patient-reported outcomes. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 5th ed. 2011.
9. Maloney K, Chaiken BP. An Overview of Outcomes Research and Measurement. *JHQ*. 1999;21:4–9.
10. Metcalfe R. Compliance, adherence, concordance - what's in a NAME. *Pract Neurol*. 2005;5:192–3. doi:10.1111/j.1474-7766.2005.00313.x.
11. Brazier J, Ratcliffe J, Salomon JA, Tsuchiya A. *Measuring and Valuing Health Benefits for Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
12. Devlin NJ, Appleby J. Getting the most out of PROMS: Putting health outcomes at the heart of NHS decision-making. London: King's Fund; 2010.
13. Oppe M, Devlin NJ, van Hout B, Krabbe PFM, de Charro F. A Program of Methodological Research to Arrive at the New International EQ-5D-5L Valuation Protocol. *Value Health*. 2014;17:445–53. doi:10.1016/j.jval.2014.04.002.
14. Coucill W, Bryan S, Bentham P, Buckley A, Laight A. EQ-5D in patients with dementia: an investigation of inter-rater agreement. *Med Care*. 2001;39:760–71.
15. Pickard AS, Knight SJ. Proxy evaluation of health-related quality of life: a conceptual framework for understanding multiple proxy perspectives. *Med Care*. 2005;43:493–9.
16. Ravens-Sieberer U, Karow A, Barthel D, Klasen F. How to assess quality of life in child and adolescent psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16:147–58.
17. Coulter A, Fitzpatrick R, Cornwell J. *Measures of patients' experience in hospital: purpose, methods and uses*. London: King's Fund; 2009.
18. Gove PB. *Webster's third new international dictionary of the English language, unabridged*. Springfield: Merriam-Webster; 2002.
19. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
20. Brennan PF, Strombom I. Improving Health Care by Understanding Patient Preferences: The Role of Computer Technology. *JAMIA*. 1998;5:257–62. doi:10.1136/jamia.1998.0050257.
21. Ruland CM. Improving Patient Outcomes by Including Patient Preferences in Nursing Care. *AMIA* 1998:448–52.
22. Sacristán JA. Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:6. doi:10.1186/1472-6947-13-6.
23. Mühlbacher AC, Johnson FR. Choice Experiments to Quantify Preferences for Health and Healthcare: State of the Practice. *Appl Health Econ Health Policy*. 2016. doi:10.1007/s40258-016-0232-7.
24. Cleeland CS. Symptom Burden: Multiple Symptoms and Their Impact as Patient-Reported Outcomes. *JCNI Monographs*, 2007:16–21. doi:10.1093/jncimonographs/igm005.
25. World Health Organization. How to use the ICF. 2013. <http://www.who.int/classifications/drafticfpracticalmanual.pdf>. Accessed 14 May 2016.
26. Dodge R, Daly A, Huyton J, Sanders L. The challenge of defining wellbeing. *JHW*. 2012;2:222–35. doi:10.5502/jhw.v2i3.4.
27. Diener E, Suh E. Measuring quality of life: economic, social, and subjective indicators. *SIR*. 1997;40:189–216. doi:10.1023/A:1006859511756.
28. Foresight Mental Capital and Wellbeing Project. *Mental Capital and Wellbeing: Making the most of ourselves in the 21st century*. 2008. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/292453/mental-capital-wellbeing-summary.pdf. Accessed 14 May 2016.
29. Pollard EL, Lee PD. Child well-being: a systematic review of the literature. *SIR*. 2003;61:59–78. doi:10.1023/A:1021284215801.
30. World Health Organisation. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference. 1948. <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>. Accessed 14 May 2016.
31. Fayers PM, Machin D. *Quality of Life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2007.
32. Black N. Patient reported outcome measures could help transform healthcare. *BMJ*. 2013;346:19–21. doi:10.1136/bmj.f167.
33. Black N, Jenkinson C. How can patients' views of their care enhance quality improvement? *BMJ*. 2009;339:202–5. doi:10.1136/bmj.b2495.
34. Reay N. How to measure patient experience and outcomes to demonstrate quality in care. *Nurs Times*. 2010;106:12–4.
35. Jenkinson C, Coulter A, Bruster S, Richards N, Chandola T. Patients' experiences and satisfaction with health care: results of a questionnaire study of specific aspects of care. *Qual Saf Health Care*. 2002;11:335–9. doi:10.1136/qhc.11.4.335.
36. Tadić V, Hogan A, Ahmed R, Knowles R, Rahi J. Patient Reported Outcomes and Experience Measures (PROMs and PREMs): Service Users' Perspectives. 2012. http://www.ucl.ac.uk/childproms/docs/PROM_PREM_FocusGroup_report_Oct2012.pdf. Accessed 14 May 2016.
37. Crow R, Gage H, Hampson S, Hart J, Kimber A, Storey L, Thomas H. The measurement of satisfaction with healthcare: implications for practice from a systematic review of the literature. *HTA*. 2002;6:1–244.
38. Cummins RA, Nistico H. Maintaining life satisfaction: The role of positive cognitive bias. *JOHS*. 2002;3:37–69. doi:10.1023/A:1015678915305.
39. Ware JE, Snyder MK, Wright W, Davies AR. Defining and measuring patient satisfaction with medical care. *Eval Program Plann*. 1983;6:247–63. doi:10.1016/0149-7189(83)90005-8.
40. Rademakers J, Delnoij D, de Boer D. Structure, process or outcome: which contributes most to patients' overall assessment of healthcare quality? *BMJ Qual Saf*. 2011;20:326–31. doi:10.1136/bmjqs.2010.042358.
41. Cleary PD, McNeil BJ. Patient Satisfaction as an Indicator of Quality Care. *Inquiry*. 1988;25:25–36.
42. Merino-Castelló A. Eliciting Consumers Preferences Using Stated Preference Discrete Choice Models. 2003. <http://www.econ.upf.edu/docs/papers/downloads/705.pdf>. Accessed 14 May 2016.
43. Kjær T. A review of the discrete choice experiment - with emphasis on its application in health care. 2005. http://static.sdu.dk/mediafiles/Files/Om_SDU/Centre/c_ist_sundoke/Forskning/dokumenter/publications/Working%20papers/20051.pdf.pdf. Accessed 14 May 2016.
44. Diener A, O'Brien B, Gafni A. Health care contingent valuation studies: A review and classification of the literature. *Health Econ*. 1998;7:313–26. doi:10.1002/(SICI)1099-1050(199806)7:4<313::AID-HEC350>3.0.CO;2-B.
45. Abu-Assab S. *Integration of Preference Analysis Methods into Quality Function Deployment*. Wiesbaden: Gabler Verlag; 2012.
46. Saaty TL. How to make a decision: The Analytic Hierarchy Process. *EJOR*. 1990;48:9–26. doi:10.1016/0377-2217(90)90057-I.
47. Flick U. *An introduction to qualitative research*. 5th ed. Los Angeles: Sage; 2014.
48. Alaszewski A. *Using diaries for social research*. London, Thousand Oaks, CA: Sage; 2006.
49. Sheble L, Wildemuth B. Research diaries. In: Wildemuth BM, editor. *Applications of social research methods to questions in information and library science*. Westport, Conn: Libraries Unlimited; 2009. p. 211–21.
50. Dawson J. Measuring health status. In: Neale J, editor. *Research methods for health and social care*. Basingstoke, New York: Palgrave Macmillan; 2009. p. 181–94.
51. Babbie ER. *The practice of social research*. 12th ed. Belmont, Calif: Wadsworth Cengage; 2010.
52. Brown NR, Williams RL, Barker ET, Galambos NL. Estimating frequencies of emotions and actions: A web-based diary study. *Appl Cognit Psychol*. 2007;21:259–76. doi:10.1002/acp.1303.
53. Schreier M. *Qualitative content analysis in practice*. Thousand Oaks, California: SAGE Publications; 2012.
54. Cleary PD, Edgman-Levitan S, Roberts M, Moloney TW, McMullen W, Walker JD, Delbanco TL. Patients evaluate their hospital care: a national survey. *Health Aff*. 1991;10:254–67. doi:10.1377/hlthaff.10.4.254.
55. van der Wal MH, van Veldhuisen DJ, Veeger N, Rutten FH, Jaarsma T. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur Heart J*. 2010;31:1486–93. doi:10.1093/eurheartj/ehq091.
56. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:15. doi:10.1136/bmj.38875.675486.55.
57. Carson RT, Hanemann WM. Contingent valuation. In: Mäler K-G, Vincent JR, editors. *Handbook of environmental economics*. Amsterdam: Elsevier; 2005. p. 821–936.
58. Hoyos D, Mariel P. Contingent valuation: Past, present and future. *Prague Economic Papers*. 2010;19:329–43. doi:10.18267/j.pep.380.

59. Boyle KJ. Dichotomous-Choice, Contingent-Valuation Questions: Functional form is important. *NJARE*. 1990;19:125–31.
60. Srinivasan V. A conjunctive-compensatory approach to a self-explication of multiattributed preferences. *Decis Sci*. 1988;19:295–305. doi:10.1111/j.1540-5915.1988.tb00268.x.
61. Zahedi F. The Analytic Hierarchy Process: A Survey of the Method and its Applications. *Interfaces*. 1986;16:96–108.
62. Green PE, Srinivasan V. Conjoint Analysis in Marketing: New Developments with Implications for Research and Practice. *J Mark*. 1990;54:3–19. doi:10.2307/1251756.
63. Lancsar E, Louviere J. Conducting Discrete Choice Experiments to Inform Healthcare Decision Making: A User's Guide. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:661–77.
64. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal: A Review. *J Health Econ*. 1986;5:1–30.
65. Torrance GW, Furlong W, Feeny D. Health utility estimation. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2002;2:99–108. doi:10.1586/14737167.2.2.99.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- ▶ Convenient online submission
- ▶ Rigorous peer review
- ▶ Immediate publication on acceptance
- ▶ Open access: articles freely available online
- ▶ High visibility within the field
- ▶ Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ▶ springeropen.com

Modul 6

Applying the Analytic Hierarchy Process in healthcare research: A systematic literature review and evaluation of reporting

Schmidt, Katharina

Aumann, Ines

Hollander, Ines

Damm, Kathrin

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

BMC Medical Informatics and Decision Making 2015; 15: 112

DOI 10.1186/s12911-015-0234-7

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Applying the Analytic Hierarchy Process in healthcare research: A systematic literature review and evaluation of reporting

Katharina Schmidt^{1*}, Ines Aumann¹, Ines Hollander², Kathrin Damm¹ and J.-Matthias Graf von der Schulenburg¹

Abstract

Background: The Analytic Hierarchy Process (AHP), developed by Saaty in the late 1970s, is one of the methods for multi-criteria decision making. The AHP disaggregates a complex decision problem into different hierarchical levels. The weight for each criterion and alternative are judged in pairwise comparisons and priorities are calculated by the Eigenvector method. The slowly increasing application of the AHP was the motivation for this study to explore the current state of its methodology in the healthcare context.

Methods: A systematic literature review was conducted by searching the Pubmed and Web of Science databases for articles with the following keywords in their titles or abstracts: "Analytic Hierarchy Process," "Analytical Hierarchy Process," "multi-criteria decision analysis," "multiple criteria decision," "stated preference," and "pairwise comparison." In addition, we developed reporting criteria to indicate whether the authors reported important aspects and evaluated the resulting studies' reporting.

Results: The systematic review resulted in 121 articles. The number of studies applying AHP has increased since 2005. Most studies were from Asia (almost 30 %), followed by the US (25.6 %). On average, the studies used 19.64 criteria throughout their hierarchical levels. Furthermore, we restricted a detailed analysis to those articles published within the last 5 years ($n = 69$). The mean of participants in these studies were 109, whereas we identified major differences in how the surveys were conducted. The evaluation of reporting showed that the mean of reported elements was about 6.75 out of 10. Thus, 12 out of 69 studies reported less than half of the criteria.

Conclusion: The AHP has been applied inconsistently in healthcare research. A minority of studies described all the relevant aspects. Thus, the statements in this review may be biased, as they are restricted to the information available in the papers. Hence, further research is required to discover who should be interviewed and how, how inconsistent answers should be dealt with, and how the outcome and stability of the results should be presented. In addition, we need new insights to determine which target group can best handle the challenges of the AHP.

Keywords: Multi-criteria decision making, Priorities, Analytic Hierarchy Process, Methodological standards, Systematic literature review

* Correspondence: ks@cherh.de

¹Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University of Hanover, Otto-Brenner-Str. 1, 30159 Hannover, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



Background

The resources in health care systems are limited. Exacerbating this issue is the problem that many developed countries face, that is, the rising proportion of older, multimorbid patients, who serve to raise the cost of health care. Furthermore, innovations in medical care, such as equipment, pharmaceuticals, and treatment methods, are also driving up costs. German politicians have adopted new laws to manage the costs of pharmaceuticals, e.g. the Act on the Reform of the Market for Medicinal Products in 2011 (in German: AMNOG [1]). In this context, patient-relevant outcomes have drawn greater attention because the added benefit for patients determines the reimbursement price. But also, other countries are interested in reliable methods to measure benefits for patients, for example, to support Health Technology Assessments by patient preferences [2, 3]. Therefore, while it is now important to measure the benefits and to prioritize the needs of patients, it will be even more so in the future. However, several studies have found a divergence in patients' and physicians' preferences or priorities regarding prevention and therapy (e.g. [4–6]). Thus, one mean of evaluating these preferences and bringing them into accord is to take the required perspective for the situation. In order to find appropriate methods for measuring the benefits and for prioritizing them, beside the established methods, new approaches of decision making tools are transferred from other fields of research, like the marketing sector. For all of these methods it is essential to measure the trade-off between attributes in multi-criteria decision situations for each participant or the group, and as such, adequate and understandable methods are essential.

Several methods are known for multi-criteria decision making in the field of health care, including value based methods, strategy based methods, and conjoint analyses [7]. In Germany, the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) suggested two methods for multi-attribute decision making: Conjoint Analysis (CA) and the Analytic Hierarchy Process (AHP) [8]. Although they concluded that both methods are applicable for decision making, they were also confronted with methodological limitations. As the advantages and disadvantages of established methods like the CA have been discussed in a number of publications (e.g. [9–11]), the AHP method has received less attention. Therefore, we wanted to figure out whether the AHP method could become a good alternative in multi-criteria decision making.

Relevance and objective of the study

The Analytic Hierarchy Process (AHP) was developed by Saaty in the late 1970s and originally was applied to the marketing sector [12, 13]. Dolan et al. were the first to apply this method to health economics research in 1989 [14, 15]; since then, it has been accepted slowly as a method

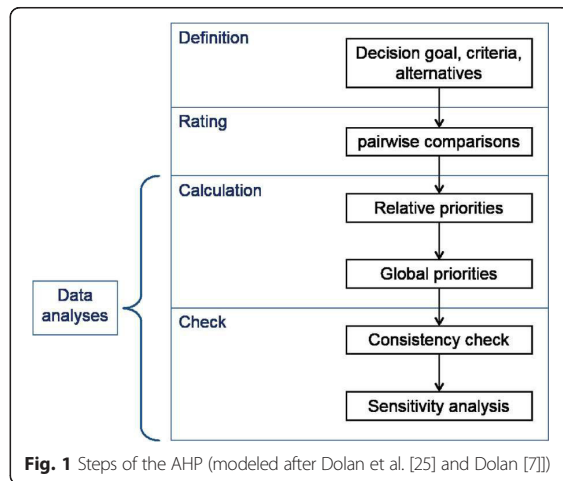
in the field of multi-criteria decision making in healthcare. Liberatore and Nydick described the importance of applying the AHP as follows: "Health care and medical decision making has been an early and on-going application area for the AHP" [16]. The AHP method was applied to different contexts, for example, the development of clinical guidelines [17, 18] or biomedical innovations and technology development [19, 20].

The increasing application of the AHP has been the motivation for this study to explore the current state of its methodology. The method is the basis for assessing the best instrument for each decision situation and reflecting each participant's opinion correctly. A review provides an overview of published papers in this field. In line with De Bekker-Grob et al. [21], we provide a systematic review of the AHP. Therefore, an overview is given of the year of publication, country, and number of criteria used in the AHP (Section 3). In addition, Hummel and Ijzerman [22] analyzed the thematic field in which AHP is used. They identified the different areas of application (e.g., shared decision making, clinical guidelines, and healthcare management), number of criteria and alternatives, individual or group decisions, participants, and rating method. We focus on the methodological applications in the second step. In addition, the analyzed time horizon (2010–2015) should provide an update on Hummel and Ijzerman's study and allow us to provide details of the most recent developments in the subject area. As in Mühlbacher's overview [23], the field of application and the sample are inspected, although our focus remains on the current state of the research (the last 5 years) and the reporting of methodological aspects in the papers. In addition, the evaluation of studies' reporting allows deeper insights. Therefore, we develop criteria for reporting the AHP method and determine to what extent the studies fulfill the criteria. We conclude by proposing recommended situations in which the AHP can be used.

AHP – a short introduction

As a short introduction into the method of AHP, we report the most important aspects here. We refer to detailed papers to provide deeper insights into specific methodological aspects.

The AHP disaggregates a complex decision problem into different hierarchical levels (see Saaty's axioms for the AHP [24]). The application of an AHP is structured into six steps (see also Fig. 1), suggested by Dolan et al. [25] and Dolan [7], as follows: 1. define the decision goal, criteria, and alternatives, 2. rate the criteria in pairwise comparisons, 3. calculate the relative priority weights for the (sub-)criteria, 4. calculate the criteria's global priority weights and combine the alternatives' priorities, 5. control for inconsistency, and 6. perform sensitivity analysis.



At the first hierarchical level, the aim of the study is defined followed by the main criteria, which can be divided further at lower levels into sub-criteria. If necessary, alternatives that contain specific combinations of characteristics can be arranged at the lowest level of the hierarchy. Although the AHP was introduced for group decisions, it may also be applied to single person decisions [26]. Pairwise comparisons at each hierarchical level present the judgments and they must be evaluated according to a scale developed by Saaty, which ranges from 9 to 1 to 9. If the alternatives consisted of subjective combinations of the criteria, the alternatives would be judged also with regard to each criterion. Saaty provided a detailed description of his scale and its intensities [12].

In order to analyze the interviews, the pairwise comparisons of (sub-)criteria at each level are displayed in ordered schemes (matrixes). An example is seen in Saaty ([24], p. 164). Only half of the matrix has to be filled in, as the other half is obtained from the reciprocal weights. The Eigenvector method (EV) is the most common means of calculating the priority vector, although other methods, such as additive normalization, weighted least-squares, logarithmic least-squares, logarithmic goal programming, and fuzzy preference programming methods, yield comparable results [27]. The EV relies on the matrix's principle eigenvalue, which results from a process of repeated squaring and normalization (for more information, see Srdjevic [27] or Saaty [12]). The resulting local weights describe the relative priorities in relation to their parent criterion. The local weights form the global weights for the criteria through multiplication with the local weights from their parent criteria [24]. Thereby, global weights for criteria show the importance of each criterion in the overall context of the hierarchy. The priorities for the alternatives of the AHP are calculated by the sum of the particular local and global

weights for each alternative [23]. For detailed information and examples concerning the calculations, see Saaty [28].

The aggregation of the individual judgments or priorities is fundamental to the outcome of the study. The first option is to have the group of participants vote by finding consensus. Another alternative is to aggregate the individual judgments. Still further, the literature suggests finding the geometric mean [29] or arithmetic mean [30]. In addition, the timing of calculating the average affects the results [30], specifically, the average of participants' judgments or the average of participants' global weights. Yet another option is to give special weight to one participant's decision on the basis of that participant being an expert in the field or holding an exceptional position within the group [30]. The consistency ratio (CR) measures the uniformity of a respondent's answers to the AHP questions. Saaty [24] describes the calculation of the CR in detail. The CR can also be calculated for a group of respondents.

Although the AHP has been applied to a variety of topics within the healthcare field, the sensitivity analyses on hierarchical decision making has received little investigation [31]. It should be noted that there are two distinct types of sensitivity analysis, that of judgments and that of priorities [32]. The former has been explained and tested by Arbel [33], Moreno-Jimenez and Vargas [34], and Sugihara and Tanaka [35]. They determined the judgments' upper and lower bounds and articulated the preferences through preference structures. Other approaches originate from Moreno-Jimenez and Vargas [34], Triantaphyllou and Sánchez [36], Sowlati et al. [37], Masuda [38], and Huang [39]. Erkut and Tarimcilar [40] provided "a collection of practical tools for a potentially powerful sensitivity analysis in the AHP". In addition, Altuzarra et al. [41] proposed a method for determining the stability of group decisions. If the AHP includes alternatives, the sensitivity analysis could show the effect of varying weights on the alternatives' rankings [23]. Therefore, potential rank reversal of alternatives can be simulated. Rank reversal occurs when adding or deleting an (irrelevant) alternative leads to a shift in the previous alternatives' ranking order [42].

Methods

This chapter is divided into two parts to introduce the methods used in this paper. The first part describes the method of the systematic review, which includes the key words and a flow chart. Further, in chapter 2.2, we describe our evaluation of reporting quality for the included studies.

Systematic literature review

The basis of this review is a systematic literature research on the Pubmed and Web of Science databases (date of research: 10/27/2015). As we focused our research question

on healthcare, we did not include further databases in the other scientific fields. We searched both databases for articles with the following keywords in their titles or abstracts: “Analytic Hierarchy Process,” “Analytical Hierarchy Process,” “multi-criteria decision analysis,” “multiple criteria decision,” “stated preference,” and “pairwise comparison.” We provided the search strategy in Appendix: Table 1. It was technically not possible to search Web of Science for keywords in the abstracts. We refined the search by including only articles written in German or English and those associated with healthcare. Two independent reviewers evaluated the titles and abstracts of the resulting studies. Therefore, the criterion for inclusion was that the article is the primary source and the study used the AHP method within the healthcare setting. Additionally, we conducted a manual search to find further articles not included in the aforementioned databases. Thereafter, the two reviewers screened the full texts of the remaining articles and discussed whether to include them in the review. After reaching consensus, the important information was summarized in a table (not shown). Apart from common information, like the author, title, publication year, country, and journal, we extracted additional information regarding the study’s aim, source of criteria identification, hierarchy design, form of implementation, and analytical steps in order to conduct our analysis. The results are described in Section 3 for the entire period and in detail for the last 5 years in Subsection 3.1. The first step should give a short overview of all studies that were conducted with AHP in health care. In the second step, we reported the current state of research in more detail.

Evaluation of reporting quality

The papers identified from the last 5 years resulting from the systematic review were evaluated with regard to their reporting quality. Because there was no set standard by which to judge the AHP’s methodological issues, the evaluation of the studies’ quality was quite challenging. The before mentioned studies by De Bekker-Grob et al. [21], Hummel and Ijzerman [22], and Mühlbacher et al. [23] did not report quality criteria. However, the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement for randomized controlled trials [43] and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement [44] may provide some direction by providing checklists for transparent and complete reporting. The reason why authors should report specific aspects is the traceability of the study. Some criteria from the CONSORT Statement could be transferred to AHP studies: sample size, participants (eligibility criteria), trial designs, and statistical methods. In the case of the AHP method, the latter criterion consists of the CR, the method used to calculate the weights, the statistical software, and sensitivity analyses. Another checklist item is the description of the

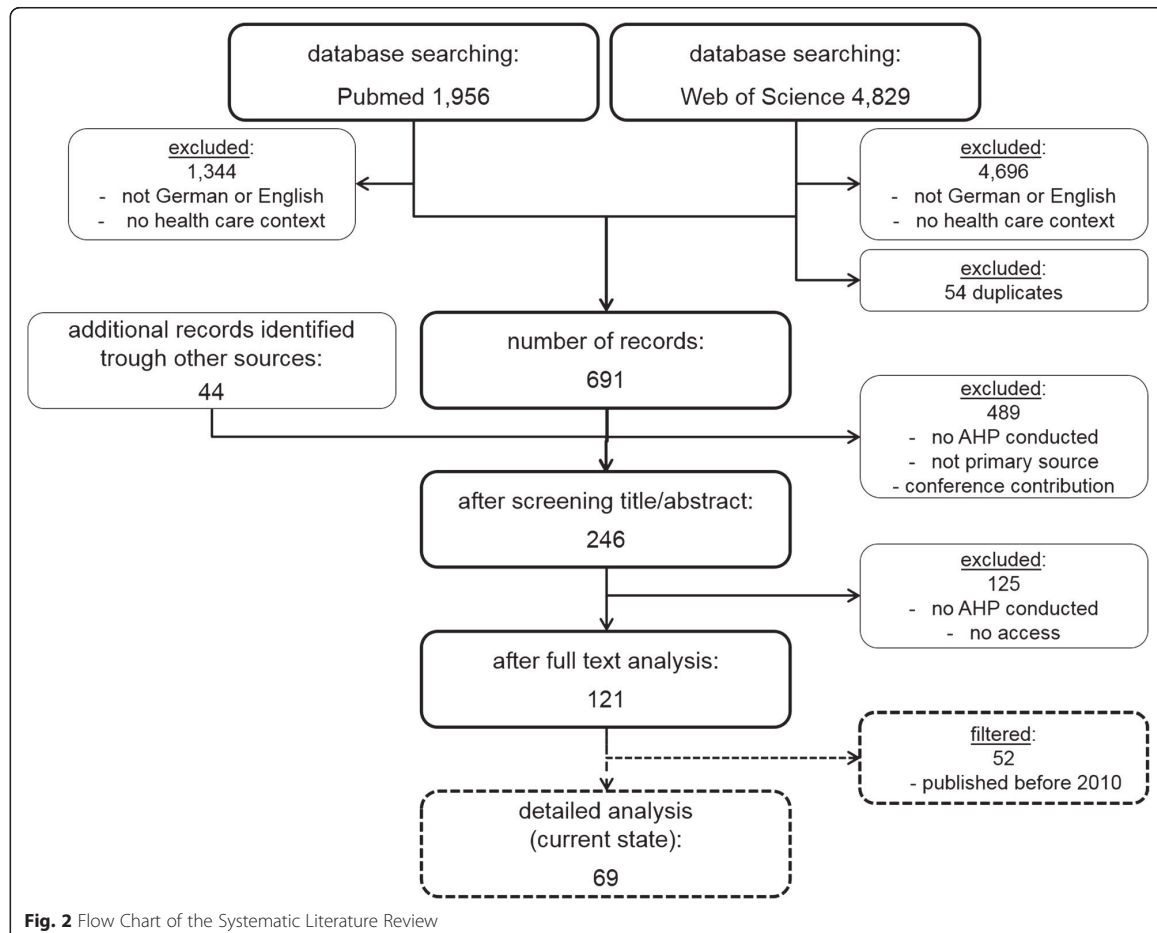
intervention. Transferred to the AHP method, authors should provide information about the interview process. Besides, another guideline for good research practices is published by Bridges et al. [9]. They provide a detailed checklist that is specific for conducting conjoint analyses. Since it suggests quality aspects only for those kinds of studies, the checklist cannot be used directly for our evaluation. However, we summarized the recommendations from the different fields and we obtained a simplified measurement of reporting by counting the elements that were included in the studies. Therefore, we evaluated whether the authors mentioned aspects for the following elements in their papers:

- Decision goal, criteria (and if necessary alternatives)
- Number of participants
- Type of participants (patients, potential consumers, or experts)
- Decision making by group or individually
- Scale for pairwise comparisons
- Interview process (face to face, email, questionnaire, judgments based on literature)
- Software
- CR
- Calculation of weights
- Sensitivity analysis

The last criterion was valid only for studies including alternatives. Thus, for the other papers without alternatives, we could determine only whether descriptive statistics (e.g., standard deviation, SD and confidence intervals, CI) were reported for the judgments or weights. We calculated the sum of all reported aspects for each study and present the results in Appendix: Table 2 and we show charts in Subsection 3.2. Nevertheless, we could not evaluate the content of each of the abovementioned criteria but only whether the criteria were reported in the study.

Results

The search in Pubmed yielded to 1,956 articles and the search in Web of Science yielded to 4,829 articles, as Fig. 2 shows. Furthermore, 44 additional records were found via manual search. By screening titles and abstracts, we limited the sample to 246 articles (we excluded a total of 6,485 articles based on language or irrelevance to healthcare and we found 54 duplicates). Thereafter, we examined the full articles in order to determine whether they apply AHP to the field of healthcare. An additional 125 papers were excluded because they were not original studies or they used other stated preference methods (e.g., discrete choice experiment). In total, this process yielded to 121 relevant studies; the Appendix: Table 3 provides a complete list. We provide a brief overview of these studies to show how many studies have been published in this



field and in which context the authors used the AHP. In addition, the overview presents the development and the relevance to the AHP method. In order to explore the current state of the literature, we limited the body of our research to articles published within the last 5 years. This restriction reduced the number of studies to 69. The detailed analysis of these studies' methodologies made it necessary to reduce the number of articles.

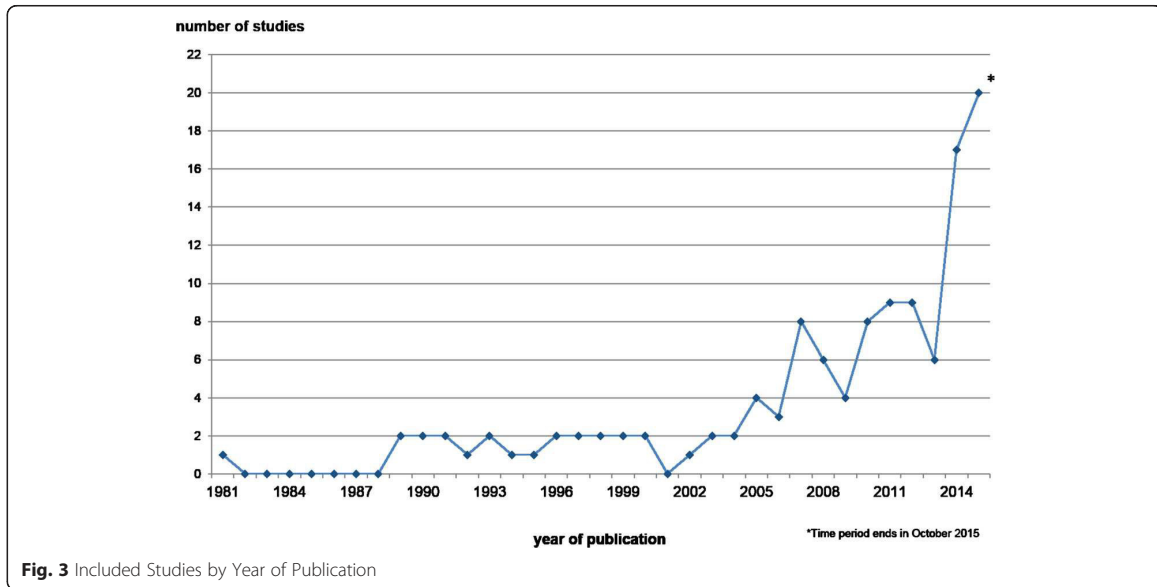
For a first overview, we briefly summarized the key factors of all of the relevant articles ($n = 121$), such as their publication year, country, number of attributes, and levels.

The earliest study to use the AHP was published in 1981, but the AHP has become increasingly popular since 2005 (see also Fig. 3). The 2 years with the greatest number of studies published on the subject were 2011 and 2012 with nine each. However, it should be noted that our evaluation period contains only the first 10 months of 2015, in which as many as 20 studies were published. On average, there were 2.5 studies per year between 1981 and 2013. During the 1990s, there was an average of 1.7 publications

on the AHP per year, which increased to 4.6 per year between 2000 and 2013. In 2014 and 2015 the average increased to the peak of 18.5 studies, although the last two months of 2015 are not included.

Most studies were from Asia (29.75 %), followed by the US (25.62 %). Almost all studies published before 2000 were conducted in the US ($n = 15$). However, between 2000 and 2010, a larger proportion came from Asia ($n = 8$) and Europe ($n = 7$), although most were still from the US ($n = 8$). Since 2010, Asia ($n = 26$) and Europe ($n = 17$) have surpassed the number of publications in the US ($n = 8$).

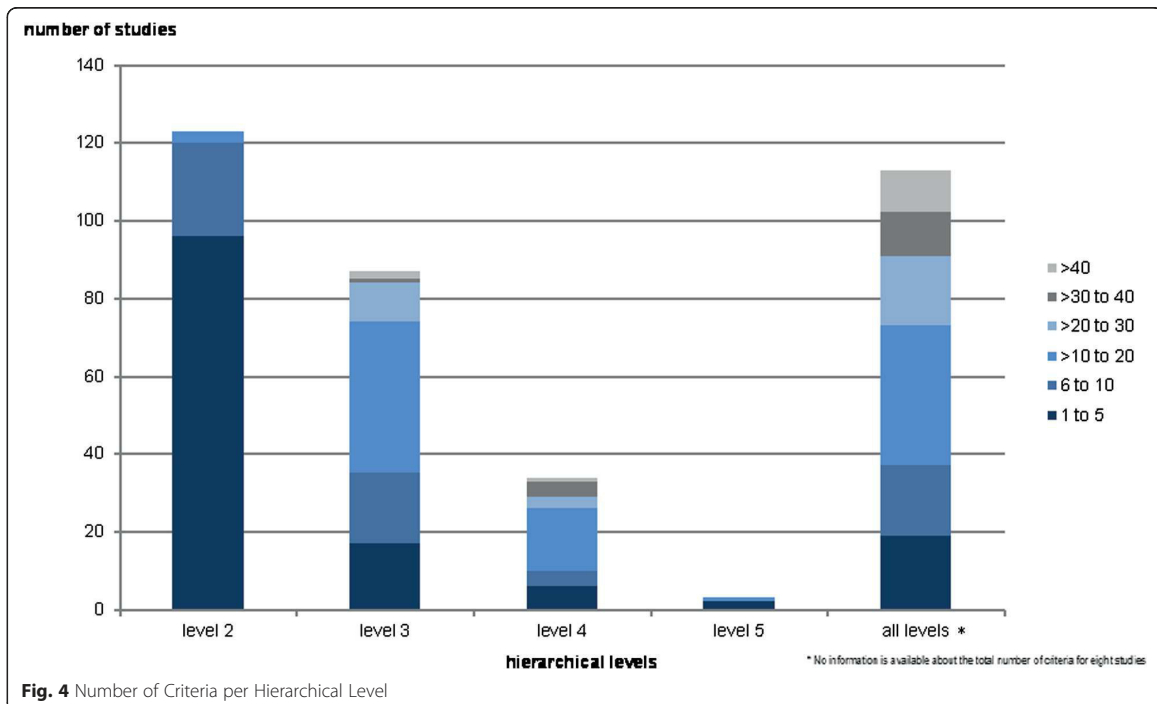
Another important aspect of these studies is the number of hierarchical levels that they include. Therefore, the studies could include more than one hierarchy, so in some cases the number of studies did not sum up to 121. More than half of the studies (51 %) included three hierarchical levels, 23 % described their hierarchy with two levels, and 21 % used four levels. On average, the studies used 19.76 criteria throughout their hierarchical levels. At the second hierarchical level, 96 articles (78 %)



included between 1 and 5 criteria (Fig. 4). At the third and fourth levels, most studies ($n = 39$ and $n = 16$ or 45 and 47 %, respectively) used between 11 and 20 criteria. The number of studies with five hierarchical levels was quite small ($n = 3$). As expected, the number of criteria increases as the hierarchical level increases. The right

bar in Fig. 4 shows the total number of criteria for all hierarchical levels per study.

Following the method set forth by Hummel and Ijzerman [22], we divided the studies into five categories: development of clinical guidelines, healthcare management, government policy, shared decision making, and biomedical



innovation. We classified 38 studies (31 %) as pertaining to the development of clinical guidelines or recommendations, 30 (25 %) to healthcare management, 26 (21 %) to government policy, 15 (12 %) to biomedical innovation, and 12 (10 %) to shared decision making.

Detailed analysis of the current state of research

This subsection summarizes the results of our analyses of the articles published within the last 5 years (January 2010 to October 2015). We examine how the studies design their hierarchies and carry out their surveys, and which analytical steps they take. In doing so, we follow the steps for conducting an AHP shown in Fig. 1.

Definition of decision goal, criteria, and alternatives

The first step in conducting an AHP is to define the decision goal and criteria that describe the goal at a lower hierarchical level. In order to do this, many studies relied on literature research [20, 25, 26, 45–83]. In addition, many studies relied on expert interviews [20, 45–49, 51, 54, 56–58, 61, 66–71, 74, 75, 77, 78, 81–97] or focus groups [26, 51, 69, 82, 87, 98]. Almost all of the studies defined their criteria by analyzing more than one source of information, although five publications did not explain their process for this step [99–103]. Some authors defined the criteria according to standards or established guidelines [25, 50, 52, 59, 80, 84, 92, 93, 104–108] or even from previous study results [25, 47, 62, 68, 69, 71, 72, 81]. Still other authors relied on their own expertise [64, 73, 107, 109, 110].

Judgment through pairwise comparisons

The sample sizes varied between one author who judged the AHP for himself [73, 107–109] to 1,283 participants [55]. In total, 50 of the 69 articles reported the number of participants in their AHP studies. The mean number of participants in these studies was about 109. Depending on the studies' goal, the participants belonged to the following groups: hospital employees [49, 92], patients [25, 47, 55, 59, 60, 64, 69, 72, 75, 82, 95, 98], public/consumers [52, 70, 103], doctors or specialists [26, 71, 72, 74, 79, 81, 83, 93, 94, 96, 97, 99, 110], medical students [80] or teachers [77], biomedical engineers [94], technical experts [93], managers [93], administrators [20], and stakeholders [75]. Of the studies, 44 interviewed experts [20, 26, 45, 46, 48–51, 54, 56–58, 61, 62, 66–68, 71, 74, 76–79, 81, 83–94, 96, 97, 99, 104–107, 110], 11 studies surveyed consumers or patients [25, 47, 52, 55, 59, 60, 69, 70, 82, 98, 103], and four studies included both [64, 72, 75, 95]. However, six authors did not mention who answered the AHP questions [53, 63, 65, 100–102].

Next, we considered whether the AHP was applied at individual or group level. Most of the studies questioned their participants individually [20, 25, 26, 47, 55, 56, 59,

61, 62, 64, 66, 69–71, 74, 75, 77, 79–83, 87–90, 94, 97–99, 103, 104, 109–111]. On the other hand, only six articles mentioned group decisions [46, 49, 72, 84, 92, 96]. Five studies conducted individual judgments as well as group decisions [51, 60, 86, 93, 95]. The remaining 23 articles did not describe the judgment, or they had only one person who answered.

In addition, there were differences in the applied scales for the pairwise comparisons. As explained in Subsection 1.1, the original scale implemented by Saaty ranges from nine (or 1/9) to one to nine. This scale was adopted by 37 of the articles in our sample [25, 45, 46, 50–52, 54–57, 60–62, 66, 71–73, 75, 79, 80, 83, 84, 86–89, 91, 92, 94, 95, 97, 98, 102, 103, 107–109, 111]. Other studies used ranges between 1 and 4 [20, 59], 1 and 5 [67, 70, 106], 5 and 1 and 5 [26, 81, 90, 110], 6 and 1 and 6 [99], 1 and 7 [47], 1 and 9 [58, 77, 96], and 1 and 11 [74]. The remainder of the studies did not provide information about their scale [48, 49, 53, 63–65, 68, 69, 76, 78, 82, 85, 93, 104].

Furthermore, there were major differences in how the surveys were conducted. Once again, not all of the authors discussed their process in detail, but those that did so used online questionnaires [20, 47, 51, 55, 58, 70, 74, 75, 81–83, 111] (emailed) questionnaires [26, 59, 64, 66, 71, 77, 79, 80, 86, 91, 94, 95, 104, 110], face-to-face interviews [25, 45, 87, 90, 98], group discussions or workshops [49, 60, 64, 72, 84, 86, 92, 93, 96], or Delphi panel method [61].

Analysis and validation of results

Specific software can support the AHP design and further analyses. However, only 35 of the 69 studies (49.28 %) mentioned which software they used. The majority of the studies that reported software chose Expert Choice® (23.19 %), while others used such packages as Microsoft Excel [25, 77, 88, 90], or IBM SPSS Statistics [45, 53, 80, 99, 104]. In the last 5 years, a more diverse range of software packages has been in use; in addition to the aforementioned packages, researchers have chosen Super Decisions™ or Crystal Xcellsius [73, 107], or programmed their own software [20].

The detailed analysis showed that 22 out of the 69 studies did not state a CR. However, 31 studies used a CR of 0.1 [20, 26, 45, 46, 49–51, 56, 57, 60–62, 67, 71–74, 76, 77, 83, 87, 89, 91, 98–102, 107–109], five studies widened the range to a CR of 0.15 [25, 59, 64, 75, 111], and three studies accepted a CR of 0.2 or less [70, 81, 97]. The remaining studies did not establish a threshold prior to measuring average CRs [55, 80]. As a consequence of these consistency conditions, 14 of the studies reported the number of participants that must be excluded in order to meet their established threshold [47, 55, 59, 61, 63, 70–72, 75, 78, 81, 98, 99, 104]. However, only a small proportion of the studies actually

outlined a procedure for dealing with excessive inconsistency (i.e., a CR above the established threshold). Chen et al. [70] and Pecchia et al. [26] asked the participants to fill out their questionnaires again. Hummel et al. [94], Suner et al. [83], Velmurugan et al. [102], and Cancela et al. [51] asked the participants to check and revise their decisions. Chung et al. [71], Li et al. [77], and Pecchia et al. [81] excluded the inconsistent participants from their analyses. Hou et al. [67] wrote that, in this case, “the judgment matrix has to be modified and recalculated.” Page et al. [80] ran simulations in which they assumed that the inconsistent answers were, in fact, consistent in the first place.

Furthermore, we examined group decision making. Danner et al. [72], Lin et al. [91], Papadopoulos et al. [56], Reddy et al. [86], Shojaei et al. [87], Jaberidoost et al. [66], and Hsu et al. [90] explored this topic by taking the geometric mean of the individual weights. Hilgerink et al. [93] and Hummel et al. [94] summarized the individual judgments with geometric means, and then, calculated the group weights. Conversely, other studies only averaged the group judgments [75, 95]. Olivieri et al. [79] presented two AHPs; in the first, they calculated geometric means for the ranks and in the second, they calculated the inter-participant, standardized, geometric means of the weights as well as the inter-participant means. Perseghin et al. [96], Uzoka et al. [97], and Kuruoglu et al. [98] aggregated the participants’ judgments according to the median, and then, calculated the weights. By contrast, Taghipour et al. [49] constructed the group judgments by using weighted means. Unfortunately, 40 of the studies did not describe their weight calculations in detail [20, 45–48, 50–55, 57, 58, 61–65, 67–70, 73, 74, 77–79, 82, 85, 88, 89, 96, 99–101, 103, 104, 106, 107, 110]. However, 39 authors mentioned that they used the EV [25, 26, 45–47, 49, 50, 55–57, 59, 60, 62, 65, 66, 71, 72, 75, 76, 80, 81, 83, 86–95, 97, 100, 102, 104, 105, 108, 109].

Very few of the studies ($n = 14$) examined the robustness of the weights [46, 53, 56, 73, 76, 78, 80, 82, 86, 93, 100, 101, 105, 107]. Diaz-Ledezma et al. [107] and Diaz-Ledezma and Parvizi [73] referred to Erkut and Tarimcilar [40], who introduced sensitivity analysis for the AHP. Hilgerink et al. [93] factored in uncertainty regarding the included criteria by asking participants to rate the sensitivity and specificity of the pairwise judgments on a three-point scale; this yielded negative, average, and positive scenarios for the overall priorities. The other studies did not mention efforts to account for uncertainty. Further studies conducted their sensitivity analyses with the graphics provided in Expert Choice * [100, 101].

This subsection presents the most relevant aspects of conducting AHP, and thereby, reveals a high proportion of missing information from the literature. However, we

summarize these facts in Subsection 3.2 and evaluate the number of reported aspects.

Evaluation of reporting

In a final step, we evaluated the reporting of the studies (see Subsection 2.2). Therefore, we suggested ten criteria that the authors should address in their articles. Most of the aspects are described in Subsection 3.1, and so, we focus on the number of reported elements for evaluating the studies in this section. We evaluated the studies published between 2010 and 2015 (until the 27th of October) and the detailed table can be found in Appendix: Table 1. In addition, we summarized the most important aspects from the table in the following graphs.

Figure 5 shows that all of the studies ($n = 69$) reported their decision goal and their criteria in their publications. However, several studies did not describe their interview process and did not mention which software they used. Particularly, only 15 out of 69 studies reported that they conducted sensitivity analysis.

The minimum number of reported criteria is one, namely, the study of Hsu et al. [63]. They described the aim of the study (assessment of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment decisions of erectile dysfunction) and the hierarchy for the AHP but said nothing about the methods or study process. The studies that reported the highest number of ten criteria were published by Page [80] and Maruthur et al. [111]. The mean of the reported elements is 6.75, whereas only 12 out of 69 studies (17.39 %) reported less than half of the criteria.

The next figure demonstrates the results from our evaluation of reporting quality (Fig. 6). This figure shows the results from our evaluation regarding the reporting quality of all publications between 2010 and 2015. The highest number of studies reached seven or eight points in the evaluation. Only a small number of studies ($n = 2$) reported one or two aspects required. However, two publications also reported all of the criteria. The mean of reported criteria is 6.75.

Furthermore, we divided the publications into two time periods because we wanted to examine whether the reporting quality has changed (not shown graphically). Therefore, we took the studies published between 2010 and 2013 and compared them with the recent state of research since 2014 (the peak of published studies seen in Fig. 3). In the last 2 years, five studies got nine points in comparison to only three studies in the early time period. Indeed, two publications from the last 2 years only reached one or two points compared to no publications between 2010 and 2013. As the mean of the reported criteria is 6.88 for the early period and 6.65 for the last 2 years. Apparently we do not see the expected increase of reporting quality.

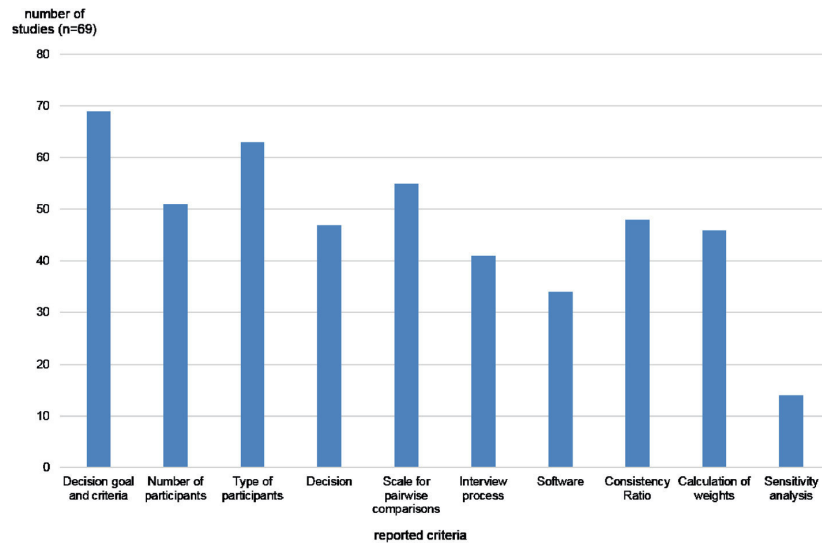


Fig. 5 Number of Studies by the Reported Criteria

Discussion

As seen from the review, in the last 10 years (and particularly in the last 2 years), there has been a clear upward trend in the number of publications that apply the AHP to healthcare. One reason for this could be the increasing acceptance and the discussion about integration of this method into policy decision processes. For example, the IQWiG in Germany suggests the AHP in decision making regarding reimbursement as one appropriate method [8]. Currently, the development of clinical guidelines is the

most popular subject for AHP studies, followed by health-care management decisions.

In the first step, the authors have to decompose their research question and set up a hierarchy for the AHP. Therefore, we have seen that most of the authors rely on literature research and expert opinions. This proceeding could carry the risk to not including further important criteria that have not been covered before but that are important for the overall problem and for the complete hierarchy. In particular, the perspective of the participants

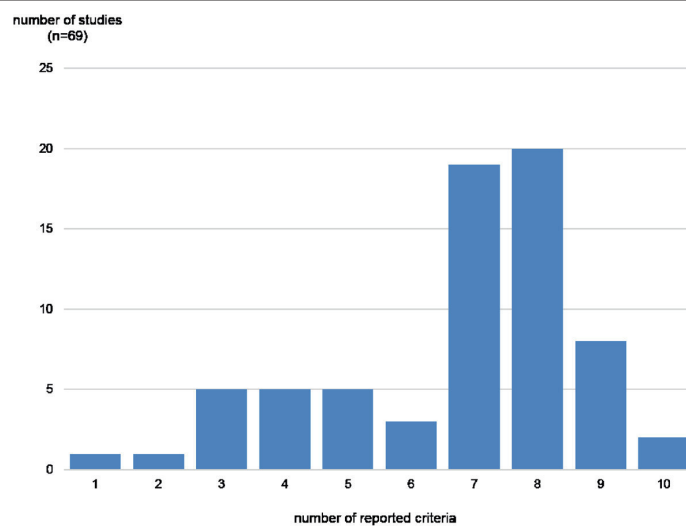


Fig. 6 Evaluation Results for Reporting Quality

(in contrast to previous research) could require new criteria for the AHP.

The review showed wide fields for choosing participants in the AHP studies, even though a large portion of papers described their samples as experts or potential consumers of goods or services in question. Sample size was an important factor in these studies, for while there is no precise rule, there is general consensus that the AHP does not require a particularly large sample [23]. Consequently, it should be noted that the results are not necessarily representative. The number of participants ranged from 1 (a single author who judged the AHP for himself) to almost 1,300 with the mean being about 109. This wide range could influence the studies' results. The evaluation of reporting in Subsection 3.2 examined satisfactory reporting of the participants in most of the papers. However, common rules for the process should be developed and several of its aspects improved upon. For instance, future research should develop a standardized method for calculating the sample size. Furthermore, the identification of the correct study sample is imperative in order to answer the studies' research question properly.

In some cases, the participants were invited to revise their answers in case of inconsistency, and thereby, participants could be unsettled and biased. However, inconsistent judging could also be an indicator of overstraining the participants. Furthermore, most of these studies carried out the AHP on an individual basis, whereas only four authors mentioned group decisions. This was an unexpected finding because the AHP was introduced initially to study group decisions. However, our evaluation of the studies' reporting showed that only six authors did not mention whether they had conducted group or individual decisions. Moreover, the aggregation of the AHP results from the individual level to a group did not present a uniform set of results. The advantage of group consensus is that it allows for the discussion of pairwise comparisons, which, in turn, improves participants' understanding of the problem and criteria, and thereby, participants answer less inconsistently. This is because, on the one hand, they discuss their decisions before they set their judgments, but on the other hand, it may be because of the consensus or average extreme judgments being compensated by the group. Thus, the quality of the decision, seen as consistency, is improved [112]. Otherwise, the composition of the group would be a highly influential factor in the process of reaching consensus. This is because individuals within the group could have opposite priorities or else could be unwilling to discuss their positions. In this case, it would not be possible to reach a unanimous vote. Thus, another alternative is to aggregate the individual judgments [113]. In order to do this, one may take the geometric mean or median of either the individual judgments or the individual weights. One prerequisite is that the reciprocal of the aggregated values must

correspond to the individual reciprocal values [28]; this can be achieved only by taking the geometric mean [113]. Unfortunately, only 29 of the 69 studies describe their exact processes for calculating the weights, but 39 reported using the EV in some way.

Recently, researchers have paid some attention to whether the results of these studies are robust. Despite the fact that sensitivity analyses could offer more information on the problem of rank reversal as well as the interpretation of the outcome [23], only 14 out of the 69 studies that we examine reported conducting such tests [73, 76, 78, 82, 93, 107]. However, sensitivity analysis for AHP is relevant only when alternatives are included in the hierarchy. Consequently, 25 of 37 studies from our analysis missed reporting sensitivity analyses, as shown in Appendix: Table 2. One study without alternatives in the hierarchy suggested the use of standard deviations for weights [80]. The other sensitivity analysis presented in Subsection 1.1 requires a firm understanding of matrix algebra, does not yield fast or easy solutions, and is not supported by any software package. Although Expert Choice® provides the opportunity for sensitivity analysis, it offers only graphical simulation of one weight at the first hierarchical level [31]. Despite these challenges, sensitivity analyses remain vitally important as they allow researchers to assess the robustness of judgments, identify critical criteria or alternatives, find consensus through a range of judgments, and investigate different scenarios that support the decision [31]. Recently, Broekhuizen et al. have taken a further step concerning sensitivity analysis by providing an overview of dealing with uncertainty in multi-criteria decision making [114]. The results from sensitivity analysis can indicate potential rank reversal. The long-running dispute of rank reversal in AHP raised the question of "[...] the validity of AHP and the legitimacy of rank reversal" [42]. Wang et al. [42] argued that rank reversal is not only a phenomenon in the AHP but also in other decision making approaches. Saaty stated that the relative measurement of alternatives in the AHP implied by definition that all included alternatives were relevant, in contrast to utility theory that could face rank reversal problems [115]. Apart from these fundamental questions, several authors have suggested modifications to the AHP to overcome the problem of rank reversal [116].

Our evaluation of the reported criteria emphasizes the need to increase the number of given information in AHP studies. In general, authors should improve reporting on methodology, which is essential for comprehending and reproducing other authors' results. This would serve to facilitate other researchers' evaluations of study quality. In our opinion, two central explanations are possible for the current underreporting in the literature. First, the AHP,

being fairly new, has few precisely formulated methodological rules. Second, what rules there are do not hold in practice. The latter observation also encompasses cases in which the AHP was too difficult for participants, either because of the formulations of the criteria or because of the method itself. It can be concluded that further research, in particular, methodological research, is needed in this field.

Although this study is based on systematic literature research and transparent evaluation criteria, there are a number of limitations that bear mentioning. As we primarily conducted our research on the Pubmed and Web of Science databases, it is possible that we did not include all relevant articles from other databases, even though we conducted a manual research. In addition, not all studies reported their procedures and methodologies in detail; therefore, the resulting statements in this review and the evaluation of the studies' reporting could be biased, as we were restricted to available information. We are unable to make statements about the appropriateness of the evaluated content, like the sample size. By contrast, our evaluation criteria considered only whether a point was mentioned. Furthermore, the evaluation of reporting relied on the CONSORT and PRISMA Statements in order to develop criteria for the AHP. These statements suggest evaluation criteria for RCTs and systematic literature reviews, thus it could be criticized that we apply them to the subjective method of the AHP. The importance of each criterion can be criticized and our overall evaluation provides only an indication of the studies' reporting with respect to informational content—not the quality. Moreover, we summarized the articles' procedures but were unable to convey their results without some adaptations and generalizations; some aspects of the AHP must be adapted to suit the situation.

Conclusion

We found that there is a pressing need to develop methodological standards for the AHP; otherwise, discrepancies in methodology could bias studies' results. In particular, future research should establish a standard procedure for aggregating individual data, specifically, a standard for using the geometric mean versus the arithmetic mean and aggregating judgments or priorities. We should place special emphasis on finding practical sensitivity analysis to address the criticisms regarding rank reversal due to changed judgments. In addition, suggestions are necessary for reporting the robustness of weights for AHPs that do not include alternatives.

Besides the methodological aspects of the AHP, we should also think about the topic that is researched. We carved out that the AHP is based on the hierarchical structure and the criteria that are included. If the author

uses improper assumptions, he will find biased results. Therefore, the AHP hierarchy should not only base on one source of information but also on a combination of different methods (e.g. literature research and expert interview). Hence, further research is required about how to determine the interviewees, what should be done with inconsistent answers, and how the outcomes and the stability of the results should be presented. In the future, we need new insights as to which target groups can best handle the challenges of the AHP. These challenges are mainly consistent answering, preventing overstraining by using adequate numbers of pairwise comparisons, and deciding between group and individual AHP. Therefore, researchers should investigate specific groups, like elderly people, healthy people, and patients with different diseases or disabilities.

In our study, we analyzed whether authors reported important aspects of the AHP in their studies. This could be a first step to evaluate the quality of studies applying AHP in healthcare. In addition, guidelines should be formulated as to which statistics should be reported and how to conduct high-quality AHPs. As mentioned before, Bridges et al. published a checklist that contains recommendations for conducting joint analyses on healthcare topics on behalf of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) group [9]. Besides aspects for study presentation, it suggests criteria for evaluating the choice of attributes and the appropriateness of the method for the research question. Still further, we should take the current criticisms of the AHP into consideration so that we can find solutions to address them.

This systematic literature review shows a heterogeneous picture for application of the AHP in health economics research. It is likely that interest in the AHP will rise in the future, particularly in its application to health economic evaluations, the weighing of therapy outcomes, and benefit assessments. In this context, the AHP method could support decision making regarding reimbursement of pharmaceuticals. This is largely owing to its ability to translate complex questions into stepwise comparisons at different hierarchical levels. In these hierarchies, both quantitative and qualitative criteria can be compared, which provides a more accurate representation of real-world healthcare issues. Therefore, it should be used for complex decision problems that can completely be decomposed into a hierarchical structure. Thus, patients could apply the AHP to clarify their priorities. The patients could also benefit from these structured decisions in conversations with their physicians. The second important point is to figure out by researches which are the appropriate participants that are able to judge this research problem reliably.

Appendix

Table 1 Key words for systematic literature review

	Search terms	Pubmed	Web of Science
Block A	Analytic Hierarchy Process	481	10,127
	Analytical Hierarchy Process	486	3,148
	multi-criteria decision analysis	236	2,821
	multiple criteria decision	2,135	8,291
	stated preference	977	32,773
	Expert Choice	2,676	5,601
	pairwise comparison	2,873	10,385
Block B	Health economics	283,801	10,684
	Health care	1,346,972	412,669
Combination Block A	Analytic Hierarchy Process OR Analytical Hierarchy Process OR multi-criteria decision analysis OR multiple criteria decision OR stated preference OR Expert Choice OR pairwise comparison	9,685	68,767
	(Analytic Hierarchy Process[Title/Abstract] OR (Analytical Hierarchy Process[Title/Abstract] OR (multi-criteria decision analysis[Title/Abstract] OR (multiple criteria decision[Title/Abstract] OR (stated preference[Title/Abstract] OR (Expert Choice[Title/Abstract] OR (pairwise comparison[Title/Abstract])	1,966	4,923
	(Analytic Hierarchy Process[Title/Abstract] OR (Analytical Hierarchy Process[Title/Abstract] OR (multi-criteria decision analysis[Title/Abstract] OR (multiple criteria decision[Title/Abstract] OR (stated preference[Title/Abstract] OR (pairwise comparison[Title/Abstract])	1,956	4,829
Block A AND Block B	(Analytic Hierarchy Process OR Analytical Hierarchy Process OR multi-criteria decision analysis OR multiple criteria decision OR stated preference OR pairwise comparison) AND health care	306	137
	((Analytic Hierarchy Process[Title/Abstract] OR (Analytical Hierarchy Process[Title/Abstract] OR (multi-criteria decision analysis[Title/Abstract] OR (multiple criteria decision[Title/Abstract] OR (stated preference[Title/Abstract] OR (Expert Choice[Title/Abstract] OR (pairwise comparison[Title/Abstract])) AND health care	307	139
Final search	(Analytic Hierarchy Process[Title/Abstract] OR (Analytical Hierarchy Process[Title/Abstract] OR (multi-criteria decision analysis[Title/Abstract] OR (multiple criteria decision[Title/Abstract] OR (stated preference[Title/Abstract] OR (pairwise comparison[Title/Abstract] Filter: Language English, German	1,839	4,474

Table 2 Evaluation of reporting quality

Authors	Year	Decision goal, criteria (and alternatives)	Number of participants	Type of participants	Decision	Scale for pairwise comparisons	Interview process	Software	CR	Calculation of weights	Sensitivity analysis	Reported elements
Ajami S, Ketabi S [92]	2012	yes	3 hospitals	E	g	9–1–9	f2f	Expert Choice®	n/a	EV, GA	n/a (alt)	8
Bahadori M et al. [117]	2014	yes	48	E	g	9–1–9	nominal group technique	Expert Choice®	1	n/a	n/a (alt)	8
Basoglu N et al. [69]	2012	yes	14	P	ind	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a (alt)	4
Bi Y, Lai D, Yan H [45]	2010	yes	n/a	E	n/a	1–9	f2f	SPSS	0.1	EV	n/a	6
Cabrera-Barona P et al. [50]	2015	yes	32	E	n/a	9–1–9	n/a	n/a	0.1	n/a	n/a	5
Cancela J, Fico G, Arredondo Waldmeyer MT [51]	2015	yes	16	E	ind + g	1–9	online	BPMSG	0.1	n/a, median	n/a	9
Chen L et al. [70]	2014	yes	102	C	ind	1–5	online	n/a	0.2	n/a	n/a (alt)	7
Chung KP et al. [71]	2013	yes	66	E	ind	9–1–9	email	n/a	0.1	EV	n/a (alt)	8
Danner M et al. [72]	2011	yes	19 (12P, 7E)	E + P	g	9–1–9	f2f (workshop)	Expert Choice®	<0.1	EV, GGM	n/a	9
Diaz-Ledezma C et al. [107]	2014	yes	1	A	n/a	9–1–9	n/a	SuperDecisionsTM	0.1	n/a	yes (alt)	7
Diaz-Ledezma C, Parvizi J [73]	2013	yes	1	A	n/a	9–1–9	lit	SuperDecisionsTM	0.1	n/a	yes (alt)	8
Dolan JG et al. [25]	2013	yes	484	P	ind	9–1–9	f2f	Excel, Crystal Xcelsius, Expert Choice®	0.15	EV	n/a (alt)	9
Dou L et al. [61]	2015	yes	40	E	ind	1/9–1–9	delphi method	Expert Choice	0.1	n/a	n/a	8
Fang LF, Tung HH [104]	2010	yes	65	E	ind	n/a	questionnaire	SPSS	n/a	EV, GA	n/a	7
Guariguata L, Whiting D [110]	2011	yes	10	E	ind	5–1–5	questionnaire	n/a	n/a	n/a, GA	n/a (alt)	7
Hilgerink MP et al. [93]	2011	yes	7	E	ind + g	n/a	f2f (discussion)	Expert Choice®	n/a	EV, GGM	yes (alt)	8
Hou D et al. [67]	2014	yes	n/a	E	n/a	n/a	lit	n/a	0.1	n/a	n/a	4
Hsu HC et al. [90]	2010	yes	n/a	E	ind	5–1–5	f2f	MS Excel	n/a	EV, GGM	n/a (alt)	7
Hsu JC, Tang DH, Lu CY [63]	2015	yes	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	1
Hsu JC, Hsieh, C-Y, Yang Y-HK, Lu CY [65]	2015	yes	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	EV	n/a (alt)	2
Hu H et al. [68]	2010	yes	n/a	E	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a, GGM	n/a	3
Hummel JM et al. [94]	2012	yes	6	E	ind	9–1–9	questionnaire	n/a	n/a	EV, GGM	n/a (alt)	7
Ijzerman MJ et al. [95]	2012	yes	86	E + P	ind + g	9–1–9	ppq	Expert Choice®	n/a	EV	n/a (alt)	8

Table 2 Evaluation of reporting quality (Continued)

Jaberidoost M et al. [66]	2015	yes	n/a	E	ind	1–9	questionnaire	Expert Choice*	n/a	EV, GGM	n/a	7
Joshi V et al. [74]	2011	yes	58	E	ind	1–11	online	n/a	0.1	n/a	n/a	7
Joshi V et al. [20]	2014	yes	422	E	ind	1–4	online	own software	0.1	n/a	n/a	8
Kadohira M [64]	2015	yes	313	E + C	ind	n/a	workshop, email	ASHtools.xls	0.15	n/a, GA	n/a (alt)	8
Karagiannidis A et al. [46]	2010	yes	n/a	E	g	1–9	n/a	Expert Choice*	0.1	EV	yes (alt)	8
Kitamura Y [47]	2010	yes	31	P	ind	1–7	online	n/a	0.3	EV	n/a (alt)	7
Krishnamoorthy K, Mahalingam M [100]	2015	yes	n/a	n/a	n/a	1/9–1–9	n/a	Expert Choice*	0.1	EV	yes (alt)	6
Kunasekaran V, Krishnamoorthy K [101]	2014	yes	n/a	n/a	n/a	1/9–1–9	n/a	Expert Choice*	0.1	n/a	yes (alt)	5
Kuruoglu E et al. [98]	2015	yes	96	P	ind	1–9	f2f	Expert Choice*	0.1	n/a, median of judgments	n/a	9
Lambooj MS, Hummel MJ [75]	2013	yes	66	E + P	ind	9–1–9	online	n/a	0.15 (in group)	EV, GA	n/a (alt)	8
Lee CW, Kwak NK [76]	2011	yes	n/a	E	n/a	n/a	n/a	n/a	0.1	EV	yes (alt)	5
Lee WC et al. [52]	2015	yes	200	C	n/a	1–9	n/a	Matlab	n/a	n/a	n/a (alt)	5
Li A-T, Lin J-W [77]	2014	yes	25	E	ind	1–9	email	Excel	0.1	n/a	n/a	8
Li C, Yu C [78]	2013	yes	n/a	E	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	yes (alt)	3
Lin RH, Chuang CL [91]	2010	yes	5	E	n/a	1–9	questionnaire	Expert Choice*	0.1	EV, GGM	n/a	8
Lu L et al. [53]	2015	yes	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	SPSS	n/a	n/a	yes	3
Maruthur NM et al. [111]	2015	yes	9	E	ind	“usual AHP scale”	computer	Expert Choice*	0.15	EV, GGM	yes (alt)	10
Mok H-P et al. [85]	2014	yes	n/a	E	n/a	n/a	n/a	n/a	0.01	n/a	n/a	3
Moslehi S, Atefi Manesh P, Sarabi Asiabar A [54]	2015	yes	5	E	n/a	1–9	n/a	K-Goepel Version 9.5.2012	0.072	n/a	n/a	6
Mühlbacher AC et al. [55]	2015	yes	1283	P	ind	9–1–9	online	n/a	0.006, 0.005	EV	n/a	8
Mühlbacher AC, Juhnke C, Kaczynski A [60]	2015	yes	24	P	ind + g	9–1–(–9)	group discussion	n/a	0.1	EV, consensus	n/a	8
Munoz DA, Nembhard HB, Kraschnewski Jennifer L [109]	2014	yes	1	A	ind	1–9	n/a	n/a	0.1	EV	n/a	7
Olivieri A et al. [79]	2012	yes	7	E	ind	1/9–1–9	questionnaire	n/a	n/a	n/a, GGM	n/a (alt)	7
Page K [80]	2012	yes	94	C	ind	9–1–9	ppq	SPSS	average at 0.3	EV	SD	10
Papadopoulos A et al. [56]	2015	yes	7	E	ind	1–9	n/a	n/a	0.1	EV, GGM	yes (alt)	8

Table 2 Evaluation of reporting quality (Continued)

Pecchia L et al. [81]	2011	yes	63	E	ind	5–1–5	online	n/a	0.2	EV, WM	n/a	8
Pecchia L et al. [26]	2013	yes	5	E	ind	5–1–5	ppq	n/a	0.1	EV	n/a	8
Perseghin P et al. [96]	2014	yes	11	E	g	1–9	email	n/a	n/a	n/a, GA	n/a	7
Petit J et al. [108]	2012	yes	n/a	A	n/a	9–1–9	n/a	n/a	0.1	EV	n/a (alt)	5
Ramezanpour B et al. [57]	2015	yes	24	E	g	1–9	n/a	n/a	0.1	EV	n/a	7
Reddy BP et al. [86]	2014	yes	8	E	ind + g	1/9–1–9	workshop, email	n/a	“standard”	EV, GGM and consensus	yes (alt)	9
Riepe MW [99]	2015	yes	42	E	ind	6–1–6	workshop	SPSS, spreadsheet file	0.1	n/a	n/a	8
Sharma PS et al. [82]	2011	yes	96	P	ind	9–1–9	f2f, (computer)	n/a	n/a	n/a	one-way for hybrid (alt)	7
Shojaei P et al. [87]	2014	yes	30	E	ind	9–1–1/9	f2f	Expert Choice*	0.1	EV, GGM	n/a (alt)	9
Smith J, Cook A, Packer C [48]	2010	yes	4 experienced horizon analysts	E	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a (alt)	3
Šoltés V, Gavurová B [88]	2014	yes	16	E	ind	1–9	n/a	MS Excel	0.1 (for CI)	EV	n/a (alt)	8
Suner A et al. [83]	2012	yes	5	E	ind	9–1–9	online	Expert Choice*	0.1	EV	n/a	9
Taghipour H et al. [49]	2014	yes	40 hospitals	E	g	n/a	n/a	Expert Choice*, MS Excel	0.1	EV, WM	n/a (alt)	7
Tu C et al. [89]	2014	yes	41	E	ind	1–9	n/a	n/a	0.1	EV, GA	n/a (alt)	7
Uzoka FM et al. [97]	2011	yes	6	E	ind	9–1–9	n/a	n/a	0.2	EV, GA	n/a	7
Velmurugan R et al. [102]	2011	yes	n/a	n/a	n/a	9–1–9	n/a	n/a	0.1	AN	n/a (alt)	4
Wollmann D et al. [103]	2012	yes	400	C	ind	9–1–9	n/a	n/a	procedure by Silvac	n/a, GGM	n/a (alt)	7
Xu X, Cao Y, Luan X [58]	2014	yes	n/a	E	n/a	1–9	mobile phone app	n/a	n/a	n/a	n/a	4
Xu Y et al. [59]	2015	yes	954	P	ind	1–4	email	SAS	0.15	EV, arithmetic mean	n/a (alt)	9
Zhang S et al. [106]	2015	yes	n/a	E	n/a	1–5	n/a	JMP10.0	n/a	n/a	n/a	4
Zhu Q et al. [62]	2014	yes	9	E	ind	1–9	n/a	n/a	0.1	EV, GA	n/a	7

P patients, C potential consumers, E Experts, n/a not applicable, ind individual, g group, online online or web-based questionnaire, f2f face-to-face interview, lit literature, quest questionnaire (not further defined), ppq paper-pencil questionnaire, email mailed questionnaire, CR accepted consistency ratio, EV Eigenvector method, GA group average, GGM group geometric mean, WM weighted means, AN additive normalization method, alt alternatives included in the study, SD standard deviation

Table 3 List of all included studies

Author	Year	Title	Journal	Volume	Issue	Page
Ajami S, Ketabi S	2012	Performance evaluation of medical records departments by analytical hierarchy process (AHP) approach in the selected hospitals in Isfahan	Journal of Medical Systems	36	3	1165–1171
Angelucci E et al.	2008	Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders	Hematology journal	93	5	741–752
Bahadori M et al.	2014	Assessing the service quality of Iran military hospitals: Joint Commission International standards and Analytic Hierarchy Process (AHP) technique	Journal of education and health promotion	3		98
Balestra G et al.	2007	AHP for the acquisition of biomedical instrumentation	Engineering in Medicine and Biology Society-Conference proceedings: 29th Annual International Conference of the IEEE			3581–3584
Barosi G et al.	2007	A unified definition of clinical resistance-intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an intl. working group	Leukemia	21	2	277–280
Basoglu N, Daim TU, Topacan U	2012	Determining patient preferences for remote monitoring	Journal of Medical Systems	36	3	1389–1401
Baykasoğlu A, Dereli T, Yilankirkan N	2009	Application of cost-benefit analysis for surgical gown and drape selection: a case study	American Journal of Infection Control	37	3	215–226
Bi Y, Lai D, Yan H	2010	Synthetic evaluation of the effect of health promotion: impact of a UNICEF project in 40 poor western counties of China	Public Health	124	7	376–391
Brent A C et al.	2007	Application of the analytical hierarchy process to establish health care waste management systems that minimise infection risks in developing countries	European Journal of Operational Research	181		403–424
Cabrera-Barona P et al.	2015	A multi-criteria spatial deprivation index to support health inequality analyses	International journal of health geographics	14		11
Cancela J et al.	2015	Using the Analytic Hierarchy Process (AHP) to understand the most important factors to design and evaluate a telehealth system for Parkinson's disease	BMC medical informatics and decision making	15	Suppl 3	S7
Carter KJ et al.	1999	Analysis of three decision-making methods: a breast cancer patient as a model	Medical Decision Making	19	1	49–57
Castro F et al.	1996	Sequential test selection in the analysis of abdominal pain	Medical Decision Making	16	2	178–183

Table 3 List of all included studies (Continued)

Chang PY et al.	2006	Factors influencing medical students' choice of specialty	Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi	105	6	489–496
Cheever MA et al.	2009	The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research	Clinical Cancer Research	15	17	5323–5337
Chen L et al.	2014	Development of a decision support engine to assist patients with hospital selection	Journal of medical systems	38	6	59
Cho KT, Kim SM	2003	Selecting medical devices and materials for development in Korea: the analytic hierarchy process approach	International Journal of Health Planning and Management	18	2	161–174
Chung KP et al.	2013	Application of the analytic hierarchy process in the performance measurement of colorectal cancer care for the design of a pay-for-performance program in Taiwan	International Journal for Quality in Health Care	25	1	81–91
Cook DR, Staschak S, Green WT	1990	Equitable allocation of livers for orthotopic transplantation: an application of the Analytic Hierarchy Process	European Journal of Operational Research	48	1	49–56
Czaja S et al.	2003	A methodology for describing and decomposing complex psychosocial and behavioral interventions	Psychology and Aging	18	3	385–395
da Rocha LS, Sloane EB, Bassani JWM	2005	Optimal Medical Equipment Maintenance Service Proposal Decision Support System combining Activity Based Costing (ABC) and the Analytic Hierarchy Process (AHP)	Conference proceedings: 27th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society	7	7	103–106
Danner M et al.	2011	Integrating patients' views into health technology assessment: AHP as a method to elicit patient preferences	International Journal of Technology Assessment in Health Care	27	4	369–375
Dey P K, Hariharan S, Clegg B	2006	Measuring the operational performance of intensive care units using the analytic hierarchy process approach	International Journal of Operations & Production Management	26	8	849–865
Diaz-Ledezma C et al.	2014	Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection in Medicare Patients: Multicriteria Decision Analysis	Clinical Orthopaedics and Related Research			URL: http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11999-014-3492-2 Accessed: 15 Feb 2014
Diaz-Ledezma C et al.	2014	Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection in Medicare Patients: Multicriteria Decision Analysis	Clinical Orthopaedics and Related Research	472	11	3275–3284
Diaz-Ledezma C, Parvizi J	2013	Surgical approaches for cam femoroacetabular impingement: the use of multicriteria decision analysis	Clinical Orthopaedics and Related Research	471	8	2509–2516
Dolan JG	2000	Involving patients in decisions regarding preventive health interventions using the analytic hierarchy process	Health Expectations	3	1	37–45

Table 3 List of all included studies (Continued)

Dolan JG	1995	Are patients capable of using the analytic hierarchy process and willing to use it to help make clinical decisions	Medical Decision Making	15	1	76–80
Dolan JG	1990	Can decision analysis adequately represent clinical problems?	Journal of Clinical Epidemiology	43	3	277–284
Dolan JG	1989	Medical decision making using the analytic hierarchy process: choice of initial antimicrobial therapy for acute pyelonephritis	Medical Decision Making	9	1	51–56
Dolan JG et al.	2013	Patients' Preferences and Priorities Regarding Colorectal Cancer Screening	Medical Decision Making	33	1	59–70
Dolan JG, Bordley DR	1994	Isoniazid prophylaxis-The Importance of Individual Values	Medical Decision Making	14	1	1–8
Dolan JG, Bordley DR	1993	Involving patients in complex decisions about their care: an approach using the analytic hierarchy process	Journal of General Internal Medicine	8	4	204–209
Dolan JG, Bordley DR, Miller H	1993	Diagnostic strategies in the management of acute upper gastrointestinal bleeding: patient and physician preferences	Journal of General Internal Medicine	8	10	525–529
Dolan JG, Frisina S	2002	Randomized controlled trial of a patient decision aid for colorectal cancer screening	Medical Decision Making	22	2	125–139
Dolan JG, Iadarola S	2008	Risk communication formats for low probability events— an exploratory study of patient preferences	BMC medical informatics and decision making [electronic resource]			URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2330036/ Accessed 31 Dec 2013.
Dolan JG, Isselhardt BJ, Cappuccio JD	1989	The analytic hierarchy process in medical decision making: a tutorial	Medical Decision Making	9	1	40–50
Dou L et al.	2015	An evaluation system for financial compensation in traditional Chinese medicine services	Complementary therapies in medicine	23	5	637–643
Eden KB et al.	2009	Patients were more consistent in randomized trial at prioritizing childbirth preferences using graphic-numeric than verbal formats	Journal of Clinical Epidemiology	62	4	415–424
Fang LF, Tung HH	2010	Comparison of nurse practitioner job core competency expectations of nurse managers, nurse practitioners, and physicians in Taiwan	Journal of the American Academy of Nurse Practitioners	22	8	409–416
Guariguata L, Whiting D	2011	The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults	Diabetes Research and Clinical Practice	94	3	322–332
Hannan EL, O'Donnell J, Freedland T	1981	A priority assignment model for standards and conditions in a long term care survey	Socio-economic Planning Sciences	15	6	277–289

Table 3 List of all included studies (Continued)

Hariharan S et al.	2005	Application of analytic hierarchy process for measuring and comparing the global performance of intensive care units	Journal of Critical Care	20	2	117–125
Hariharan S et al.	2004	A new tool for measurement of process-based performance of multispecialty tertiary care hospitals	International Journal of Health Care Quality Assurance	17	6	302–312
Hilgerink MP et al.	2011	Assessment of the added value of the Twente Photoacoustic Mammoscope in breast cancer diagnosis	Medical Devices: Evidence and Research	4		107–115
Hou D et al.	2014	A real-time, dynamic early-warning model based on uncertainty analysis and risk assessment for sudden water pollution accidents	Environmental science and pollution research international	21	14	8878–8892
Hsu HC et al.	2010	Constructing area-level indicators of successful ageing in Taiwan	Health and Social Care in the Community	18	1	70–81
Hu H et al.	2010	Establishment and evaluation of a model of a community health service in an underdeveloped area of China	Public Health	124	4	206–217
Hummel JM et al.	2012	Predicting the Health Economic Performance of new non-fusion Surgery in Adolescent Idiopathic Scoliosis	Orthopaedic Research Society	30	9	1453–1458
Hummel JM et al.	2005	A multicriteria decision analysis of augmentative treatment of upper limbs in persons with tetraplegia	Journal of Rehabilitation Research & Development	42	5	635–544
Hummel JM et al.	2000	Medical technology assessment: the use of the analytic hierarchy process as a tool for multidisciplinary evaluation of medical devices	International Journal of Artificial Organs	23	11	782–787
Hsu JC et al.	2015	Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis	PLoS One	10	4	e0124806
Hsu JC, Tang DH, Lu CY	2015	Risk-benefit assessment of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction: a multiple criteria decision analysis	International journal of clinical practice	69	4	436–443
Ijzerman MJ, van Til JA, Bridges JFP	2012	A Comparison of Analytic Hierarchy Process and Conjoint Analysis Methods in assessing treatment alternatives for stroke Rehabilitation	The Patient	5	1	45–56
Ijzerman MJ, van Til JA, Snoek GJ	2008	Comparison of two multi-criteria decision techniques for eliciting treatment preferences in people with neurological disorders	The Patient	1	4	265–272
Jaberidoost M et al.	2015	Pharmaceutical supply chain risk assessment in Iran using analytic hierarchy process (AHP) and simple additive weighting (SAW) methods	Journal of pharmaceutical policy and practice	8	1	9

Table 3 List of all included studies (Continued)

Javalgi RG, Rao SR, Thomas EG	1991	Choosing a hospital: analysis of consumer tradeoffs	Journal of Health Care Marketing	11	1	12–22
Joshi V et al.	2011	Empirical investigation of radiologists' priorities for PACS selection: an analytical hierarchy process approach	Journal of Digital Imaging	24	4	700–708
Joshi V et al.	2014	PACS Administrators' and Radiologists' Perspective on the Importance of Features for PACS Selection	Journal of digital imaging	27	4	486–495
Kadohira M et al.	2015	Stakeholder prioritization of zoonoses in Japan with analytic hierarchy process method	Epidemiology and infection	143	7	1477–1485
Karagiannidis A et al.	2010	A multi-criteria assessment of scenarios on thermal processing of infectious hospital wastes: a case study for Central Macedonia	Waste Management	30	2	251–262
Karamouz M et al.	2007	Developing a master plan for hospital solid waste management: a case study	Waste Management	27	5	626–638
Katsumura Y et al.	2008	Relationship between risk information on total colonoscopy and patient preferences for colorectal cancer screening options: Analysis using the Analytic Hierarchy Process	BMC Health Services Research	8	1	
Kitamura Y	2010	Decision-making process of patients with gynecological cancer regarding their cancer treatment choices using the analytic hierarchy process	Japan Journal of Nursing Science	7	2	148–157
Koch T, Ridgley M	1998	Distanced Perspectives: AIDS, Anencephaly, and AHP	Theoretical Medicine and Bioethics	19	1	47–58
Koch T, Rowell M	1999	The dream of consensus: finding common ground in a bioethical context	Theoretical Medicine and Bioethics	20	3	261–273
Krishnamoorthy K, Mahalingam M	2015	Selection of a suitable method for the preparation of polymeric nanoparticles: multi-criteria decision making approach	Advanced pharmaceutical bulletin	5	1	57–67
Kunasekaran V, Krishnamoorthy K	2014	Multi criteria decision making to select the best method for the preparation of solid lipid nanoparticles of rasagiline mesylate using analytic hierarchy process	Journal of advanced pharmaceutical technology & research	5	3	115–121
Kuruoglu E, Guldal D, Mevsim V, Gunvar T	2015	Kuruoglu, Emel; Guldal, Dilek; Mevsim, Vildan; Gunvar, Tolga	BMC medical informatics and decision making	15		63
Kwak NK, McCarthy K, Parker GE	1997	A human resource planning model for hospital/medical technologists: an analytic hierarchy process approach	Journal of Medical Systems	21	3	173–187
Lambooj MS, Hummel MJ	2013	Differentiating innovation priorities among stakeholder in hospital care	BMC Medical Informatics and Decision Making			URL: http://www.biomedcentral.com/1472-6947/13/91 Accessed 31 Dec 2013.

Table 3 List of all included studies (Continued)

Lee CW, Kwak NK	2011	Strategic Enterprise Resource Planning in a Health-Care System Using a Multicriteria Decision-Making Model	Journal of Medical Systems	35	2	265–275
Lee WC et al.	2015	A speedy cardiovascular diseases classifier using multiple criteria decision analysis	Sensors	15	1	1312–1320
Li A-T, Lin J-W	2014	Constructing core competency indicators for clinical teachers in Taiwan: a qualitative analysis and an analytic hierarchy process	BMC medical education	14		75
Li C, Yu C	2013	Performance Evaluation of Public Non-Profit Hospitals Using a BP Artificial Neural Network-The Case of Hubei Province in China	International Journal of Environmental Research and Public Health	10	8	3619–3633
Lin RH, Chuang CL	2010	A hybrid diagnosis model for determining the types of the liver disease	Computers in Biology and Medicine	40	7	665–670
Lu L et al.	2015	Assessment of regional human health risks from lead contamination in Yunnan province, southwestern China	PLoS One	10	3	e0119562
Maruthur NM et al.	2015	Use of the analytic hierarchy process for medication decision-making in type 2 diabetes	PLoS One	10	5	e0126625
Matsuda S	1996	An analysis of the Vietnamese system of occupational safety and health and setting priorities with the analytical hierarchy process	Occupational and Environmental Medicine	53	4	281–286
Matsuda S, Washino K	1998	How do the Japanese medical students evaluate the effectiveness of anti-smoking strategies- an application of the Analytic Hierarchy Process	Environmental Health and Preventive Medicine	3	2	73–77
Mok H-P et al.	2014	Development and validation of a convenient formula evaluating the value and applicability of medical literature in clinical practice	Pakistan journal of medical sciences	30	6	1377–1382
Moslehi S, Atefi Manesh P, Sarabi Asiabar A	2015	Quality measurement indicators for Iranian Health Centers	Medical journal of the Islamic Republic of Iran	29		177
Mühlbacher AC et al.	2015	Objective Criteria in the Medicinal Therapy for Type II Diabetes: An Analysis of the Patients' Perspective with Analytic Hierarchy Process and Best-Worst Scaling	Gesundheitswesen			online
Mühlbacher AC, Juhnke C, Kaczynski A	2015	Patients' Priorities in the Treatment of Neuroendocrine Tumours: An Analytical Hierarchy Process	Gesundheitswesen			online
Munoz DA, Nembhard HB, Kraschnewski JL	2014	Quantifying complexity in translational research: an integrated approach	International journal of health care quality assurance	27	8	760–776
Nuijten MJC, Kosa J	2004	Pricing of pharmaceuticals: Assessing the pricing potential by a pricing matrix model	The European Journal of Health Economics	5	2	110–115

Table 3 List of all included studies (Continued)

Oddershede Herrera A, Carrasco González R, Barham Abu-Muhor E	2008	Multi-criteria Decision Model for Assessing Health Service Information Technology Network Support Using the Analytic Hierarchy Process	Computación y sistemas	12	2	173–182
Olivieri A et al.	2012	Proposed definition of ‘poor mobilizer’ in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo ItalianoTrapianto di Midollo	Bone Marrow Transplantation	47	3	342–351
Page K	2012	The four principles: can they be measured and do they predict ethical decision making	BMC Medical Ethics	13	10	online
Papadopoulos A et al.	2015	TDS exposure project: application of the analytic hierarchy process for the prioritization of substances to be analyzed in a total diet study	Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association	76		46–53
Pecchia L et al.	2011	Analytic Hierarchy Process (AHP) for examining healthcare professionals’ assessments of risk factors	Methods of Information in Medicine	50	5	435–444
Pecchia L et al.	2013	User needs elicitation via analytic hierarchy process (AHP). A case study on a Computed Tomography (CT) scanner	BMC medical informatics and decision making [electronic resource]	13	2	
Perseghin P et al.	2014	A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: report from an Italian consensus panel	Transfusion	54	9	2353–2360
Petit J et al.	2012	Softening the Rule of Five- where to draw the line?	Bioorganic & Medicinal Chemistry	20	18	5343–5351
Ramezanzpour B et al.	2015	Market implementation of the MVA platform for pre-pandemic and pandemic influenza vaccines: A quantitative key opinion leader analysis	Vaccine	33	35	4349–4358
Reddy BP et al.	2014	Prioritising public health guidance topics in the National Institute for Health and Care Excellence using the Analytic Hierarchy Process	Public Health	128	10	896–903
Richman MB et al.	2005	A novel computer based expert decision making model for prostate cancer disease management	The Journal of Urology	174	6	2310–2318
Riepe MW	2015	Clinical preference for factors in treatment of geriatric depression	Neuropsychiatric disease and treatment	11		25–31
Ross ME, Nydick RL	1992	Selection of licensing candidates in the pharmaceutical industry: an application of the analytic hierarchy process	Journal of Health Care Marketing	12	2	60–65
Sharma PS et al.	2011	Subjective risk vs. objective risk can lead to different post-cesarean birth decisions based on multiattribute modeling	Journal of Clinical Epidemiology	64	1	67–78
Shin T et al.	2009	The comparative evaluation of expanded national immunization policies in Korea using an analytic hierarchy process	Vaccine	27	5	792–802

Table 3 List of all included studies (Continued)

Shojaei P et al.	2014	Ranking the effects of urban development projects on social determinants of health: health impact assessment	Global journal of health science	6	5	183–195
Singh S, Dolan JG, Centor RM	2006	Optimal management of adults with pharyngitis-a multi-criteria decision analysis	BMC Medical Informatics and Decision Making	6	14	online
Smith J, Cook A, Packer C	2010	Evaluation criteria to assess the value of identification sources for horizon scanning	International Journal of Technology Assessment in Health Care	26	3	348–353
Šoltés V, Gavurová B	2014	The functionality comparison of the health care systems by the analytical hierarchy process method	E + M Ekonomik a Management	17	3	100–117
Suner A et al.	2012	Sequential decision tree using the analytic hierarchy process for decision support in rectal cancer	Artificial Intelligence in Medicine	56	1	59–68
Taghipour H et al.	2014	On-site or off-site treatment of medical waste: a challenge	Journal of environmental health science & engineering	12	1	68
Tan X et al.	2007	Evaluation of the Effect of a Health Education Campaign of HIV by Using an Analytical Hierarchy Process Method	International journal of Environmental Research and Public Health	4	3	254–259
Tarimcilar MM, Khaksari SZ	1991	Capital budgeting in hospital management using the analytic hierarchy process	Socio-economic Planning Sciences	25	1	27–34
Tu C et al.	2014	Application of the analytic hierarchy process to a risk assessment of emerging infectious diseases in Shaoxing city in southern China	Japanese journal of infectious diseases	67	6	417–422
Tzung TY et al.	2007	Decision factors and the recognition of medical specialty in patients receiving cosmetic laser and intense pulsed light treatment	Dermatologic Surgery	33	12	1488–1493
Uzoka FM et al.	2011	An experimental comparison of fuzzy logic and analytic hierarchy process for medical decision support systems	Computer Methods and Programs in Biomedicine	103	1	10–27
van Til JA et al.	2008	The use of the analytic hierarchy process to aid decision making in acquired equinovarus deformity	Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	89	3	457–462
Velmurugan R, Selvamuthukumar S, Manavalan R	2011	Multi criteria decision making to select the suitable method for the preparation of nanoparticles using an analytical hierarchy process	Die Pharmazie	66	11	836–842
Wang KI et al.	2007	Analysis of senior medical students' preferences in specialty choice a survey in a medical school in northern Taiwan	Chang Gung Medical Journal	30	4	339–353
Weingarten MS et al.	1997	A pilot study of the use of analytic hierarchy process for the Selection of Surgery Residents	Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges	72	5	400–402

Table 3 List of all included studies (*Continued*)

Wollmann D et al.	2012	Evaluation of health service providers by consumers through the Analytic Hierarchy Process Method	Revista de Saúde Pública	46	5	777–783
Wu C, Lin C, Chen H.	2007	Optimal selection of location for Taiwanese hospitals to ensure a competitive advantage by using the analytic hierarchy process and sensitivity analysis	Building and Environment	42		1431–1444
Xu X, Cao Y, Luan X	2014	Application of 4G wireless network-based system for remote diagnosis and nursing of stomal complications	International journal of clinical and experimental medicine	7	11	4554–4561
Xu Y et al.	2015	Comparison of patient preferences for fecal immunochemical test or colonoscopy using the analytic hierarchy process	BMC health services research	15		175
Zhang S et al.	2015	Indicators for Environment Health Risk Assessment in the Jiangsu Province of China	International journal of environmental research and public health	12	9	11012–11024
Zhu Q et al.	2014	The spatial distribution of health vulnerability to heat waves in Guangdong Province, China	Global Health Action	7		25051

Abbreviations

AHP: Analytic Hierarchy Process; CHERH: Center for Health Economics Research Hannover; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Consistency Ratio; EV: Eigenvector method; IQWiG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; ISPOR: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Competing interests

The author(s) declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

KS carried out the analyses and drafted the manuscript. IA and IH participated in the review process and decision making process for identifying relevant articles. IA made substantial contributions to conception of the article. IH collected and prepared the data adequately for the manuscript. KD participated in selection process of papers and she revised the manuscript. JMS revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) is founded by the Federal Ministry of Education and Research.

Author details

¹Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University of Hanover, Otto-Brenner-Str. 1, 30159 Hannover, Germany. ²Institute for Risk and Insurance, Leibniz University of Hanover, Otto-Brenner-Str. 1, 30159 Hannover, Germany.

Received: 14 August 2015 Accepted: 15 December 2015

Published online: 24 December 2015

References

- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelneuordnungsgesetz –AMNOG).
- Hailey D, Nordwall M. Survey on the involvement of consumers in health technology assessment programs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006; 22(4):497–9.
- Buttorff C. What should be the role of patient preferences in making health care resource allocation decisions? Available from: <http://www.ispor.org/News/articles/August10/What-Should-Be-the-Role-of-Patient-Preferences.asp>.
- Bruera E, Sweeney C, Calder K, Palmer L, Benisch-Tolley S. Patient preferences versus physician perceptions of treatment decisions in cancer care. *J Clin Oncol*. 2001;19:2883–5.
- Mühlbacher AC, Juhnke C. Patient preferences versus physicians' judgement: does it make a difference in healthcare decision making? *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11:163–80.
- Gaston CM, Mitchell G. Information giving and decision-making in patients with advanced cancer: a systematic review. *Soc Sci Med*. 2005;61:2252–64.
- Dolan JG. Multi-criteria clinical decision support: A primer on the use of multiple criteria decision making methods to promote evidence-based, patient-centered healthcare. *Patient*. 2010;3:229–48.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 4.2 vom 18.06.2014. [November 27, 2014]; Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf.
- Bridges JFP, Hauber AB, Marshall D, Lloyd A, Prosser LA, Regier DA, et al. Conjoint analysis applications in health—a checklist: a report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force. *Value Health*. 2011;14:403–13.
- Marshall D, Bridges JFP, Hauber B, Cameron R, Donnalley L, Fyie K, et al. Conjoint Analysis Applications in Health - How are Studies being Designed and Reported?: An Update on Current Practice in the Published Literature between 2005 and 2008. *The patient*. 2010;3:249–56.
- Ryan M. Using conjoint analysis to elicit preferences for health care. *BMJ*. 2000;320:1530–3.
- Saaty TL. A scaling method for priorities in hierarchical structures. *J Math Psychol*. 1977;15:234–81.
- Saaty TL. The analytic hierarchy process: planning, priority setting, resource allocation 1980.
- Dolan JG. Medical decision making using the analytic hierarchy process: choice of initial antimicrobial therapy for acute pyelonephritis. *Med Decis Making*. 1989;9:51–6.
- Dolan JG, Isselhardt Jr BJ, Cappuccio JD. The analytic hierarchy process in medical decision making: a tutorial. *Med Decis Making*. 1989;9:40–50.
- Liberatore MJ, Nydick RL. The analytic hierarchy process in medical and health care decision making: A literature review. *Eur J Oper Res*. 2008;189: 194–207.
- Cook DR, Staschak S, Green WT. Equitable allocation of livers for orthotopic transplantation: an application of the Analytic Hierarchy Process. *Eur J Oper Res*. 1990;48:49–56.
- Dolan JG, Bordley DR, Miller H. Diagnostic strategies in the management of acute upper gastrointestinal bleeding: patient and physician preferences. *J Gen Intern Med*. 1993;8:525–9.
- Cheever MA, Allison JP, Ferris AS, Finn OJ, Hastings BM, Hecht TT, et al. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5323–37.
- Joshi V, Narra VR, Joshi K, Lee K, Melson D. PACS Administrators' and Radiologists' Perspective on the Importance of Features for PACS Selection. *J Digit Imaging*. 2014;27:486–95.
- de Bekker-Grob EW, Ryan M, Gerard K. Discrete choice experiments in health economics: a review of the literature. *Health Econ*. 2012;21:145–72.
- Hummel M, Uzerman M (eds). The past and future of the AHP in health care decision making; 2011.
- Mühlbacher A, Kaczynski A. Der Analytic Hierarchy Process (AHP): Eine Methode zur Entscheidungsunterstützung im Gesundheitswesen. *PharmacoEcon Ger Res Artic*. 2013;11:119–32.
- Saaty RW. The analytic hierarchy process—what it is and how it is used. *Mathematical Modelling*. 1987;9:161–76.
- Dolan JG, Boohaker E, Allison J, Imperiale TF. Patients' preferences and priorities regarding colorectal cancer screening. *Med Decis Making*. 2013;33: 59–70.
- Pecchia L, Martin JL, Ragozzino A, Vanzanella C, Scognamiglio A, Mirarchi L, et al. User needs elicitation via analytic hierarchy process (AHP). A case study on a Computed Tomography (CT) scanner. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:2.
- Srdjevic B. Combining different prioritization methods in the analytic hierarchy process synthesis. *Comput Oper Res*. 2005;32:1897–919.
- Saaty TL. Decision making with the analytic hierarchy process. *International journal of services sciences*. 2008;1:83–98.
- Meixner O, Haas R. Wissensmanagement und Entscheidungstheorie: Mit 35 Tabellen. Wien: Facultas.wuv; 2010.
- Forman E, Peniwati K. Aggregating individual judgments and priorities with the analytic hierarchy process. *Eur J Oper Res*. 1998;108:165–9.
- Chen H, Kocaoglu DF. A sensitivity analysis algorithm for hierarchical decision models. *Eur J Oper Res*. 2008;185:266–88.
- Saaty TL, Vargas LG. Sensitivity analysis in the analytic hierarchy process. In: Saaty TL, Vargas LG, editors. *Decision making with the analytic network process*. Boston: Springer US; 2013. p. 345–60.
- Arbel A. Approximate articulation of preference and priority derivation. *Eur J Oper Res*. 1989;43:317–26.
- Moreno-Jimenez JM, Vargas LG. A probabilistic study of preference structures in the analytic hierarchy process with interval judgments. *Math Comput Model*. 1993;17:73–81.
- Sugihara K, Tanaka H. Interval evaluations in the analytic hierarchy process by possibility analysis. *Computational Intell*. 2001;17:567–79.
- Triantaphyllou E, Sánchez A. A sensitivity analysis approach for some deterministic multi-criteria decision-making methods. *Decis Sci*. 1997;28: 151–94.
- Sowlati T, Assadi P, Paradi JC. Developing a mathematical programming model for sensitivity analysis in analytic hierarchy process. *IJMOR*. 2010;2:290.
- Masuda T. Hierarchical sensitivity analysis of priority used in analytic hierarchy process. *Int J of Systems Sc*. 1990;21:415–27.
- Huang Y. Enhancement on sensitivity analysis of priority in analytic hierarchy process. *Int J Gen Syst*. 2010;31:531–42.
- Erkut E, Tarimcilar M. On sensitivity analysis in the analytic hierarchy process. *IMA J Management Math*. 1991;3:61–83.
- Altuzarra A, Moreno-Jiménez JM, Salvador M. Consensus building in AHP-group decision making: A Bayesian approach. *Oper Res*. 2010;58:1755–73.
- Wang Y, Luo Y. On rank reversal in decision analysis. *Math Comput Model*. 2009;49:1221–9.

43. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement. Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol*. 2001;1:2.
44. Moher D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264.
45. Bi Y, Lai D, Yan H. Synthetic evaluation of the effect of health promotion: impact of a UNICEF project in 40 poor western counties of China. *Public Health*. 2010;124:376–91.
46. Karagiannidis A, Papageorgiou A, Perkoulidis G, Sanida G, Samaras P. A multi-criteria assessment of scenarios on thermal processing of infectious hospital wastes: a case study for Central Macedonia. *Waste Manag*. 2010;30:251–62.
47. Kitamura Y. Decision-making process of patients with gynecological cancer regarding their cancer treatment choices using the analytic hierarchy process. *Jpn J Nurs Sci*. 2010;7:148–57.
48. Smith J, Cook A, Packer C. Evaluation criteria to assess the value of identification sources for horizon scanning. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;26:348–53.
49. Taghipour H, Mohammadyarei T, Asghari Jafarabadi M, Asl HA. On-site or off-site treatment of medical waste: a challenge. *J Environ Health Sci Eng*. 2014;12:68.
50. Cabrera-Barona P, Murphy T, Kienberger S, Blaschke T. A multi-criteria spatial deprivation index to support health inequality analyses. *Int J Health Geogr*. 2015;14:11.
51. Cancela J, Fico G, Arredondo Waldmeyer MT. Using the Analytic Hierarchy Process (AHP) to understand the most important factors to design and evaluate a telehealth system for Parkinson's disease. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015;15 Suppl 3:57.
52. Lee WC, Hung FH, Tsang KF, Tung HC, Lau WH, Rakocevic V, et al. A speedy cardiovascular diseases classifier using multiple criteria decision analysis. *Sensors (Basel)*. 2015;15:1312–20.
53. Lu L, Cheng H, Liu X, Xie J, Li Q, Zhou T. Assessment of regional human health risks from lead contamination in Yunnan province, southwestern China. *PLoS One*. 2015;10:e0119562.
54. Moslehi S, Atefi Manesh P, Sarabi AA. Quality measurement indicators for Iranian Health Centers. *Med J Islam Repub Iran*. 2015;29:177.
55. Mühlbacher AC, Bethge S, Kaczynski A, Juhnke C. Objective Criteria in the Medicinal Therapy for Type II Diabetes: An Analysis of the Patients' Perspective with Analytic Hierarchy Process and Best-Worst Scaling. *Gesundheitswesen*. 2015. <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0034-1390474>.
56. Papadopoulos A, Sioen I, Cubadda F, Ozer H, Basegmez HIO, Turrini A, et al. TDS exposure project: application of the analytic hierarchy process for the prioritization of substances to be analyzed in a total diet study. *Food Chem Toxicol*. 2015;76:46–53.
57. Ramezanzpour B, Pronker ES, Krejtz JHCM, Osterhaus ADME, Claassen E. Market implementation of the MVA platform for pre-pandemic and pandemic influenza vaccines: A quantitative key opinion leader analysis. *Vaccine*. 2015;33:4349–58.
58. Xu X, Cao Y, Luan X. Application of 4G wireless network-based system for remote diagnosis and nursing of stomal complications. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7:4554–61.
59. Xu Y, Levy BT, Daly JM, Bergus GR, Dunkelberg JC. Comparison of patient preferences for fecal immunochemical test or colonoscopy using the analytic hierarchy process. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:175.
60. Mühlbacher AC, Juhnke C, Kaczynski A. Patients' Priorities in the Treatment of Neuroendocrine Tumours: An Analytical Hierarchy Process. *Gesundheitswesen*. 2015. <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1548932>.
61. Dou L, Yin A, Hao M, Lu J. An evaluation system for financial compensation in traditional Chinese medicine services. *Complement Ther Med*. 2015;23:637–43.
62. Zhu Q, Liu T, Lin H, Xiao J, Luo Y, Zeng W, et al. The spatial distribution of health vulnerability to heat waves in Guangdong Province. *China Glob Health Action*. 2014;7:25051.
63. Hsu JC, Tang DH, Lu CY. Risk-benefit assessment of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for treatment of erectile dysfunction: a multiple criteria decision analysis. *Int J Clin Pract*. 2015;69:436–43.
64. Kadohira M, Hill G, Yoshizaki R, Ota S, Yoshikawa Y. Stakeholder prioritization of zoonoses in Japan with analytic hierarchy process method. *Epidemiol Infect*. 2015;143:1477–85.
65. Hsu JC, Hsieh C, Yang YK, Lu CY. Net clinical benefit of oral anticoagulants: a multiple criteria decision analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0124806.
66. Jaberidoost M, Olfat L, Hosseini A, Kebriaeezadeh A, Abdollahi M, Alaeiddini M, et al. Pharmaceutical supply chain risk assessment in Iran using analytic hierarchy process (AHP) and simple additive weighting (SAW) methods. *J Pharm Policy Pract*. 2015;8:9.
67. Hou D, Ge X, Huang P, Zhang G, Loaiciga H. A real-time, dynamic early-warning model based on uncertainty analysis and risk assessment for sudden water pollution accidents. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014;21:8878–92.
68. Hu H, Liang W, Liu M, Li L, Li Z, Li T, et al. Establishment and evaluation of a model of a community health service in an underdeveloped area of China. *Public Health*. 2010;124:206–17.
69. Basoglu N, Daim TU, Topacan U. Determining patient preferences for remote monitoring. *J Med Syst*. 2012;36:1389–401.
70. Chen L, Chan C, Lee H, Chung Y, Lai F. Development of a decision support engine to assist patients with hospital selection. *J Med Syst*. 2014;38:59.
71. Chung K, Chen L, Chang Y, Chang Y, Lai M. Application of the analytic hierarchy process in the performance measurement of colorectal cancer care for the design of a pay-for-performance program in Taiwan. *Int J Qual Health Care*. 2013;25:81–91.
72. Danner M, Hummel JM, Volz F, van Manen JG, Wiegand B, Dintsios C, et al. Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. *Int J Technol Assess Health Care*. 2011;27:369–75.
73. Diaz-Ledezma C, Parvizi J. Surgical approaches for cam femoroacetabular impingement: the use of multicriteria decision analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:2509–16.
74. Joshi V, Lee K, Melson D, Narra VR. Empirical investigation of radiologists' priorities for PACS selection: an analytical hierarchy process approach. *J Digit Imaging*. 2011;24:700–8.
75. Lambooi MS, Hummel MJ. Differentiating innovation priorities among stakeholder in hospital care. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:91.
76. Lee CW, Kwak NK. Strategic enterprise resource planning in a health-care system using a multicriteria decision-making model. *J Med Syst*. 2011;35:265–75.
77. Li A, Lin J. Constructing core competency indicators for clinical teachers in Taiwan: a qualitative analysis and an analytic hierarchy process. *BMC Med Educ*. 2014;14:75.
78. Li C, Yu C. Performance evaluation of public non-profit hospitals using a BP artificial neural network: the case of Hubei Province in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10:3619–33.
79. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:342–51.
80. Page K. The four principles: can they be measured and do they predict ethical decision making? *BMC Med Ethics*. 2012;13:10.
81. Pecchia L, Bath PA, Pendleton N, Bracale M. Analytic Hierarchy Process (AHP) for examining healthcare professionals' assessments of risk factors. The relative importance of risk factors for falls in community-dwelling older people. *Methods Inf Med*. 2011;50:435–44.
82. Sharma PS, Eden KB, Guise J, Jimison HB, Dolan JG. Subjective risk vs. objective risk can lead to different post-cesarean birth decisions based on multiattribute modeling. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:67–78.
83. Suner A, Celikoglu CC, Dicle O, Sokmen S. Sequential decision tree using the analytic hierarchy process for decision support in rectal cancer. *Artif Intell Med*. 2012;56:59–68.
84. Bahadori M, Ravangard R, Yaghoobi M, Alimohammadzadeh K. Assessing the service quality of Iran military hospitals: Joint Commission International standards and Analytic Hierarchy Process (AHP) technique. *J Educ Health Promot*. 2014;3:98.
85. Mok H, Zhou Y, Chen J, Gao Q. Development and validation of a convenient formula evaluating the value and applicability of medical literature in clinical practice. *Pak J Med Sci*. 2014;30:1377–82.
86. Reddy BP, Kelly MP, Thokala P, Walters SJ, Duenas A. Prioritising public health guidance topics in the National Institute for Health and Care Excellence using the Analytic Hierarchy Process. *Public Health*. 2014;128:896–903.
87. Shojaei P, Karimlou M, Nouri J, Mohammadi F, Malek Afzali H, Forouzan AS. Ranking the effects of urban development projects on social determinants of health: health impact assessment. *Glob J Health Sci*. 2014;6:183–95.
88. Soltés V, Gavurová B. The functionality comparison of the health care systems by the analytical hierarchy process method. *E + M* 2014;17:100–17.

89. Tu C, Fang Y, Huang Z, Tan R. Application of the analytic hierarchy process to a risk assessment of emerging infectious diseases in Shaoxing city in southern China. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67:417–22.
90. Hsu H, Tsai C, Chang M, Luh D. Constructing area-level indicators of successful ageing in Taiwan. *Health Soc Care Community*. 2010;18:70–81.
91. Lin R, Chuang C. A hybrid diagnosis model for determining the types of the liver disease. *Comput Biol Med*. 2010;40:665–70.
92. Ajami S, Ketabi S. Performance evaluation of medical records departments by analytical hierarchy process (AHP) approach in the selected hospitals in Isfahan: Medical records dep. & AHP. *J Med Syst*. 2012;36:1165–71.
93. Hilgerink MP, Hummel MJ, Manohar S, Vaartjes SR, Ijzerman MJ. Assessment of the added value of the Twente Photoacoustic Mammoscope in breast cancer diagnosis. *Med Devices (Auckl)*. 2011;4:107–15.
94. Hummel JM, Boomkamp ISM, Steuten LMG, Verkerke BGJ, Ijzerman MJ. Predicting the health economic performance of new non-fusion surgery in adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Res*. 2012;30:1453–8.
95. Ijzerman MJ, van Til JA, Bridges JFP. A comparison of analytic hierarchy process and conjoint analysis methods in assessing treatment alternatives for stroke rehabilitation. *Patient*. 2012;5:45–56.
96. Perseghin P, Marchetti M, Pierelli L, Olivieri A, Introna M, Lombardini L, et al. A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: report from an Italian consensus panel. *Transfusion*. 2014;54:2353–60.
97. Uzoka FE, Obot O, Barker K, Osuji J. An experimental comparison of fuzzy logic and analytic hierarchy process for medical decision support systems. *Comput Methods Programs Biomed*. 2011;103:10–27.
98. Kuruoglu E, Guldal D, Mevsim V, Gunvar T. Which family physician should I choose? The analytic hierarchy process approach for ranking of criteria in the selection of a family physician. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015;15:63.
99. Riepe MW. Clinical preference for factors in treatment of geriatric depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:25–31.
100. Krishnamoorthy K, Mahalingam M. Selection of a suitable method for the preparation of polymeric nanoparticles: multi-criteria decision making approach. *Adv Pharm Bull*. 2015;5:57–67.
101. Kunasekaran V, Krishnamoorthy K. Multi criteria decision making to select the best method for the preparation of solid lipid nanoparticles of rasagiline mesylate using analytic hierarchy process. *J Adv Pharm Technol Res*. 2014;5:115–21.
102. Velmurugan R, Selvamuthukumar S, Manavalan R. Multi criteria decision making to select the suitable method for the preparation of nanoparticles using an analytical hierarchy process. *Pharmazie*. 2011;66:836–42.
103. Wollmann D, Steiner MT, Vieira GE, Steiner PA. Evaluation of health service providers by consumers through the Analytic Hierarchy Process Method. *Rev Saude Publica*. 2012;46:777–83.
104. Fang L, Tung H. Comparison of nurse practitioner job core competency expectations of nurse managers, nurse practitioners, and physicians in Taiwan. *J Am Acad Nurse Pract*. 2010;22:409–16.
105. Maruthur NM, Joy S, Dolan J, Segal JB, Shihab HM, Singh S. Systematic assessment of benefits and risks: study protocol for a multi-criteria decision analysis using the Analytic Hierarchy Process for comparative effectiveness research. *F1000Res*. 2013;2:160.
106. Zhang S, Wei Z, Liu W, Yao L, Suo W, Xing J, et al. Indicators for Environment Health Risk Assessment in the Jiangsu Province of China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:11012–24.
107. Diaz-Ledezma C, Lichstein PM, Dolan JG, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection in medicare patients: Multicriteria decision analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(11):3275–84.
108. Petit J, Meurice N, Kaiser C, Maggiora G. Softening the rule of five. Where to draw the line? *Bioorg Med Chem*. 2012;20:5343–51.
109. Munoz DA, Nembhard HB, Kraschnewski JL. Quantifying complexity in translational research: an integrated approach. *Int J Health Care Qual Assur*. 2014;27:760–76.
110. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94:322–32.
111. Maruthur NM, Joy SM, Dolan JG, Shihab HM, Singh S. Use of the analytic hierarchy process for medication decision-making in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015;10:e0126625.
112. Dyer RF, Forman EH. Group decision support with the Analytic Hierarchy Process. *Decis Support Syst*. 1992;8:99–124.
113. Saaty TL, Shang JS. Group decision-making: Head-count versus intensity of preference. *Socio Econ Plan Sci*. 2007;41:22–37.
114. Broekhuizen H, Groothuis-Oudshoorn CGM, van Til JA, Hummel JM, Ijzerman MJ. A review and classification of approaches for dealing with uncertainty in multi-criteria decision analysis for healthcare decisions. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:445–55.
115. Saaty TL. How to make a decision: The analytic hierarchy process. *Eur J Oper Res*. 1990;48:9–26.
116. Maleki H, Zahir S. A comprehensive literature review of the rank reversal phenomenon in the analytic hierarchy process. *J Multi-Crit Decis Anal*. 2013;20:141–55.
117. Curran SS, Tkach WV, Overstreet RM. A new species of Homalometron (Digenea: Apocreadiidae) from fishes in the northern Gulf of Mexico. *J Parasitol*. 2013;99:93–101.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Modul 7

Kosteneffektivität von pharmakologischen Raucherentwöhnungsmaßnahmen – ein systematisches Literaturreview

Aumann, Ines

Rozanski, Kamil

Damm, Kathrin

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Das Gesundheitswesen 2016; 78: 658-659

Hinweis:

Der Thieme Verlag stimmt einer Veröffentlichung des Beitrages in einem Zeitraum von 12 Monaten nach der Erstveröffentlichung nicht zu. Die Vollpublikation ist unter der folgenden DOI zu erhalten:

DOI: 10.1055/s-0035-1548852

Modul 8

Analysis of driving factors of willingness to use and willingness to pay for existing pharmacological smoking cessation aids among young and middle-aged adults in Germany

Aumann, Ines

Treskova, Marina

Hagemann, Niklas

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Applied Health Economics and Health Policy 2016; 14: 441-452.

DOI 10.1007/s40258-016-0239-0

Abstract:

Background: Smoking cessation is a challenging task with a high risk of relapse. Depending on the choice of medication and duration of therapy, the costs of using a smoking cessation aid can be high. Additionally, these costs are not covered by health insurance in Germany. Information on willingness to use (WTU) and willingness to pay (WTP) for smoking cessation aids is valuable for developing different smoking cessation strategies.

Objectives: The study analyses WTU and WTP for three pharmacological smoking cessation aids (nicotine replacement therapy (NRT), bupropion, and varenicline) among young and middle-aged adults in Germany and attempts to determine their major driving factors.

Methods: Two cross-sectional Internet-based surveys of smokers over 18 years were conducted in 2014 and 2015 in Germany. Respondents were asked about smoking-related issues and WTU and WTP for each therapy. The contingent valuation method with payment cards was used to measure WTP. Descriptive statistics, logistical regression, and accelerated failure–time regression models were performed.

Results: The total sample size is 505. Half of the respondents are willing to use NRT, and one third are willing to use bupropion and/or varenicline. WTU induces positive WTP; however, the magnitude of WTP is beneath the market price. WTU significantly increases with a higher addiction level and if smokers have previously heard about the therapy.

Conclusion: This study indicates different points to be considered for policy development. Promotion information and improving awareness about medication aids might increase WTU, and development of monetary incentives for young smokers could create a better chance for successful smoking cessation.

Key Points for decision makers

Pharmacological smoking cessation methods should be directed to smokers with strong addiction.

People who are familiar with NRT therapy are likely to be willing to use and pay for it. Promotion information and improving awareness about medication aids and their efficacy might increase willingness to use them.

Willingness to pay for pharmaceutical smoking cessation aids is below the market price for all therapy options; therefore, different strategies e.g. reducing the price of medications or development of co-payment options or bonus payments by health insurance companies under the condition of successful quitting should be discussed.

Introduction

Smoking is one of the main contributing factors to leading causes of death such as chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer, and cardiovascular diseases. According to the World Health Organization (WHO), smoking-related conditions are responsible for six million deaths annually [1]. In Germany, smokers account for 26% of the population, a percentage similar to the smoking prevalence in Europe (28%). Most of the current smokers are young and middle-aged adults. The smoking rate for these groups is higher than the population-level prevalence: approximately 29% for young adults (aged 15–24 years) and 37% for people 35–39 years old [2]. The WHO also reports that more than half of the smokers in Europe are interested in quitting smoking [3]. According to statistics, over the last year, 21% of the European smokers have tried to quit smoking and the overall percentage of people in Europe who have attempted to stop smoking has reached 63%.

Owing to the physically and mentally addictive nature of the smoking habit, quitting is a considerable challenge, with a high risk of relapse. To support quitting smoking, various measures are available: psychological counselling (face-to-face or via telephone), self-help measures (books, apps, and websites), individual or group therapy, and alternative methods such as acupuncture. Additionally, nicotine replacement therapy (NRT), bupropion, and varenicline have been found to be effective in supporting smoking cessation [4]. However, in Germany, the cost of these medications is borne by the user, whereas other interventions targeting smoking behaviour are either free of charge or covered by health insurance programs.

Evidence-based clinical practice guidelines for tobacco cessation recommend a combination of pharmacotherapy, physician counselling, and social support as a key strategy for smoking cessation [5]. Although usage of medications is included in the recommendations, smokers generally do not use pharmacotherapy. A recent smoking cessation trial in Germany reported that only 1% of smokers have used prescription drugs like varenicline and bupropion [2]. Information about the number of persons who have used NRT is not available.

Several studies have analysed the cost-effectiveness of pharmacological therapies for smoking cessation; however, the authors point out the need to define a threshold at which a therapy is considered to be cost-effective [6]. Among the several factors that predetermine the choice of a cost-effectiveness threshold is the amount of money that people are willing to spend to gain the benefits of the intervention. Five studies have analysed willingness to pay (WTP) for different pharmacological smoking cessation therapies in different countries [7–11]. Most of these studies focus on WTP in hypothetical scenarios such as the

development of a new effective medication [7] or a smoking cessation therapy that gives a guarantee for stopping smoking [8].

In Germany, WTP for smoking cessation medication has not yet been investigated. Most of the smokers in Germany are young adults and the German Health insurance companies do not reimburse pharmacological smoking cessation therapies, so people must bear the costs of these medications themselves. In these settings, estimation of WTP and investigation of its driving factors might be useful for developing public health programs that target smoking cessation.

In this study, we investigate willingness to use (WTU) and WTP for smoking cessation therapy in young and middle-aged adults in Germany. We focus on three medications which have been approved in Germany as smoking cessation aids: NRT, bupropion and varenicline. NRT is an over-the-counter (OTC) medicine; it exists in different forms such as patches, gum, lozenges, inhalers, and nasal sprays [12]. In contrast to NRT, bupropion and varenicline are available only with prescription and are sold in the form of pills. Although all the substances serve to reduce nicotine cravings, they differ in efficacy, drug delivery form, side effects, and price. We examine the effects of demographical, socioeconomic, and smoking-related characteristics on WTU and WTP for each therapy. In our analysis, we aim to inform development of smoking cessation policies among young people.

Methods

Study type and dataset

Two cross-sectional Internet-based studies were conducted in Germany over two periods: between May and August 2014 and between May and June 2015. The major criteria for enrolment in the survey were being a current smoker and age between 18 and 65 years. People who were undergoing a smoking cessation program were excluded from the survey. Participants were recruited actively via mail and passively via social networks, several smoking forums, and self-help groups. No incentive was offered for participation in the survey. The study was approved by the Committee for Clinical Ethics of the Hanover Medical School.

Questionnaire

In order to examine WTU and WTP for the three therapies, we developed a questionnaire which included sections on demographic and socioeconomic characteristics and smoking habit issues (see Supplement; Appendix A). It also included questions regarding experience with smoking cessation therapies as well as WTU and WTP for each of the three drugs.

In the first part, respondents were asked questions related to their smoking history and nicotine dependency. Smoking addiction was measured using the Fagerström test [13]. Additionally, participants were asked about the age at which they began smoking, the number of smokers in their social environment (peer group), and whether they wish to quit smoking.

The second part of the questionnaire focused on the pharmacological treatment options and questions about WTU and WTP. To inform respondents about the therapy options, a description of each therapy was provided: characteristics of the nicotine patches, administration of bupropion or varenicline, and information about intake, dosages, odds of success, and potential side effects. Treatment effectiveness rates were based on the mean values obtained from different studies [12, 14]. In the following sequence of therapy-related questions, respondents were asked (i) whether they had heard about the therapy and had experience using the indicated medication; (ii) based on the provided information about the therapy, whether they would be willing to use it when it is free of charge; (iii) and regardless the response to the WTU question, whether they would be willing to pay for the medication aid. By inclusion of the yes-no question on WTP for all respondents, we sought to prevent misunderstanding. Those who stated 'no' when asked about WTU and 'yes' when asked about WTP were excluded from further analysis.

To measure WTP, the contingent valuation method with payment cards was used. Contingent valuation usually involves asking individuals directly in a survey about the maximum amount of money they are willing to pay to gain the commodity in question [15-18]. In our survey, respondents were first asked whether they are willing to pay for the therapy, and those who chose 'yes' were asked to choose a range of values within which they are ready to spend for the related therapy. The range of values has been defined according to results from prior interviews with smokers. We asked this group what value ranges they would find understandable and preferable. The common answer was 10 Euro intervals, and the usual reason was that 10 Euro was amount of money they usually paid for nearly two cigarette packages. 10 Euro intervals were constructed ascending and descending from a middle interval which included the current market price of the product under consideration. We also constructed the lowest interval as less than certain amount without giving a certain low boundary in order not to lose information, particularly answers of people who would have omitted choosing an interval if they had not found a proper category.

Figure 1 illustrates this process, showing questions which lead to possible response options for WTP. The example is given for NRT and is similar for other therapies, but the WTP intervals were adjusted for each medication. At the end of the questionnaire, respondents

were asked to provide information on characteristics such as age, sex, education, current employment status, income, and insurance status.

Statistical analyses

Descriptive statistics were calculated separately for each therapy for the outcome and predictor variables. Determinants of WTU and WTP were assessed for each medication separately using regression methods based on distributional characteristics of the outcomes (Equations see supplement, appendix B). According to the design of the questionnaire, the outcomes consisted of three variables of interest for each therapy: (i) WTU, which had two possible values termed 'yes' and 'no'; (ii) WTP, which also had two possible values termed 'yes' and 'no'; (iii) and ordered WTP, shown as 10 Euro intervals. Only respondents who stated 'yes' when asked if they are willing to pay were asked to choose one of the intervals in accordance with their preferred amount. Therefore, a point value of WTP is uncertain; however, it falls within a particular interval. When interval censoring occurs, survival analysis can be applied by exchanging a failure time for WTP [19-21]. Although accelerated failure-time models are not conventional for WTP studies, they allow an analysis of WTP interval bids as dependent variables and have been considered appropriate for dealing with WTP intervals in previous studies [21-25]. In our study, distribution of upper and lower values of the resultant intervals was better approximated by a Weibull distribution. Therefore, for the regression analysis of the ordered WTP, we used accelerated failure-time models with a Weibull distribution.

For the dichotomous outcomes of WTP and WTU, we applied logit regressions, which are conventional for this type of outcome.

Predictors were chosen in accordance with the related literature, research hypotheses, and a backward variable selection procedure. They included age, gender, income, employment, presence of health restrictions due to smoking, willingness to quit smoking, attempts to quit smoking, addiction degree, peer group, having heard about the therapy, and experience with usage of related therapy.

All regression analyses were performed using the statistical software R.

Results

Descriptive statistics

Overall, 1,735 participants clicked on the URL to the questionnaire during both periods of the survey; of them, 709 started filling it out and 505 respondents completed it. The total sample consists of 505 individuals with a mean age of 32.63 years. It also has a well-balanced gender ratio (57.43% male). The largest part of the sample (68.51%) has completed their education up to high school. In terms of profession, one third of the sample (31.88%) is currently studying, and 55.05% chose the option 'being employed', which also includes self-employment.

Smoking addiction level, as assessed using the Fagerström test, is 'low' or 'low-moderate' for most of the sample (61.79%) and 'moderate' or 'high' for the rest (38.02%). Most of the respondents (61.79%) estimate the proportion of smokers in their social environment (peer group) to be between 11% and 50%. Around 37% of the respondents want to quit smoking, while the other respondents have not decided yet or do not want to quit (62.7%).

Further details of respondents' characteristics are given in Table 1. Responses to the part of the questionnaire about smoking cessation aids show that NRT is better known than bupropion or varenicline. Most of the respondents (87.13%) report having heard about NRT, whereas only 12.48% and 13.07% have heard about bupropion and varenicline, respectively. Responses to the question on experience with usage of the medications show the same tendency: the greatest proportion of the respondents among those who have attempted to stop smoking (374 out of 505) have used NRT (19.25%), 1% have used bupropion, and 3% have used varenicline. The other 76.75% did not use any pharmacological smoking cessation therapies in their last attempts to stop smoking.

Analysis of WTP for medication when it is free of charge shows that NRT is preferred over the other therapy options: more than half of the respondents expressed their willingness to use NRT and only one third did so for bupropion and varenicline. Most of these respondents are not willing to quit smoking (77.90% for NRT, 77.78 % for bupropion, and 79.46% for varenicline).

In contrast to WTP, Half as many respondents are willing to pay for a pharmacotherapy. Out of the total sample, 20.79% are willing to pay for NRT, and 12.87% are willing to pay for bupropion and varenicline. The intervals chosen by those who responded 'yes' to WTP show that they do not want to pay the amount of the market price. Most of the respondents (74.28%) are willing to pay less than €87 for NRT, which is below the market price in Germany. Out of the 105 people who are willing to pay for NRT, 60 also state WTP for

varenicline and 46 for bupropion. Although fewer smokers are willing to pay for varenicline ($n = 80$) and bupropion ($n = 65$), most of the respondents chose lower price intervals: lower than €96 and €74, respectively.

We examined the variation in WTU and WTP for the three alternative medications across different respondent characteristics. The resultant estimates are given in Tables 2–4 for each therapy. We calculated 95% confidence intervals (CI) to estimate the precision of the odds ratios (ORs).

Results for WTU if it is free of charge

Out of eleven, six variables show statistical significance at $p < 0.05$ for WTU if the medication is free of charge for NRT, five for varenicline, and four for bupropion. Of them, an addiction level has the same effect on the occurrence of the answer 'yes' for all three medications: with its increase, the odds of the positive WTU ('yes') outcome rise. Results also show a few common trends across the therapies: an increasing effect of male gender and a decreasing effect of 'yes' and 'not decided' with regard to willingness to quit. Other determinants of WTU vary across the medications (Table 2). The employment variable shows statistical significance for NRT and varenicline. Comparing with employed smokers, smokers who are currently studying or not working are less likely to be willing to use the smoking cessation aid.

Being familiar with medication in terms of having heard about or having used it shows an increasing effect on WTU for NRT. Opposite results are obtained for varenicline. Smokers who have used varenicline before are less likely to use it again.

Results for positive WTP

We conducted a logit regression to examine the effects of the respondents' characteristics on WTP in the form of binomial data. Resultant ORs are presented in Table 3. According to the resultant ORs, addiction level has a similar effect on WTP as it does on WTU: people who state stronger addiction are more likely to be willing to pay for a smoking cessation therapy. Willingness to quit shows an opposite decreasing effect on WTP.

These results hold for the three therapies. Effects of job, income, and experience of usage differ among the medications. For NRT, shifting from employed to not working status has a decreasing effect, and both having heard about NRT and having used it show an increasing effect. Additionally, peer group shows that smokers who have less than 10% smokers in their social environment are likelier to be willing to pay for NRT as compared to those whose peer group is around 25% smokers.

Results for bupropion also show a decreasing effect of decreasing income and an increasing effect of presence of health restrictions due to smoking. These variables have similar effects on WTP for varenicline. Additionally, smokers who are studying are likelier to be willing to pay for varenicline compared with smokers who are employed.

Results for WTP value

Respondents who reported positive WTP also provided responses to the payment card. Values were combined to create interval data on WTP. The resultant samples differ in their sizes among the therapies. These samples are used in the regression analysis of interval WTP, with application of accelerated failure-time models. The Weibull distribution is the best-fitting distribution of the outcome variable for the three samples. Table 4 shows the obtained results and respective sample sizes. In addition to the previous regression results, several determinants of WTP are found for each therapy. For NRT, two variables show statistical significance: gender and addiction level. Men are likelier to be willing to pay more than women are. A decrease in addiction level decreases the probability of being willing to pay more. Addiction shows the same effect for varenicline. A shift in peer group from '> 50%' to '26–50%' increases the probability of a higher WTP value.

For bupropion, presence of health restrictions and a shift from employed to not working status decrease this probability. Additionally, age shows an increasing effect. The ORs show that people who have used bupropion are less likely and people who have used varenicline are more likely to be willing to pay a higher amount for these medications.

Discussion

In this study, we consider three smoking cessation aids which are approved by the European medicine agency and the US Food and Drug Administration (NRT, bupropion, varenicline), and investigate driving factors of WTP and current market price for each of them among young and middle-aged smokers in Germany.

Mainly, we aimed to produce an analysis supporting the development of a policy which would target smoking cessation among young adults. Therefore, we focus our investigation on the existing medications which allowed us to compare WTP and current market price [26-27]. According to our results, the amount which the majority of young and middle age smokers are willing to pay is lower than the market price for all therapies. The relatively high price might be related to the low prescription rates of these medications [2].

In our survey, we included both smokers who stated a willingness to quit smoking and smokers who were not willing to quit smoking. We believe that exclusion of the latter might

bring a selection bias into an analysis of smokers' WTP, for instance, when comparing market price with WTP [8]. Further, when a smoking cessation policy is being developed, consideration of those who are not willing to quit is desirable in order to elaborate measures directed towards enhancing motivation to quit smoking, supporting it with provision of information about available medication aids for smoking cessation.

Inclusion of the willingness to quit variable in our analysis shows that smokers who indicate willingness to quit are less likely to be willing to use and to pay for smoking cessation aids, contrary to our expectations. This finding is supported by a study previously conducted by Morphett et al. [28,29]. The authors report that unassisted quitting is frequently described as the best way to quit smoking, and smokers see motivation to quit as the foundation of successful quitting, so that when a smoker is truly motivated, no medication aid is necessary.

Another explanation for this result may relate to our sample, which includes mostly people who indicate a low and moderate addiction level. Low addiction level, according to our results, decreases WTP for smoking cessation aids. The same effect is also described by Nguyen et al., who find in a quantitative analysis that light smokers (1–10 cigarettes per day) are less likely to believe that medications would give them a better chance of quitting, and prefer group counselling instead [30].

Overall, in our study, addiction level is found to be one of the major drivers of WTP and WTP. WTP and WTP increase with increasing addiction level. This effect has been already reported by Olsen et al.; however, the authors applied the Cigarette Dependence Scale (CDS-12) to measure addiction [15]. We in turn use the Fagerström test and support their finding. With regard to this result, policy measures related to pharmacological smoking cessation aids (e.g. distribution and promotion information about them) should target smokers with high addiction level, as their amount of WTP is not high enough to buy the medications. Further, this group is particularly at risk to contract a smoking-related disease. Therefore, it is necessary to support these groups of smokers first.

Generally, driving factors of WTP and WTP seem to coincide; however, they differ between therapies. Smokers who have used NRT before are more likely to use it again than are smokers who have not had such experience. For varenicline, this is not the case. This might be because of the discouraging side effects of varenicline. Etter and Schneider indicate that one third of varenicline users report the side effects as being too strong, while only 13.5% state the same for NRT [31].

Additionally, we investigate how the magnitude of WTP varies with individual characteristics of smokers. According to our results, most people are willing to pay for smoking cessation

medication at a value less than the market cost in Germany. The average price of NRT is around €87 [32] per month, which, according to our results, is perceived as high: more than 70% of the respondents state that they are not willing to pay that amount. Other therapy alternatives are similarly perceived as expensive by the majority of smokers. Of the respondents who are willing to pay for bupropion, only 26.15% have a maximum WTP higher than the market price (€74 per month [32]). For varenicline, only 11.25% are willing to pay the market price (€106 per month [32]) or more. The low magnitude of WTP for pharmacological smoking cessation therapies might be a reason for the very low prescription rate (1%) for bupropion and varenicline [2]. According to these results, it seems that most young and middle age smokers in Germany are not willing to pay the market price for smoking cessation aids. Some changes in this direction might be addressed when developing a public health smoking cessation strategy, e.g., reducing the price of medications or development of co-payment options or bonus payments by health insurance companies under the condition of successful quitting.

The results of the analysis show that people who are familiar with NRT therapy are likely to be willing to use it and pay for it. Promoting activities to inform smokers about available support with NRT and provision of accurate safety information can increase WTU [33,34]. However, knowledge about NRT does not necessary lead to a higher magnitude of WTP for NRT.

A few limitations of our study should be mentioned. First, we target smoking young and middle-aged adults, so the sample is not representative of the German population. Second, the results of the regression for magnitude of WTP should be interpreted with caution because of the small number of respondents who gave intervals for WTP for the therapies. Furthermore, we analyse WTP for existing medications but not hypothetical constructs; therefore, respondents' choices might be biased by awareness of the market price, though we attempted to control for this during the enrolment process. An advantage of analysing existing products is that results can be used to compare WTP with real market prices and to explain statistics like low prescription rate for the medications. Additionally, one methodological limitation is the online form of the survey, as certain population groups are less likely to fill out online questionnaires or do not have Internet access.

Further research with a representative and more heterogeneous sample is needed. Among other research questions, it remains interesting to identify the determinants of low magnitude of WTP among smokers and what policy options would increase WTP to the level of the market price. It is also necessary to explore differences in WTU and WTP between smokers who indicate willingness to quit and those who do not. A qualitative research design might be necessary to identify factors which cause these differences in

behaviour. Additionally, investigation of non-monetary incentives for quitting might be needed for a better understanding of the motives and preferences of smokers.

To sum up, this study indicates four main points to be considered for development of a smoking cessation policy which pertains to pharmacological aids. First, it has to target both smokers who are willing to quit and those who are not; however, it is necessary to take into account smokers' perception of their own ability to quit and promote additional support. Second, in order to achieve a better impact, measures should be directed towards smokers with strong addiction. Third, promotion information and improving awareness about medication aids and their efficacy might increase willingness to use them. Last, WTP for pharmaceutical smoking cessation aids is below the market price for all therapy options; therefore, development of monetary incentives for young smokers can create a better chance for successful smoking cessation.

These findings can inform development of health policies and strategies which target smoking cessation among young and middle-aged smokers.

Author Contributions:

Ines Aumann and Niklas Hagemann developed the questionnaire, recruited the participants and prepared the data. Marina Treskova carried out the regression analyses and participated in production of the manuscript. The results and the main aspects of their interpretation were discussed by the entire research team. Ines Aumann and J. Matthias Graf von der Schulenburg obtained the positive vote from the ethics committee, drafted and critically revised the manuscript. All the authors read and approved the final version of the manuscript.

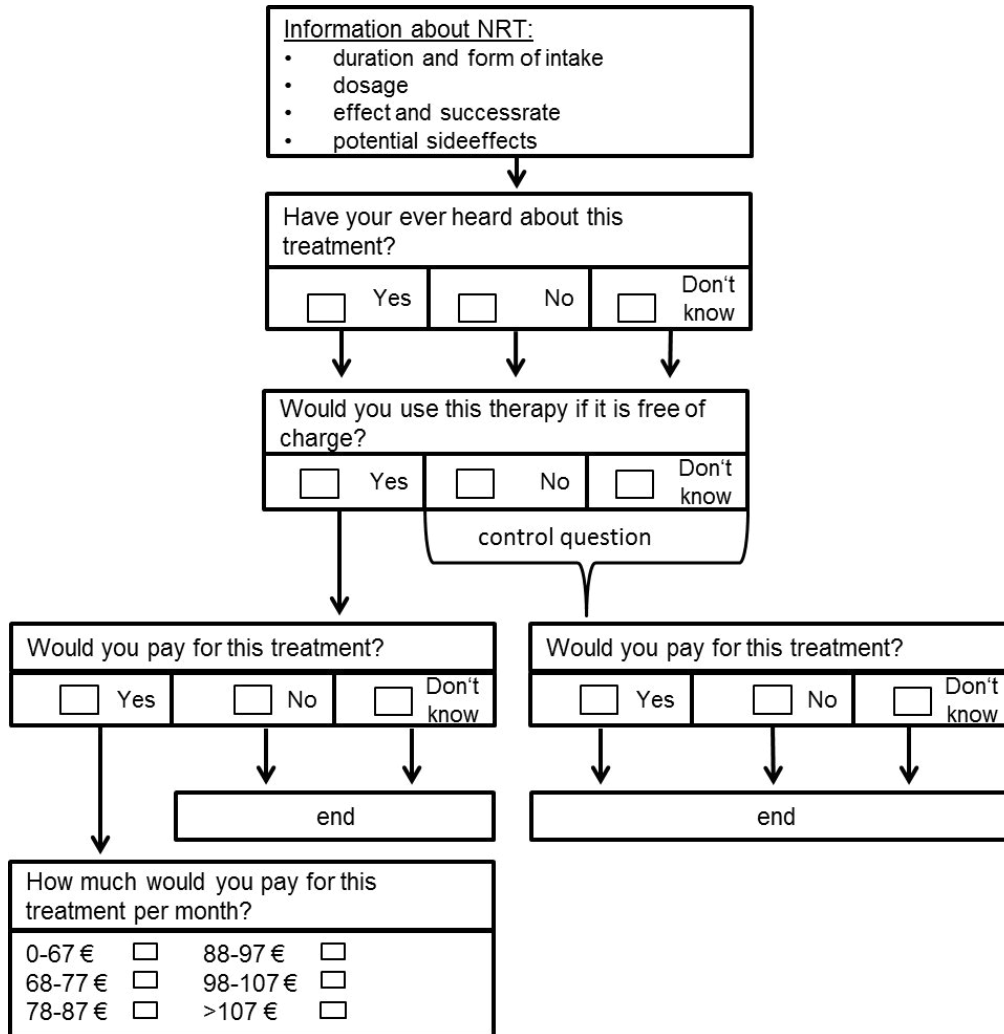
References

1. Organization WHO. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic 2013. Enforcing bans on tobacco advertising promotion and sponsorship. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. TNS Opinion & Social. Attitudes of Europeans. Special Eurobarometer 385. http://ec.europa.eu/health/tobacco/docs/eurobaro_attitudes_towards_tobacco_2012_en.pdf. Accessed 27 Jul 2015.
3. World Health Organization. Global Adult Tobacco Survey (GATS). <http://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/en/>. Accessed 26 July 2015
4. Centers for Disease Control and Prevention. Quitting smoking. http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/cessation/quitting/index.htm#methods. Accessed 25 Jul 2015.
5. Anderson JE. Treating Tobacco Use and Dependence. *Chest* 2002; 121:932.
6. Aumann I, Rozanski K, Damm K, von der Schulenburg J.M. Cost-Effectiveness of Pharmacological Smoking Cessation Therapies – A Systematic Literature Review. *das Gesundheitswesen* 2015; DOI: 10.1055/s-0035-1548852
7. Busch S, Falba T, Duchovny N, Jofre-Bonet M, O'Malley S, Sindelar J. Value to smokers of improved cessation products: Evidence from a willingness-to-pay survey. *Nicotine & Tobacco Research* 2004; 6:631–634.
8. Heredia-Pi IB, Servan-Mori E, Reynales-Shigematsu LM, Bautista-Arredondo S. The Maximum Willingness to Pay for Smoking Cessation Method among Adult Smokers in Mexico. *Value in Health* 2012; 15:750–758.
9. Marti J. Assessing preferences for improved smoking cessation medications: a discrete choice experiment. *Eur J Health Econ* 2012; 13:533–548.
10. Weimer DL, Vining AR, Thomas RK. Cost-benefit analysis involving addictive goods: contingent valuation to estimate willingness-to-pay for smoking cessation. *Health Econ.* 2009; 18:181–202.
11. Olsen JA, Røgeberg OJ, Stavem K. What Explains Willingness to Pay for Smoking-Cessation Treatments – Addiction Level, Quit-Rate Effectiveness or the Opening Bid? *Applied Health Economics and Health Policy* 2012; 10:407–415.
12. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *The Lancet* 1994; 343:139-142.
13. Fagerstrom K. Determinants of Tobacco Use and Renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine & Tobacco Research* 2011; 14:75–78.
14. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Belisle P, Mottillo S, Joseph L, Gervais A, O'Loughlin J, Paradis G, Rinfret S, Pilote L. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal* 2008; 179:135–144.
15. Olsen J A, Smith R D. Theory versus Practice: A Review of 'Willingness-to-pay' in health and health care. *Health Econ* 2001; 10:39–52.
 16. Bayoumi AM. The Measurement of Contingent Valuation for Health Economics. *PharmacoEconomics* 2004; 22:691–700.
 17. Klose T. The contingent valuation method in health care. *Health Policy* 1999; 47:97–123.
 18. Ryan M, Scott DA, Reeves C, Bate A, van Teijlingen ER, Russell EM, et al. Eliciting public preferences for healthcare: a systematic review of techniques. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-186.
 19. Geskus RB, Groeneboom P. Asymptotically optimal estimation of smooth functionals for interval censoring, I. *Statist. Neerlandica* 1996; 50: 69-88.
 20. Groeneboom, P, Wellner JA. Information bounds and non-parametric maximum likelihood estimation, DMV seminar 1992; vol. 19 Basel:Birkhauser Verlag
 21. Håkansson C. A new valuation question: analysis of and insights from interval open-ended data in contingent valuation. *Environ Resource Econ* 2008; 39: 175–188.
 22. Arigoni Ortiz R, Markandya A, Hunt A. Willingness to pay for mortality risk reduction associated with air pollution in São Paulo. *Rev. Bras. Econ.* 2009; 63: 3-22.
 23. Gelcich S, Amar F, Valdebenito A, Castilla JC, Fernandez M, Godoy C, Biggs D. Financing marine protected areas through visitor fees: insights from tourists willingness to pay in Chile. *Ambio* 2013; 42: 975–984.
 24. Arigoni Ortiz R, Hunt A, Seroa da Motta R, MacKnight V. Morbidity costs associated with ambient air pollution exposure in Sao Paulo, Brazil. *Atmospheric Pollution Research* 2011; 2: 520-529.
 25. Hanley N, Kristrom B. What's it worth? Exploring value uncertainty using interval questions in contingent valuation. Discussion papers. 2002; Department of Economics, University of Glasgow.
 26. Bowera JA, Saadatb MA, Whitten C. Effect of liking, information and consumer characteristics on purchase intention and willingness to pay more for a fat spread with a proven health benefit. *Food Quality and Preference* 2003; 14: 65–74.
 27. Fleischman Foreit KG, Foreit JR. Willingness to Pay Surveys for Setting Prices for Reproductive Health Products and Services, URL: <http://www.popcouncil.org/>; 2004.
 28. Morphett K, Partridge B, Gartner C, Carter A, Wayne H. Why Don't Smokers Want Help to Quit? A Qualitative Study of Smokers' Attitudes towards Assisted vs. Unassisted Quitting. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2015; 12: 6591-6607.

29. Hammond D, McDonald PW, Fong GT, Borland R. Do smokers know how to quit? Knowledge and perceived effectiveness of cessation assistance as predictors of cessation behaviour. *Addiction* 2004. 99: 1042-1048.
30. Nguyena MH, Lorraine R, Reitzel B, Kendzorc DE, Businelle MS. Perceived cessation treatment effectiveness, medication preferences and barriers to quitting among light and moderate/heavy homeless smokers. *Drug and Alcohol Dependence* 2015; 153: 341-345.
31. Etter J, Schneider NG, An Internet Survey of Use, Opinions and Preferences for Smoking Cessation Medications: Nicotine, Varenicline, and Bupropion. *Nicotine & Tobacco Research* 2013; 15: 59–68.
32. Compu Group. Lauer Fischer: Lauer-Taxe - Information for pharmaceuticals. <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/lauer-taxe/lauer-taxe/>. Accessed 27 Jul 2015.
33. Ferguson SG, Gitchell JG, Shiffman S, Sembower MA, Rohay JM, Allen J. Providing accurate safety information may increase a smoker's willingness to use nicotine replacement therapy as part of a quit attempt. *Addictive Behaviors* 2011; 36:713–716.
34. Bansal MA, Cummings KM, Hyland A, Giovino GA. Stop-smoking medications: Who uses them, who misuses them, and who is misinformed about them?. *Nicotine & Tobacco Research*. 2004; 6: S 303–S310.

Figure 1: Questions for assessing willingness to use and willingness to pay for Nicotine Replacement Therapy



Tables:

Table 1: Main characteristics of the analysis sample

<i>n</i> = 505		Percentage or mean	
Sex %	Female	42.57	
	Male	57.43	
Age mean (SD)		32.62 (11.62)	
Health restrictions due to smoking %	No	63.96	
	Yes	33.66	
	n.a.	2.38	
Income %	0-1,000 €	35.45	
	1,001-1,500€	11.68	
	1,500-2,000€	14.26	
	>2,000€	26.53	
	n.a.	12.08	
Primary Education Group %	Low	8.12	
	Middle	22.18	
	high	68.51	
	n.a.	1.18	
Employment	Employed	55.05	
	Not working	11.88	
	Studying	31.88	
	n.a.	1.19	
Addiction level %	Low	36.44	
	Low-moderate	25.35	
	Moderate	29.31	
	High	8.71	
	n.a.	0.59	
Peer group %	0-10%	15.45	
	11-25%	29.31	
	26-50%	32.48	
	>50%	19.01	
	n.a.	3.76	
Willingness to quit %	Yes	20.20	
	Not decided	16.63	
	No	62.57	
	n.a.	0.59	
Support with % (only patients who have at least one attempt to quit smoking)	NRT	No	80.21
		Yes	19.25
		n.a.	0.53
	bupropion	No	97.59
		Yes	1.07
		n.a.	1.34
varenicline	No	95.19	
	Yes	3.48	
	n.a.	1.34	

Having heard about the therapy	NRT	No 12.67 Yes 87.13 n.a. 0.20
	bupropion	No 87.13 Yes 12.48 n.a. 0.40
	varenicline	No 85.94 Yes 13.07 n.a. 0.99
Willingness to use yes %	NRT	52.87
	bupropion	32.08
	varenicline	36.63
Willingness to pay yes %	NRT	20.79
	bupropion	12.87
	varenicline	12.87
Willingness to pay intervals for NRT (n=105) %	<67 €	58,09
	68-77 €	7.62
	78-87 €	8.57
	88-97 €	14.29
	98-107 €	7.62
	>107 €	3.81
Willingness to pay intervals for bupropion (n=65) %	<54 €	53.85
	55-64 €	7.69
	65-74 €	12.31
	75-84 €	3.08
	85-94 €	12.31
	>94 €	9.23
Willingness to pay intervals for varenicline (n=80) %	<76 €	71.25
	77-86 €	8.75
	87-96 €	8.75
	97-106 €	2.50
	107-116 €	2.50
	>116 €	5.00

Abbreviations: NRT= nicotine replacement therapy; n.a.= not available

Table 2: Summary of logistic regression analysis for Willingness to Use smoking cessation therapy when it is free of charge (n=505).

Predictor/ Reference category	Comparativ e category	WTU NRT				WTU Bupropion				WTU Varenicline			
		Odds Ratio Estimate	Lower CI 2.5%	Upper CI 97.5%	Signifi cance Code	Odds Ratio Estimate	Lower CI 2.5%	Upper CI 97.5%	Signifi cance Code	Odds Ratio Estimate	Lower CI 2.5%	Upper CI 97.5%	Signifi cance Code
Intercept		0.1728	0.0404	0.7080	*	0.1913	0.0520	0.6720		0.3872	0.1040	1.4133	
Demographic and Socio-economic variables													
Age	numeric variable	1.0215	0.9901	1.0548		1.0173	0.9877	1.0478		1.0092	0.9778	1.0416	
Gender/ Female	Male	1.8421	1.0926	3.1406	*	1.0501	0.6302	1.7559		1.7900	1.0699	3.0285	*
Employment/ Employed	Not working	0.7825	0.2358	2.6897		0.9573	0.3216	2.8213	**	0.8632	0.2902	2.6057	
	Studying	0.4071	0.1406	1.1233	.	0.4758	0.1648	1.3187		0.6596	0.2457	1.7430	
Income / 1501-2000	0-1000	1.9827	0.6335	6.5485		1.5968	0.5205	5.1356		0.7415	0.2427	2.2876	
	1001-1500	1.6737	0.6079	4.7588		1.2298	0.4821	3.1479		0.9582	0.3678	2.4972	
	>2000	0.5135	0.2280	1.1285		0.7894	0.3649	1.7061		0.4228	0.1877	0.9313	*
Smoking-related variables													
Addiction level** / Low	Low- moderate	4.5257	2.3082	9.1880	***	1.4652	0.7622	2.8125	.	2.4292	1.2800	4.6567	*
	Moderate	1.2859	0.6222	2.6592		1.8972	0.9272	3.8938		2.7282	1.3257	5.7006	**
	High	1.3914	0.6143	3.1864		2.8197	1.2773	6.3063		2.4942	1.1505	5.4766	
Health restrictions due to smoking/ No	Yes	1.3572	0.7544	2.4553		1.4596	0.8446	2.5132		1.4332	0.8178	2.5119	
Peer Group/ 11-25%	0-10%	1.1173	0.5026	2.5036		2.1567	1.0222	4.6071	*	1.8432	0.8613	3.9993	
	26-50%	1.2001	0.6335	2.2845		1.3701	0.7165	2.6488		1.2719	0.6677	2.4452	
	>50%	1.3250	0.6191	2.8643		1.4622	0.7031	3.0484		1.0682	0.5113	2.2299	
Willingness to Quit/ No	Not Decided	0.2520	0.1163	0.5260	***	0.5777	0.2614	1.2201	**	0.5994	0.2799	1.2495	
	Yes	0.1944	0.0948	0.3845	***	0.2846	0.1211	0.6149	*	0.1721	0.0723	0.3752	***
Quit Attempts	numeric variable	1.1236	0.9979	1.2900	.	0.9988	0.9260	1.0881		1.0092	0.9356	1.0987	
Therapy-related variables													
Having heard about the therapy / No	Yes	2.5736	1.2698	5.3532	**	1.5319	0.6861	3.4718		1.9858	0.8227	5.0303	

Have used this therapy/ No	Yes	2.1273	0.9027	5.4049	.	1.8668	0.0793	22.6727		0.0263	0.0013	0.1867	**
AIC	409.62					423.01					416.36		
Significance Codes: 0 '****' 0.001 '***' 0.01 '**' 0.05 '.' 0.1 '.' 1													

** based on the Frageström Test Abbreviations: NRT= nicotine replacement therapy; WTU= Willingness to use; CI= Confidence interval; AIC= the Akaike information criterion

Table 3: Summary of logistic regression analysis for Willingness to Pay for smoking cessation therapy (n=505).

Predictor/ Reference category	Comparative category	WTP NRT				WTP Bupropion				WTP Varenicline			
		Odds Ratio Estimate	Lower CI 2.5%	Upper CI 97.5%	Signifi- cance Code	Odds Ratio Estimate	Lower CI 2.5%	Upper CI 97.5%	Signifi- cance Code	Odds Ratio Estimate	Lower CI 2.5%	Upper CI 97.5%	Signifi- cance Code
Intercept		0.0482	0.0072	0.2783	**	0.0785	0.0115	0.4758	**	0.1047	0.0182	0.5525	**
Demographic and Socio-economic variables													
Age	numeric variable	1.0151	0.9797	1.0516		1.0098	0.9675	1.0532		1.0069	0.9670	1.0481	
Gender/ Female	Male	0.9953	0.5407	1.8392		0.7973	0.3781	1.6815		1.3373	0.6873	2.6476	
Employment / Employed	Not working	0.1536	0.0341	0.5875	**	0.8051	0.1422	3.6815		0.8251	0.1771	3.3753	
	Studying	0.5844	0.1653	1.9572		3.1677	0.7565	12.9672		3.2527	0.8594	12.7492	.
Income / 1501-2000	0-1000	0.8545	0.2203	3.4108		0.1231	0.0222	0.6577	*	0.1471	0.0301	0.6919	*
	1001-1500	1.6039	0.5285	4.8824		0.9354	0.2605	3.3056		0.8868	0.2596	2.9485	
	>2000	1.0797	0.4615	2.5700		1.8619	0.7093	5.2537		1.6659	0.6834	4.2772	
Smoking-related variables													
Addiction level** / Low	Low-moderate	1.9837	0.9013	4.4026	.	2.4690	0.9380	6.7811	.	2.0335	0.8616	4.8773	
	Moderate	1.4862	0.6038	3.6345		1.9489	0.6635	5.8421		1.9976	0.7656	5.2238	
	High	0.9121	0.3344	2.4277		3.1081	1.0357	9.6957	*	2.0401	0.7584	5.5222	
Health restrictions due to smoking/ No	Yes	1.7189	0.8949	3.3193		2.0117	0.9563	4.2622	.	2.2879	1.1609	4.5574	*
Peer Group/ 11-25%	0-10%	2.6450	1.1471	6.2331	*	1.6799	0.6396	4.4109		1.1903	0.4751	2.9521	
	26-50%	1.0927	0.5054	2.3835		0.6855	0.2684	1.7054		0.7395	0.3185	1.7055	
	>50%	0.5451	0.1998	1.3989		0.4453	0.1269	1.3566		0.6618	0.2336	1.7522	
Willingness to Quit/ No	Not Decided	0.1792	0.0392	0.5707	**	0.2143	0.0281	0.8825	.	0.5041	0.1363	1.4745	
	Yes	0.3074	0.0968	0.8136	*	0.4255	0.1114	1.2936		0.1679	0.0363	0.5468	**
Quit Attempts	numeric variable	1.0024	0.9071	1.0918		0.9767	0.8738	1.0658		0.9947	0.9062	1.0795	
Therapy-related variables													
Having heard about the therapy / No	Yes	3.5207	1.2403	12.2394	*	1.6082	0.6149	4.1430		1.4840	0.5427	3.9867	

Have used this therapy/ No	Yes	3.5161	1.5786	8.0318	**	19.3837	0.6531	399.6316	*	0.1486	0.0072	1.0372	.
AIC	325.7					256.86				294.66			
Significance Codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1													

** based on the Frageström Test Abbreviations: NRT= nicotine replacement therapy; WTU= Willingness to use; CI= Confidence intervall ; WTP= Willingness to pay; AIC= the Akaike information criterion

Table 4: Summary of interval regression analysis for Willingness to Pay for smoking cessation therapy.

Predictor/ Reference category	Compa rative categor y	WTP NRT (n=105)				WTP Bupropion (n=65)				WTP Varenicline (n=80)			
		Odds Ratio Estimate	Lower CI 2.5%	Upper CI 97.5%	Signifi cance Code	Odds Ratio Estimate	Lower CI 2.5%	Upper CI 97.5%	Signifi cance Code	Odds Ratio Estimate	Lower CI 2,5%	Upper CI 97.5%	Signif icanc e Code
Intercept		65.6577	47.1664	91.3984		36.4853	24.7757	53.7289	***	84.8987	68.9479	104.5396	***
Demographic and Socio-economic variables													
Age	numeric variable	1.0016	0.9955	1.0078		1.0191	1.0097	1.0285	***	1.0032	0.9989	1.0075	
Gender/ Female	male	1.1201	1.0353	1.2119	*	0.9913	0.8951	1.0978		0.9808	0.9223	1.0430	
Employment/ Employed	Not working	1.0189	0.7827	1.3266		0.7023	0.5525	0.8926	**	0.9906	0.8203	1.1962	
	Studyin g	1.0359	0.7591	1.4137		0.9584	0.7634	1.2032		1.0252	0.8837	1.1894	
Income / >2000	0-1000	0.8785	0.6374	1.2107		1.0884	0.8937	1.3254		0.8899	0.7651	1.0350	
	1001- 1500	0.8987	0.7802	1.0353		0.8958	0.7495	1.0707		0.9253	0.8177	1.0471	
	1501- 2000	0.9948	0.8762	1.1295		0.8913	0.7642	1.0396		0.9467	0.8644	1.0370	
Smoking-related variables													
Addiction level** / High	Low	0.7958	0.6907	0.9168	*	0.9895	0.8107	1.2078		0.7845	0.7042	0.8740	**
	Low- moderat e	0.8124	0.7263	0.9088	**	1.0210	0.8508	1.2251		0.7757	0.7080	0.8499	***
	Moderat e	0.9876	0.8765	1.1129		0.9952	0.8678	1.1414		0.8144	0.7400	0.8963	**
Health restrictions due to smoking/ No	Yes	0.9860	0.8901	1.0921		0.8941	0.7833	1.0205	*	0.9850	0.9160	1.0591	
Peer Group/ >50%	0-10%	1.1093	0.9546	1.2891		0.9170	0.7490	1.1227		1.0320	0.9064	1.1751	
	11-25%	1.1132	0.9696	1.2781		0.9697	0.8209	1.1456		1.0174	0.9217	1.1229	
	26-50%	1.0422	0.8885	1.2226		0.9986	0.8313	1.1995		1.1417	1.0185	1.2798	*
Willingnes s to Quit/ No	Not Decided	0.8479	0.6856	1.0486		0.8402	0.6247	1.1302		0.9745	0.8611	1.1029	
	Yes	1.1104	0.9134	1.3499		0.9437	0.7582	1.1746		1.0477	0.9171	1.1970	

Quit Attempts	numeric variable	1.0026	0.9870	1.0184		0.9899	0.9778	1.0021		1.0052	0.9989	1.0116	
Therapy-related variables													
Having heard about the therapy / No	Yes	1.1406	0.9443	1.3777		1.2427	1.1152	1.3848	***	0.9637	0.8961	1.0365	
Have used this therapy/ No	Yes	1.0151	0.9154	1.1258		0.7260	0.4964	1.0620	**	1.1518	0.9531	1.3919	
AIC	297.5					161.8				167.6			
Significance Codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1													

** based on the Frageström Test Abbreviations: NRT= nicotine replacement therapy; WTU= Willingness to use; CI= Confidence intervall ; WTP= Willingness to pay

Supplemental Digital Content

Appendix A: Translated questionnaire

Page / No	Questions																												
1/0	<p>Dear Participants,</p> <p>The following questionnaire is addressed to you as a smoker. To quit smoking is often a difficult task and can be supported by different types of medicine. We would like to present you with the following different medicines that can help you stop smoking. The questionnaire will only take a few minutes to complete, please make sure to read the questions carefully. Your answers will be evaluated anonymously.</p> <p>Participants must be 18 or older to participate in the study. Non-smokers or smokers undergoing a smoking cessation therapy cannot participate in the study. But we thank you for your interest.</p> <p>Thank You in advance for your participation!</p>																												
2/1	<p>Before we start, we need some information about your smoking status.</p> <p>How old were you when you started smoking? If the exact age is unknown please write in an approximation</p> <p>_____ Years old</p>																												
2/2	<p>Have you ever tried to quit smoking and if so how many times.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No <input type="checkbox"/> • Yes <input type="checkbox"/> _____ times 																												
2/3	<p>Have you tried to quit smoking through the following forms:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">No</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">yes</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">No response</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Behavior Therapeutic Measures (ex: Group Therapy or Individual Therapy)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Medicament: Nicotine</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Medicament: Bupropion</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Medicament: Varenicline</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Other types of medicine</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Other types of Therapy (ex: Acupuncture, Hypnoses, etc)</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		No	yes	No response	• Behavior Therapeutic Measures (ex: Group Therapy or Individual Therapy)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Medicament: Nicotine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Medicament: Bupropion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Medicament: Varenicline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Other types of medicine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Other types of Therapy (ex: Acupuncture, Hypnoses, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	No	yes	No response																										
• Behavior Therapeutic Measures (ex: Group Therapy or Individual Therapy)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
• Medicament: Nicotine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
• Medicament: Bupropion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
• Medicament: Varenicline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
• Other types of medicine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
• Other types of Therapy (ex: Acupuncture, Hypnoses, etc)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																										
2/4	<p>Do you have any health problems due to smoking? (Illnesses, shortness of breath, etc.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/> 																												

2/5	<p>How much percentage of your social circle (Friends, Family, co-workers) are smokers?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-10% <input type="checkbox"/> • 11-25% <input type="checkbox"/> • 26-50% <input type="checkbox"/> • >50% <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/> 												
2/6	<p>Do have any interest in quitting smoking?</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="text-align: center;">Yes</td> <td style="text-align: center;">maybe</td> <td style="text-align: center;">undecided</td> <td style="text-align: center;">maybe</td> <td style="text-align: center;">No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">yes</td> <td></td> <td style="text-align: center;">No</td> <td></td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> • I would like to quit smoking <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 		Yes	maybe	undecided	maybe	No			yes		No	
	Yes	maybe	undecided	maybe	No								
		yes		No									
3/7	<p>Now we will show you three different types of medicine used to quit smoking. Please read through the following therapy information carefully and then answer the following questions.</p>												
3/7	<p>Therapy 1</p> <p>Therapy Information:</p> <p>Medicine: Nicotine</p> <p>Administration type/ duration/ doses: Patch; 3 months; 1 patch per day</p> <p>Effectiveness: 15.4 % of the patients have quit smoking after a year (For Comparison: about 5% have successful quit smoking without the help of medications.)</p> <p>Possible Side Effects: Basically no other Nicotine side effects than smoking, but skin lesions can appear at the site of the patch.</p>												
3/7	<p>Have you ever heard of Nicotine Therapy with Nicotine Patches?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/> 												
3/8	<p>Would you pay for a Nicotine therapy with Nicotine patches?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> and if so how much? <ul style="list-style-type: none"> ○ <67€ <input type="checkbox"/> ○ 68-77€ <input type="checkbox"/> ○ 78-87€ <input type="checkbox"/> ○ 88-97€ <input type="checkbox"/> ○ 98-107€ <input type="checkbox"/> ○ >107 <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/> 												

3/9	<p>Would you use the Nicotine Therapy with Nicotine patches if it was free?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/>
4/10	<p>Therapy 2</p> <p>Therapy Information:</p> <p>Medicine: Bupropion, sold in Germany under the brand name Zyban</p> <p>Administration type/ duration/ doses: Tablet; 8 weeks; In the first week 1 tablet per day, then 2 tablets per day.</p> <p>Effectiveness: 15.9 % of the patients have quit smoking after a year (For Comparison: about 5% have successful quit smoking without the help of medications.)</p> <p>Possible Side Effects: occurring in more than 1 in 10 people: Insomnia, Headache, dry mouth, nausea, vomiting.</p>
4/10	<p>Have you ever heard of the Medical Therapy with Bupropion?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/>
4/11	<p>Would you pay for the Medical Therapy with Bupropion?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> and if so how much? <ul style="list-style-type: none"> ○ <54€ <input type="checkbox"/> ○ 55-64€ <input type="checkbox"/> ○ 65-74€ <input type="checkbox"/> ○ 75-84€ <input type="checkbox"/> ○ 85-94€ <input type="checkbox"/> ○ >94 <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/>
4/12	<p>Would you use the Medical Therapy with Bupropion if it was free?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/>
5/13	<p>Therapy 3</p> <p>Therapy Information:</p> <p>Medicine: Varenicline, sold in Germany under the brand name Champix</p> <p>Administration type/ duration/ doses: Tablet; 12 weeks; In the first week 1 tablet per day, then 2 tablets per day.</p> <p>Effectiveness: 22.9 % of the patients have quit smoking after a year</p>

	<p>(For Comparison: about 5% have successful quit smoking without the help of medications.)</p> <p>Possible Side Effects: occurring in more than 1 in 10 people: Insomnia, Headache, abnormal dreams, nausea.</p>
5/13	<p>Have you ever heard of the Medical Therapy with Varenicline?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/>
5/14	<p>Would you pay for the Medical Therapy with Vareniclin?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> and if so how much? ○ <76€ <input type="checkbox"/> ○ 77-86€ <input type="checkbox"/> ○ 87-96€ <input type="checkbox"/> ○ 97-106€ <input type="checkbox"/> ○ 107-116€ <input type="checkbox"/> ○ >116 <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/>
5/15	<p>Would you use the Medical Therapy with Varenicline if it was free?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/> • No Response <input type="checkbox"/>
6/16	<p>After waking up in the morning how long do you wait before lighting your fist cigarette?</p> <ul style="list-style-type: none"> • After 5 minutes <input type="checkbox"/> • After 6-30 minutes <input type="checkbox"/> • After 31-60 minutes <input type="checkbox"/> • After more than 60 minutes <input type="checkbox"/>
6/17	<p>Do you find it hard to not smoke in smoking-free areas?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/>
6/18	<p>Which cigarette would you not want to give up?</p> <ul style="list-style-type: none"> • The first in the morning <input type="checkbox"/> • Other <input type="checkbox"/>
6/19	<p>Generally, how many cigarettes do you smoke per day?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-10 <input type="checkbox"/> • 11-20 <input type="checkbox"/> • 21-30 <input type="checkbox"/> • 31 or more <input type="checkbox"/>

6/20	<p>Do you generally smoke more in the morning than during the rest of the day?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/>
6/21	<p>Does it happen that you smoke more when you are sick and need to stay in bed all day?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yes <input type="checkbox"/> • No <input type="checkbox"/>
7/22	<p>What is your gender?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Female <input type="checkbox"/> • Male <input type="checkbox"/>
7/23	<p>What is your age?</p> <ul style="list-style-type: none"> • I am _____ Years old
7/24	<p>Insurance status?</p> <ul style="list-style-type: none"> • insured under a statutory insurance <input type="checkbox"/> • private insurance <input type="checkbox"/>
7/25	<p>What is your highest academic degree?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Main / primary school completion <input type="checkbox"/> • General certification of secondary school <input type="checkbox"/> • Advanced technical college entrance qualification <input type="checkbox"/> • General or technical University entrance qualifications <input type="checkbox"/> • No school qualifications <input type="checkbox"/> • Other _____ <input type="checkbox"/> • No response <input type="checkbox"/>
7/26	<p>What is your highest professional degree?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Completed Professional-company training (apprenticeship) <input type="checkbox"/> • Completed Professional-school education (Technical school, commercial school) <input type="checkbox"/> • Training at a specialized school (Technical school) <input type="checkbox"/> • Completed a degree at a polytechnic college <input type="checkbox"/> • University degree <input type="checkbox"/> • Still doing my professional training (Professional trainee, Student , intern) <input type="checkbox"/> • No professional Training <input type="checkbox"/> • Other _____ <input type="checkbox"/> • No response <input type="checkbox"/>

7/27	<p>What is your current job status?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Employed or Self-employed <input type="checkbox"/> • In company training/education or occupational retraining <input type="checkbox"/> • Federal Voluntary Service/ Voluntary Social Year <input type="checkbox"/> • Pension <input type="checkbox"/> • Stay at home Mom/Dad <input type="checkbox"/> • College Student <input type="checkbox"/> • High School Student <input type="checkbox"/> • Unemployed due to Medical Reasons <input type="checkbox"/> • Unemployed or in search of a job <input type="checkbox"/> • Other _____ <input type="checkbox"/> • No response <input type="checkbox"/>
7/28	<p>What is your monthly net income?</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-500€ <input type="checkbox"/> • 1001-1500€ <input type="checkbox"/> • 1501-2000€ <input type="checkbox"/> • 2001-2500€ <input type="checkbox"/> • >2500€ <input type="checkbox"/> • No response <input type="checkbox"/>

Appendix B: Regression Equations

To fulfill the aim of determining the driving factors WTP and WTP different multiple regression models were employed.

For the dichotomous outcomes of WTP and WTU, we applied logit regressions. The model in general form was specified as follows:

Let variable Y_i denote WTP (WTU) which takes on two values, 0 and 1, representing whether a responder i is willing to pay for (willing to use) the smoking cessation aid. Let $X=(X_1, X_2, X_3 \dots X_j)$ be a set of explanatory variables. The binary logistic regression for WTP (WTU) estimates the probability that WTP (WTU) is present given the values that the predictors take (x_{ij}).

$$Y_i = \begin{cases} 0 & \text{if no} \\ 1 & \text{if yes} \end{cases} \quad \text{and } Y_i \sim \text{Bin}(n_i, \pi_i), \quad \pi_i = \Pr(Y_i = 1 | X_{ij} = x_{ij})$$

The logit models of the following general form were estimated for WTP and WTU for each smoking cessation aid:

$$\text{logit}(\pi_i) = \log\left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i}\right) = \beta_0 + \beta_j X_{ij}$$

The set of the explanatory variables for WTU and WTP was defined as $X =$ (age, gender, income, employment, addiction level, health restrictions due to smoking, peer group, willingness to quit, attempts to quit smoking, having heard about the therapy, have used this therapy). The regressions were estimated using *glm* function of the statistical software R.

For the WTP interval bids accelerated failure–time models were applied. The accelerated failure time model in general form was specified as a linear model of relationship between the logarithm of the WTP interval bids and the predictors:

$$\log(WTP_i) = \beta_j X_{ij} + \varepsilon_i$$

Where ε_i is a random error which determines the probabilistic behaviour of WTP and is assumed to follow the Weibull distribution.

The set of the predictors for the interval regression was analogously defined as $X =$ (age, gender, income, employment, addiction level, health restrictions due to smoking, peer group, willingness to quit, attempts to quit smoking, having heard about the therapy, have used this therapy).

The accelerated failure time models were estimated for each therapy using *survreg* function of the “survival” package in R.

The Akaike information criterion (AIC) given in the summary tables (Table2, Table3, Table4) presented the goodness-of-fit values.

Modul 9

Trade-off between benefits, harms, and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting

Treskova, Marina

Aumann, Ines

Golpon, Heiko

Vogel-Claussen, Jens

Welte, Tobias

Kuhlmann, Alexander

Eingereicht bei BMC Medicine

Title: Trade-off between benefits, harms, and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting

Abstract:

Background:

In lung cancer screening, a nodule management protocol describes nodule assessment and thresholds for nodule size and growth rate to identify patients who require immediate diagnostic evaluation or additional imaging exams. The NELSON and NLST clinical trials used different selection criteria and nodule management protocols. Several modelling studies have reported variations in screening outcomes and cost-effectiveness across selection criteria and screening intervals; however, the effect of variations in the nodule management protocol remains uncertain. This study evaluated the effects of the eligibility criteria and nodule management protocols on the benefits, harms, and cost-effectiveness of lung screening scenarios in a population-based setting in Germany.

Methods:

We developed a modular microsimulation model: a biological module simulated individual histories of lung cancer development from carcinogenesis onset to death; a screening module simulated patient selection, screening-detection, nodule management protocols, diagnostic evaluation and screening outcomes. Benefits included mortality reduction, life years gained, averted lung cancer deaths. Harms were costs, false-positives, overdiagnosis. Comparator was no screening. Evaluated 57 screening scenarios included variations in selection criteria and thresholds for nodule size and growth rate.

Results:

Five years of annual screening resulted in an 11.3–12.6% lung cancer mortality reduction in the screened population. The efficient scenario included volumetric assessment, a threshold for a volume of 300 mm³, and a threshold for a volume doubling time of 400 days. Assessment of volume doubling time is essential for reducing overdiagnosis and false-positives. Incremental cost-effectiveness ratios of the efficient scenarios were 19,389–23,804 Euro per life year gained and 178,673–285,630 Euro per averted lung cancer death.

Conclusion:

Lung cancer screening can be cost-effective in Germany. Along with the eligibility criteria, the nodule management protocol influences screening performance and cost-effectiveness. Definition of the thresholds for nodule size and nodule growth in the nodule management protocol should be considered in detail when defining optimal screening strategies.

Key words: LDCT lung screening, lung cancer, NELSON, NLST, nodule management protocol, cost-effectiveness

Background

The National Lung Screening Trial (NLST) in the USA [1] has shown that lung screening with low-dose computed tomography (LDCT) can reduce lung cancer mortality by 20%, but also can induce harms that the screened population may experience, i.e., false-positive findings, overdiagnosed cases, radiation-related deaths, and interval cancers [2–5]. The largest lung screening trial in Europe, the Netherlands-Leuvens Screening Trial (NELSON) [6], used less stringent selection criteria and a different approach to patient management and has reported a reduced number of false-positives comparing to NLST [7]. The nodule management protocols of NLST and NELSON differ in applied measurement techniques (diametric vs. volumetric assessment), follow-up algorithms, and the definition of a cut-off nodule size indicating a cancer-positive result [8] (Supplement, Figure 1 and 2). However, other differences between the studies (e.g., screened cohort, screening intervals) make it difficult to recognize the potential of nodule management approaches to succeed in the reduction of harms of screening.

Designing a screening program with the optimal balance between the benefits, harms, and/or cost-effectiveness has become a major challenge for healthcare decision-makers who manage development of a lung screening program and decide on population selection strategies and screening intervals [7, 9, 10] as well as for clinicians who decide how to manage a screening-detected lung nodule [7].

Several modelling studies have examined trade-offs between the benefits and harms of LDCT screening and contributed to comprehension of the effects that eligibility criteria and screening intervals might have on its long-term screening performance and cost-effectiveness [11–18]; however, the effects of nodule management strategies have not been investigated in detail and our understanding of how to proceed with a screening-detected nodule remains limited [19]. An algorithm for nodule assessment and management determines ways to prognosticate malignancy, defines core procedures of a screening program, and may strongly influence the screening outcomes [20].

In this modelling study, we aimed to investigate the effects of the eligibility criteria and nodule management on the benefits, harms, and cost-effectiveness of lung screening with LDCT in a population-based setting.

Methods

Microsimulation model

We developed a stochastic modular microsimulation model that simulated individual life histories focusing on the development of lung cancer and its progression from the onset of the first malignant cell to death from lung cancer.

The model consists of the following structural modules: population, natural history, clinical detection, survival, screening, and life history (Figure 1). The model was populated with 10% of the German population aged 40 years and older. Due to data availability, smoking behaviour and the demographic structure were obtained from 2012 [21]. The natural history module contains a cigarette smoking-dose response component and tumour growth component and models a complete flow of events in the development of lung cancer. Modelled histological classes of lung cancer include small-cell, large-cell, squamous-cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenocarcinoma *in situ* (AIS). The clinical detection and survival modules simulate symptomatic detection of lung cancer, and include age and tumour volume at diagnosis and time until death from lung cancer.

The screening module contains several structural components: eligibility assessment, screening-detection, nodule management (including follow-up), diagnostic work-up, and lung cancer survival (Supplement Section 1.1.5). The nodule management algorithm includes the nodule size assessment, classification of the screening test results, and the series of follow-up examinations. The algorithms were designed based on those used in the NELSON and NLST trials. The NELSON-like nodule management algorithms includes volumetric assessment of the nodule size and estimation of tumour volume doubling time (VDT) during the follow-up course. The NLST-like nodule management algorithm includes diametric assessment of the nodule size and a sequence of follow-up procedures where tumour growth is estimated as a change (%) in the nodule diameter relative to the result at the initial screening. The cancer-indicating values for nodule size and tumour growth were taken from the trials and varied in the screening scenarios. The module simulates false-positives, interval cancers, and calculates overdiagnosed cases and deaths from radiation-induced cancer (Supplement Section 1.1.6). The key inputs to the nodule management component are the outcomes of the tumour growth component. Details on each module of the model are available in the Supplement (Section 1.1).

Screening scenarios

At base case, a 5-year LDCT annual lung screening program with perfect adherence was evaluated. Overall, 57 scenarios were constructed using variations of the eligibility criteria and nodule management protocol (defined as the NELSON-like or NLST-like protocol)

(Table 1). The outcomes were projected over the course of a lifetime. Lung cancer specific mortality reduction and false positive cases were calculated for the screened cohort.

Table 1. Characteristics of the evaluated screening scenarios.

Characteristics	Considered variations
<i>Eligibility criteria</i>	
Population: Values arranged as age at begin smoking – age at quit smoking – minimum pack years – maximum years since quitting smoking	50-74-30-15 (eligibility criteria of the NLST clinical trial)
	55-80-30-15 (as recommended by the US Preventive Services Task Force (USPSTF) for lung screening with LDCT[2])
	50-75-15-9 (less restrictive eligibility criteria)
<i>Nodule management algorithm</i>	
NELSON-like Scenario is characterised by the threshold value of the volume doubling time (VTD) and the cut-off volume (V_{cut}) for cancer positive.	VDT=400days – $V_{cut} = 500 \text{ mm}^3$
	VDT=400days – $V_{cut} = 300 \text{ mm}^3$
	VDT=400days – $V_{cut} = 400 \text{ mm}^3$
	VDT=400days – $V_{cut} = 750 \text{ mm}^3$
	VDT=300days – $V_{cut} = 500 \text{ mm}^3$
	VDT=600days – $V_{cut} = 500 \text{ mm}^3$
	VDT=300days – omitting V_{cut}^*
	VDT=400days – omitting V_{cut}^*
	VDT=600days – omitting V_{cut}^*
	$V_{fup} = 80 \text{ mm}^3$ – VDT=400 days – $V_{cut} = 500 \text{ mm}^3$ **
NLST-like Scenarios is characterised by the threshold value of the tumor growth and the diameter (D_{cut}) for cancer positive Tumor growth is defined as percental increase in diameter.	Growth=10% – $D_{cut} = 10\text{mm}$
	Growth=10% – $D_{cut} = 9 \text{ mm}$
	Growth =10% – $D_{cut} = 11 \text{ mm}$
	Growth =7.5% – $D_{cut} = 10 \text{ mm}$
	Growth =12.5 % – $D_{cut} = 10 \text{ mm}$
	Growth =7.5% – omitting D_{cut}^*
	Growth =10% – omitting D_{cut}^*
	Growth =12.5% – omitting D_{cut}^*
	$D_{fup} = 5 \text{ mm}$ – Growth=10% – $D_{cut} = 10\text{mm}$ **

*In these scenarios nodule growth is taken as a single malignancy predictor

**In these scenarios a higher nodule size for the follow-up exams (V_{fup} ; D_{fup}) is used according to the British Thoracic Society guidelines [22]. In other scenarios the value of nodule size for follow-up exams is applied according to the trials as 4mm (NLST-like) and 50mm³ (NELSON-like)

Health economics

Costs included LDCT exams, staging tests, and lifetime treatment (Supplement Table8). Expenditures of lifetime treatment, due to limitations of available cost data for Germany, were calculated via application of cost variations across cancer stages obtained from the UK cost data [23] compared with the German cost data [24] (Supplement Section 1.3). The lifetime treatment costs for patients with early-stage and advanced cancers were 45,803 Euro for stages I/II and 30,101 Euro for stages III/IV.

Cost-effectiveness was represented by average- and incremental cost-effectiveness ratios (ACER and ICER, respectively). Life years gained (LYG) and averted lung cancer deaths constituted the main benefits of the screening. We applied equal (3%) and differential (3% for costs and 1.5% for LYG) annual discounting. A health insurance perspective was used.

Sensitivity analysis

One-way sensitivity analyses were performed to assess variations of the cost-effectiveness after altering assumptions about LDCT sensitivity parameters, parameters of long-term survival after screening, attendance rate cost per CT exam, and lifetime treatment costs (Supplement Section 1.4).

Results

Benefits and harms of screening

To demonstrate the effects of the selection criteria and patient management on the outcomes, benefits, harms, and distribution of histological types, they are presented using scenarios that resemble the eligibility criteria and nodule management of NELSON and NLST.

Annual screening led to a 9.7–12.7% reduction in lung cancer mortality in the screened cohorts. Relative to usual care, where 79% of cancers were diagnosed at stages III and IV, a screening program shifted the majority of diagnoses towards the early-staged cancers (stages I/II accounted for 66.4–71.7%). Adenocarcinomas (around 50%), squamous-cell carcinomas (around 23.4%), and AIS (around 18.2%) constituted the majority of screening-detected cancers. Around 77.2% of screening-diagnosed AIS were overdiagnosed cases. Overdiagnoses constituted 9–21.5% of all screening-detected lung cancers. Small-cell carcinomas were rarely detected at screening (around 5.35%), but constituted 56% of all interval cancers. False-positive diagnoses constituted 59.4–96% of all screening-findings.

The least stringent strategy, 55-74-30-15 (screened population was 4.3 mln people), yielded the fewest LYGs (about 233,300) and averted lung cancer deaths (about 24,500) with an 11.76% reduction in lung cancer mortality and incurred the lowest total costs. Increasing the stopping age to 80 (55-80-30-15) yielded around 8.4% additional LYGs, 14.5% more averted lung cancer deaths, and a slightly increased reduction in lung cancer mortality (12.4%); however, it induced around 9.7% more costs and the highest rate of overdiagnosis. A less restrictive program, 50-75-15-9 (screened population was 7.4 mln people), resulted in 38.7% more LYGs and 27% more averted lung cancer deaths with an 11.5% reduction in lung cancer mortality; however, it also lead to the highest total costs and number of CT examinations.

Generally, the NELSON-like scenarios resulted in 1.1–1.3% fewer lung cancer findings, but around 2.3% more findings of cancer at an early stage, 3.3–3.4% more cases of averted lung cancer deaths, around 3% more LYGs, 0.1–0.9% fewer overdiagnosed cases, and around 3% more interval cancers than the NLST-like strategies. The NLST-like scenarios yielded around 51–57.4% more follow-ups of malignant nodules and considerable additional costs.

Overall, across the evaluated 57 scenarios, a few tendencies in the effects of the nodule management protocols could be seen: (i) increasing the threshold for nodule size for a cancer-positive diagnosis slightly decreased overdiagnosis, LYG and averted lung cancer deaths; (ii) decreasing the cut-off size yielded more overdiagnosed cases but did not improve numbers of LYG and averted lung cancer deaths; (iii) altering threshold values for a cancer indicating nodule growth when the cut-off volume stayed the same did not appreciably change the rates of LYG and averted lung cancer deaths; (iv) application of VDT or an increase in diameter as a single malignancy predictor in the two-step framework remarkably reduced the accuracy of lung cancer diagnosis but it also notably decreased rates of overdiagnosis. Increasing the threshold nodule size for a follow-up in the NELSON-like scenarios from a volume of 50 mm³ to 80 mm³ and in the NLST-like scenarios from a diameter of 4 mm to 5 mm, as recommended by the British Thoracic Society [22], led to a 5% and 4% decrease in overdiagnosis and a 3.7–5% decline in LYG and averted lung cancer deaths.

Cost-effectiveness of screening

ACER ranged from 19,389 to 24,160 Euro/LYG and/or from 178,673 to 230,378 Euro/averted lung cancer death. Out of 57 evaluated scenarios, two scenarios were judged to be efficient based on their cost/LYG ratio and three scenarios based on their cost per averted lung cancer death ratio (Table 2, Figure 2).

All efficient scenarios that incorporated NELSON-like nodule management protocols and NLST-like approaches were consistently dominant. The scenarios that featured NELSON and NLST were not efficient. Compared to the NELSON-like scenarios, NLST-based screening over 5 years of annual screening would result in considerably more total costs (around 450 mln Euro) while yielding around 800 fewer averted deaths. Considering cost per life year gained ratio, characteristics of the not-dominant scenario included more restrictive eligibility criteria (55-74-30-15) and a NELSON-like approach to the nodule management protocol with a decreased threshold volume for immediate diagnostic evaluation down to 300 mm³ (Scenario 3, Table 2). The scenario yielded an ICER of 19,389 Euro/LYG. The second efficient scenario (Scenario 41) included less stringent eligibility

criteria (50-75-15-9) in combination with a threshold VDT of 400 days and a cut-off nodule volume of 300 mm³. This screening scenario would gain an additional 121,413 life years for an incremental cost of 23,804 Euro/LYG.

Two of the three scenarios that were judged to be efficient based on averted cancer deaths were scenarios for screening of older populations (55-80-30-15). The scenario with the lowest ICER (178,673 Euro per averted death, Scenario 26) included assessment of VDT 3 months later than the initial screening as a sole malignancy predictor for individuals with initial findings over 50 mm³ in volume. Inclusion of the cut-off volume of 300 mm³ (Scenario 22) yielded 4,000 averted deaths for an incremental cost of 198,745 Euro. The scenario with the largest number of life years gained (Scenario 41) is also the scenario with the largest yield of averted cancer deaths (37,075) for an ICER of 285,630 Euro per averted death.

Sensitivity analyses

Figure 3 illustrates the discounted life years and additional costs (vs. no screening) for the two (efficient scenarios Scenario 3, Scenario 41) and for their variations in the sensitivity analyses. The main cost-effectiveness drivers are cost per CT exam, treatment costs, and lung cancer long-term survival probability after screening. Relative to the baseline survival probability (40%), its reduction down to 20% led to an over 50% reduction in LYG and averted deaths with an over 100% increase in cost/LYG. Increase in cost per CT exam would have a stronger adverse effect on the cost-effectiveness if the less restrictive eligibility criteria were used. More expensive treatment with innovative targeted medication at a lifetime cost of 77,702 Euro [24] would increase the ACER by 60%. An increase of the CT sensitivity for smaller nodules would slightly improve the cost-effectiveness; a 20% decrease of the sensitivity would lead to an over 10% increase in ACER. Compared with perfect adherence (100%), decreasing adherence to 85% for the years following the initial screening led to a modest decline of ACER (around 1.2%). Expanding the period of the screening to 10 years did not considerably influence the cost-effectiveness. Detailed results of baseline and sensitivity analyses are available in the Supplement (Section 2.2-2.4).

Table 2. Main outcomes of the efficient scenarios.

Scenario	Scenario characteristics	Detected Cancers at an Early Stage (I/II), %	Reduction in Lung Cancer Mortality, %	Lung Cancer Deaths Averted	Life Years Gained (3% discounted)	Interval Cancer Cases	Over diagnosis,	Over diagnosis, %	Total costs (3% discounted, Euro)	Additional costs vs no screening (Euro)	ACER (Euro/LYG)	ACER (Euro/death averted)	ICER vs the previous efficient scenario (Euro)
Efficient scenarios based on cost per life year gained ratio													
Scenario 3	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	12.18	25,467	240,626	28,389	24,767	19.32	17,849,042,023	4,665,451,059	19,389	183,196	19,389
Scenario 41	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	11.90	37,075	362,039	43,331	32,183	17.78	29,455,834,680	7,555,600,405	20,870	203,792	23,804
Efficient scenarios based on cost per averted lung cancer death ratio													
Scenario 26	55-80-30-15-NELSON-VDT400-none	68.24	10.93	24,917	220,616	35,048	16,282	12.62	18,002,132,447	4,452,000,631	20,180	178,673	178,673
Scenario 22	55-80-30-15-NELSON-VDT400-V300	70.95	12.80	29,165	260,807	32,071	33,473	21.76	18,846,402,157	5,296,270,341	20,307	181,597	198,745
Scenario 41	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	11.90	37,075	362,039	43,331	32,183	17.78	29,455,834,680	7,555,600,405	20,870	203,792	285,630

Discussion

The microsimulation analysis shows that lung cancer screening of the high-risk population in Germany can be cost-effective. A program with less restrictive eligibility criteria would be more effective, but would induce a higher ICER due to screening of people with a lower risk of lung cancer development. Selection of people with a relatively higher risk, i.e., following the NLST selection strategy [1], yields the best cost-effectiveness ratio compared with the no screening scenario. Increasing the stopping age, i.e., following the recommendations of the USPSTF [2], prevents additional deaths from lung cancer, but also leads to considerable additional costs and increased overdiagnosis.

Patient management strategy can strongly influence long-term performance and cost-effectiveness of lung screening. The evaluated NELSON- and NLST-like screening scenarios are comparably effective in reducing lung cancer mortality; however, the NELSON-like nodule management strategy is more successful in detection of early-stage lung cancers, yields fewer follow-up exams, and saves costs, and therefore may be preferable in clinical practice. The efficient screening scenarios highlight the combinations of the eligibility criteria and NELSON-like nodule management protocols, which may yield additional benefits without increasing the ICER. The cut-off volume for immediate diagnostic evaluation is a key element of the nodule management strategy. In the NELSON trial, the cut-off volume was defined as 500 mm³ and higher. Our results show that a decrease to 300 mm³ would be a more cost-effective strategy and may be justified for clinical practice. From the health economics perspective, our findings support previous inferences made by Horeweg and colleagues who assessed probabilities of cancer development based on the NELSON data and concluded that patients with a screen-detected nodule of volume of 300 mm³ or more should undergo immediate diagnostic work-up [20].

It is important to note that a decreased cut-off volume may lead to an increased number of overdiagnosed cases. In screening for lung cancer, overdiagnosis is thought to be “the most extreme form of length-time bias” [25], which can influence performance and cost-effectiveness of the screening. These cases include patients with tumours that would never have caused symptoms or been diagnosed in clinical settings. In our analysis, the majority of the overdiagnosed cases were patients with slowly growing adenocarcinomas and adenocarcinomas *in situ*. Due to their slow growth, these are rarely symptomatically diagnosed [26] but may be detected by screening. Assessment of VDT and adjustment of the follow-up periodicity for the patients with slowly growing nodules may decrease the overdiagnosis rate. Our results also suggest scenarios that can considerably reduce overdiagnosis; however, it can come at a high price of missing LYG and averted lung cancer

deaths. Although a number of cases and the costs of overdiagnosis can be calculated in model settings, their effects on the health outcomes and quality of life need to be further investigated and quantified.

In this study, the effect of screening on quality of life could not be included in the analysis due to lack of German data on values of quality adjusted life years (QALY) across the lung cancer stages, sexes, and age groups. The cost-effectiveness ratios in terms of costs per QALY gained would be expected to be notably higher than the estimated cost/LYG ratios [7]. As long as the screening shifts the major part of diagnoses towards the early-stage cancers, more patients are likely to receive a resection operation. These patients are reported to have a considerably impaired quality of life during the first 2 years after lung resection but it may improve later [27, 28]. Additionally, with the application of QALY, the negative effects of overdiagnosis and false positives would considerably increase [29, 30].

Several limitations are worth noting. Our approach to modelling of false-positives is rather simplified and does not allow for a comprehensive analysis of the false-positive outcomes at screening. The question of how to decrease the number of false positive cases remains unanswered and requires additional information, which clinical trials may provide in the future. It is necessary to note that we modelled a nodule as a sphere and fitted VDT to the incidence data and in reality variations of volumes and VDT can be broader.

The limitations form a direction for further research into lung screening in Germany. There is a need to collecting detailed data on tumours at time of diagnosis about their size, stage, smoking habits of the patients, treatment costs, and quality of life of German patients with lung cancer, along with factors affecting screening uptake among the target groups. The cost-effectiveness of a combination of a smoking cessation intervention with a screening program is worth investigating.

Conclusions

This study quantifies the effect of nodule management approaches on benefits, harms, and cost-effectiveness of lung screening. Our analysis shows that nodule management protocol has a considerable effect on screening performance and should be considered in greater detail when defining optimal screening strategies. It is the first cost-effectiveness analysis of lung cancer screening using a microsimulation design performed in a population-based setting in Germany. These results can support decision-making processes in lung cancer prevention and direct creation of guidelines for LDCT lung cancer screening to benefit the German population.

List of Abbreviations:

ACER	Average Cost-Effectiveness Ratio
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
LDCT	Low-Dose Computed Tomography
LYG	Life Years Gained
NELSON	European Netherlands-Leuven Screening Trial
NLST	National Lung Screening Trial
QALY	Quality-Adjusted Life-Year
VDT	Volume Doubling Time
USPSTF	The US Preventive Services Task Force

Figures

Figure 1. Structural modules of the microsimulation model. Legend: *in the case the patients would die from lung cancer in the no screening scenario

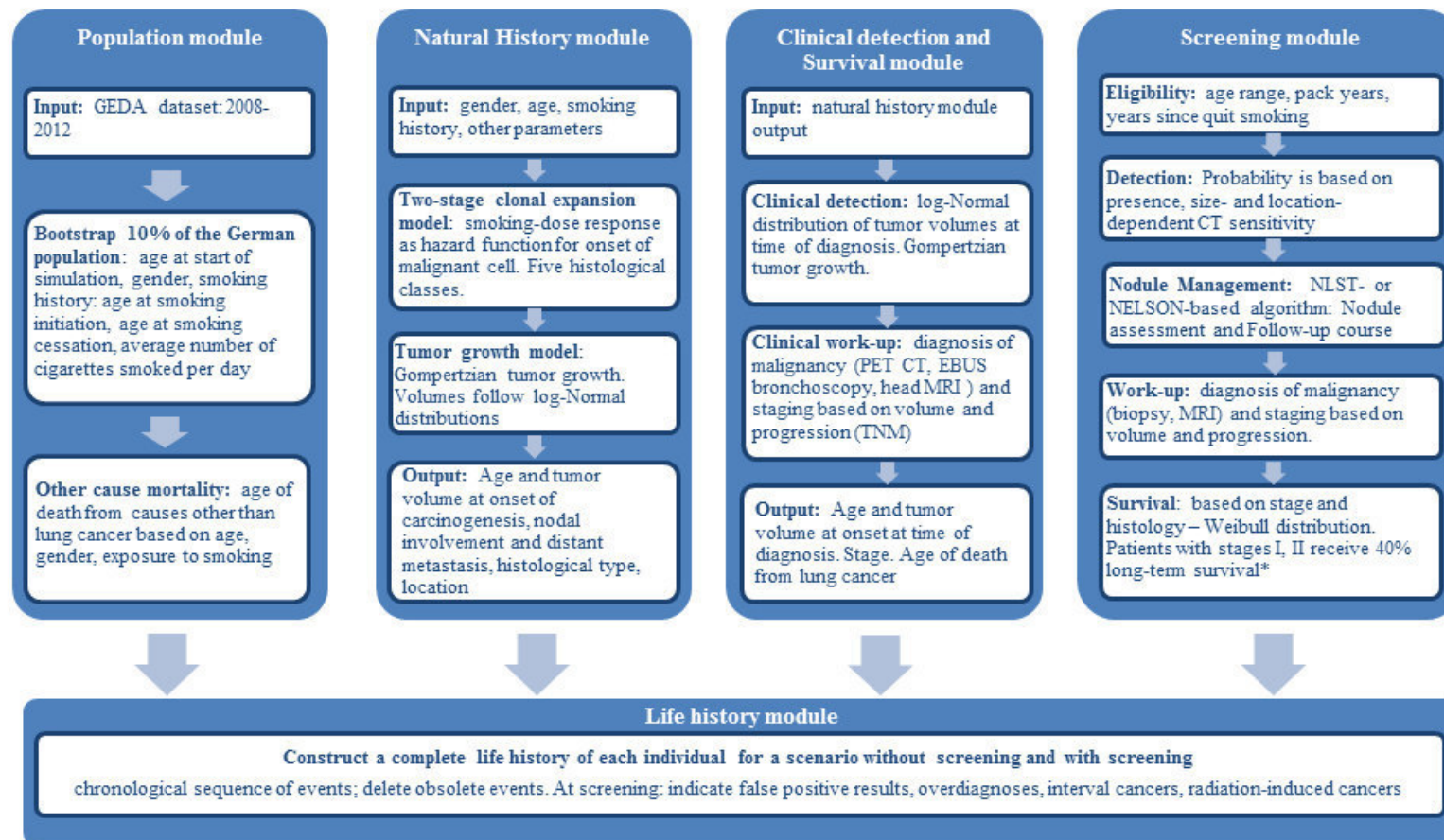


Figure 2. The cost-effectiveness of all evaluated scenarios and the scenarios that constitute an efficient frontier.

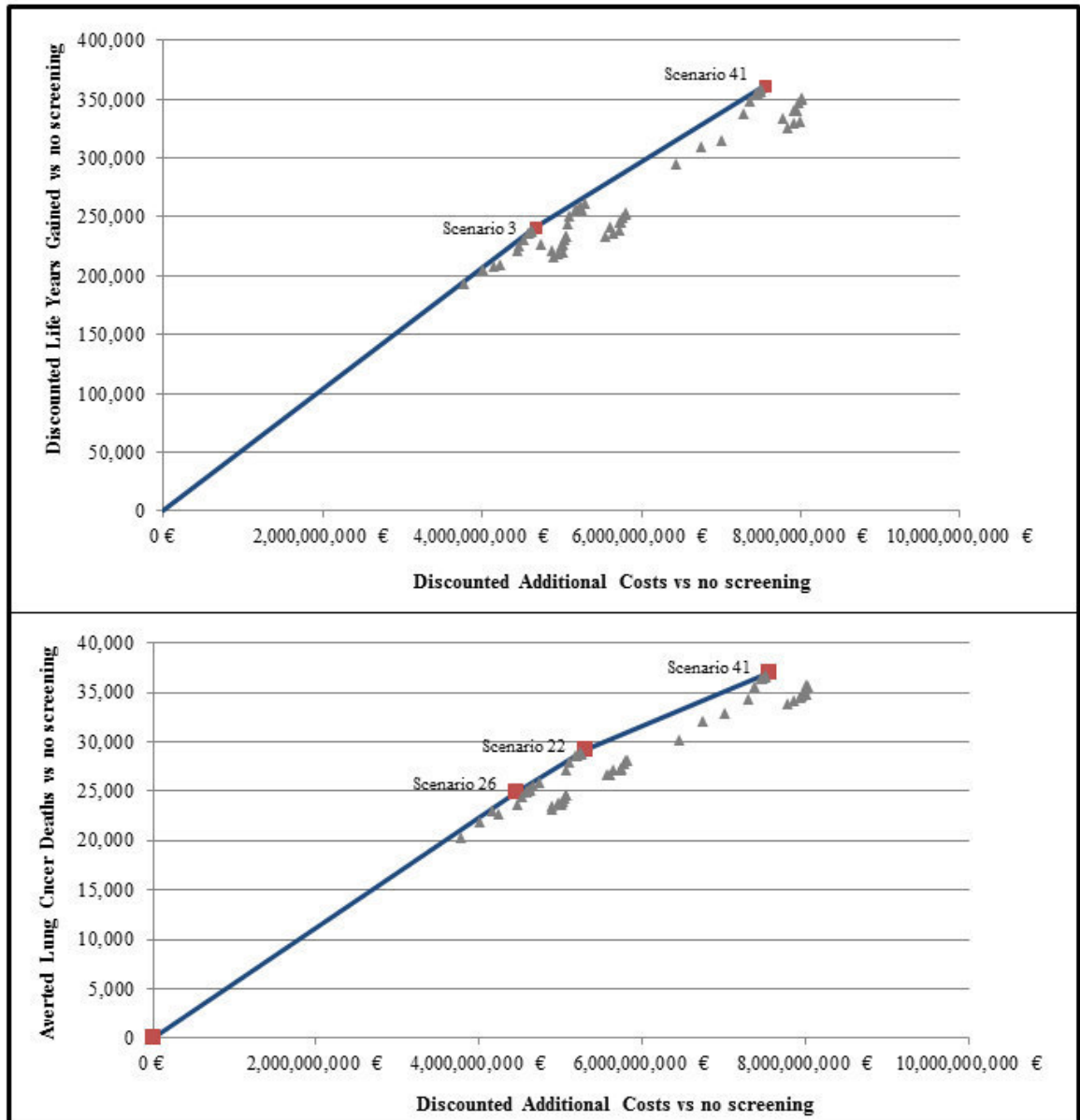
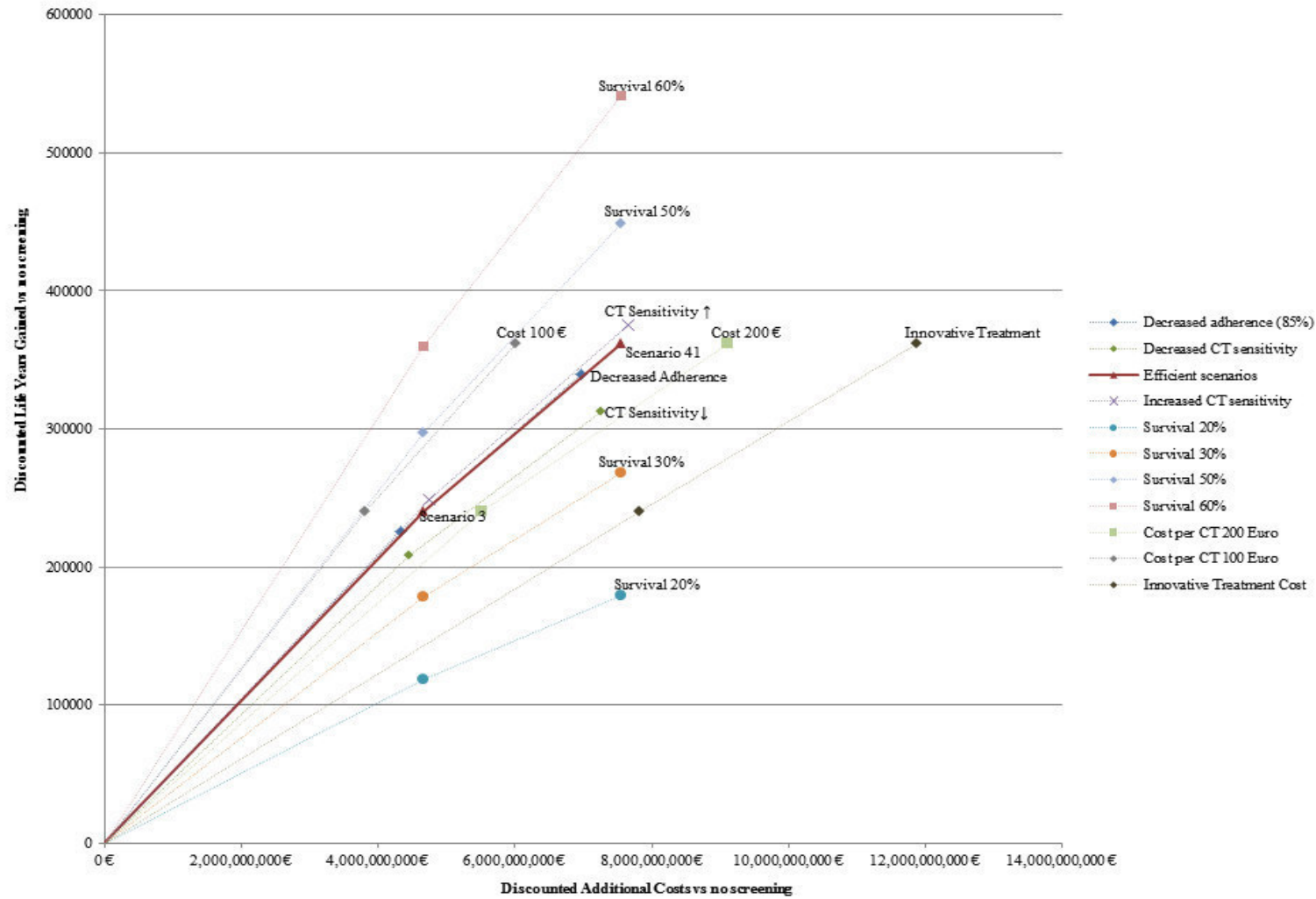


Figure 3. The cost-effectiveness of the efficient scenarios (cost/LYG) in the sensitivity analyses.



Availability of data and materials

The datasets generated during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

Outside the submitted work during conduction of the study T Welte has received grants from the Ministry of Research and Education and personal fees from AstraZeneca, GSK, Bayer, Novartis, Pfizer, Boehringer, MSD. M Treskova, I Aumann, H Golpon, J Vogel-Claussen and A Kuhlmann have declared no conflicts of interest.

Funding

This work was supported by the German Federal ministry of Education and Research (01EH1201A).

Authors' contributions

M. Treskova and A. Kuhlmann designed the study and developed a microsimulation model.

M. Treskova constructed the Population, Screening and Life History modules of the microsimulation model and performed the main and sensitivity analyses.

A. Kuhlmann constructed the Natural History, Clinical Detection and Survival modules of the microsimulation model and performed the calibration of the model.

I. Aumann gathered relevant input parameters, calculated lifetime treatment costs and included them into the cost-effectiveness analyses.

The authors M. Treskova, A. Kuhlmann and I. Aumann participated in drafting the manuscript and the supplemental materials.

The medical experts T. Welte, J. Vogel-Claussen and H. Golpon revised the manuscript critically and gave important intellectual content.

References

1. The National Lung Screening Trial Research Team. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:1980–91. doi:10.1056/NEJMoa1209120.
2. de Koning, Harry J., Meza R, Plevritis SK, Haaf K ten, Munshi VN, Jeon J, et al. Benefits and Harms of Computed Tomography Lung Cancer Screening Strategies: A Comparative Modeling Study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2014;160:311–20. doi:10.7326/M13-2316.
3. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung Cancer. *Chest.* 2013;143:e78S-e92S. doi:10.1378/chest.12-2350.
4. Humphrey LL. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med.* 2013;159:411. doi:10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690.
5. Moyer VA, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lung Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;160:. 2014;160:330–8.
6. Horeweg N, Scholten ET, de Jong, Pim A, van der Aalst, Carlijn M, Weenink C, Lammers J-WJ, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *The Lancet Oncology.* 2014;15:1342–50. doi:10.1016/S1470-2045(14)70387-0.
7. van der Aalst CM, Haaf K ten, Koning HJ de. Lung cancer screening: latest developments and unanswered questions. *Lancet Respir Med.* 2016;4:749–61. doi:10.1016/S2213-2600(16)30200-4.
8. Pastorino U. Lung cancer screening. *Br J Cancer.* 2010;102:1681–6. doi:10.1038/sj.bjc.6605660.
9. Kauczor H-U, Bonomo L, Gaga M, Nackaerts K, Peled N, Prokop M, et al. ESR/ERS white paper on lung cancer screening. *Eur Radiol.* 2015;25:2519–31. doi:10.1007/s00330-015-3697-0.
10. Tammemagi MC, Katki HA, Hocking WG, Church TR, Caporaso N, Kvale PA, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med.* 2013;368:728–36. doi:10.1056/NEJMoa1211776.
11. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD, Eng J, Goodman SN, Powe NR. Lung Cancer Screening With Helical Computed Tomography in Older Adult Smokers. *JAMA.* 2003;289:313. doi:10.1001/jama.289.3.313.
12. Manser R, Dalton A, Carter R, Byrnes G, Elwood M, Campbell DA. Cost-effectiveness analysis of screening for lung cancer with low dose spiral CT (computed tomography)

- in the Australian setting. *Lung Cancer*. 2005;48:171–85. doi:10.1016/j.lungcan.2004.11.001.
13. Marshall D, Simpson KN, Earle CC, Chu C. Potential cost-effectiveness of one-time screening for lung cancer (LC) in a high risk cohort. *Lung Cancer*. 2001;32:227–36.
 14. McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, Weinstein MC, Cipriano LE, Tramontano AC, et al. Cost-Effectiveness of Computed Tomography Screening for Lung Cancer in the United States. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6:1841–8. doi:10.1097/JTO.0b013e31822e59b3.
 15. Pyenson BS, Sander MS, Jiang Y, Kahn H, Mulshine JL. An Actuarial Analysis Shows That Offering Lung Cancer Screening As An Insurance Benefit Would Save Lives At Relatively Low Cost. *Health Affairs*. 2012;31:770–9. doi:10.1377/hlthaff.2011.0814.
 16. Shmueli A, Fraifeld S, Peretz T, Gutfeld O, Gips M, Sosna J, Shaham D. Cost-effectiveness of baseline low-dose computed tomography screening for lung cancer: the Israeli experience. *Value Health*. 2013;16:922–31. doi:10.1016/j.jval.2013.05.007.
 17. Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, Henschke C. The Cost-Effectiveness of Low-Dose CT Screening for Lung Cancer*. *Chest*. 2003;124:614–21. doi:10.1378/chest.124.2.614.
 18. Haaf K ten, Tammemagi MC, Bondy SJ, van der Aalst CM, Gu S, McGregor SE, et al. Performance and Cost-Effectiveness of Computed Tomography Lung Cancer Screening Scenarios in a Population-Based Setting: A Microsimulation Modeling Analysis in Ontario, Canada. *PLoS Med*. 2017;14:e1002225. doi:10.1371/journal.pmed.1002225.
 19. Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M. Lung cancer screening with low-dose CT: More questions than answers. *The Lancet Oncology*. 2015;16:e3-e4. doi:10.1016/S1470-2045(14)71157-X.
 20. Horeweg N, van Rosmalen J, Heuvelmans MA, van der Aalst CM, Vliegenthart R, Scholten ET, et al. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: A prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *The Lancet Oncology*. 2014;15:1332–41. doi:10.1016/S1470-2045(14)70389-4.
 21. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Ausgangsdaten der Bevölkerungsfortschreibung aus dem Zensus 2011. Wiesbaden; 2015.
 22. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207168).
 23. Department of Health. The likely impact of earlier diagnosis of cancer on costs and benefits to the NHS. 2011. <http://www.dh.gov.uk/publications>. Accessed 17 Aug 2016.

24. Schremser K, Rogowski WH, Adler-Reichel S, Tufman ALH, Huber RM, Stollenwerk B. Cost-Effectiveness of an Individualized First-Line Treatment Strategy Offering Erlotinib Based on EGFR Mutation Testing in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2015;33:1215–28. doi:10.1007/s40273-015-0305-8.
25. Postmus PE. Screening for lung cancer, an ongoing debate. *Ann Oncol*. 2008;19 Suppl 7:vii25-7. doi:10.1093/annonc/mdn464.
26. Read WL, Page NC, Tierney RM, Piccirillo JF, Govindan R. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer*. 2004;45:137–42. doi:10.1016/j.lungcan.2004.01.019.
27. Schulte T, Schniewind B, Dohrmann P, Kuchler T, Kurdow R. The extent of lung parenchyma resection significantly impacts long-term quality of life in patients with non-small cell lung cancer. *Chest*. 2009;135:322–9. doi:10.1378/chest.08-1114.
28. Schulte T, Schniewind B, Walter J, Dohrmann P, Kuchler T, Kurdow R. Age-related impairment of quality of life after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68:115–20. doi:10.1016/j.lungcan.2009.05.019.
29. Wiener RS, Gould MK, Woloshin S, Schwartz LM, Clark JA. What do you mean, a spot?: A qualitative analysis of patients' reactions to discussions with their physicians about pulmonary nodules. *Chest*. 2013;143:672–7. doi:10.1378/chest.12-1095.
30. van den Bergh, K. A. M., Essink-Bot ML, Borsboom, G. J. J. M., Scholten ET, van Klaveren, R. J., de Koning, H. J. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *European Respiratory Journal*. 2011;38:154–61. doi:10.1183/09031936.00123410.

Supplement

Content

Tables.....	2
Figures.....	2
1. Methods.....	3
1.1. Modules of the microsimulation model.....	3
1.1.1. Population module.....	3
1.1.1.1. Other-cause mortality	3
1.1.2. Natural History module	3
1.1.3. Clinical detection and Survival module.....	3
1.1.4. Modelling details of the Natural History, Clinical detection and Survival modules	4
1.1.4.1. Onset of the first malignant cell:.....	4
1.1.4.2. Tumour growth.....	7
1.1.4.3. Modelling regional and distant stages of the disease progression	7
1.1.5. Screening module.....	8
1.1.5.1. Eligibility assessment	8
1.1.5.2. Screen-detection	8
1.1.5.3. Nodule management algorithms	8
1.1.5.4. Diagnostic work-up	11
1.1.5.5. Survival	11
1.1.6. Life history module	11
1.1.6.1. False-positive findings.....	11
1.1.1.1. Overdiagnosed cases.....	11
1.1.1.2. Interval lung cancer.....	11
1.1.1.3. Radiation-induced cancer	11
1.1.7. Screening scenarios.....	11
1.1.8. Screening module: Parameters overview	12
1.2. Model calibration	12
1.3. Health economics.....	13
1.4. Sensitivity analysis.....	14
2. Results.....	15
2.1. Calibration	15
2.2. Benefits and harms of lung cancer screening for the baseline scenarios	18
2.3. Main outcome and Cost-effectiveness of the 57 baseline screening scenarios.	22
2.4. Cost-effectiveness of the efficient screening scenarios in the sensitivity analyses.....	25
References	27

Tables

Table 1: Parameters for the long-term survival probability and the Weibull distributions for time period from clinical diagnosis to lung cancer death by cell type and stage at diagnosis ⁸	4
Table 2: Parameters for the cumulative hazard functions.....	4
Table 3: Age boundaries ("a and b") for parametrization of age-dependent risk of the onset of the first malignant given in years by gender and histological class.	5
Table 4: Parameters for malignant conversion rate of initiated cells (μ)* by gender, period and cell type.....	5
Table 5: Distribution of alpha parameters, α , for the growth rate applied in the Gompertz tumour growth function ⁶	7
Table 6: Threshold values for volumes in mm ³ used to construct the log-Normal distributions in modelling of the disease progression. The parameters were fitted using data on lung cancer stages by Eberle 2015 ¹¹	8
Table 7: Parameters of the screening component	12
Table 8: Cost per unit: screening and no screening.....	13
Table 9: Lifetime treatment costs for patients diagnosed with lung cancer by cancer stages calculated for 50-75-15-9-NELSON-VDT400-V500.	14
Table 10a: Benefits and harms of lung cancer screening for the baseline scenarios.....	18

Figures

Figure 1: Nodule Management NLST	9
Figure 2: Nodule Management NELSON.....	10
Figure 3: Diagnosed lung cancer cases, Men, 2010.....	15
Figure 4: Diagnosed lung cancer cases, Men, 2011.....	15
Figure 5: Diagnosed lung cancer cases, Men, 2012.....	16
Figure 6: Diagnosed lung cancer cases, Women, 2010.	16
Figure 7: Diagnosed lung cancer cases, Women, 2011.	17
Figure 8: Diagnosed lung cancer cases, Women, 2012.	17
Figure 9: Accumulated lung cancer death cases NELSON-50-75-15-9 vs. NLST-50-75-15-9	20
Figure 10: Accumulated lung cancer death cases NELSON-55-80-30-15 vs. NLST-55-80-30-15 ..	21
Figure 11: Accumulated lung cancer death cases NELSON-55-74-30-15 vs. NLST-55-74-30-15 ..	21

1. Methods

1.1. Modules of the microsimulation model

The model is of modular design and comprises of the following structural modules: Population, Natural History, Clinical Detection and Survival, Screening and Life History.

1.1.1. Population module

Population module creates a screening population with the given demographic structure and smoking patterns. The individuals in the simulated population were characterized by gender, age at model entry point and then defined by the age at the point of initial smoking, age at smoking cessation and the average number of cigarettes consumed per day. Smoking history determines the exposure to cigarette smoke (first hand), which along with age and gender governs age of death from other causes.

Smoking behaviour data were obtained from two national health surveys conducted between 2008 and 2012: the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS) and the German Health Update (GEDA)¹. Due to the data availability, the demographic structure was taken from the year of 2012². Based on the smoking behaviour data and demographic structure, the population for the simulation was obtained via bootstrapping 10% of the German population. Smoking behaviours of current smokers were extrapolated over the course of a lifetime and during the modelled years the current smokers could quit smoking. The smoking cessation age was calculated by using the smoking cessation probabilities, which were assigned according to estimates obtained based on the data from the national health surveys.

1.1.1.1. Other-cause mortality

In the *Population* module an individual age of death from other causes than lung cancer is simulated based on age at entry the model, gender and the smoking status: never-, current- or former smoker. Five-year survival probabilities across age, gender and the smoking status were constructed based on the estimates obtained by Woloshin et al³ and extrapolated using the recent life tables for the German population². Other-cause mortality was introduced into the model as a competing risk and computed by applying the probability estimates and two random numbers (for each individual) which defined a five-year age interval in which the person may die from other causes and then the exact age of death within this interval.

1.1.2. Natural History module

The Natural History module simulates the development of lung cancer during individual life course. The sequence of events starts with onset of the first malignant cell, evolves through the progressive stages of lung cancer and ends with the death from the cancer.

The onset of the first malignant cell is simulated by using the biological two-stage clonal expansion (TSCE) model described by Moolgavkar and Luebeck⁴, where age, gender and personal exposure to cigarette smoke are translated into the piecewise constant parameters of the hazard functions. Onset lung cancer is modelled as a competing risk between four histological types: small cell-, large cell-, squamous cell- and adenocarcinomas. For each histological type, we drew an individual age at onset of carcinogenesis from a respective survival function. The histologic type that develops first is defined as the active cancer. We assume that 20% of adenocarcinomas are of type adenocarcinoma in situ⁵. Additionally, if the onset of cancer takes place, we assume a single malignant nodule per person.

The progression of the cancer is characterised by its growth, nodal involvement and occurrence of distant metastases. Threshold values of tumour volumes at the stages of nodal involvement and distant metastases depend on the histologic cancer type and are randomly drawn from log-Normal distributions. We applied a Gompertz function to model tumour growth over time⁵. This function determines the individual age at every stage of disease progression given the respective threshold volumes are reached (see section Modelling details of the Natural History, Clinical detection and Survival modules).

1.1.3. Clinical detection and Survival module

Clinical detection and Survival module simulates symptomatic detection of lung cancer, which includes age and tumour volume at the time of diagnosis, and age of death from lung cancer. The distribution of the tumour volumes at time of diagnosis is given by the log-Normal distribution; age at

the time of diagnosis is analogously calculated by using the tumour growth function. Persons with clinical detection undergo diagnostic procedures which include PET CT, EBUS bronchoscopy and head MRI ⁶. The diagnosis is assigned according to the TNM Classification of Malignant Tumours (TNM) by the Union for International Cancer Control (UICC). Treatment is not explicitly modelled, however, its effects are implicitly included in lung cancer survival function. The survival depends on the histological class and stage at the time of diagnosis and follows the Weibull distribution ⁷ (see Table 1). It is assumed that death from lung cancer occurs after the time of clinical diagnosis.

Table 1: Parameters for the long-term survival probability and the Weibull distributions for time period from clinical diagnosis to lung cancer death by cell type and stage at diagnosis⁷.

Histological class	Stage at Diagnosis	Long-term survival probability	Weibull distributions	
			Mean	Shape
Squamous cell- carcinoma	I , II	0.180	2.419	0.573
Squamous cell-carcinoma	III , IV	0.060	0.752	0.641
Adeno- and Large cell- carcinoma	I , II	0.290	4.783	0.676
Adeno- and Large cell- carcinoma	III , IV	0.050	0.674	0.607
Small cell-carcinoma	I , II	0.080	1.049	0.727
Small cell-carcinoma	III , IV	0.010	0.507	0.738

1.1.4. Modelling details of the Natural History, Clinical detection and Survival modules

1.1.4.1. Onset of the first malignant cell:

Onset of the first malignant cell of each histological class is expressed by the biological two-stage clonal expansion (TSCE) model. The hazard rates and the survival probabilities are given by the equations below which were adopted from an R package “Microsimulation Lung Cancer (MILC) model” by Chrysanthopoulou AS. ⁸

Hazard function for the development of the first malignant cell is described by ⁸:

$$h(t) = \frac{u\mu X (e^{(\gamma + 2B)t} - 1)}{\gamma + B (e^{(\gamma + 2B)t} + 1)}$$

where X is total number of normal cells, u is the normal cell initiation rate, μ is the malignant transformation rate, γ and B are piecewise constant parameters which are determined by:

$$\gamma = \alpha - \beta - \mu \text{ and } B = \frac{1}{2} (-\gamma + \sqrt{\gamma^2 + 4\alpha\mu})$$

where α the cell division rate and β is the rate of programmed cell death.

For the hazard function, a cumulative hazard function than is constructed and given by ⁸:

$$H(t) = \frac{v\mu X}{\gamma + B} * \left(-t + \frac{1}{B} * \log(\gamma + B + B * e^{(\gamma + 2B)t}) \right)$$

with

$$\alpha = \alpha_0 (1 + \alpha_1 q(t)^{\alpha_2}) \text{ and } \gamma = \gamma_0 (1 + \alpha_1 q(t)^{\alpha_2}) ,$$

where $q(t)$ is the average number of cigarettes consumed per day at age t and α_0 and γ_0 represent coefficients for never smokers. The parameters are given in Table 2.

Table 2: Parameters for the cumulative hazard functions

Parameter	Males	Females	Reference
Total number of normal cells (X)	10^7	10^7	⁹ see Table 2 for CPS-II cohort.
Division rate of initiated cells non-smokers(α_0)	7.7	15.82	
smokers: α_1 ; α_2	0.6 ; 0.22	0.5 ; 0.32	
Piecewise constant parameters non-smokers (γ_0)	0.09	0.071	
The normal cell initiation rate non-smokers (v_0)	= μ	= μ	

The normal cell initiation rate smokers (v_1)	0	0.02	
---	---	------	--

For each histological class, the cumulative hazard functions are transformed into the survival functions which describe the time of the onset of lung cancer and are given by ⁸:

$$S(t) = \exp\{-H(t)\} = \exp\left\{-\int_0^t h(x) dx\right\}$$

For each individual with onset carcinogenesis, the ages of onset of the first malignant cell of each histological type are drawn from the respective survival functions. The type of the active cancer and age of onset of carcinogenesis are modelled through competing risks between the four histological types and are determined by the histological type of the earliest cancer.

The life course is segmented into periods which are defined by age, gender and smoking status. Table 3 describes the division. The periods are bounded by age given by a and b , $0 < a < b < t_d$, where t_d depicts the age of death. Over these periods the survival functions are differently parameterized to express differences in the risk of onset of carcinogenesis. The parameters for the survival functions are given in Table 4 and are constant over the given period.

Table 3: Age boundaries ("a and b") for parametrization of age-dependent risk of the onset of the first malignant given in years by gender and histological class.

	Small cell-carcinoma	Large cell-carcinoma	Squamous cell-carcinoma	Adeno/AIS*-carcinoma
<i>Male</i>				
Age1 (a)	50.88	50.31	49.75	50.41
Age2 (b)	64.54	66.09	62.62	66.37
<i>Female</i>				
Age1 (a)	56.88	56.61	57.05	56.07
Age2 (b)	79.46	79.28	79.89	79.19

* adenocarcinoma *in situ*

Table 4: Parameters for malignant conversion rate of initiated cells (μ)* by gender, period and cell type.

	Small cell-carcinoma	Large cell-carcinoma	Squamous cell-carcinoma	Adeno/AIS-carcinoma
<i>Male</i>				
0 - a	2.13E-08	1.12E-08	2.70E-08	5.64E-08
a - b	2.67E-08	1.05E-08	4.14E-08	8.58E-08
b - 100	5.84E-08	2.07E-08	9.90E-08	1.26E-07
<i>Female</i>				
0 - a	4.51E-08	2.00E-08	3.96E-08	1.27E-07
a - b	7.37E-08	2.08E-08	7.46E-08	1.70E-07
b - 100	5.26E-08	1.71E-08	5.91E-08	4.60E-08

* The parameters were fitted using data on lung cancer incidence by Eberle 2015 and the German cancer registry ^{10,11}.

Depending on the smoking status an individual life course can be divided into periods as follows. The periods are denoted by T_1, T_2, T_3 and T_4 .

Never smoker:

For never smokers a life course is divided into three periods in which the survival function is parametrized with different malignant conversion rates (Table 4).

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^{T_1} h(x) dx - \int_{T_1}^{T_2} h(x) dx - \int_{T_2}^{t_d} h(x) dx \right\},$$

with $T_1 = a$ and $T_2 = b$

Current smoker:

For current smokers a life course is divided into four periods which are defined by the age boundaries (as for never smokers) and age at start smoking. The age at smoking initiation can fall into any of the three periods and alter the parameterization for the hazard and survival functions over the periods following the time at smoking initiation as follows:

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^{T_1} h(x) dx - \int_{T_1}^{T_2} h(x) dx - \int_{T_2}^{T_3} h(x) dx - \int_{T_3}^{t_d} h(x) dx \right\},$$

with T_{st} is age at start smoking, $0 < a < b < t; 0 < T_{st} < t_d$, and:

$$T_1 = \begin{cases} T_{st}, & T_{st} \leq a \\ a, & T_{st} > a \end{cases}$$

$$T_2 = \begin{cases} a, & T_{st} \leq a \\ T_{st}, & a < T_{st} < b \\ b, & T_{st} \geq b \end{cases}$$

$$T_3 = \begin{cases} T_{st}, & T_{st} \geq b \\ b, & T_{st} < b \end{cases}$$

Former smoker:

For former smokers a life course is divided into five periods given by the age boundaries (as for non-smokers), age at smoking initiation and age at smoking cessation. The hazard and survival functions are respectively parameterized over the pre-smoking, smoking and post-smoking periods.

The survival functions for former smokers are described as follows:

$$S(t) = \exp \left\{ - \int_0^{T_1} h(x) dx - \int_{T_1}^{T_2} h(x) dx - \int_{T_2}^{T_3} h(x) dx - \int_{T_3}^{T_4} h(x) dx - \int_{T_4}^{t_d} h(x) dx \right\},$$

with T_{st} age at initial cigarette smoking and T_q age of cessation, $0 < a < b < t_d; 0 < T_{st} < T_q < t_d$,

and:

$$T_1 = \begin{cases} T_{st}, & T_{st} \leq a \\ a, & T_{st} > a \end{cases}$$

$$T_2 = \begin{cases} T_q, & T_q < a \\ a, & T_{st} < a \text{ and } T_q \geq a \\ T_{st}, & a < T_{st} < b \end{cases}$$

$$T_3 = \begin{cases} a, & T_q \geq a \\ b, & T_{st} < b \text{ and } T_q \geq b \\ T_q, & T_{st} < b \text{ and } T_q < b \\ T_{st}, & T_{st} \geq b \end{cases}$$

$$T_4 = \begin{cases} b, & T_q < a \\ T_q, & T_{st} \geq b \end{cases}$$

1.1.4.2. Tumour growth

The following Gompertz function for tumour growth is applied:

$$V(t) = V_0 \cdot e^{\frac{\beta}{\alpha}(1-e^{-\alpha t})}$$

Where V_0 and $V(t)$ represent initial tumour volume and $V(t)$ tumour volume at time t , α and β are the location and scale parameters of the Gompertz distribution.

Maximum tumour volume V_{max} in the Gompertz function is given by:

$$V_{max} = V_0 \cdot e^{\frac{\beta}{\alpha}}$$

With a given V_{max} , the volume of the tumour developed over time t is expressed by:

$$V(t) = V_{max} \cdot \left(\frac{V_0}{V_{max}}\right)^{e^{(-\alpha t)}}$$

and time needed to reach volume $V(t)$ can be computed as:

$$t = \frac{\ln\left(\log \frac{V_0}{V_{max}} \frac{V(t)}{V_{max}}\right)}{-\alpha},$$

where α is the growth rate which is drawn from lognormal distributions parameterized according to the histological class (see Table 5) ⁵.

Relationship between V_{max} and a set diameter is described by:

$$V_{max} = \frac{\pi}{6} (D)^3$$

where D is a given diameter.

Limits of diameters for V_{max} are fixed to 270mm for all histological types except adenocarcinoma *in situ* for which the limit of diameter for V_{max} is set to 30 mm.

Table 5: Distribution of alpha parameters, α , for the growth rate applied in the Gompertz tumour growth function ⁵.

Histological class	Distribution of alpha parameter	Mean Diameter at 0.5cm (SD)	Mean Diameter at 1.0cm (SD)	Mean Diameter at 1.5cm (SD)
Adeno/AIS-carcinoma	logN(-7.765, 0.5504)	187(160)	227(194)	260(222)
Large cell-carcinoma	logN(-6.59942, 0.68862)	61(61)	74(74)	85(85)
Small cell-carcinoma	logN(-5.44357, 0.611485)	19(16)	23(20)	26(23)
Squamous cell-carcinoma	logN(-6.6111, 0.7935)	65(72)	79(87)	90(100)

1.1.4.3. Modelling regional and distant stages of the disease progression

Advanced stages of the disease progression are featured via nodal involvement (regional stage) and metastases (distant stage). It has been previously shown that with a Gompertzian tumour growth function, the disease progression through advanced stages over time are characterized by specific tumour volumes, location and presence of metastases can be well described by applying log-Normal distributions ⁸.

Threshold tumour volumes for regional and distant stages are drawn from log-Normal distributions constructed for each histological class i ($i = 1,2,3,4$) and stage j (j =regional, distant, clinical diagnosis) as $lognormal(\mu_{i,j}, \sigma_{i,j}^2)$. If a person's threshold volume exceeds computed for her V_{max} , the corresponding cancer stage will not be reached during the lifetime of this person.

The threshold volumes across the histological classes and progression stages are given in the Table 6 below. The log-Normal distributions are constructed by transforming these volumes to mean and standard deviations of the $lognormal(\mu_{i,j}, \sigma_{i,j}^2)$ distributions.

Table 6: Threshold values for volumes in mm³ used to construct the log-Normal distributions in modelling of the disease progression. The parameters were fitted using data on lung cancer stages by Eberle 2015 ¹⁰

Histological class	Regional stage Mean (SD)	Distant stage Mean (SD)	Diagnosis before the regional stage Mean (SD)	Diagnosis after the regional stage Mean (SD)
Small cell-carcinoma	610* (650)	4,710* (4,140)	4,787 (4,787)	9,031 (9,031)
Large cell-carcinoma	2,299 (2,299)	18,482 (18,482)	8,262 (8,262)	25,144 (25,144)
Squamous cell-carcinoma	8,466 (8,466)	74,610 (74,610)	24,458 (24,458)	56,418 (56,418)
Adeno/AIS-carcinoma	3,038 (3,038)	17,376 (17,376)	9,899 (9,899)	27,304 (27,304)

*adopted from McMahon et al 2012 ⁵

1.1.5. Screening module

Screening module contains several structural components: eligibility assessment, screen-detection, nodule management (includes follow-up), diagnostic work-up and lung cancer survival.

1.1.5.1. Eligibility assessment

The eligibility criteria include qualifying age range, accumulated pack-years and number of years since cigarette cessation. Once eligible an individual undergoes a screen chest exam with LDCT.

1.1.5.2. Screen-detection

The probability of a screen-detection of a nodule depends on the presence of lung cancer and the sensitivity of the LDCT-test. The sensitivity of CT varies with nodule size and its location (Table 7). The location is considered of two types, central and peripheral, and varies with histological classes⁵. In the case of screen-detection of a nodule, the person proceeds through the nodule management algorithm. In the case of no detection, the person is scheduled for the next screening round.

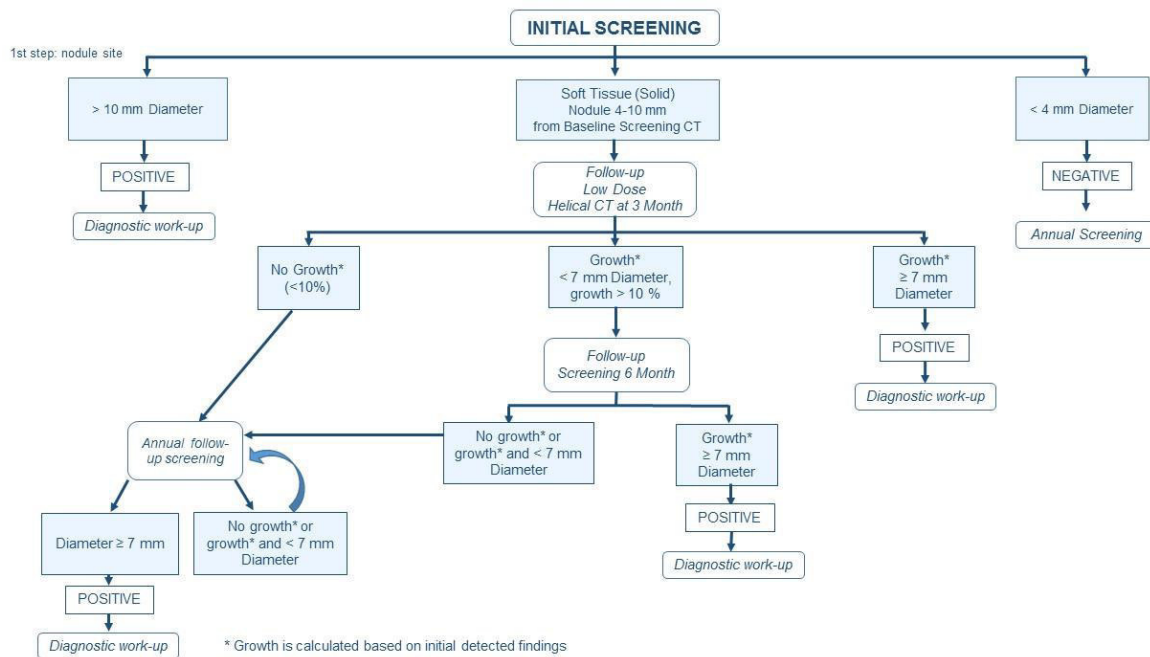
1.1.5.3. Nodule management algorithms

The nodule management includes the nodule size assessment, classification of the screening test results and follow-up scans. The output of the nodule management predetermines whether the person goes through the work-up component or is scheduled for the next screening round. During simulation only one of the NLST and NELSON nodule management is switched depending on the screening scenario under evaluation.

Nodule management algorithm according to the NLST protocol

The algorithm according to the NLST nodule management includes diametric assessment of the nodule size and, if relevant, a sequence of follow-up procedures. Figure 1 illustrates the modelled NLST nodule management algorithm.

Figure 1: Nodule Management NLST



Based on the assessed diameter (D) the nodule can be placed in one of the three categories: negative ($D < 4\text{mm}$), positive intermediate ($4\text{mm} \leq D < 10\text{mm}$) and positive ($D \geq 10\text{mm}$)¹². People with negative initial results proceed to the next screening round. People with the positive initial results ($D \geq 10\text{mm}$) undergo the diagnostic work-up module.

Individuals with the intermediate initial results undergo follow-up chest imaging exams with LDCT. The follow-up can occur with the fixed periodicity: at three, six and twelve months after the initial screening. The number of follow-up scans is managed according to the diameter of the nodule and its growth during the time between the initial screening and the follow-up exam. The growth is defined as $\geq 10\%$ increase in diameter. Measurement of growth is based on the comparison between the actual diameter and the primary diameter of the nodule found at screen.

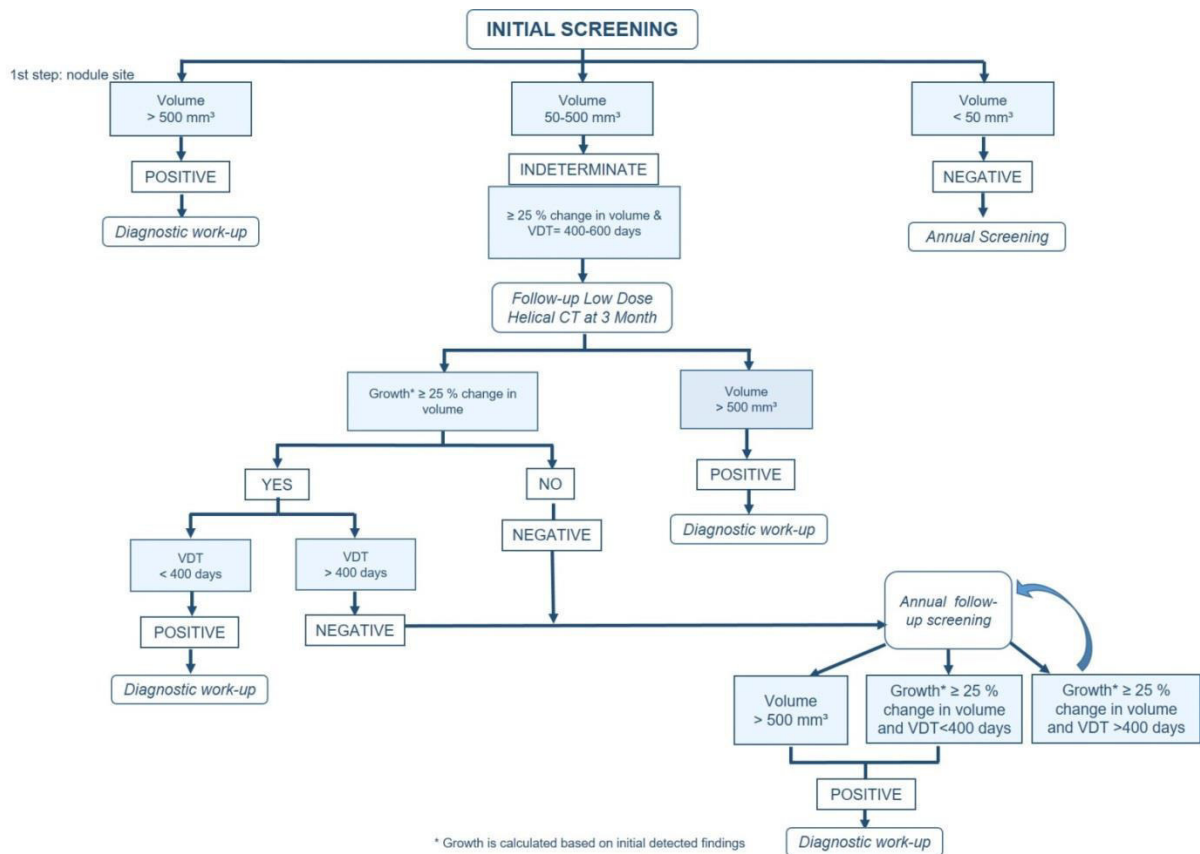
In the follow-up course the diameter of 7 mm is the threshold diameter to proceed to the work-up component. If at the first follow-up (at 3 months after the initial screening) no growth is detected, the person continues with an annual periodicity follow-up till the requirements for the positive result are met ($D \geq 7\text{mm}$).

If the growth is present, the diameter is assessed. In case the diameter does not exceed the threshold, the person undergoes the next follow-up round within 6 month after the initial screening with assessment of the diameter. If the diameter of the nodule at the second follow-up (6 months) is $\geq 7\text{mm}$, the person proceeds with the diagnostic work-up. In case the nodule size does not reach the threshold the person continues with the annual periodicity follow-up till the requirements for the positive result are met ($D \geq 7\text{mm}$).

Nodule management algorithm according to the NELSON protocol.

The nodule management algorithm according to the NELSON protocol includes volumetric assessment of the nodule size and a follow-up round if relevant. Figure 2 displays the modelled NELSON nodule management algorithm.

Figure 2: Nodule Management NELSON



If detection at screen occurs, the results of the screening are characterized as positive or negative based on a two-stage approach¹³.

First, based on the volume (V) of the nodule of the initial results are classified as negative ($V < 50 \text{ mm}^3$), indeterminate ($50 \text{ mm}^3 \leq V < 500 \text{ mm}^3$) or positive ($V \geq 500 \text{ mm}^3$)¹⁴. Individuals with the negative initial results continue with the screening. Individuals with the positive initial results proceed to the diagnostic work-up module.

Second, persons with the indeterminate results undergo a follow-up chest LDCT exam at three months after the initial screening. The results of follow-up exam are determined by the nodule volume and the growth rate. The growth rate is defined by the assessment of volume change and volume doubling time (VDT).

The volume doubling time is calculated as follows:

$$VDT = \frac{\ln(2)\Delta t}{\ln(V_2) - \ln(V_1)}$$

where Δt is time in days between the initial screening and the follow-up exams, V_1 is the nodule volume at the time of initial screening, and V_2 is the volume at the follow-up¹³.

The initial results are reclassified as positive if at the follow-up the nodule volume (V_2) reaches or exceeds 500 mm^3 and/or the growth rate is $\geq 25\%$ with VDT less than 400 days. The person with these results undergoes the work-up diagnostic procedures. If the growth rate is $< 25\%$ or VDT is more than 400 days, the person proceeds with the annual follow-up. At the annual follow-up the volume and VDT are assessed. In case, the actual volume at the annual follow-up exceeds the threshold or VDT is less than 400 days, the person undergoes the diagnostic work-up, otherwise, the person continues with the annual periodicity follow-up till the requirements for the positive result are met ($V \geq 500 \text{ mm}^3$ and/or $VDT \leq 400$ days). Volumes at the follow-ups are compared with the volume of the initial screen-finding.

1.1.5.4. Diagnostic work-up

The diagnostic work-up component models a one-month long period when a patient undergoes a CT-supported biopsy to determine malignancy of the nodule and a head MRI (magnetic resonance imaging) and proceed with diagnosis. Screen-detected nodules are staged according to the TNM system based on the tumour diameter/volume and the progression state at time of diagnosis. During the diagnostic work-up a complication (pneumothorax) may occur, which is modelled as an age-dependent probability (see Table 7).

1.1.5.5. Survival

Survival component in the screening module alters the age of death from lung cancer for the persons with a screen-detected lung cancer at stage I and II, in the case they would die from lung cancer in the no screening scenario, receive 40% probability of long-term survival ⁷.

1.1.6. Life history module

For the screening and no screening scenarios, the *Life History* module calculates the final life scenario for each individual, providing the chronological sequence of events and final age of death along with the cause of death. The module also calculates events of false-positive cases, overdiagnosed cases, interval cancers and radiation induced cancer and deletes obsolete cases.

1.1.6.1. False-positive findings

False-positive findings of different sizes are simulated for people without lung cancer based on the outcomes of the clinical trials. For the NLST-based on nodule management algorithm, the number of follow-up scans and work-up of false-positive findings are estimated using the ratio of true positive to all positive findings obtained from the NLST trial results. For the NELSON nodule management follow-ups and work-ups of false-positive findings are estimated relative to the number of CT scans. The respective rates are calculated based on the results of the NELSON trial. Diagnostic work-up of false-positive finding includes a CT-supported biopsy, which may induce pneumothorax as a complication with the age-dependent probability (see Table 7). The false-positive findings are retroactively included into the model.

1.1.1.1. Overdiagnosed cases

A case of overdiagnosis is defined as an individual whose lung cancer is expected to be clinically diagnosed after her age of death from other causes but whose cancer is screen-detected before this age (de Koning, Harry J. et al. 2014).

1.1.1.2. Interval lung cancer

Interval lung cancer is defined as a cancer which is not initially screen-detected but is diagnosed in the time between scheduled screening exams ¹⁵. The module incorporates two sources of interval lung cancer occurrence. The first is false-negative screening results, which can occur due to the nodule size-dependent sensitivity of CT scan. The second is the truly interval lung cancer, which develops and is diagnosed within the time interval between two screenings.

1.1.1.3. Radiation-induced cancer

Radiation-induced cancer death may occur in a 10–20-year period after the screening program. The risk is calculated as one radiation-induced cancer death per 2500 screened individuals who received 8 mSv in a 3-year period; these estimates are obtained based on the NLST trial ¹⁶.

1.1.7. Screening scenarios

Based on Table 1 in the main paper, name of a scenario contained specified population, nodule management protocol, thresholds for nodule size and nodule growth. The scenarios were additionally numbered from 1 to 57.

The scenarios that simulated NELSON-like and NLST-like nodule management protocols were 50-75-15-9-NELSON-VDT400-V500 and 55-74-30-15-NLST-GR10-D10.

1.1.8. Screening module: Parameters overview

Table 7: Parameters of the screening component

Parameter	NLST	NELSON	Reference
Sensitivity of screening CT exam for peripheral lesions. Sensitivities for a central lesion of the same diameter are 25% lower (Probability of detection)	0.63 for $D \geq 1\text{mm}$ 0.77 for $D \geq 4\text{mm}$ 1.00 for $D \geq 8\text{mm}$		¹⁷
Specificity of screening CT exam	0.98		
Threshold nodule size for follow-up	$4\text{mm} \leq D < 10\text{mm}$	$50\text{ mm}^3 \leq V < 500\text{ mm}^3$	
Rate of "Stage II" at diagnosis: parameter for a binomial function which randomly defines whether the person at regional stage* is diagnosed with "Stage II" at screening: at no screening:	0.298701299 0.188034188		¹²
Complication rate at work up: malignant nodule: $D \leq 2\text{cm}$ malignant nodule: $2 < D \leq 4\text{cm}$ malignant nodule: $D > 4\text{cm}$ benign nodule	0.33 0.3 0.15 0.23		¹⁸
Long-term survival probability for stages I and II in the case the patients would die from lung cancer in the no screening scenario	0.4		⁷

*people at regional stage of cancer progression can be diagnosed either with stage II or stage III of TNM system.

1.2. Model calibration

The calibration process was divided into two steps. Firstly, the parameters of the log-Normal distributions for stages of lymph nodes involvement (regional), distant metastases (distant) and clinical diagnosis for all cancer types were calibrated to fit the German data on stage distributions at time of diagnosis¹⁰.

Data limitations are allowed for the calibration of a limited number of parameters. We assumed that the mean and standard deviations of the threshold volumes are equal (see "Tumour growth" section). Secondly, we calibrated the age- and cancer type-dependent malignant conversion rates and age boundaries of the periods for the survival functions by fitting the model (in no screening modus) to the German surveillance data over 2010-2012 which describe diagnosed lung cancers¹⁰. The second calibration step was done separately for males and females.

The Nelder-Mead Simplex method implemented in the R package "FME"¹⁹ was used to minimize squared residuals in both calibration steps.

1.3. Health economics

The costs per unit were obtained using EBM (Unit assessment scale applied in the German healthcare) or DRG (Diagnosis Related Groups) codes and are summarized in Table 8. The model includes CT-guided needle biopsy-induced pneumothorax as a complication that leads to increased costs of the staging tests.

Table 8: Cost per unit: screening and no screening

	Procedure	Code EBM* or DRG**	Costs per unit	Reference
Screening				
Screening	Low dose CT Screening	No yet available	150€ Values for the sensitivity analyses: I: 200€ ; II: 500€; III: 100€	Experts, ²⁰
Diagnostic work-up and Staging	CT-guided needle biopsy	EBM code 34505	103€	²¹
	Complication	DRG E76C	2,976.88€	^{22,18,23}
	Histology (pathology)	EBM code 19310	8.41€	²¹
	Head magnetic resonance imaging (MRI)	EBM code 34410	126.59€	²¹
	Medical contrast medium for MRI	EBM code 34452	46.55€	²¹
No screening				
Diagnostic work-up and Staging	Positron emission tomography (PET)	EBM code 34701	589.95€	²¹
	Endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)	EBM code 13662 or 09315	988.00€	²¹
	Histology (pathology)	EBM code 19310	8.41€	²¹
	Head MRI	EBM code 34410	126.59€	²¹
	Medical contrast medium for MRT	EBM code 34452	46.55€	²¹

* Unit assessment scale applied in the German healthcare

** Diagnosis Related Groups

In the calculations of the total cost of screening we did not include lifetime lung cancer treatment costs and the costs for pharmaceuticals. The reason of omitting these expenditures is that there is partly available German data on life time costs stratified across ages and cancer stages and histology. Therefore we made the assumptions based on the literature. We based these assessments on data given by Mc Guire et al. ²⁴ who calculated the costs of non-small cell lung cancer for Germany, France and England.

The average treatment costs for patients with metastatic disease were 27,932€ for the first year and 22,909€ for the second year after the diagnoses. We used these values to calculate costs for people with the advanced cancers in our model output. For that we calculated the mean survival of the patients with stage III and IV which is 1.100702 years (50-75-15-9-NELSON-VDT400-V500). Based on the mean survival and the average costs for each year (Mc. Guire) we calculated treatment costs of 26,698€ for advanced cancers (stage III and IV).

Mc Guire et al. ²⁴ do not provide cost data for people with the early-staged cancers. In order to determine relevant costs for the early-staged cancers we took data on the lifetime costs for people with the early-staged cancers in the UK calculated by the British Department of Health ²⁵. Based on their estimates we calculated the ratio between the costs given for I-II and III-IV stages: (i) ratio of costs between III and I stages is used to define a base case scenario. Under these assumptions total treatment costs for Stage I and II are 30,101€ and for stage III and IV 45,808€ (example for 50-75-15-9-NELSON-VDT400-V500). In order to obtain the costs for people with early-stage cancer in our model we applied these ratios to the costs calculated based on the mean survival and the average costs for late cancers ²⁴. The same calculations were performed for each of the six evaluated scenarios and scenarios of the sensitivity analysis.

1.4. Sensitivity analysis

Parameter uncertainty:

We varied the nodule size-dependent sensitivity parameters of LDCT exam within a range of $\pm 20\%$. The long term survival probability for the screened individuals – who were diagnosed at screening with lung cancer in stage I or II and who would die of the cancer in the non-screening scenario – was tested for the range of values: 20%, 30%, 50% and 60%. We decreased adherence for the next years after the initial screening to 85%.

Additional scenarios:

We prolonged the period of the screening program and simulated ten years of annual screening for each of the evaluated scenarios. The cost per LDCT unit varied across three different scenarios (Table 8). Additionally, the total costs were analyzed for a hypothetical scenario (scenario 4) when staging tests at screening were the same as at clinical settings in no screening scenario.

Because treatment costs are based on different assumptions we tested possible impacts of the treatment costs in the sensitivity analyses. In the pessimistic scenario the costs for Stage I and II are based on the ratio of costs between stage IV and I (see Table 9, example is given for 50-75-15-9-NELSON-VDT400-V500). In the last years a few cost inducing pharmaceutical drugs for lung cancer treatment have been developed and introduced to the market ²⁶. It is possible that they were not taken into the calculations by Mc Guirre et al. To account for that we added the third scenario with lifetime costs for the patients with the advanced cancer of 77,702€ ²⁷ (see Table 9).

Table 9: Lifetime treatment costs for patients diagnosed with lung cancer by cancer stages calculated for 50-75-15-9-NELSON-VDT400-V500.

Stages	Lifetime costs (British department of health ²⁴)	Max Scenario (Cost Ratio IV / I)	Min Scenario (Cost Ratio III / I)	Scenario with new treatment options
Stage I	7,135.00 £	45,803.38 €**	31,960.12 €**	118,234.97 €**
Stage II	7,135.00 £	45,803.38 €**	31,960.12 €**	118,234.97 €**
Stage III	6,720.00 £	30,101.20 €*	30,101.20 €*	77,702.00 €
Stage IV	4,689.00 £	30,101.20 €*	30,101.20 €*	77,702.00 €

*calculated based on the mean survival and the average costs for late cancers ²⁴

** calculated based on the cost ratios multiplied with the costs for people with the advanced cancers

2. Results

2.1. Calibration

Figure 3: Diagnosed lung cancer cases, Men, 2010.

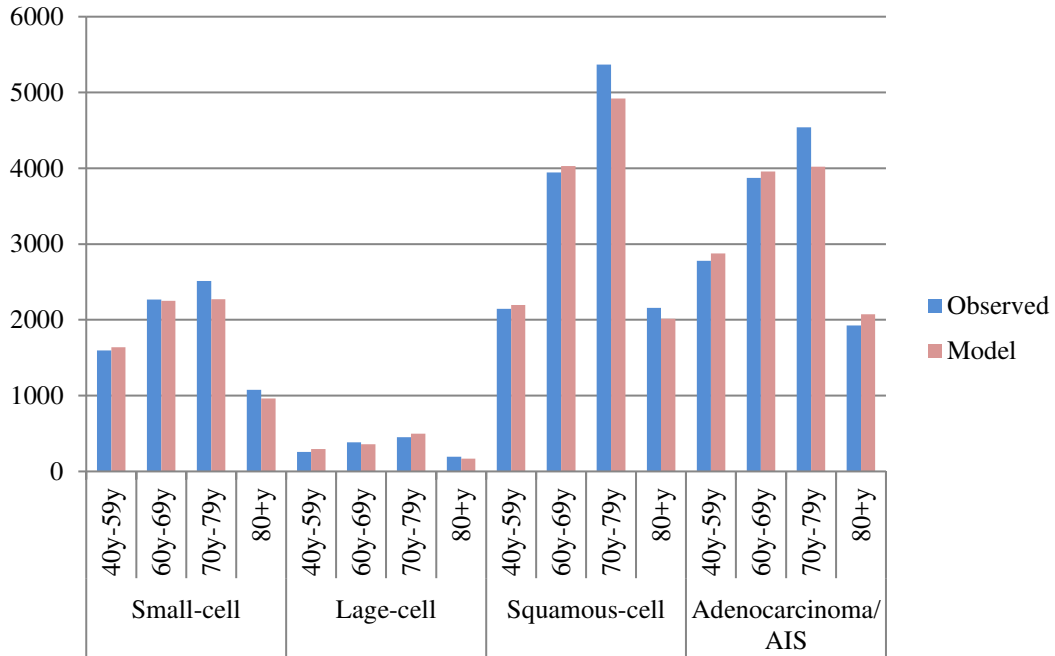


Figure 4: Diagnosed lung cancer cases, Men, 2011.

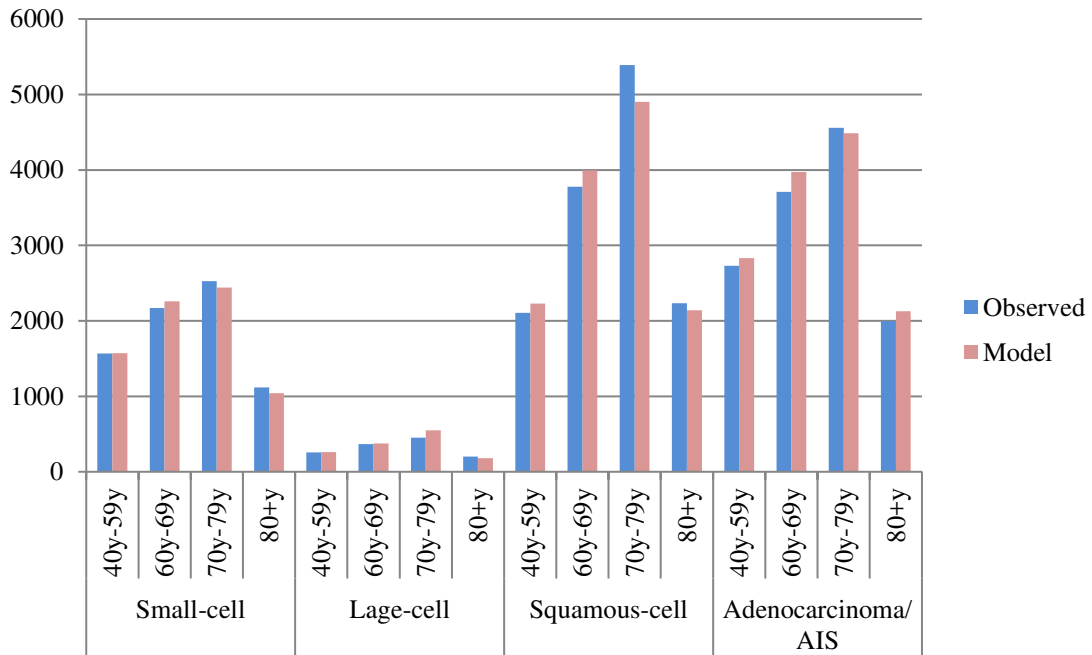


Figure 5: Diagnosed lung cancer cases, Men, 2012.

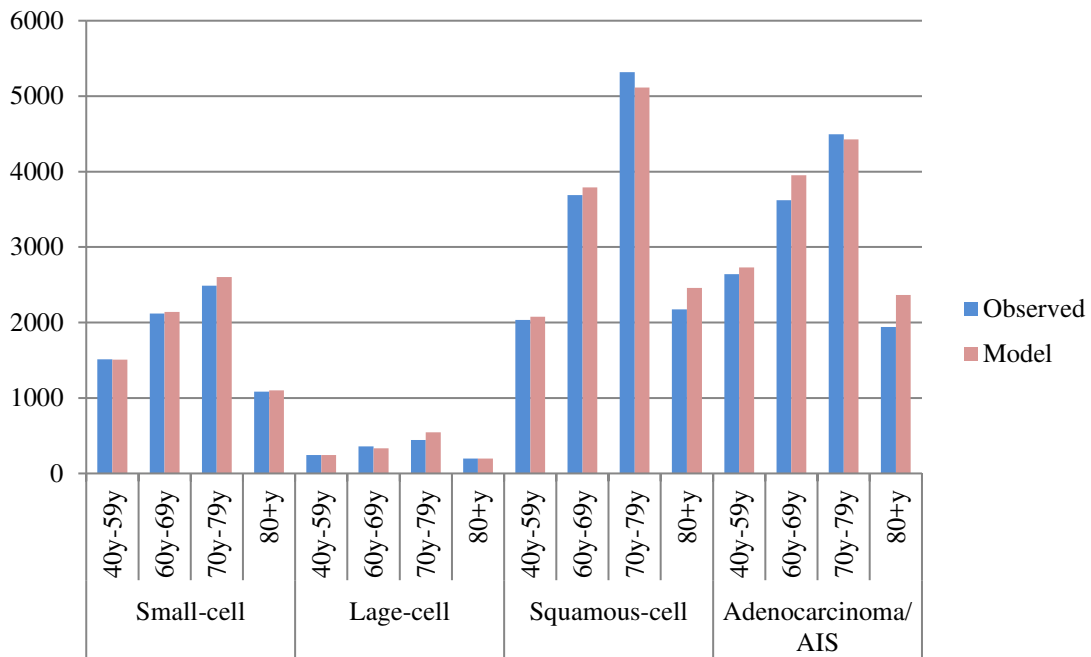


Figure 6: Diagnosed lung cancer cases, Women, 2010.

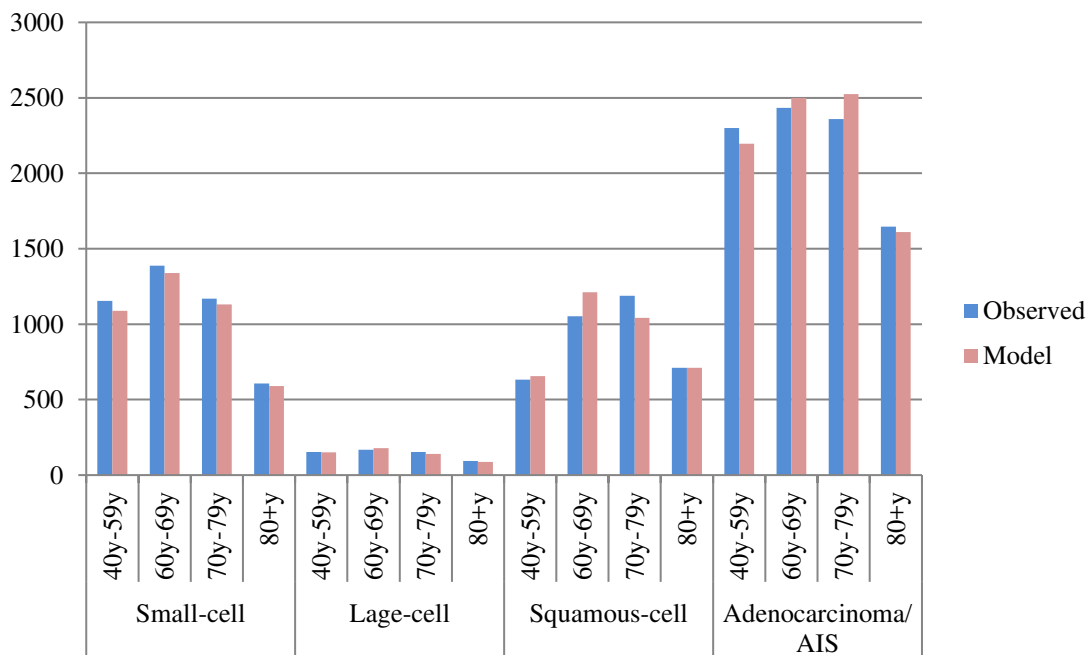


Figure 7: Diagnosed lung cancer cases, Women, 2011.

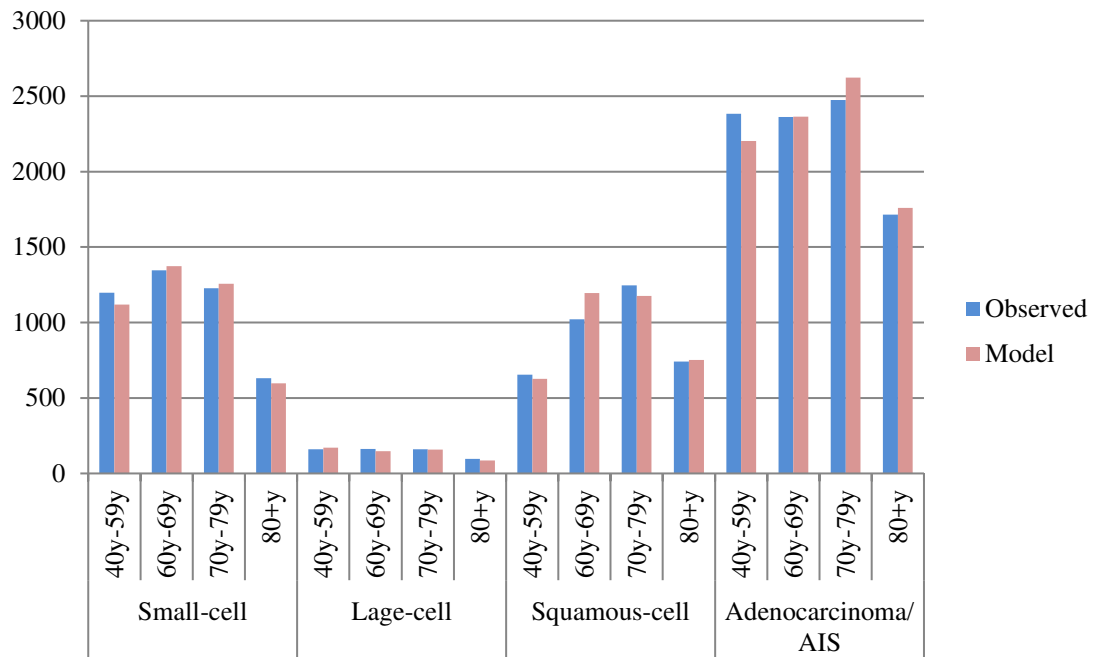
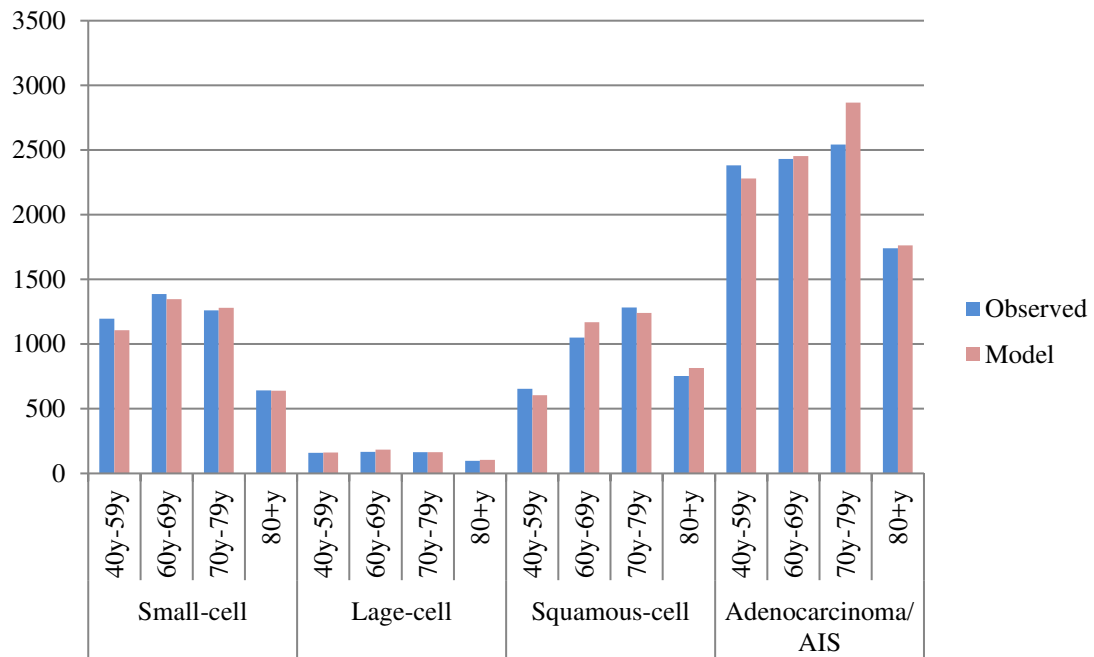


Figure 8: Diagnosed lung cancer cases, Women, 2012.



2.2. Benefits and harms of lung cancer screening for the baseline scenarios

Table 10a: Benefits and harms of lung cancer screening for the baseline scenarios

	50-75-15-9- NELSON- VDT400- V500	55-74-30- 15- NELSON- VDT400- V500	55-80-30-15- NELSON- VDT400- V500	50-75-15-9- NLST- GR10-D10	55-74-30- 15-NLST- GR10-D10	55-80-30-15- NLST- GR10-D10
Number of people screened	7,431,345	4,373,484	4,686,801	7,431,345	4,373,484	4,686,801
Screening outcomes						
<i>Lung Cancer Findings</i>	179,504	126,910	152,014	181,468	128,484	154,025
Screen detection Stage I	114,379	79,598	94,113	109,608	76,595	90,869
Screen detection Stage II	13,254	9,583	11,704	14,774	10,633	12,898
Screen detection Stage III	31,447	22,698	27,692	34,879	25,024	30,402
Screen detection Stage IV	20,424	15,031	18,505	22,207	16,232	19,856
Stage III, %	17.52	17.89	18.22	19.22	19.48	19.74
Stage IV, %	11.38	11.84	12.17	12.24	12.63	12.89
Total Cases Detected at an Early Stage	127,633	89,181	105,817	124,382	87,228	103,767
Total Cases Detected at an Early Stage, %	71.10	70.27	69.61	68.54	67.89	67.37
Small-cell carcinoma	10,048	6,601	7,573	10,528	6,915	7,926
Large-cell carcinoma	5,003	3,490	4,429	5,106	3,560	4,501
Squamous-cell carcinoma	42,688	29,549	35,050	43,182	29,873	35,395
Adenocarcinoma	92,003	64,423	76,029	91,697	64,209	75,771
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	29,762	22,847	28,933	30,955	23,927	30,432
Small-cell carcinoma, %	5.60	5.20	4.98	5.80	5.38	5.15
Large-cell carcinoma, %	2.79	2.75	2.91	2.81	2.77	2.92
Squamous-cell carcinoma, %	23.78	23.28	23.06	23.80	23.25	22.98
Adenocarcinoma, %	51.25	50.76	50.01	50.53	49.97	49.19
Adenocarcinoma <i>in situ</i> , %	16.58	18.00	19.03	17.06	18.62	19.76
<i>False-Positive Findings</i>	262,311	185,356	223,515	4,531,519	3,208,432	3,846,227
False-Positive Findings of all screen detected findings	59.37	59.36	59.52	96.15	96.15	96.15
<i>Interval cancer: False Negative Detection</i>	33,111	21,763	24,691	32,101	21,106	23,953
Small-cell carcinoma	15,894	10,275	11,632	15,464	9,994	11,315
Large-cell carcinoma	1,576	1,044	1,252	1,520	1,005	1,207
Squamous-cell carcinoma	11,449	7,676	8,683	11,097	7,440	8,415
Adenocarcinoma	4,174	2,754	3,107	4,006	2,660	3,004
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	18.00	14.00	17.00	14.00	7.00	12.00
Interval Cancer Stage I	5,363	3,556	4,032	5,147	3,413	3,878
Interval Cancer Stage II	1,810	1,211	1,349	1,765	1,182	1,314
Interval Cancer Stage III	8,745	5,619	6,386	8,467	5,439	6,184
Interval Cancer Stage IV	17,193	11,377	12,924	16,722	11,072	12,577
<i>True Interval cancer</i>	10,232	6,638	7,395	10,232	6,638	7,395
Small-cell carcinoma	8,494	5,504	6,149	8,494	5,504	6,149
Large-cell carcinoma	201	142	163	201	142	163
Squamous-cell carcinoma	1,517	981	1,072	1,517	981	1,072
Adenocarcinoma	20.00	11.00	11.00	20.00	11.00	11.00
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Interval Cancer Stage I	818	535.00	601	818	535	601
Interval Cancer Stage II	389	263	283	389	263	283
Interval Cancer Stage III	2,594	1,683	1,867	2,594	1,683	1,867
Interval Cancer Stage IV	6,431	4,157	4,644	6,431	4,157	4,644
Small-cell carcinoma, % of interval cancers	56.27	55.56	55.42	56.59	55.86	55.71
Stage IV, % of interval cancers	54.50	54.70	54.75	54.69	54.89	54.93
<i>Clinical Detection</i>	771,760	435,763	446,514	770,918	435,228	445,993
Clinical Detection: onset of cancer before the end of screening	208,902	137,329	143,219	208,060	136,794	142,698
All detected cancers: onset of cancer before the end of screening	388,406	264,239	295,233	389,528	265,278	296,723
<i>Overdiagnosis</i>	31,005	23,772	32,050	31,385	24,260	32,764
Overdiagnosis, % of screening detected cases	17.27	18.73	21.08	17.30	18.88	21.27
Small-cell carcinoma	51.00	33.00	47.00	52.00	35.00	47.00
Large-cell carcinoma	147	110.00	186	144	105	182
Squamous-cell carcinoma	1,683	1,201	1,894	1,606	1,155	1,803
Adenocarcinoma	6,429	4,795	7,089	5,934	4,461	6,677
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	22,695	17,633	22,834	23,649	18,504	24,055
Adenocarcinoma <i>in situ</i> , %	73.20	74.18	71.24	75.35	76.27	73.42
Overdiagnosis Stage I	19,722	14,434	19,000	19,282	14,369	19,067
Overdiagnosis Stage II	2,368	1,919	2,646	2,603	2,090	2,829

Overdiagnosis Stage III	5,613	4,573	6,376	6,141	4,916	6,793
Overdiagnosis Stage IV	3,302	2,846	4,028	3,359	2,885	4,075
Radiation-induced Lung Cancer Deaths	2,390	1,329	1,448	2,388	1,328	1,447
No screening scenario						
Clinical Detection no screening	919,585	538,385	565,726	919,585	538,385	565,726
Clinical Detection Stage 1	132,312	77,379	81,386	132,312	77,379	81,386
Clinical Detection Stage 2	56,328	33,417	35,078	56,328	33,417	35,078
Clinical Detection Stage 3	235,578	138,090	144,965	235,578	138,090	144,965
Clinical Detection Stage 4	495,367	289,499	304,297	495,367	289,499	304,297
Clinical Detection no screening: onset of cancer before the end of screening	356,727	239,951	262,431	356,727	239,951	262,431

Table 10b: Benefits and harms of lung cancer screening for the baseline scenarios (continued)

	50-75-15-9- NELSON- VDT400- V500	55-74-30- 15- NELSON- VDT400- V500	55-80-30- 15- NELSON- VDT400- V500	50-75-15-9- NLST- GR10-D10	55-74-30- 15-NLST- GR10-D10	55-80-30- 15-NLST- GR10-D10
<i>Clinical detection during the first five years: Histological class</i>						
Small-cell carcinoma	152,040	102,786	116,679	152,040	102,786	116,679
Large-cell carcinoma	35,472	23,234	25,597	35,472	23,234	25,597
Squamous-cell carcinoma	6,265	4,321	5,125	6,265	4,321	5,125
Adenocarcinoma	48,009	32,720	37,172	48,009	32,720	37,172
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	59,673	40,630	46,511	59,673	40,630	46,511
Clinical Detection Stage 1	2,621	1,881	2,274	2,621	1,881	2,274
Clinical Detection Stage 2	22,129	15,039	17,077	22,129	15,039	17,077
Clinical Detection Stage 3	9,129	6,247	7,058	9,129	6,247	7,058
Clinical Detection Stage 4	38,797	26,004	29,453	38,797	26,004	29,453
Clinical Detection Stage 4	81,985	55,496	63,091	81,985	55,496	63,091
Deaths from lung cancer						
Death from lung cancer: screening	763,653	442,246	461,340	764,847	443,061	462,259
Death from lung cancer: onset of cancer before the end of screening	275,110	184,150	199,297	276,304	184,965	200,216
Death from lung cancer: no screening	800,040	467,246	489,965	800,040	467,246	489,965
Death from lung cancer: no screening (onset of cancer before the end of screening)	311,497	209,150	227,922	311,497	209,150	227,922
Mortality reduction vs no screening, %	11.68	11.95	12.56	11.30	11.56	12.16
Benefits of screening vs no screening						
Averted death vs no screening	36,387	25,000	28,625	35,193	24,185	27,706
Life years gained vs no screening	541,697	356,262	382,475	525,811	345,918	371,474
Life years gained vs no screening: 3% discount	355,348	236,371	256,159	346,100	230,284	249,634
Life years gained vs no screening: 1.5% discount	435,161	288,028	310,726	423,115	280,136	302,299
Healthcare resources for the screening program						
Number of Screen exams	29,969,925	16,660,175	18,080,405	29,955,605	16,650,031	18,068,083
Number of Follow-up scans	2,781,924	1,525,291	1,657,941	4,011,903	2,839,342	3,402,943
Number of Follow-up scans: malignant nodules	100,296	71,876	87,258	157,843	110,595	131,866
Number of Work-ups	441,815	312,266	375,529	945,678	669,564	802,665
Number of Work-ups: malignant nodules	171,637	121,317	145,517	173,250	122,633	147,216
Number of Complications	117,474	82,898	99,442	233,375	165,097	197,714
Efficiency of screening						
Detected cancer per 1000 scans	5.99	7.62	8.41	6.06	7.72	8.52
Interval cancers per 1000 screen-scans	1.45	1.70	1.77	1.41	1.67	1.73
Lung cancer deaths per 1000 screen-scans: onset of cancer before the end of screening	9.18	11.05	11.02	9.22	11.11	11.08
Averted lung cancer deaths vs no screening per 1000 screen-scans	1.21	1.50	1.58	1.17	1.45	1.53
Life years gained (3% discount) vs no screening per 1000 screen-scans	11.86	14.19	14.17	11.55	13.83	13.82
Health economics outcomes of screening vs no screening						
Total costs (discounted)	29363651302	17776335686	18752973157	29885787583	18223237851	19325894027
Total costs: no screening(discounted)	21900234274	13183590963	13550131815	21900234274	13183590963	13550131815
Additional costs vs. no screening (discounted)	7463417028	4592744723	5202841342	7985553310	5039646887	5775762210

ACER: Costs (including life time treatment costs) per Life Year Gained (uniform discounting) vs no screening	21,003	19,430	20,310	23,072	21,884	23,136
Cost categories (Discounted 3%)						
Screening scans	4,243,729,151	2,355,013,913	2,556,256,394	4,241,738,728	2,353,604,382	2,554,544,106
Work-up total malignant	211,365,526	149,013,209	178,181,249	212,913,711	150,313,048	179,873,260
Complication	178,066,109	125,439,507	149,851,868	179,259,484	126,453,389	151,176,078
Without complication	33,299,417	23,573,702	28,329,381	33,654,226	23,859,659	28,697,181
Follow-up malignant	15,044,522	10,781,399	13,088,824	23,676,532	16,589,331	19,779,921
False-Positive Work-up total	201,146,272	142,104,689	171,597,554	580,683,348	411,030,986	493,425,907
Complication	179,465,545	126,787,810	153,101,762	518,093,885	366,727,652	440,241,564
Without complication	21,680,726	15,316,878	18,495,792	62,589,462	44,303,334	53,184,343
False-Positive Follow-up	385,177,551	208,247,816	225,038,588	550,582,775	389,724,592	467,848,451
Interval cancer: False-Negative Detection	55,046,074	36,158,088	41,036,616	53,381,576	35,078,201	39,822,740
True Interval cancer	16,964,750	10,988,952	12,245,278	16,964,750	10,988,952	12,245,278
Treatment	24,235,177,456	14,864,027,620	15,555,528,654	24,205,846,163	14,855,908,359	15,558,354,364

Figure 9: Accumulated lung cancer death cases NELSON-50-75-15-9 vs. NLST-50-75-15-9

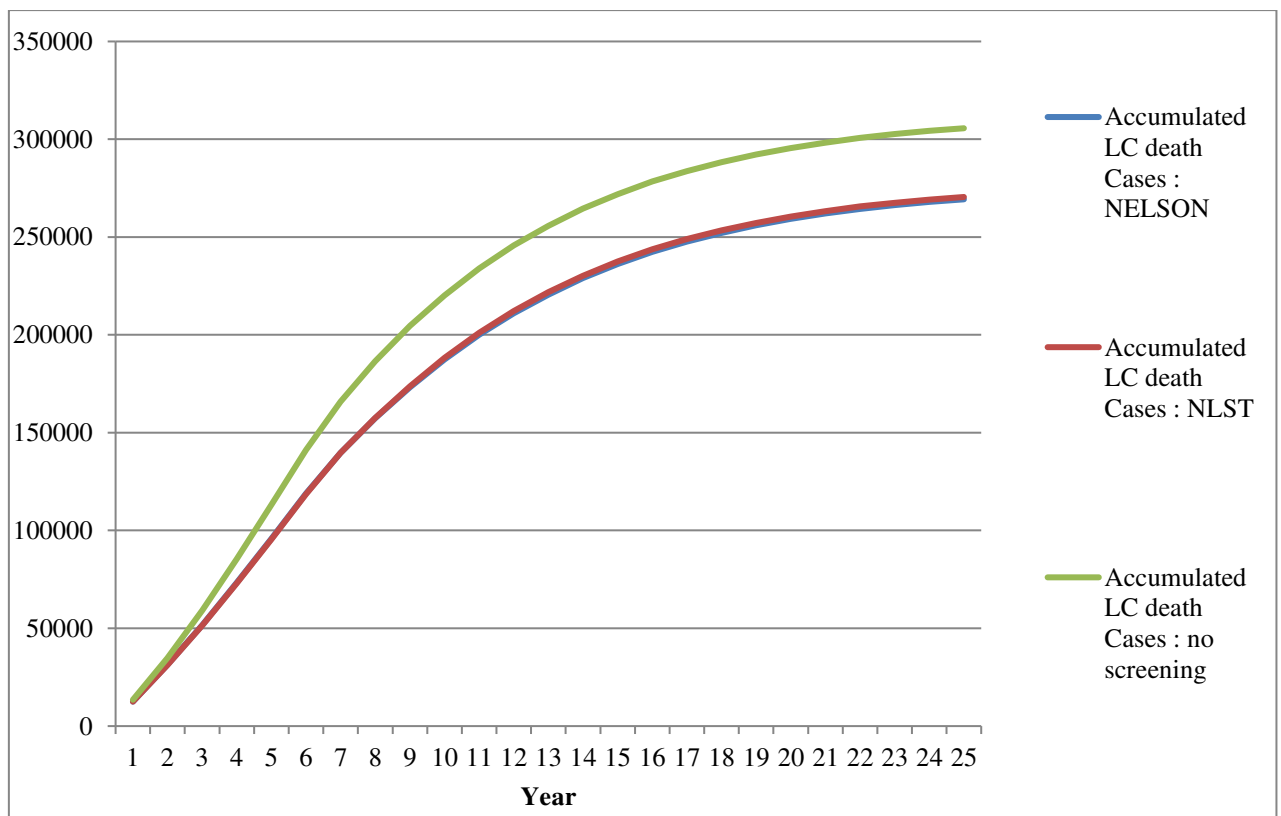


Figure 10: Accumulated lung cancer death cases NELSON-55-80-30-15 vs. NLST-55-80-30-15

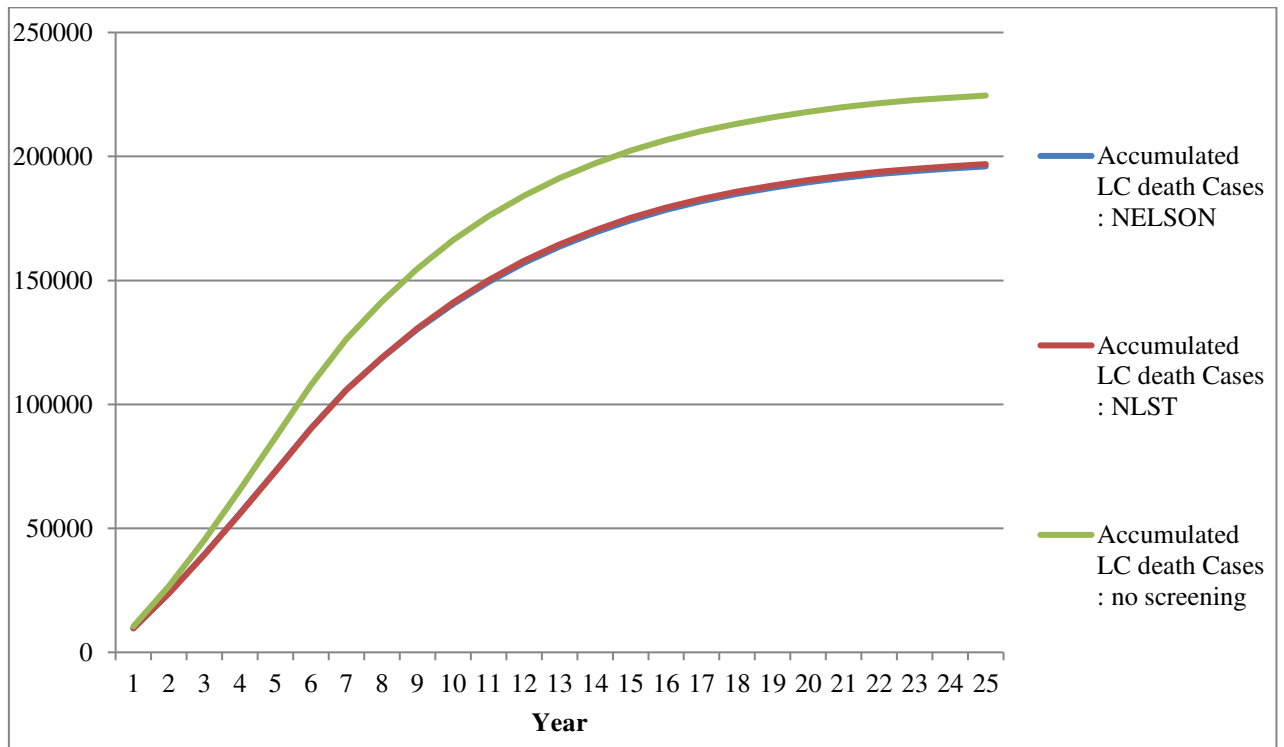
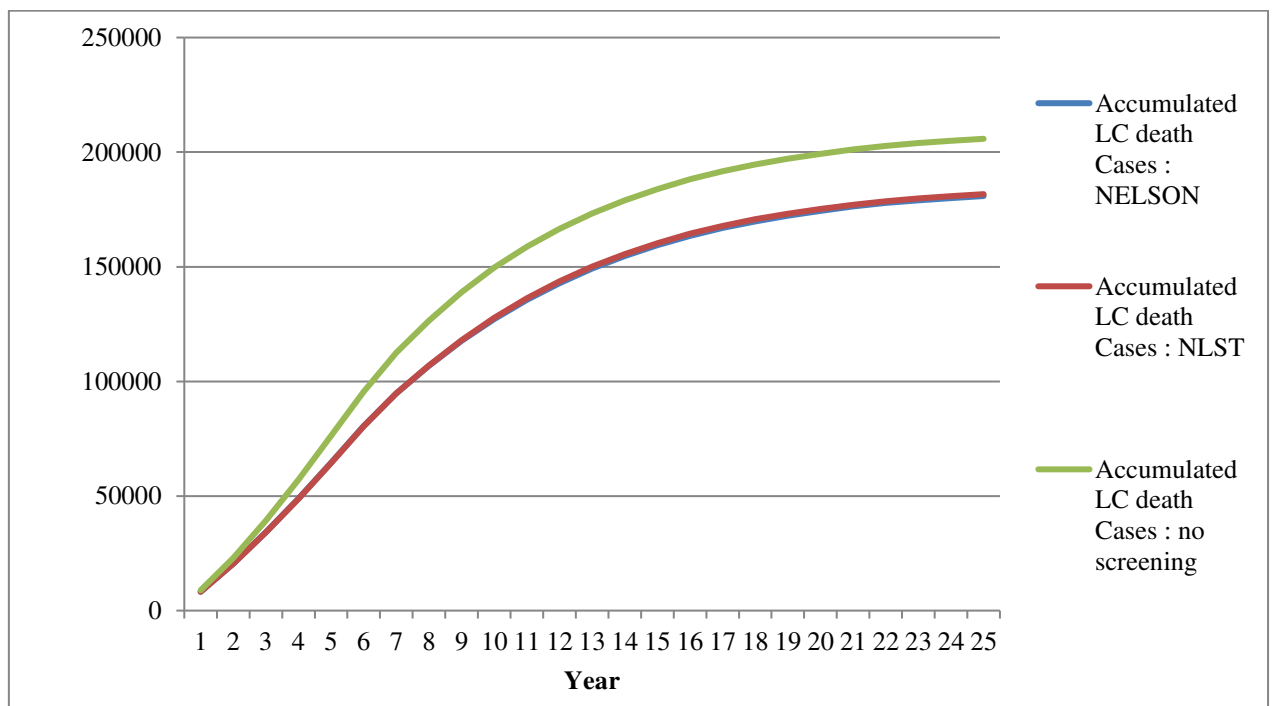


Figure 11: Accumulated lung cancer death cases NELSON-55-74-30-15 vs. NLST-55-74-30-15



2.3. Main outcome and Cost-effectiveness of the 57 baseline screening scenarios.

Scenario	Scenario characteristics	Detected Cancers at an Early Stage (I/II), %	Reduction in Lung Cancer Mortality, %	Lung Cancer Deaths Averted (ALCD)	Life Years Gained (3% discounted) (LYG)	Interval Cancer Cases	Over diagnosed Cases	Over diagnosis, %	Total costs	Additional costs vs no screening	ACER (cost/LYG)	ACER (cost/death averted)	ICER (cost/LYG) vs the previous efficient scenario	ICER (cost/ALCD) vs the previous efficient scenario
Scenario 8	55-74-30-15-NELSON-VDT300-none	67.41	9.72	20,335	192,747	33,009	9,106	9.12	16,964,229,033	3,780,638,069	19,615	185,918	Not efficient	Not efficient
Scenario 7	55-74-30-15-NELSON-VDT400-none	68.13	10.47	21,908	204,456	30,527	12,562	11.37	17,202,833,078	4,019,242,114	19,658	183,460	Not efficient	Not efficient
Scenario 27	55-80-30-15-NELSON-VDT300-none	67.52	10.10	23,029	207,468	38,212	11,724	10.14	17,709,501,638	4,159,369,822	20,048	180,614	Not efficient	Not efficient
Scenario 9	55-74-30-15-NELSON-VDT600-none	68.49	10.82	22,633	209,464	29,157	16,599	14.01	17,425,676,762	4,242,085,799	20,252	187,429	Not efficient	Not efficient
Scenario 18	55-74-30-15-NLST-GR12.5-none	67.86	11.21	23,437	215,599	28,049	21,270	16.88	18,086,156,020	4,902,565,056	22,739	209,181	Not efficient	Not efficient
Scenario 16	55-74-30-15-NLST-GR10-none	68.21	11.35	23,747	218,277	27,972	22,232	17.39	18,153,904,252	4,970,313,288	22,771	209,303	Not efficient	Not efficient
Scenario 17	55-74-30-15-NLST-GR7.5-none	68.46	11.46	23,962	220,191	27,900	23,237	17.96	18,215,134,331	5,031,543,367	22,851	209,980	Not efficient	Not efficient
Scenario 26	55-80-30-15-NELSON-VDT400-none	68.24	10.93	24,917	220,616	35,048	16,282	12.62	18,002,132,447	4,452,000,631	20,180	178,673	Not efficient	178,673
Scenario 19	55-74-30-15-NLST- Dfup5	67.28	11.07	23,152	221,728	28,955	22,938	18.63	18,078,388,416	4,894,797,453	22,076	211,420	Not efficient	Not efficient
Scenario 10	55-74-30-15-NELSON-Vfup80	68.62	11.29	23,620	224,880	29,359	22,740	18.59	17,662,309,285	4,478,718,321	19,916	189,616	Not efficient	Not efficient
Scenario 15	55-74-30-15-NLST-GR12.5-D10	66.85	11.31	23,646	225,756	27,773	24,000	18.76	18,184,707,035	5,001,116,071	22,153	211,499	Not efficient	Not efficient
Scenario 28	55-80-30-15-NELSON-VDT600-none	68.57	11.35	25,871	226,617	33,118	21,861	15.63	18,293,791,730	4,743,659,914	20,932	183,358	Not efficient	Not efficient
Scenario 13	55-74-30-15-NLST-GR10-D11	67.05	11.39	23,831	226,640	27,773	24,145	18.81	18,200,613,217	5,017,022,253	22,136	210,525	Not efficient	Not efficient
Scenario 11	55-74-30-15-NLST- GR10-D10	67.89	11.56	24,185	230,284	27,744	24,260	18.88	18,223,237,851	5,039,646,887	21,885	208,379	Not efficient	Not efficient
Scenario 2	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V750	68.89	11.69	24,442	231,099	28,431	22,874	18.22	17,705,725,214	4,522,134,250	19,568	185,015	Not efficient	Not efficient
Scenario 14	55-74-30-15-NLST-GR7.5-D10	68.57	11.72	24,512	232,766	27,736	24,493	18.99	18,253,498,654	5,069,907,690	21,781	206,834	Not efficient	Not efficient
Scenario 37	55-80-30-15-NLST-GR12.5-none	67.77	11.72	26,719	232,797	31,764	28,055	18.78	19,112,331,878	5,562,200,062	23,893	208,174	Not efficient	Not efficient
Scenario 12	55-74-30-15-NLST-GR10-D9	68.72	11.73	24,527	233,603	27,721	24,418	18.97	18,247,633,561	5,064,042,597	21,678	206,468	Not efficient	Not efficient
Scenario 35	55-80-30-15-NLST-GR10-none	68.13	11.89	27,092	235,833	31,657	29,431	19.39	19,199,988,990	5,649,857,174	23,957	208,543	Not efficient	Not efficient

Scenario 5	55-74-30-15-NELSON-VDT300-V500	70.15	11.94	24,973	236,226	28,407	23,689	18.68	17,767,037,282	4,583,446,318	19,403	183,536	Not efficient	Not efficient
Scenario 1	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V500	70.27	11.95	25,000	236,371	28,401	23,772	18.73	17,776,335,686	4,592,744,723	19,430	183,710	Not efficient	Not efficient
Scenario 6	55-74-30-15-NELSON-VDT600-V500	70.52	11.98	25,059	236,665	28,392	24,434	19.12	17,814,338,123	4,630,747,159	19,567	184,794	Not efficient	Not efficient
Scenario 36	55-80-30-15-NLST-GR7.5-none	68.34	12.00	27,350	238,024	31,556	30,922	20.08	19,284,015,000	5,733,883,184	24,090	209,648	Not efficient	Not efficient
Scenario 4	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V400	70.90	12.06	25,223	238,424	28,393	24,278	19.03	17,812,380,228	4,628,789,264	19,414	183,515	Not efficient	Not efficient
Scenario 3	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	12.18	25,467	240,626	28,389	24,767	19.32	17,849,042,023	4,665,451,059	19,389	183,196	19,389	Not efficient
Scenario 38	55-80-30-15-NLST- Dfup5	66.76	11.67	26,589	240,683	32,739	31,090	21.03	19,160,111,768	5,609,979,952	23,309	210,989	Not efficient	Not efficient
Scenario 29	55-80-30-15-NELSON-Vfup80	68.00	11.89	27,104	244,027	33,178	30,722	20.93	18,625,060,346	5,074,928,530	20,797	187,239	Not efficient	Not efficient
Scenario 34	55-80-30-15-NLST-GR12.5-D10	66.35	11.89	27,105	244,796	31,380	32,411	21.15	19,281,610,563	5,731,478,747	23,413	211,455	Not efficient	Not efficient
Scenario 32	55-80-30-15-NLST-GR10-D11	66.56	11.98	27,308	245,671	31,391	32,590	21.19	19,299,330,176	5,749,198,361	23,402	210,532	Not efficient	Not efficient
Scenario 30	55-80-30-15-NLST- GR10-D10	67.37	12.16	27,706	249,634	31,348	32,764	21.27	19,325,894,027	5,775,762,212	23,137	208,466	Not efficient	Not efficient
Scenario 21	55-80-30-15-NELSON-VDT400-V750	68.19	12.28	27,987	250,445	32,125	30,739	20.47	18,661,518,853	5,111,387,037	20,409	182,634	Not efficient	Not efficient
Scenario 33	55-80-30-15-NLST-GR7.5-D10	68.04	12.31	28,062	252,243	31,338	33,098	21.40	19,361,758,630	5,811,626,814	23,040	207,100	Not efficient	Not efficient
Scenario 31	55-80-30-15-NLST-GR10-D9	68.18	12.32	28,080	253,130	31,313	32,991	21.38	19,354,607,604	5,804,475,788	22,931	206,712	Not efficient	Not efficient
Scenario 24	55-80-30-15-NELSON-VDT300-V500	69.49	12.55	28,596	256,006	32,094	31,929	21.02	18,741,364,602	5,191,232,786	20,278	181,537	Not efficient	Not efficient
Scenario 20	55-80-30-15-NELSON-VDT400-V500	69.61	12.56	28,625	256,159	32,086	32,050	21.08	18,752,973,158	5,202,841,342	20,311	181,759	Not efficient	Not efficient
Scenario 25	55-80-30-15-NELSON-VDT600-V500	69.89	12.59	28,694	256,478	32,077	32,983	21.53	18,803,698,202	5,253,566,386	20,483	183,089	Not efficient	Not efficient
Scenario 23	55-80-30-15-NELSON-VDT400-V400	70.25	12.67	28,877	258,339	32,076	32,752	21.42	18,798,713,288	5,248,581,472	20,317	181,756	Not efficient	Not efficient
Scenario 22	55-80-30-15-NELSON-VDT400-V300	70.95	12.80	29,165	260,807	32,071	33,473	21.76	18,846,402,157	5,296,270,341	20,307	181,597	Not efficient	198,745
Scenario 46	50-75-15-9-NELSON-VDT300-none	67.40	9.68	30,147	295,093	48,838	13,432	9.09	28,347,809,378	6,447,575,105	21,849	213,871	Not efficient	Not efficient
Scenario 45	50-75-15-9-NELSON-VDT400-none	68.06	10.27	31,994	308,862	45,891	17,943	11.18	28,650,791,510	6,750,557,237	21,856	210,994	Not efficient	Not efficient
Scenario 47	50-75-15-9-NELSON-VDT600-none	68.37	10.54	32,825	314,731	44,293	22,752	13.41	28,917,092,963	7,016,858,689	22,295	213,766	Not efficient	Not efficient
Scenario 56	50-75-15-9-NLST-GR12.5-none	68.06	10.95	34,122	325,575	42,717	28,483	15.84	29,748,996,226	7,848,761,952	24,107	230,021	Not efficient	Not efficient
Scenario 54	50-75-15-9-NLST-GR10-none	68.40	11.08	34,525	329,167	42,610	29,643	16.29	29,830,458,907	7,930,224,633	24,092	229,695	Not efficient	Not efficient
Scenario 55	50-75-15-9-NLST-GR7.5-none	68.64	11.16	34,757	331,214	42,520	30,791	16.76	29,902,320,995	8,002,086,722	24,160	230,229	Not efficient	Not efficient
Scenario 57	50-75-15-9-NLST- Dfup5	68.05	10.83	33,738	333,574	44,213	29,610	17.04	29,682,843,415	7,782,609,141	23,331	230,678	Not efficient	Not efficient

Scenario 48	50-75-15-9-NELSON-Vfup80	69.39	11.02	34,317	337,355	44,808	29,451	17.05	29,191,246,091	7,291,011,817	21,612	212,461	Not efficient	Not efficient
Scenario 53	50-75-15-9-NLST-GR12.5-D10	67.49	11.05	34,418	339,475	42,368	30,993	17.17	29,828,497,218	7,928,262,945	23,355	230,352	Not efficient	Not efficient
Scenario 51	50-75-15-9-NLST-GR10-D11	67.69	11.13	34,673	340,726	42,383	31,253	17.24	29,854,521,936	7,954,287,663	23,345	229,409	Not efficient	Not efficient
Scenario 49	50-75-15-9-NLST- GR10-D10	68.54	11.30	35,193	346,100	42,333	31,385	17.30	29,885,787,583	7,985,553,310	23,073	226,907	Not efficient	Not efficient
Scenario 40	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V750	69.77	11.43	35,603	347,754	43,379	29,951	16.83	29,273,891,073	7,373,656,799	21,204	207,108	Not efficient	Not efficient
Scenario 52	50-75-15-9-NLST-GR7.5-D10	69.17	11.44	35,622	349,465	42,322	31,706	17.41	29,926,417,893	8,026,183,620	22,967	225,315	Not efficient	Not efficient
Scenario 50	50-75-15-9-NLST-GR10-D9	69.37	11.45	35,669	350,891	42,301	31,560	17.37	29,918,079,355	8,017,845,082	22,850	224,785	Not efficient	Not efficient
Scenario 43	50-75-15-9-NELSON-VDT300-V500	71.00	11.67	36,352	355,128	43,349	30,891	17.22	29,351,505,810	7,451,271,536	20,982	204,976	Not efficient	Not efficient
Scenario 39	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V500	71.10	11.68	36,387	355,348	43,343	31,005	17.27	29,363,651,302	7,463,417,029	21,003	205,112	Not efficient	Not efficient
Scenario 44	50-75-15-9-NELSON-VDT600-V500	71.30	11.71	36,465	355,742	43,335	31,770	17.60	29,408,338,707	7,508,104,434	21,105	205,899	Not efficient	Not efficient
Scenario 42	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V400	71.72	11.78	36,709	358,394	43,334	31,596	17.52	29,409,436,683	7,509,202,410	20,952	204,560	Not efficient	Not efficient
Scenario 41	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	11.90	37,075	362,039	43,331	32,183	17.78	29,455,834,680	7,555,600,405	20,870	203,792	23,804	285,630

2.4. Cost-effectiveness of the efficient screening scenarios in the sensitivity analyses

Sensitivity analysis assumption	Scenario characteristics	Detected Cancers at an Early Stage (I/II), %	Reduction in Lung Cancer Mortality, %	Lung Cancer Deaths Averted (ALCD)	Life Years Gained (3% discounted) (LYG)	Interval Cancer Cases	Overdiagnosed Cases	Overdiagnosis, %	Total costs	Additional costs vs no screening	ACER (cost/LYG)	ACER (cost/death averted)
Decreased adherence (85%)	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	70.76	11.49	24,025	225,958	25,605	24,203	19.67	17,519,718,912	4,336,127,948	19,190	180,484
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	71.59	11.20	34,885	339,158	39,059	31,360	18.12	28,876,917,490	6,976,683,217	20,571	199,991
Decreased CT sensitivity	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	69.94	10.56	22,085	207,941	36,752	23,298	20.25	17,641,043,225	4,457,452,261	21,436	201,832
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	70.76	10.31	32,114	312,327	55,624	30,160	18.61	29,154,812,658	7,254,578,384	23,228	225,901
Increased CT sensitivity	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	72.57	12.62	26,388	248,875	27,493	25,379	19.32	17,921,548,538	4,737,957,574	19,038	179,550
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	73.41	12.34	38,450	375,036	41,991	33,020	17.80	29,561,115,978	7,660,881,704	20,427	199,243
Survival 20%	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	6.04	12,628	118,555	28,389	24,767	19.32	17,849,042,023	4,665,451,060	39,353	369,453
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	5.90	18,383	179,031	43,331	32,183	17.78	29,455,834,680	7,555,600,406	42,203	411,010
Survival 30%	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	9.06	18,944	178,441	28,389	24,767	19.32	17,849,042,023	4,665,451,060	26,146	246,276
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	8.85	27,577	268,594	43,331	32,183	17.78	29,455,834,680	7,555,600,406	28,130	273,982
Survival 50%	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	15.07	31,520	296,893	28,389	24,767	19.32	17,849,042,023	4,665,451,060	15,714	148,016
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	14.76	45,972	448,474	43,331	32,183	17.78	29,455,834,680	7,555,600,406	16,847	164,352
Survival 60%	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	22.37	38,229	360,036	28,389	24,767	19.32	17,849,042,023	4,665,451,060	12,958	122,040
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	21.69	55,518	541,052	43,331	32,183	17.78	29,455,834,680	7,555,600,406	13,965	136,093
Cost per CT 200 Euro	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	12.18	25,467	240,626	28,389	24,767	19.32	18,707,056,400	5,523,465,437	22,955	216,887
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	11.90	37,075	362,039	43,331	32,183	17.78	31,003,818,424	9,103,584,150	25,145	245,545
Cost per CT 500 Euro	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	12.18	25,467	240,626	28,389	24,767	19.32	23,855,142,659	10,671,551,695	44,349	419,035
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	11.90	37,075	362,039	43,331	32,183	17.78	40,291,720,874	18,391,486,601	50,800	496,062
Cost per CT 100 Euro	55-74-30-15-NELSON-VDT400-V300	71.58	12.18	25,467	240,626	28,389	24,767	19.32	16,991,027,647	3,807,436,683	15,823	149,505
	50-75-15-9-NELSON-VDT400-V300	72.39	11.90	37,075	362,039	43,331	32,183	17.78	27,907,850,938	6,007,616,665	16,594	162,040

Innovative Treatment Cost	55-74-30-15-NELSON-VDT400- V300	71.58	12.18	25,467	240,626	28,389	24,767	19.32	41,243,335,91 9	7,832,925,441	32,552	307,572
	50-75-15-9-NELSON-VDT400- V300	72.39	11.90	37,075	362,039	43,331	32,183	17.78	66,668,886,83 0	11,873,009,40 9	32,795	320,243

References

- 1 Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 2013; **56**: 661–67. doi:10.1007/s00103-013-1670-0.
- 2 Statistisches Bundesamt. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. Wiesbaden, 2016.
- 3 Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. The risk of death by age, sex, and smoking status in the United States: putting health risks in context. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; **100**: 845–53. doi:10.1093/jnci/djn124.
- 4 Moolgavkar SH, Luebeck G. Two-Event Model for Carcinogenesis: Biological, Mathematical, and Statistical Considerations. *Risk Analysis* 1990; **10**: 323–41. doi:10.1111/j.1539-6924.1990.tb01053.x.
- 5 McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Chapter 9: The MGH-HMS Lung Cancer Policy Model: Tobacco Control Versus Screening. *Risk Analysis* 2012; **32**: S117-S124. doi:10.1111/j.1539-6924.2011.01652.x.
- 6 Lung Cancer: Current Diagnosis and Treatment.
- 7 Erasmus University Medical Center. MISCAN-Lung (Erasmus) Microsimulation Screening Analysis (MISCAN) Lung Model. CISNET_ModelProfile_LUNG_ERASMUS_001_01132012_83607.pdf (accessed Jul 28, 2016).
- 8 Chrysanthopoulou AS. Microsimulation Lung Cancer (MILC) model, Package 'MILC'. <https://cran.r-project.org/web/packages/MILC/MILC.pdf>.
- 9 Hazelton WD, Clements MS, Moolgavkar SH. Multistage carcinogenesis and lung cancer mortality in three cohorts. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2005; **14**: 1171–81. doi:10.1158/1055-9965.EPI-04-0756.
- 10 Eberle A, Jansen L, Castro F, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015; **90**: 528–33. doi:10.1016/j.lungcan.2015.10.007.
- 11 Zentrum für Krebsregister. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html (accessed May 12, 2016).
- 12 Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *The New England journal of medicine* 2011; **365**: 395–409. doi:10.1056/NEJMoa1102873.
- 13 Horeweg N, Scholten ET, de Jong, Pim A, et al. Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers. *The Lancet Oncology* 2014; **15**: 1342–50. doi:10.1016/S1470-2045(14)70387-0.
- 14 Horeweg N, van der Aalst CM, Vliegenthart R, et al. Volumetric computed tomography screening for lung cancer: three rounds of the NELSON trial. *The European respiratory journal* 2013; **42**: 1659–67. doi:10.1183/09031936.00197712.
- 15 Kvale PA, Johnson CC, Tammemagi M, et al. Interval lung cancers not detected on screening chest X-rays: How are they different? *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2014; **86**: 41–46. doi:10.1016/j.lungcan.2014.07.013.
- 16 Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012; **307**: 2418–29. doi:10.1001/jama.2012.5521.
- 17 McMahon PM, Kong CY, Bouzan C, et al. Cost-Effectiveness of Computed Tomography Screening for Lung Cancer in the United States. *Journal of Thoracic Oncology* 2011; **6**: 1841–48. doi:10.1097/JTO.0b013e31822e59b3.
- 18 Yeow K-M, Su I-H, Pan K-T, et al. Risk Factors of Pneumothorax and Bleeding. *Chest* 2004; **126**: 748–54. doi:10.1378/chest.126.3.748.
- 19 Soetaert K, Petzoldt T. Inverse Modelling, Sensitivity and Monte Carlo Analysis in R Using Package FME. *J. Stat. Soft.* 2010; **33**. doi:10.18637/jss.v033.i03.
- 20 Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. Screening for Early Lung Cancer with Low-Dose Spiral CT: Prevalence in 817 Asymptomatic Smokers1. *Radiology* 2002; **222**: 773–81. doi:10.1148/radiol.2223010490.
- 21 National Association of Statutory Health Insurance Physicians. Uniform Value Scale. <http://www.kbv.de/html/ebm.php> (accessed Jul 27, 2016).
- 22 German Institute for the Hospital Remuneration System (InEK). G-DRG catalog. <http://www.g-drg.de> (accessed Jul 27, 2016).

- 23 Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided Transthoracic Needle Aspiration Biopsy of Pulmonary Nodules: Needle Size and Pneumothorax Rate1. *Radiology* 2003; **229**: 475–81. doi:10.1148/radiol.2291020499.
- 24 McGuire A, Martin M, Lenz C, Sollano JA. Treatment cost of non-small cell lung cancer in three European countries: comparisons across France, Germany, and England using administrative databases. *Journal of medical economics* 2015; **18**: 525–32. doi:10.3111/13696998.2015.1032974.
- 25 Department of Health. The likely impact of earlier diagnosis of cancer on costs and benefits to the NHS. <http://www.dh.gov.uk/publications> (accessed Aug 17, 2016).
- 26 Buckland D. New drug treatments for cancer. What the future holds. *Prescriber* 2016; **27**: 17–21. doi:10.1002/psb.1425.
- 27 Schremser K, Rogowski WH, Adler-Reichel S, Tufman ALH, Huber RM, Stollenwerk B. Cost-Effectiveness of an Individualized First-Line Treatment Strategy Offering Erlotinib Based on EGFR Mutation Testing in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients in Germany. *PharmacoEconomics* 2015; **33**: 1215–28. doi:10.1007/s40273-015-0305-8.

Modul 10

Experiences of COPD patients with existing smoking cessation programmes and their preferences for an ideal smoking cessation programme - a qualitative analysis

Aumann, Ines

Tedja, Lea

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Tobacco induced diseases 2016; 14:31

DOI 10.1186/s12971-016-0097-4

RESEARCH

Open Access



Experiences of COPD patients with existing smoking cessation programs and their preferences for improvement - a qualitative analysis

I. Aumann^{1,2*}, L. Tedja¹ and J. M. Graf von der Schulenburg^{1,2}

Abstract

Background: Smoking is a major risk factor for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). For current smokers who are diagnosed with COPD, their first treatment option is to stop smoking. Motivation is necessary for long-term smoking cessation; therefore, when designing smoking cessation programs, the patients' needs and preferences should be considered. We focused on COPD patients' experiences with existing smoking cessation programs and evaluated their preferences for the improvement of these programs.

Methods: We conducted 18 guideline-based interviews with COPD patients between April and June 2014 in Germany. Each patient with COPD, who was a current or past smoker and had made at least one attempt to quit smoking in the past 5 years, was included in the study. We audiotaped, verbatim transcribed, and evaluated the interviews, using content analysis.

Results: The patients had broad and different experiences with pharmaceutical, behavioral, and alternative approaches that supported or negatively influenced the smoking cessation process. Pharmaceuticals were viewed as an expensive alternative with many side effects although they helped to stop cravings for a few moments. Furthermore, the bad structure and impersonal content of the seminars for smoking cessation negatively influenced group cohesion, and therefore degrading the patients' motivation to stop smoking. Alternative methods, such as acupuncture and hypnosis were mostly ineffective in smoking cessation, but in some cases, served as motivational strategies.

Conclusion: Negative experiences with smoking cessation were explained by the patients' lack of motivation or resolution. Other negative experiences, such as the structure of seminars for smoking cessation and the high price of pharmaceuticals should be addressed through policy changes to increase the patients' motivation to quit smoking.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, Smoking cessation, Preferences, Qualitative interviews

Abbreviations: COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; NRT, Nicotine replacement therapy

* Correspondence: ia@cherh.de

¹Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University of Hannover, Otto-Brenner-Str. 1, 30159 Hannover, Germany

²Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Hannover, Germany



Background

The Global Burden of Disease Study estimates that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) will become the third leading cause of death worldwide by 2020 [1]. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease defines COPD as 'a common preventable and treatable disease which is characterized by persistent airflow limitation that is usually progressive and associated with an enhanced chronic inflammatory response in the airways and the lung to noxious particles or gases' [2]. An important risk factor, although not the only one, for the high prevalence of COPD in Germany and other industrial nations is smoking. According to the estimates by the World Health Organization, 73 % of COPD-related cases of death are caused by smoking [3]. The percentage of lifelong smokers who develop COPD is 40–50 % [4].

Another important consequence of COPD is the economic burden. According to estimations in the European White Book, the amount spent on COPD is approximately 38.6 billion Euros, which represents 56 % of the total direct costs of respiratory diseases [4]. COPD is not curable; however, stopping smoking is the most effective way to prevent the exacerbation of the disease and to maintain a state of health. Hence, after a COPD diagnosis, smoking cessation is the first and most important treatment option [2].

Nevertheless, smoking cessation can be very difficult for patients with COPD, and there are no single factors that predict long-term success. Different behavioural and pharmaceutical interventions support smoking cessation [5]. Behavioural interventions encompass psychological counselling (face-to-face or telephone), self-help measures (books, apps, and the Internet), individual or group therapy, and alternative remedies, such as acupuncture. Nicotine replacement therapy (NRT), bupropion, and varenicline are examples of pharmaceutical interventions. Many support programs may increase COPD patients' motivation to stop smoking and their chances for success. However, it is unclear if these programs correspond to the preferences of COPD patients who wish to stop smoking and if these interventions changed the patients behavior. Michi et al. identified different sources of behaviour that could prove fruitful targets for intervention [6]. According to this information Michi et al. developed the COM-B framework which is based on an interacting system involving the components of capability (C), opportunity (O), motivation (M) and behavior (B). Therefore this framework shows that the success of interventions for smoking cessation is based on different perspectives. In the literature different qualitative studies have evaluated the factors that do and do not motivate smokers with COPD to stop smoking [7–10]. Wilson [7] and van Eklund [9] et al. reported reasons why patients

with COPD did not quit smoking, which included difficulty breaking lifelong habits and feeling that it was too late for them to stop smoking. The patients also reported that the demands of other people could lead to the continuation of smoking. Support from relatives and care providers during smoking cessation were welcomed by these patients but they wanted to make the decision to quit on their own. Two studies conducted by van Eerd et al. analysed the differences in smoking and quitting behaviours between patients with and those without COPD [8, 10]. One of these studies concluded that the smokers with COPD did not believe in the efficacy of smoking cessation aids, although these smokers used the different aids more often than the smokers without COPD did [8, 10]. Nevertheless no study compared patients with COPD who had successfully stop smoking with patients who are unable to quit smoking. Therefore it is important to compare the preferences and motivating aspects for different smoking cessation intervention in both groups to identify factors that explain success and failure of interventions. Smoking cessation interventions also differ in structure and reimbursement systems between industrial nations. For Germany there is lack of studies that give a broad overview about the experiences and preferences of patients with COPD for different forms of smoking cessation interventions.

The aim of the present study was to analyse the experiences of smokers and former smokers with COPD with existing smoking cessation programs and to evaluate the smokers' preferences for the improvement of the programs. These preferences will be classified into the three components of the COM-B Model to analyse the different factors that could influence the behaviour of patients with COPD. Therefore, we chose to interview patients with COPD who were current or former smokers and who had tried to quit smoking in the past 5 years.

Methods

Study design and population

To elicit patients' personal experiences and their views on the smoking cessation process, we used a qualitative research design, as it focuses on the subjective perspective of the observed.

This study was approved by the Committee for Clinical Ethics of the Hannover Medical School (MHH), Germany (2214-2014). We conducted semi-structured, guideline-based interviews with COPD patients, and we recruited the study's sample by asking primary care physicians, pulmonologists, and university clinics to distribute information flyers and post requests for participation on COPD social-networking sites. Patients who were current smokers or had smoked previously and who had made at least one attempt to stop smoking in the past 5 years were

recruited. We decided to use the time frame of the past 5 years because a longer time frame would have made it difficult for the patients to recall their experiences in sufficient detail. To capture different experiences from all the patients in this study, we maximized the variation in our sample by including men and women from different social backgrounds and ages, who had used different smoking cessation methods (e.g. medication, group counselling, hypnosis). Because of the time frame of the project and the patients' wishes, a research assistant from the institute (Tedja) conducted four interviews in the patients' homes and 14 interviews via telephone. The number of interviews was not predefined. We always conducted three to four interviews and coded them first before we interviewed the next four patients. Therefore, we stopped conducting interviews after no new information emerged. Prior to conducting the interviews, we obtained written consent from the patients and gave them additional information about the project, via mail. The confidential and anonymous handling of all personal data was assured. We provided information to the participants about the study's aim, the voluntary nature of their consent, and the procedures for data collection and processing. The research assistant conducted all the interviews between April and June 2014.

Guidelines

Based on information from the literature and input from an interdisciplinary group of researchers, we structured the interviews with the use of two guidelines. These guidelines were slightly different for smokers and ex-smokers and were developed according to the COM-B framework for understanding behavior [6]. The interviews consisted of open-ended questions that encouraged the COPD patients to talk about their experiences and preferences regarding the different smoking cessation processes in their own words. The guideline-based questions focused on the patients' experiences with smoking cessation therapies that they had undergone. The interview started with questions regarding their motivation to stop smoking. Therefore, the patients were asked to describe a situation in which they wanted to quit smoking. Further questions pertained to their chosen smoking cessation method, and the reasons for their selection were scrutinized. During this phase, possible reasons for choosing different forms of smoking cessation, such as the effect of other people, the costs, and time-related reasons were explored. We also asked the patients about specific aspects of the smoking cessation methods that helped them make the decision to quit, what was comfortable, and what kind of support they needed in order to deal better with the smoking cessation situation. In the last session of the interview,

smokers described the characteristics that a smoking cessation program should not have.

Each question in the guidelines provides information about the factors (Capability, Opportunity, and Motivation) that influence and describe the respondents' behavior [6]. These factors are part of the COM-B framework for understanding behavior, which was developed by Michie et al. The framework hypothesizes that the interaction among the three components influences the performance of a behavior. Each component may influence behavior directly. Thus, Opportunity and Capability might influence Motivation, which also affects behavior.

Each factor influences one another in a different manner. Information about capability (psychological and physical capacity) becomes apparent during the descriptions of a typical situation related to smoking cessation. The necessary knowledge and skills of the patients about the different ways to stop smoking also may be identified during the interviews. Therefore, we first asked the patients to talk about a situation related to their last attempt to quit smoking. Only towards the end of describing the situation did we ask the patients about possible experiences with different methods that were not mentioned before. The questions also focused on the patients' motivation or the brain processes that energized a direct behavior. This information was obtained by asking questions about the reasons for choosing certain smoking cessation therapies and from the patients' descriptions of their experiences with these methods. The last factor, Opportunity, describes all external factors that make the behavior possible for the patients [6]. During the interviews, we asked the patients, if they had support during the smoking cessation process. We used the COM-B framework to understand why some patients with COPD used special smoking cessation aids and others did not. We also wanted to analyze the influence of the experiences on each of the three factors.

Methods of qualitative analysis

The interviews lasted approximately 1 h, and we audio-taped and verbally transcribed them. One research assistant who was not involved in the interviews, transcribed them, and another assistant reviewed the audio recordings and transcripts to verify the accuracy of the first transcription. As the interviews were conducted in German, the citations were translated by two professional translators who are native speakers. Disparities were clarified bilaterally. Furthermore, each interview was completely anonymous.

We analysed the data using content analysis methods. The analysis involved interpreting and paraphrasing relevant text independently through content analysis with the inclusion of inductive categories [11, 12]. To ensure

accuracy of the analysis, two researchers (Tedja and Aumann) independently read the interviews, paraphrased the relevant text using the MAXQDA program, and generated a preliminary codebook. First, the researchers analysed the text based on deductive categories, which we derived from the questions in the guideline. The inductive categories were developed independently by each interviewer from the content of the interview. Disagreements were discussed between the two researchers and resolved by consensus. In order to obtain an overall impression of the content of the interviews, the researchers read and re-read the transcripts and revised the coding system accordingly. In subsequent discussions, the researcher checked the codes for consistency and agreement, and resolved any differences by an iterative process. The aim of a content analysis is to identify cross-relationships, repetitions, commonalities, and differences in the statements to detect any trends regarding the results. To achieve this, all interpretations and arguments were documented and supported by citations.

Results

Eighteen COPD patients (seven men; 11 women) participated in the interviews. We stopped the interviews when the main elements were repeated in the last three interviews. The average age of the patients at the time of the interviews was 57 years. Five of the 18 patients still smoked and the average age at which the patients began

smoking was 17 years. Table 1 presents the patients' characteristics in detail.

With regards to the research questions, we obtained information about the patients' experiences with pharmaceutical, behavioral, and alternative smoking cessation therapies, and their preferences for improving the smoking cessation process.

Experiences with pharmaceutical support

Three different pharmaceutical therapies for smoking cessation - varenicline, NRT, and bupropion - are available for patients in Germany. Most of the interviewed patients had heard about the different forms of NRT, especially the gum and patch (see Table 2). The medication bupropion was less familiar than varenicline. Some patients had tried varenicline therapy and nearly all had used some form of NRT; however, none of them had tried bupropion. All the patients who had tried varenicline agreed that its high cost and powerful side effects, such as nausea and the more rarely reported side effects of deafness and loss of body control, were significant disadvantages.

"I found it [Vareniclin] absolutely terrible. I had the feeling that I was under the influence of drugs, you know?" (No. 8, f, 56 years)

"There was just the disadvantage that I was spending money on something that didn't help me." (No. 4, m, 50 years)

Table 1 Evaluation of the socioeconomic questionnaire

No.	Sex	Age	Marital status	Age of starting smoking	Years since quit	Number of years smoked	Profession
1	Female	53	Married	35	3	15	Office clerk
2	Male	62	Married	21	2	39	Banker with management position
3	Female	54	Widowed	14	Current smoker	14	Bookseller
4	Male	50	Married	15	4	31	Branch manager
5	Female	59	Single	17	3	39	Nurse
6	Female	65	Widowed	20	Current smoker	45	Insurance clerk
7	Male	58	Married	13	2	43	Surveying technicians
8	Female	56	Married	15	1	40	Geriatric nurse
9	Female	53	Married	16	1	36	Notary clerk
10	male	54	Married	19	1	34	Professional soldier
11	Female	49	Married	14	1	34	Tax officer
12	Female	59	Married	14	4	41	Nurse
13	male	59	Relationship	15	Current smoker	44	Office machine repairer
14	Female	56	Divorced	17	5	34	Office clerk
15	male	59	Married	14	2	43	Seller
16	female	59	Widowed	15	Current smoker	44	Tax officer
17	male	59	Single	14	1	44	Project leader
18	female	64	Relationship	17	Current smoker	47	Postal clerk

Table 2 Information about medications

No.	Have heard about ...					Have used ...		
	NRT (Nikotin)			Bupropion	Vareniclin	NRT	Bupropion zyban	Vareniclin chamfix
	Patches	Spray	Gum					
1	✓	X	✓	X	✓	✓ (patches, gums)	X	X
2	✓	✓	✓	X	X	✓ (patches, gums)	X	X
3	✓	X	✓	✓	✓	✓ (patches, gums)	X	X
4	✓	✓	✓	X	X	✓ (patches, gums)	X	✓
5	X	X	✓	X	X	✓ (gums)	X	X
6	✓	✓	✓	X	X	✓ (patches)	X	X
7	✓	X	✓	X	X	✓ (patches)	X	X
8	✓	X	✓	X	✓	✓ (patches, spray)	X	✓
9	✓	✓	X	X	X	X	X	X
10	✓	X	✓	✓	✓	X	X	X
11	✓	X	X	X	X	X	X	X
12	X	X	X	✓	✓	X	X	✓
13	X	X	X	X	X	X	X	X
14	✓	n.a.	✓	X	X	✓ (gums)	X	X
15	✓	✓	✓	X	X	✓ (gums)	X	X
16	✓	n.a.	✓	X	n.a.	X	X	X
17	✓	✓	✓	X	✓	✓ (gums)	X	X
18	✓	✓	X	X	✓	✓ (patches)	X	✓

✓ have heard about the medication or have used it

X not known before or not used before

n.a. not available

Patients provided varied feedback regarding the efficacy of treatment with varenicline. Some patients had successfully stopped smoking, and one patient reported a reduction in smoking cravings.

"And then I noticed: It works! I don't smoke anymore. And then, from one moment to the next ... I stopped smoking." (No. 12, f, 59">years)

Apart from therapy with varenicline, patients also had various experiences with NRT in the form of nicotine patches and nicotine chewing gum. None of the patients had tried other forms of NRT, such as lozenges, inhalers, or nasal sprays. For one patient, who used the nicotine patch, the dosage was so low that the person unintentionally continued smoking while they were wearing the patch. Another patient who had tried the nicotine patch was smoke free for 30 months. The main limitations of the nicotine patch that was cited by the patients were their high cost, the side effect of a tingling sensation in the hands, and the daily changes in the skin that came into contact with the patch. According to the patients, although the nicotine chewing gum was ineffective in helping them stop smoking completely, it did help them take a deep breath, and thereby attenuate smoking cravings.

"These (nicotine) chewing gums ... and at that moment, you get about half an hour's breathing room: three quarters of an hour in which you really don't gasp for a cigarette, but rather can really let out a deep breath and say, "Oh thank God, peace at last." (No. 7, m, 58 years)

In particular, the users of nicotine chewing gum frequently cited a bad taste and stronger cigarette cravings as limitations of this form of NRT. In addition, some patients mentioned experiencing an accelerated pulse and tingling sensation in the hands. However, they stated that the therapy was easy to use.

"Yes, but the disadvantages are that they taste so disgusting hey? That one has to chew them for about five minutes and can then throw them away – they have such an awful aftertaste." (No. 14, f, 56 years)

The interviews revealed differences between the current smokers and ex-smokers. Both groups often used nicotine substitutes during the smoking cessation process. It was found that the ex-smokers often combined the use of nicotine substitutes with a strong resolve to stop smoking, and viewed this as further motivation to stop smoking.

They did not think that it was possible to stop smoking only with the use of medications. This group also reported the side effects and negative experiences in detail

Of the few current smokers who were interviewed, all reported unintentionally taking nicotine substances. They had forgotten that they had applied their nicotine patch, so that the patch's effect was not felt or was not detected by the patients.

In summary, we can ascertain that the success achieved through pharmaceutical support varied widely among the patients, and they often complained about the side effects and the high cost of this form of treatment. Nevertheless, pharmaceutical support was considered helpful in reducing smoking cravings.

Experiences with behavioural support

Some patients had also tried reading self-help books, attending smoking cessation seminars, and participating in self-help groups. Patients did not find self-help books helpful; because of their lack of appeal, the patients considered them unsuitable.

"I understood what was written there, but I didn't have the feeling that it also applied to me. So now, to me, yes? Well, everybody else can do that, but for me, it won't work anyway." (No. 2, m, 62 years)

Compared to the number of patients who had tried self-help books, more patients had attended smoking cessation seminars, especially during rehabilitation (see Table 3). The smoking cessation seminars during rehabilitation provided practical advice for daily life and information on the smoking cessation process, and they involved the use of visual presentation. The group cohesion that developed among the participants of these seminars was considered helpful. Moreover, this finding indicated that the smokers wished support from other smokers who were in the same situation, and that strong group cohesion was motivational for the smokers.

"Yeah ... I enjoyed the group and that the group stuck together – the whole group really stuck together – we also stuck to doing what the therapist said." (No. 14, f, 56 years)

Nevertheless, some patients felt fearful and ashamed when they reported that their attempted smoking cessation was unsuccessful. These patients also mentioned this when discussing their experiences with self-help groups (only some patients had participated in self-help groups). This topic was not mentioned by the smokers who reported to be part of a strong group cohesion. One assumption is that the strong group cohesion reduced fear

Table 3 Information about behavioural therapies

No.	Have heard about...		Have used...	
	Individual therapy	Group therapy	Individual therapy	Group therapy
1	✓	✓	X	✓
2	✓	✓	X	✓
3	✓	✓	X	X
4	✓	✓	✓	✓
5	✓	✓	X	X
6	✓	✓	X	X
7	✓	✓	✓	X
8	X	✓	X	✓
9	X	✓	X	✓
10	✓	✓	X	X
11	X	X	X	X
12	X	X	X	X
13	X	X	X	n.a.
14	X	✓	X	✓
15	X	X	X	X
16	X	✓	X	X
17	✓	✓	✓	X
18	X	✓	n.a.	X

✓ have heard about the therapies or have used it
X not known before or not used before
n.a. not available

and/or shame, and therefore, increased the effectiveness of the program.

"Besides being terribly ashamed of yourself in front of the others for having smoked again, it brought nothing." (No. 4, m, 50 years)

In this context, the patients felt that a mutual exchange of experiences was extremely important in motivating a person to stop smoking, and that peer pressure increased this motivation. Therefore, they preferred that the atmosphere during self-help groups and smoking cessation seminars be very friendly and one that equips the participants with a sense of confidence.

Patients also mentioned that the other limitations of smoking cessation seminars and self-help groups were the lack of flexibility in the organisational structure, and that their content was often illogical. In particular, patients felt that the moderators were not well qualified. Therefore, they did not consider these meetings effective, as they failed to help them to achieve tobacco abstinence.

"... Are you going to do the 'non-smoker' course? Oh no, not again." No concept. One simply has to tick off. You hear the same thing three times. The way they do

it in the rehabilitation clinics is senseless and brainless.” (No. 4, m, 50 years)

The comparison between the patients who were current smokers and those who had stopped smoking showed that the ex-smokers were better informed about the provision of smoking cessation seminars and knew about possible subsidies by health insurance. The current smokers did not seem to be self-motivated to become informed about smoking cessation seminars.

“The reporting requirement is missing. As the affected party, one does not get any information on the options one has. This is serious, which is what always makes me a little nervous. Which makes you have a bad attitude and then you resign and at some point you say: ‘Then I will not do it anymore!’ That is eventually the result, which sounds sad. But that’s how it is.” (No.3, m, 59 years)

“Um i am, I researched on the internet. I have spent enough time in the rehabilitation centres and then I met the ‘Happy non-smokers.’” (No. 8, f, 56 years)

Based on the experiences that patients had with smoking cessation seminars during rehabilitation or self-help groups, most of them wished to participate in an entire rehabilitation program only for smoking cessation. They preferred a program based on the existing treatment modalities for alcoholics and drug addicts located in therapy centres, rather than in homes, for a minimum of 1 week and a maximum of 3 months.

“I found it really terrible that for alcoholics but also for, what do I know – drug addicts etc. There is only one detox method – one option for detox – where they can say ‘I’m going to some clinic and I’m going to stay there for 6 weeks or 3 months, or what do I know?’” (No. 1, f, 53 years)

A rehabilitation program must have certain characteristics that are important, so that patients will participate in it. These characteristics may be derived from patients’ negative experiences with smoking cessation seminars and their preferences for an ideal smoking cessation program. Therefore, rehabilitation should include comprehensive support, a pleasant atmosphere, a combination of medication support, a comprehensive sport and nutrition program, and a wellness area. The patients in the study considered these activities important as they allowed them to take a break from their daily routine and decreased side effects, such as weight gain. The patients’ main expectation for

this treatment was that the smoker would learn strategies to stop smoking and manage the withdrawal symptoms in their daily lives.

“Sport, leisure-time activities ... physical activities as in everyday life, in a group, in a center where other activities are possible, with various options ... just whatever is useful ...” (No. 13, m, 59 years)

“Then, I would also very much like a change of scenery ... one gets up, one goes to the coffee machine early in the morning – that is compulsory – and then the cup and ... and then: Is something missing? The cigarettes, yes. Then I would be able to ... block out the environment and all the habits.” (No 5, f, 59 years)

The patients also felt that comprehensive information about the risks and consequences of smoking should be presented in a visual and drastic form, as part of the consulting services at rehabilitation clinics. According to them, one option was to show videos of COPD patients in the final stages of the disease. Other patients preferred to touch the lung of a deceased smoker.

“... Then we also spoke about nutrition – that one basically only gains 2.5 to 3.5 k through metabolism alone, and the rest comes from frustrated bingeing or perhaps from another habit ... That was actually a very good thing.” (No. 17, m, 59 years)

“Well, it would have to be something very effective. For example, if you go on the Internet and enter ‘COPD’ you will see several people. I downloaded a film from YouTube about a woman who smoked for 35 years. And now her life is hanging on a silken thread ... and this woman is not old. Look! That is the final stage!” (No. 1, f, 53 years)

During the interviews, it became evident that the patients considered it important to have a person who could provide them with emotional support, and who was available at all times of the day, in person, by telephone, or by e-mail. They felt that this person should be part of the rehabilitation process. The patients believed that emotional support was important in reducing their negative attitude, which is one of the side effects of withdrawal.

“However, one would need to be given the feeling ... that if you – what do I know – make several calls a day ... it’s also okay and not associated with an unpleasant feeling ... according to the motto ‘Oh! It’s him again!’” (No. 8, f, 56 years)

In summary, behavioral therapeutic measures are useful in supporting the smoking cessation process. Nevertheless, it is important that the major criteria, such as strong group cohesion, a pleasant atmosphere, a moderator who has dealt with the disease, and a memorable and content-related design, be fulfilled. Those requirements may be accomplished through the implementation of a rehabilitation program for smoking addiction with the above named characteristics.

Experiences with alternative approaches for smoking cessation

In our sample, the patients had tried e-cigarettes, hypnosis, acupuncture, and healing touch therapy (see Table 4). In sum, e-cigarettes is unknown compared to other methods, such as acupuncture and hypnosis. Two patients had used e-cigarettes with nicotine, and both stated that they were uncertain about the risks and long-term side effects of using e-cigarettes. A drawback of e-cigarettes that was identified by the patients was the lack of satisfaction stemming from the fact that one can never 'finish' smoking an e-cigarette.

"We have also tried it, but e-cigarette could be more dangerous than normal cigarettes, because it has not been researched." (No. 18, f, 64 years)

The advantages of e-cigarettes that were mentioned were their reasonable cost and their ability to serve as a substitute for cigarettes because they provided the patients with the sensation of smoking actual cigarettes. The patients also stated that the e-cigarettes were better for usage around family and friends because they reduced exposure to passive smoke and smelled less than normal cigarettes.

"That way I still have the feeling that I am smoking, but without having bad breath, bothering others, and poisoning anyone." (No. 15, m, 59 years)

Only two of the patients had undergone hypnosis for smoking cessation; however, more patients had heard about experiences with hypnosis from family and friends. Neither of the two patients were satisfied with hypnosis, as it was unsuccessful in helping them to stop smoking. One patient managed to abstain from smoking for 4 weeks after hypnosis but long-term abstinence was not realized. Nevertheless, hypnosis did help the patients learn strategies, such as distraction and self-motivation techniques (e.g. autosuggestion) to combat tobacco cravings.

"Yes, we could then also visualise ... so, first of all, the smoking behaviour, why we smoke. But he packaged it

Table 4 Information about alternative methods

Number	Have heard about ...				Have used...			
	Hypnosis	Acupuncture	E-cigarette	Self-help books and CDs	Hypnosis	Acupuncture	E-cigarette	Self-help books and CDs
1	✓	✓	X	✓	X	✓	X	X
2	X	✓	X	✓	X	✓	X	✓ (book and CD)
3	✓	✓	✓	✓	X	X	X	✓ (book)
4	X	✓	X	✓	✓	✓	X	✓ (book and diary)
5	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X
6	✓	✓	X	✓	X	X	n.a.	X
7	X	X	X	X	X	X	X	X
8	✓	✓	X	✓	✓	✓	n.a.	✓ (CD)
9	X	X	X	X	X	X	X	X
10	X	X	X	X	X	X	X	X
11	X	X	X	X	X	X	X	X
12	✓	✓	X	✓	X	✓	n.a.	✓ (book)
13	✓	✓	X	X	X	X	n.a.	X
14	X	X	✓	X	X	X	n.a.	X
15	X	X	✓	X	X	X	✓	n.k.
16	X	✓	X	X	X	X	X	X
17	✓	✓	X	X	X	X	X	X
18	✓	X	✓	X	X	X	✓	X

✓ have heard about the therapy or have used it

X not known before or not used before

n.a. not available

more like, yes – like an art show. You see? It was ... it went easily, but somewhere along the line it stopped anyway. Also lots of positive assimilation. These also have an influence... ” (No. 8, f, 56 years)

The main reasons the patients did not opt for hypnosis was its high cost and their unwillingness to spend so much money on a therapy with a low probability of success. Most of the patients were not convinced that hypnosis could help a person stop smoking.

“And I said that if I went there five or six times, and then had to pay, what do I know, 1000 EUR. And it didn't work. Then I would say, I don't know, one would have to give me a guarantee and say, “So, now you have really done it!” That would be okay for me. Then I would do it.” (No. 6, f, 58 years)

The patients were disappointed because they experienced no benefits from the therapy. Three patients had undergone acupuncture therapy and most of the others had heard about it from family and friends. The patients reported that acupuncture helped to reduce smoking cravings only for a few days, and one patient complained of experiencing a burning sensation in the ears.

“Well, I just think it did not bring very much – there was 1 or 2 days.” (No.12, f, 59 years)

Given the fact that COPD patients are highly dependent on cigarettes, some of them visited healers who used an energy-based approach to healing, called healing touch. This type of therapy involves practitioners' use of their hands to influence the human energy system. Most of the patients believed that the healers were interested only if the person who visited them believed in supernatural powers. The patients stated that the healer helped them in terms of increasing their motivation to stop smoking, although only for a limited period. One patient mentioned that the motivation to stop smoking lasted for only 1 day.

“Oh, well. That's the way it was. So. Perhaps it was all nonsense. But this nonsense must have been so credible that many people perhaps tried just as hard as I did.” (No. 3, f, 54 years)

Patients reported different experiences with the different therapies, and achieved different results. Some patients were unable to stop smoking, whereas others managed to stop smoking for 4 weeks or longer.

Only one current smoker had experience with an alternative approach (e-cigarette) for smoking cessation, whereas no other current smokers wanted to use alternative approaches because of the bad experiences of friends

and families. They all believed what other people said and thought that the methods were too expensive.

All different experiences were sorted using the factors of the COM-B framework. Figure 1 shows the main results of the analysis of the three different smoking cessation methods on each of the factors of capability, opportunity, and motivation.

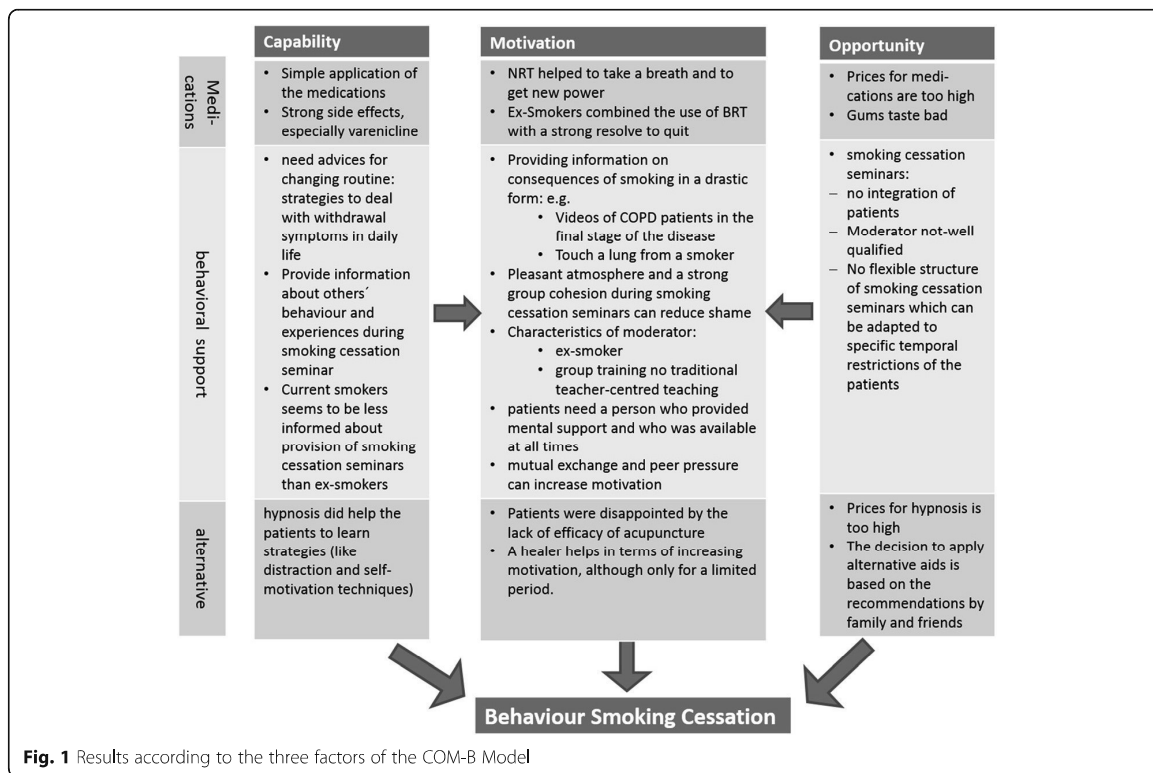
Discussion

The COPD patients had varying experiences with different smoking cessation therapies. By analysing the interviews, we identified the patients' positive and negative experiences with the major smoking cessation therapies currently available in Germany, and their preferences for the improvement of the smoking cessation process. In the following section we compared the results according to the COM-B Model with the existing literature.

Medications

Patients reacted favorably to taking medications for support during the smoking cessation process, especially to take a deep breath and thereby attenuate smoking cravings. However, they often criticized the medications' high costs and side effects. In Germany, medications for smoking cessation are excluded by law (§34 SGB V) from reimbursement by compulsory health insurance [13]; therefore, patients have to pay for these medications themselves. In Europe, most of the countries reimburse at least one form of counselling but only some countries, (e.g. the UK) reimburse medications for smoking cessation [14]. The costs for both therapies, NRT and cessation programs are covered in the United Kingdom, Ireland, Denmark and France [15, 16]. A study from the Netherlands assessed the impact of changes in reimbursement policy on the use of and adherence to these medications [17]. The results showed that reimbursement of medications was associated with increased adherence to medication, which should increase the likelihood of the medication's effectiveness. A cost effectiveness analysis by Cadier et al. show that free access to cessation treatment in the France health care system is cost effective and may result in cost savings compared to a coverage of 50€ [18]. These results indicated that providing financial support to COPD patients was an option for improving their motivation during the smoking cessation process, could change their smoking behavior and could reduce health care costs in the future.

The reported side effects of the therapies had a negative influence on the patients' likelihood of using these medications, and therefore, a negative influence on the patients' motivation. Most side effects were reported with Vareniclin. Nausea and the more rarely reported side effects of deafness and loss of body control were significant disadvantages in this group. The FDA also



warns against side effects that influence behavior hostility, agitation and depressed mood [19]. For the different forms of NRT less side effects were reported. By using nicotine patches the tingling sensation in the hands and the daily changes in the skin that came into contact with the patch were reported negatively. None of the patients in this study stopped using nicotine patches due to the side effects. Other results were reported by Eklund et al. [9]. Some of the patients even stopped using the nicotine patch due to its powerful side effects. The patients in our study also complain about the bad taste of chewing gum. This could be confirmed by other studies that also provided evidence regarding the unpleasant taste of nicotine chewing gum [20–22]. Nevertheless the patients interviewed in this study thought that NRT have few side effects and could be useful to stop craving. The safety of the different forms of NRT and small side effects were also confirmed by other studies and it is therefore the first line [23, 24].

Our results showed that the use of NRT alone was not an effective way to quit smoking. It was necessary to combine the use of NRT with a strong resolution to quit. The explanation is that NRT motivated the patients because it helped them take a deep breath. Nevertheless, a study by van Eerd et al. reported that cravings did not stop with the aid of NRT [8], and

stopping cravings is a prerequisite to using medications for motivational support.

Behavioral support

In addition to the medications, patients had experiences with behavioral support in the form of smoking cessation seminars. The seminars were the most frequently discussed method during the interviews. In particular, the structure and content of the smoking cessation seminars that were identified during the interviews influenced the patients' motivation to stop smoking. Most of the smoking cessation seminars in Germany are part of different rehabilitation programs, which are reimbursed by self-insurance. One component of this rehabilitation program is group therapy for smoking cessation. As the patients in this study frequently complained about the lack of qualified moderators in the group therapy sessions, it was not comparable with the holistic approaches to smoking cessation required in rehabilitation programs for smokers. One possible reason for the patients' lack of acceptance of group therapy might have been its uncomfortable setting. According to the patients, the smoking cessation seminars should fulfil certain criteria, for example, education about the health risks of smoking, providing information about reducing relapse risk [25], and certification of the trainers. These conditions

should provide the patients with the possibility and capability of increasing their motivation (see Fig. 1). Nevertheless, the guidelines for smoking cessation seminars in Germany have no specific information on the manner in which the content should be presented. Additionally, the recommendations of the UK's National Institute for Health and Care Excellence for group behavior therapies are rather general [26]. They consist of scheduled meetings where people who smoke receive information, advice, and encouragement, and some form of behavioral intervention. Therefore, the trainers are free to choose their own teaching style (e.g. traditional teacher-centered instruction and training in group settings). Additionally, there is inadequate information about strategies for relapse prevention.

One way to improve the quality of these seminars is to revise the guidelines and add requirements that the seminars should fulfil. These requirements should include the preferences expressed by the patients, such as visual presentations of the consequences of smoking in the form of videos. Another qualitative study by Bethea et al. revealed that the use of visual media was an important method for relaying information [27]. Therefore, monitoring the quality of these seminars should improve their quality and acceptance by smokers, as an effective way to help them stop smoking. Improvements in these seminars should result in smokers' increased motivation during smoking cessation. Also other authors mentioned that patients with COPD need a higher level of support for smoking cessation [23, 28]. This is clearly apparent in the example of hospitalization compared with usual care. After 1 year the authors calculated a quit rate of 52 % for hospitalization compared to 7 % for usual care. These results underpin the discussion about the implementation of rehabilitation programs for smoking cessation.

Alternative methods

The alternative methods for quitting smoking were generally described as ineffective. This finding is consistent with a Cochrane review of hypnosis therapy [29]. Nevertheless, our study's results showed that hypnosis helped patients learn new strategies for self-motivation techniques, and therefore, improved their capabilities. Because only a small number of interviewed patients had experience with alternative methods, no further results were reported.

Strengths and limitations

Overall, this study has several strengths and limitations. It includes only COPD patients from Germany; thus, the obtained information on smoking cessation programs is only from Germany. Nevertheless, the patients' experiences with medications might be transferred to other European countries. In addition, the guidelines for the content of smoking cessation seminars seemed to be

comparable between some countries (e.g. UK and Germany). The interviews were conducted via telephone, and, in some cases, personally. The patients interviewed via telephone may have failed to provide complete answers or may not have answered questions in the same manner as they would have in the case of a personal interview. However, these patients provided a detailed report on the smoking cessation process. We also integrated more ex-smokers than current smokers so that the experiences of ex-smokers may be overrepresented. Nevertheless this study provides some insight into the differences between patients with COPD who are current and former smokers, but in this case, further research is necessary. This study also adds to the existing knowledge about the experiences of patients with COPD and provides further insight into the problems of smoking cessation seminars and the improvements needed for their acceptance by the patients. This study provides COPD patients' impressions of their experiences with alternative smoking cessation therapies, such as hypnosis and acupuncture. In summary, our results provide valuable information about patients' preferences for smoking cessation methods and can help improve the smoking cessation process.

Conclusion

We identified several different experiences of patients with COPD with different smoking cessation therapies. The findings of this study provide us with a deeper understanding of which experiences made it easy and which made it difficult for patients to change their smoking behaviors. Based on these problems, some improvements in smoking cessation programs are necessary to ensure that patients have better experiences and increased motivation.

We identified experiences with medications, smoking cessation seminars, and alternative methods of smoking cessation. High prices and powerful side effects made it difficult for patients to use medications for smoking cessation. Nevertheless, the medications helped the patients to take a deep breath. Based on these experiences, providing financial support for buying these medications could reduce the barriers to smoking cessation. The experiences with smoking cessation seminars showed that the content, structure, and seriousness of these seminars negatively influenced the patients' motivation to stop smoking. Therefore, improvements in the rules for design, implementation, and supervision of smoking cessation seminars, and the integration of rehabilitation clinics, especially for smoking cessation, should be discussed. The results showed that some negative experiences with smoking cessation were explained by the patients' lack of motivation or determination. Other experiences, such as the structure of smoking cessation seminars or the high

price for pharmaceuticals should be addressed through policy changes, which should result in patients' higher motivation to quit smoking.

This study adds further information about the experiences that influence the quitting process of patients with COPD and their preferences for improvement. Further studies of the differences between patients with COPD who are current and former smokers are needed. The findings could provide further insight into the factors that determine successful cessation.

Acknowledgements

The publication of this article was funded by the Open Access Fund of the Leibniz Universität Hannover.

Authors' contributions

LT and IA were instrumental in designing the study and analysing the interview data independently. LT recruited and carried out the interviews with the COPD patients. The main aspects of the interpretation and results were discussed by the entire research team (IA, LT, and JMS). IA and JMS obtained a positive vote from the ethics committee and they drafted and critically revised the manuscript. All the authors have read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 28 January 2016 Accepted: 18 August 2016

Published online: 24 August 2016

References

- Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:e442.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD Updated 2014. URL: http://www.goldcopd.it/materiale/2015/GOLD_Pocket_2015.pdf. Accessed 17 Apr 2015.
- Lopez AD. Global burden of disease and risk factors. New York: Oxford University Press; World Bank; 2006.
- Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundback B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book. *Eur Respir J.* 2013; 42:559–63.
- Centers for Disease Control and Prevention: Smoking & Tobacco Use: Quitting Smoking http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/cessation/quitting/index.htm#methods. Accessed 17 Apr 2015.
- Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: A new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci.* 2011;6:42.
- Wilson JS, Elborn JS, Fitzsimons D. 'It's not worth stopping now': why do smokers with chronic obstructive pulmonary disease continue to smoke? A qualitative study. *J Clin Nurs.* 2011;20:819–27.
- Van Eerd EAM, Risør MB, van Rossem CR, van Schayck OCP, Kotz D. Experiences of tobacco smoking and quitting in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease—a qualitative analysis. *BMC Fam Pract.* 2015;16:164.
- Eklund B, Nilsson S, Hedman L, Lindberg I. Why do smokers diagnosed with COPD not quit smoking? – a qualitative study. *Tob Induc Dis.* 2012;10:17.
- van Eerd EAM, van Rossem C, Spigt MG, Wesseling G, van Schayck OCP, Kotz D. Do We Need Tailored Smoking Cessation Interventions for Smokers with COPD? A Comparative Study of Smokers with and without COPD Regarding Factors Associated with Tobacco. *Respiration.* 2015;90:211.
- Flick U. An introduction to qualitative research. 4th ed. Los Angeles: Sage Publications; 2009.
- Mayring P: Qualitative Content Analysis. *Forum: Qualitative Social Research, [S.l.]*, v. 1, n. 2, June 2000. ISSN 1438-5627. <http://www.qualitative-research.net/index.php/fqs/article/view/1089/2385>. Accessed 22 Aug 2016.
- Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 1a des Gesetzes vom 31. Juli 2016 (BGBl. I S. 1937) geändert worden ist.
- West R, DiMarino ME, Gitchell J, McNeill A. Impact of UK policy initiatives on use of medicines to aid smoking cessation. *Tob Control.* 2005;14:166–71.
- World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva: World Health Organization; 2013. p. 2013.
- Eriksen MP, Mackay J, Schluger NW, Islami F, Drope J: The Tobacco Atlas, Fourth Edition. Atlanta, GA: American Cancer Society, and New York, NY: World Lung Foundation; 2012.
- van Boven JFM, Vemer P. Higher Adherence During Reimbursement of Pharmacological Smoking Cessation Treatments. *Nicotine Tob Res.* 2016; 18:56–63.
- Cadier B, Durand-Zaleski I, Thomas D, Chevreul K, Gorlova OY. Cost Effectiveness of Free Access to Smoking Cessation Treatment in France Considering the Economic Burden of Smoking-Related Diseases. *PLoS ONE.* 2016;11:e0148750.
- U.S. Food and Drug Administration: Public Health Advisory: FDA Requires New Boxed Warnings for the Smoking Cessation Drugs Chantix and Zyban [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm1170906.htm>]. Accessed 21 Apr 2015.
- Houtsmuller EJ, Fant RV, Eissenberg TE, Henningfield JE, Stitzer ML. Flavor improvement does not increase abuse liability of nicotine chewing gum. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;72:559–68.
- Caldwell B, Burgess C, Crane J. Randomized crossover trial of the acceptability of snus, nicotine gum, and Zonnic therapy for smoking reduction in heavy smokers. *Nicotine Tob Res.* 2010;12:179–83.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester: Wiley; 1996.
- Tonnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22:37–43.
- Tonnesen P, Carrozzi L, Fagerstrom KO, Gratzou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, Viegi G, Lazzaro C, Campell IA, Dagli E, West R. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J.* 2006;29:390–417.
- KV Spitzenverband: Leitfaden Prävention. Handlungsfelder und Kriterien des GKV-Spitzenverbandes zur Umsetzung von §§ 20 und 20a SGB V vom 21. Juni 2000 in der Fassung vom 27. August 2010. https://www.gkvspitzenverband.de/krankenversicherung/praevention_selbsthilfe_beratung/praevention_und_betriebliche_gesundheitsfoerderung/leitfaden_praevention/leitfaden_praevention.jsp. Accessed 22 Aug 2016.
- National Institute for Health and Care Excellence: Smoking: workplace interventions, Guidance <https://www.nice.org.uk/guidance/ph5/chapter/1-recommendations#group-behaviour-therapy> Accessed 22. Apr 2016.
- Bethea J, Murtagh B, Wallace SE. "I don't mind damaging my own body" A qualitative study of the factors that motivate smokers to quit. *BMC Public Health.* 2015;15:4.
- Sundblad B, Larsson K, Nathell L. High rate of smoking abstinence in COPD patients: Smoking cessation by hospitalization. *Nicotine Tob Res.* 2008;10:883–90.
- Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J: Hypnotherapy for smoking cessation (Review). *Cochrane Database of Systematic Review.* 1998;2: CD001008. DOI: 10.1002/14651858.CD001008.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Modul 11

Treatment-related experiences and preferences of patients with lung cancer: a qualitative analysis

Aumann, Ines

Kreis, Kristine

Damm, Kathrin

Golpon, Heiko

Welte, Tobias

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Health Expectations 2015: 19: 1226-1236

doi: 10.1111/hex.12417

Treatment-related experiences and preferences of patients with lung cancer: a qualitative analysis

Ines Aumann,^{*,†} Kristine Kreis,[‡] Kathrin Damm,[§] Heiko Golpon,^{¶,**} Tobias Welte^{†,‡,‡,‡} and J. Matthias Graf von der Schulenburg^{§§¶¶}

^{*,‡}Research Associate, [§]Senior Research Associate, ^{§§}Professor, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University of Hannover, Hannover, ^{†,**,‡,‡,‡,¶¶}Member, German Center for Lung Research (DZL), Hannover, and [¶]Senior Physician, ^{††}Professor, Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany

Abstract

Correspondence

Ines Aumann
Center for Health Economics Research
Hannover (CHERH)
Leibniz University of Hannover
Otto-Brenner-Str. 1
30159 Hannover
Germany
E-mail: ia@cherh.de

Accepted for publication

2 September 2015

Keywords: chemotherapy, experiences, lung cancer, preferences, qualitative interviews, treatment

Background Lung cancer is one of the most common types of cancer worldwide, and it causes significant challenges for patients due to the poor survival rate and treatment-related side-effects. Because of lung cancer's great burden, identification and use of the patients' preferences can help to improve patients' quality of life.

Objective Interviews with patients who have lung cancer were used to ascertain a range of experiences and to make recommendations regarding the improvement of treatment based on these patients' preferences. Because chemotherapy is the common treatment option for lung cancer, we focused on this treatment. The interviews were audio-taped, verbally transcribed and evaluated via content analysis.

Setting and Participants A total of 18 participants (11 men and 7 women) with small or non-small-cell lung cancer who were receiving chemotherapy in one clinic were interviewed between June and July 2013.

Results Two main aspects with different subthemes were identified during the interviews. One main aspect focused on organizational context, such as the treatment day process, or experiences with different stakeholders, such as with the health insurance company or physicians. The other category referred to experiences that influenced psychosocial factors, including physical and mental experiences.

Discussion and Conclusion Patients reported different experiences concerning physical, psychological and organizational areas during chemotherapy. Nevertheless, some potential areas for improving care, and therefore the quality of life of patients with lung cancer, could be identified. These improvement measures highlighted that with small, non-time-consuming and inexpensive changes, the treatment for patients with lung cancer can be improved.

Introduction

Lung cancer is one of the most common cancers with 1.8 million cases worldwide in 2012, and it was the leading cause of cancer-related death.¹ In relation to other cancers, lung cancer has a poor 5-year survival rate. According to the different severities at diagnosis, the rate is between 2% for patients with distant metastases, 16% for patients with cancer in the lung and nearby lymph nodes and 49% for local lung cancer.²

Different types of treatment for lung cancer exist. Depending on the severity of the disease, surgery, chemotherapy or radiotherapy are potential treatment options. Nevertheless, chemotherapy is often undertaken either alone or in addition to surgery. The treatment causes a high burden for patients with cancer, including physical complaints about the disease itself, side-effects of the therapy, mental stress, and a lessening of family life and leisure activities. Other affected areas include professional limitations, financial worries, the need to apply for support services, the integration of inpatient and outpatient therapy treatment measures, and regular interaction with physicians and medical personnel.³

Corbin and Strauss pointed out that cancer diseases require a high degree of services from the private and medical setting of those affected.^{4,5} Recent studies show that physicians often evaluate the needs and preferences of their patients in a different manner to the patients themselves.^{6–8} Although the ramifications of the patient's perspective on their disease are not a new discovery, it still has a strong presence in recent studies. Most studies focus on quantitative analyses and include the use of a standardized questionnaire. For example, Mühlbacher *et al.*⁹ used a discrete choice experiment to ascertain patient preferences in relation to treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC). They pointed out that patients prefer an increase in 'progression-free survival' and a reduction of 'tumour-associated symptoms' (e.g. cough, pain). With these instruments, it is difficult to assess the broad range of experiences and preferences that people have

had with their treatment or disease because only some attributes can be evaluated. Furthermore, a qualitative approach can give broader insight and a more in-depth understanding of the experiences and preferences with chemotherapy. Qualitative studies of the burden and experiences of cancer patients with chemotherapy also exist but they mostly focus on cancer in general and only some studies integrated patients with lung cancer.^{10–13}

Due to the great burden of the disease itself and the effects of the treatment, it is necessary to assess patients' treatment-related experiences to help optimize their quality of life. Therefore, this study focuses on the following two questions:

1. What is the particular burden for lung cancer patients with regard to treatment?
2. Which recommendations for improving treatment can be derived from the patients' preferences?

Methods

We conducted semi-structured, guideline-based, face-to-face interviews with patients suffering from NSCLC or small-cell lung cancer. The sample was recruited in cooperation with the oncology outpatient day clinic at the Hannover Medical School (MHH), Germany. The clinic covers the whole spectrum of medical treatments of a centre of supramaximal care with a total of 1518 beds and 452 783 patient contacts per year.

Patients were only included if they had undergone palliative chemotherapy at the time of the study and had experienced at least one cycle of chemotherapy. Patients who received adjuvant chemotherapy were excluded. The study nurse, who was not part of the treatment team, asked those patients to participate in the interviews. She provided information about the study's aim, the voluntary nature of consent, data collection and data processing. A confidential and anonymous handling of all personal data was promised. All information about the study and the declaration of consent was handed to the patients. To record different experiences, our maximum variation sample included patients

from various social backgrounds, ages and treatment methods. Some patients were accompanied by relatives during the interview. Owing to financial and time-related restrictions, the interviews were undertaken in the MHH's rooms. After written informed consent was obtained, most patients were interviewed in the time lag between the blood sample and chemotherapy in the oncology outpatient day clinic. All interviews were conducted between June and July 2013. A total of 18 patients with lung cancer were interviewed by a research assistant of the Center for Health Economics Research Hannover. The number of interviews was not predefined. We stopped conducting interviews after no new messages emerged. The study was approved by the MHH's Committee for Clinical Ethics.

The interviews were structured using a guideline based on information from the literature, which was developed in conjunction with an interdisciplinary group of researchers. Therefore, we conducted a systematic literature review from 12 electronic databases (e.g. EMBASE, MEDLINE), and included 20 qualitative and quantitative studies published between 2000 and 2012. This guideline was divided into four sections and contained open questions that encouraged patients to talk about their treatment-related experiences and preferences in their own words. First, patients were encouraged to describe an average treatment day in hospital. Second, patients were asked to talk about their expectations and experiences concerning chemotherapy in general, as well as the most harmful and burdensome side-effects. These questions targeted the experiences and effects of the chemotherapy on different areas, including physical or mental status, impact on daily living and contact with other patients. Third, patients were also encouraged to name ways of improving health-care quality. The fourth section served as a way of potentially addressing an important topic for the patient. Additionally, some demographic data (e.g. age, or smoking and working status) were obtained before the interview. The interviews lasted 1–1.5 h and were audio-taped.

Each interview was completely verbally transcribed and anonymized. As interviews were conducted in German, the citations were translated by two professional translators who are native speakers. Disparities were clarified bilaterally.

Data were analysed using qualitative content analysis methods with the additional inclusion of inductive categories.^{14,15} To ensure the accuracy of the analysis process, two researchers (Kreis and Aumann) read the interviews and paraphrased the relevant text independently using the MAXQDA program. A codebook was also generated. The researchers analysed the text on the basis of deductive categories, which were derived from the questions in the guide. The inductive categories were developed directly from the text. In addition, some sections of the interviews were discussed by an interdisciplinary research group to identify further inductive categories.

To obtain an overall impression of the content, the transcripts were read and re-read. In subsequent discussions, the researcher checked the codes for consistency and agreement, and resolved any differences by an iterative process. The aim of a content analysis is to identify the cross-relationships, repetitions, commonalities, and differences of the statements to demonstrate a trend regarding the results. To achieve this, all interpretations and arguments are documented and supported by citations.

Results

Participants

A total of 18 patients (11 men and 7 women) with lung cancer completed the interviews. The average ages were 75 years for the men and 63 years for the women. Three of the 18 patients had a small-cell lung cancer diagnosis and 12 patients received additional radiation therapy. All patients were at a higher disease stage (>IIIA) due to their late diagnosis. Further demographics and cancer status are described in Table 1.

4 Experiences with treatment of lung cancer patients, I Aumann *et al.*

Number	Age, Gender	Diagnosis	Stages	Radiation	Chemotherapy
1	75m	non-small	IV	yes	Second-line therapy, 9 cycles; intravenous
2	68m	Small	IV	no	Second-line therapy, 2 cycles; intravenous
3	61f	non-small	IV	yes	Third-line therapy, oral
4	63m	non-small	IV	yes	Second-line therapy, 2 cycles, intravenous
5	48f	non-small	IV	yes	First-line therapy, oral
6	74m	non-small	IV	no	First-line therapy, oral
7	59f	non-small	IV	yes	First-line therapy, 10 cycles; intravenous
8	70f	non-small	IV	yes	First-line therapy, oral
9	69m	non-small	IV	no	Fourth-line therapy, 2 cycles; intravenous
10	65m	Small	IV	no	First-line therapy, 1 cycle; intravenous
11	76f	non-small	IIIA	no	First-line therapy, 2 cycles; intravenous
12	65m	non-small	IV	yes	Second-line therapy, 2 cycles; intravenous
13	60m	non-small	IIIB	yes	Third-line therapy, 2 cycles; intravenous
14	72m	non-small	IV	yes	Third-line therapy, 7 cycles; intravenous
15	61f	non-small	IV	yes	Fifth-line therapy, oral
16	70m	non-small	IV	yes	Second-line therapy, 97 cycles; intravenous, maintenance therapy
17	75m	small	IIIB	yes	Second-line therapy, 2 cycles; intravenous
18	67f	non-small	IV	no	Second-line therapy, oral

Table 1 Participant socio-demographics and clinical setting

f = female, m = male.

Themes

During the content analysis of the interviews, we identified four main themes. The first theme describes the chemotherapy-related experiences and preferences of patients with lung cancer in relation to the organizational aspects of their treatment, especially the day they receive chemotherapy. The second and third themes focus on experiences with different stakeholders (physicians and the health insurance company) and the last category contains treatment-related experiences and preferences that influence psychosocial factors, including physical and mental experiences, and changes in the patient's social environment.

Theme 1: Experiences and preferences during the treatment day

All patients described a very similar course of treatment, which is characterized by the collection of a blood sample, a consultation with the physician to discuss the blood values and to determine the next treatment steps, the collection of the chemotherapy substance at the pharmacy, and the subsequent chemotherapy. This treatment procedure was described by patients in a clear and factual language without many breaks. For some patients, it is an ordinary day of treatment due to the large number of therapy cycles and it is described as a natural process. Regarding the treatment day, some

patients also reported long waiting times, particularly between individual treatment steps.

[...] and then, normally, a blood sample is first taken, two ampoules, and it is sent to the laboratory, then comes an appointment with the physician, in which the lab results are discussed once again, and he decides whether or not chemo will be performed, you understand? And yes, then comes another waiting period. One has to come down here and register, then wait, then the pharmacy delivers the chemo mixture and that can take a while and, oh well. (P9, 69m)

Nevertheless, the burden of waiting times was perceived differently among the patients. Those who had a long distance to travel to the hospital perceived the waiting time as a large burden because the driver had to allow time for the treatment and journey. This also limited the patients' flexibility and freedom, and ensured that the patients were dependent on others. Most patients mentioned the waiting times but accepted them and considered them to be unimportant, irrelevant, or a small problem compared to other problems. Thus, they approved of the waiting times and thought it impossible to accelerate individual treatment sections.

Yes, but what the heck, because I think that [the waiting period] is all stuff that takes a back seat. In that respect, they can't possibly please everybody. (P4, 63m)

However, the patients did make suggestions for design improvements regarding the waiting times. First, patients wished for greater privacy during chemotherapy, such as through the provision of more treatment rooms, smaller rooms, or the inclusion of extra curtains. Second, patients requested more rooms so that no patient has to wait in the corridor before starting chemotherapy. Third, some patients wanted beds, or more rooms or comfortable chairs, while another patient would welcome the provision of headphones and music during chemotherapy. All these suggestions indicate that patients want to feel comfortable and need privacy.

Perhaps they should [...] hand out earphones for music or something like that, don't you think? Then it wouldn't be so monotonous, one would

get drowsy at the same time and doze a little, but with a little music in your ears, that's not a bad idea, is it? (P15, 61f)

Theme 2: Experiences with physicians:

As patients spend much time waiting for chemotherapy, meaning a highly stressful situation, they wanted to feel comfortable.

I do not know [...], but you are nervous and you also have fears, isn't it so? The clinic should be a place where you get the help to ignore the medical stuff and to relax. (P15, 61f)

Therefore, the organizational conditions, such as those mentioned above, and the personal relationship with the staff members, especially the physicians, must be suitable. Overall, the interviewed patients were very satisfied with the physicians. They trusted their physician regarding treatment decisions and felt unable to request improvements regarding the therapies.

[...] the doctor already has to know how to improve that [the therapy]. (P11, 76f)

However, during the interviews, some patients expressed thoughts on improvements regarding the contact and communication with physicians. Patients wished for a certain level of continuity with the physicians and a frequent change of physicians was criticized because the patients had to build up confidence again.

What I still regret is that one has just built up a rapport with a physician and he disappears overnight. (P2, 68m)

Chemotherapy is a tense situation. Routine and trust in physicians can help the patients to cope better with this situation. Patients often only knew the name of the senior physician, because other physicians frequently changed. Therefore, the confidence base of the patients that was given referred exclusively to the senior physicians. Patients know about the difficulties for a hospital to structure a treatment plan so that everybody always has the same contact person, but at least they wanted to be informed by the senior physician or another known staff member about any changes in the treatment

responsibility. Nevertheless, the frequency of physician changes should be kept to a minimum.

For patients who have regular contact with one physician, conversations are important to build up trust and reduce fears. Some patients mentioned that the physician took substantial time with them and created a very personal atmosphere during conversations.

Well, as far as the physicians are concerned, they have a lot to do, they are really overworked, aren't they? But I must say that I am impressed with the physicians here. They have really taken their time and put in a lot of effort. Recently, I had an appointment with Dr. A, shortly before he left the clinic. He devoted more than an hour to me. Which physician allows more than one hour for a patient? (P3, 61f)

This personal atmosphere is an important prerequisite when it comes to the provision of information and its content. As patients are often overwhelmed by the range of information available from the internet, friends, and family, they need the help of a health-care professional like a physician to select correct and important information.

It was shown that patients generally feel well-informed by the physician about the treatment. Some patients, however, wanted more information about the handling and treatment of side-effects to acquire more security in dealing with disease specific situations. In particular, they were interested in whether the doctor was the right contact for the different side-effects and what therapies are available to combat them.

With regard to the dermatological history, one should really know from the very beginning, who to turn to if eczema or something else really appears. (P18, 67f)

Likewise, regarding types of communication, patients had different desires. One patient did not wish to receive information via telephone. This patient feared a dispensation of personal contact and the possibility to talk about potential problems face-to-face. However, other patients preferred shorter methods of communication, because they had already experienced a long journey from their homes to the hospital

and the side-effects of the chemotherapy cause high physical strain.

I called today and said: Yes, the radiotherapy comes to an end tomorrow. What happens now? Should I have another CT and where? Here or there? What do I need to take with me? I was told: 'Yes, on Thursday – the day after tomorrow – here at the clinic. Then we can discuss it'. But that came from the office, not from the physician. Now, I ask myself, is that absolutely necessary. Because there are no facts available, absolutely nothing. If I came here and some tests had been done or a CT had meanwhile delivered a result, and they had wanted to discuss that with me face to face, then okay. I don't really think one wants to do that on the phone. But only so that you will probably be told: 'Yes, see to it that you get a referral for a CT from your GP and get the necessary blood tests for the CT done. And as soon as you have the results, come and see me again'. That would have been more logical in my opinion. (P1, 75m)

Altogether, this section shows that, besides organizational aspects, physicians also play an important role in giving patients a trustful atmosphere during chemotherapy and to make them feel comfortable. Therefore, they need a continuous contact person who is informed about the disease and treatment. Furthermore, new physicians should be introduced to the patients by the contact persons. The physician could improve the confidence by taking enough time for treatment discussions, asking patients how they want to get information, and to concentrate more on the patients' individual needs and personality. This could create enough transparency to increase the acceptance of the organizational structure, such as waiting times, and reduce the patients' fears.

Theme 3: Experiences with health insurance

In terms of the organizational context, patients often had experiences with other stakeholders, especially regarding health insurance. For patients with lung cancer in particular, the absorption of travel costs was of great importance. As patients are not allowed to drive or they feel unable to drive to the therapy themselves, they need a taxi or a relative to drive them. Due to most patients being unable to

work, paying for a taxi is an additional financial burden. Because of this, patients can apply for reimbursement of taxi rides to the chemotherapy sessions using their health insurance. The interviews showed that most communication and settlement between the health insurance company and patients is simple and straightforward. In many cases, patients were supported by the applications made by hospital employees or physicians. Nevertheless, sometimes there were coordination problems with the health insurance companies, which were perceived as particularly troublesome by the patients. One patient reported that taxi rides for computer tomography (CT) were not approved as they were not part of the chemotherapy, and the patient would not 'beg for a benefit'.

The taxi fares to chemo were covered, but those to CT, for example, were not, so I had to ask my girlfriend if she would drive me because I can't afford a taxi. Who can afford a taxi there and back? Hey? And if we have to come to the clinic twice a week, without receiving chemo or radiotherapy, who pays for that? (P3, 61f)

Equally, another patient was not compensated for the rides because of a treatment option available in another hospital, which was closer to the patient's home but not a certified centre. Another patient reported that the health insurance company had verbally confirmed they would finance the services, but subsequently refused until a new request was made. One patient reported problems completing the applications because she did not know whether the disease was chronic. As a result, she accidentally made false statements, consequently had to file an objection, and incurred considerable expenses. In addition, the long waiting time for the granting of support services through health insurance was criticized. Altogether, the patients who have had bad experiences with health insurance feel overwhelmed with the administrative burden because they never had in such an extend contact to the health insurance before, and so this situation is new for them. Without help from nurses and physicians, the situation for the patients would further deteriorate and,

therefore, they wish to have support from the health insurance.

Theme 4: Treatment-related experiences and preferences of the patients that influence psychosocial factors

Besides the experiences with the organizational factors and stakeholders, the chemotherapy had an influence on the patients' psychosocial situation. The patients reported many physical side-effects, such as general sickness, low load capacity, and absence of appetite due to the chemotherapy. Problems with changes in their external appearance because of hair loss or skin rashes were also mentioned.

These side-effects caused great physical limitations resulting in lower performance levels and flexibility. As a result, patients reported a decrease in sporting and household activities. Additionally, patients often were unable to continue with their work. This situation occurred very suddenly and, thus, changed the patients' daily routines. Combined with their inability to work, some patients were worried about their financial security and economic existence, especially self-employed patients. Some of them even had to apply for early retirement due to their illness.

Well, let me say this: I have been written off work and I suddenly have to spend the whole day at home. I have been ripped out of my environment, my professional life. (P5, 48f)

Whether someone can afford it is an issue that relates to the economic situation, or if it is someone who is on the dole who gets cancer. That is actually another (unclear) aspect of this illness, that one is drained financially. So, if it causes us to lose our company now, which we feared at the beginning, that would be a disaster. (P4, 63m)

The changes in their daily life along with the fears resulting from the disease and the treatment cause psychological effects.

Yes, I'm at the end of my strength. I can hardly move, can hardly walk, can hardly breathe. If I didn't have my girlfriend, I wouldn't be able to do anything, hey? (P3, 61f)

The psychological effects are characterized by different feelings. Patients differ between hopes and fears. On the one hand, the patients wish that the chemotherapy helped and extended their life but, on the other hand, they are afraid of physical disabilities, a lack of flexibility, and loss of independence. Due to these psychological strains, patients develop various strategies to deal with these limitations.

One group of patients took every opportunity to go for a walk and undertook specific breathing exercises. These patients wanted to actively take part in life and keep in touch with family and friends.

I try to increase right now my walking distance so that I go out and walk around (P7, 59f)

Another group of patients stayed at home and cut themselves off from their external environment. These patients often reported changes in mood and that they sometimes behaved defensively and aggressively.

It isn't interesting anymore. I watch no news. It is all the same to me whatever happens anywhere in the world (P4, 63m)

Despite these differences between the two groups of patients, family is an important factor for both. They need support from the family to deal with the disease but they do not want to be a burden to their family. Nevertheless, patients report positively about the family growing closer together and building a better relationship, although the family was shocked about the diagnosis and it is difficult for them to deal with the situation.

The family recognized if somebody does not feel well, then you must stick together. (P5, 48f)

There were, however, quite contradictory experiences concerning the circle of friends. Some patients distanced themselves from their friends and in some cases lied to them in order to avoid talking about their real problems.

Well, the behaviour of friends that you spend time with is of course always a little/they said it again today, everyone always says 'Oh, you're looking good!' And then I think to myself: 'Oh! I don't want to hear that word again!' Because it's always

such a poor little cancer patient, as though all of them walk around with bald heads or wigs, which constantly remind everyone of the situation. So one is/I am never free of the situation in that sense. (P18, 67f)

However, for patients without a family, their circle of friends was of great importance, providing household support or rides to hospital. For these patients, friends were indispensable. Altogether, chemotherapy leads to high physical and psychological strain for the patients. Strategies for dealing with these problems differ between the patient groups. Nevertheless, contact and support from family plays an important role for patients.

Discussion

Patients with lung cancer have had a variety of experiences that have affected their physical, psychological, and organizational areas of life. During the interviews, the patients with lung cancer sometimes directly reported their preferences to support and improve treatment. In addition, based on the patient-reported experiences, further recommendations can be derived. This section focuses on improvements to the treatment of patients with lung cancer, and distinguishes between patients' reported wishes and recommendations based on their reported experiences, in which some criteria mutually influenced each other. In other words, an improvement in organizational factors could, for example, enhance mental factors too.

First, some patients complained about long waiting times during chemotherapy and desired a more acceptable design of waiting times. This included greater privacy, such as through extra curtains or smaller treatment rooms. Other studies also identified the waiting time as an important aspect,^{10,16,17} because patients get frustrated, angry, and irritated. Mitchell *et al.*'s results show that patients think that the 'delay in the clinic might be caused by adverse events, staff shortages and the general pressure of the throughput of patients'.¹⁰ Conversely, in our study, patients expressed the opinion that the waiting time could not be reduced but, instead,

better shaped. Nevertheless, it could be an option to reduce the waiting time during chemotherapy by the family doctor taking a blood sample 1 day earlier so that the patients start the treatment day by directly discussing the treatment plan with the physician in the clinic. As the waiting time would be reduced, this could also improve the situation for the accompanying person.

Second, some patients reported problems communicating with their health insurance company concerning travel costs. Therefore the health insurance should optimize their quality and time of advice for these patient groups. Another option is to use and integrate these problems into the existing structure in the clinics. Although patients have the support of the physicians and nurses, this is not always sufficient. The capacity for so-called case managers, which are often located at the clinic, should be increased so that they have more time to go through the application documents together with the patients. However, a systematic review of the use of such measures to optimize cancer care pathways shows that case management is a black box, and it is not clear which areas contribute to an improvement of the pathways, due to different or unclear definitions.¹⁸ Therefore, the case manager could have a gatekeeper function to optimize the treatment's structure, or the function of an advocate to answer labour and social law questions. It is also possible for the health insurance company to provide additional consultancy services that are specialized in treatment-related problems for patients with cancer using health insurance.

Third, the interviews showed the patients' general satisfaction with their physicians. Leydon *et al.*¹⁹ confirmed this relationship of trust by patients with cancer. Frequently changing physicians in the clinic was perceived negatively by patients, and a German study reached the same conclusion.²⁰ To improve the patients' understanding of this situation, physicians should look for an open and honest conversation with patients and should respect their personality.

Fourth, patients with lung cancer reported different preferences regarding forms of communication. Some patients preferred personal contact with the physicians, while others favoured communication via telephone. In particular, those patients with a long distance to travel wanted to receive information via telephone. Thus, to communicate with patients in their preferred way, physicians should ask their patients at the beginning of the therapy which method of communication they want to use.

In addition, patients required more information about the treatment of side-effects. Comprehensive information about the chemotherapy itself existed, but there was a lack of clear treatment options for possible side-effects. Clinic staff should advise who the appropriate contact partners are for the patients. A further possibility would be to integrate patients into an interdisciplinary 'tumour board'. The National Cancer Institute defined a tumour board as a 'treatment planning approach in which a number of doctors who are experts in different specialties (disciplines) review and discuss the medical condition and treatment options of a patient.'²¹ This includes medical, surgical and radiation oncologists. Within such a meeting, patients could be truthfully informed about side-effects and treatment options by specialists. Better treatment of side-effects could also positively influence patients' abilities to participate in work and social life. This tumour board should be convened during the process of therapy decisions, as well as in the course of individual treatment steps, as patient-reported experiences might be relevant for the subsequent treatment steps.

Fifth, another fear that patients had was the financial burden, not only because of the inability to work, but also due to the indirect costs, for example those caused by searching for a driver to the clinic. This form of stress was associated with a high psychological burden for patients and their family. Timmons *et al.*²² also confirm these results in a qualitative analysis of patients with breast, lung and prostate cancer. Thus, greater support in the household and subsidies for taxi expense could lessen this burden.

Limitations

Some study limitations need to be acknowledged. This study was conducted in one large clinic with a centre of supramaximal care, which limits the transferability of the organizational findings to other, especially smaller, clinics. Nevertheless, the organizational process of chemotherapy is largely standardized, particularly in centres with certification, which means that the organizational aspects may not be different in other clinics. Furthermore, some patients had prior experiences with other clinics. As this study only included patients from the German health-care system, the transferability of the experiences with the health insurances is limited. Additionally, the interviews were conducted in the rooms of the oncology outpatient day clinic. Patients may have answered questions incompletely or dishonestly. However, as the interviewer was not a member of the clinic, she may have been more likely to create an atmosphere of trust compared to a clinic member. Finally, a selection bias may have affected the results because we could not interview patients whose state of health did not allow study participation. This group of patients could have had other treatment-related experiences and different preferences for chemotherapy.

Conclusion

This study analysed the burden for patients with lung cancer caused by the treatment. Compared to other studies, we identified relevant experiences that influenced the atmosphere and well-being of patients with lung cancer during chemotherapy. Therefore, we identified that the experiences with organizational processes, health insurance, physicians, and physical and psychological side-effects influenced the patients' preferences. Furthermore, we used the identified experiences and preferences to derive recommendations about how the treatment can be modified. Based on their experiences, the following potential areas for improvement were defined: changing the waiting times, providing more information about the side-effects of the

treatment options, making individual arrangements regarding communication methods between the physician and patient and improving information about the changing physicians during treatment. With these changes, patients could feel better during chemotherapy and have fewer fears so that their quality of life could be improved. They are also more likely to accept organizational limitations, such as waiting times.

Conflicts of interest

No conflicts of interest have been declared.

Source of funding

Federal Ministry of Education and Research (BMBF); Heinemannstraße 2, 53175 Bonn.

References

- 1 Stewart BW. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2014.
- 2 Ries L, Elnsner M, Kosary C. *Cancer Statistics Review 1975–2002*. In: Ries L, Elnsner M, Kosary C (eds) *Hrsg.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2002/#contents.
- 3 Rutten LJ, Arora NK, Bakos AD, Aziz N, Rowland J. Information needs and sources of information among cancer patients: a systematic review of research (1980–2003). *Patient Education and Counseling* 2005; **57**: 250–261.
- 4 Corbin JM, Strauss AL. *Unending Work and Care. Managing Chronic Illness at Home*. San Francisco: Jossey Bass, 1988.
- 5 Corbin JM, Strauss AL. Accompaniments of chronic illness: changes in body, self, biography and biographical time. *Research in the Sociology of Health Care*, 1987; **9**: 249–281.
- 6 Mühlbacher AC, Juhnke C. Patient preferences versus physicians' judgement: does it make a difference in healthcare decision making? *Applied Health Economics and Health Policy*, 2013; **11**: 163–180.
- 7 Newell S, Sanson-Fisher R, Girgis A, Bonaventura A. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists. *Cancer*, 1998; **83**: 1640–1651.
- 8 Söllner W, DeVries A, Steixner E *et al.* How successful are oncologists in identifying patient

- distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? *British Journal of Cancer*, 2001; **84**: 179–185.
- 9 Mühlbach A, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *European Journal of Health Economics*, 2015; **16**: 657–670.
 - 10 Mitchell T. Patients' experiences of receiving chemotherapy in outpatient clinic and/or onboard a unique nurse-led mobile chemotherapy unit: a qualitative study. *European Journal of Cancer Care*, 2013; **22**: 430–439.
 - 11 McIlfatrick S, Sullivan K, McKenna H, Parahoo K. Patients' experiences of having chemotherapy in a day hospital setting. *Journal of Advanced Nursing*, 2007; **59**: 264–273.
 - 12 Moumjid N, Morelle M, Carrère M, Bachelot T, Mignotte H, Brèmond A. Elaborating patient information with patients themselves: lessons from a cancer treatment focus group. *Health Expectations*, 2003; **3**: 128–139.
 - 13 Carrère M, Moumjid-Ferdjaoui N, Charavel M, Brèmond A. Eliciting patients' preferences for adjuvant chemotherapy in breast cancer: development and validation of a bedside decision-making instrument in a French Regional Cancer Centre. *Health Expectations*, 2000; **3**: 97–113.
 - 14 Flick U. *An Introduction to Qualitative Research*. Los Angeles: Sage Publications, 2009.
 - 15 Mayring P. Qualitative content analysis. *Forum: Qualitative Social Research* 2000; **1**: Art. 2.
 - 16 Thomas S, Glynne-Jones RO, Chait IA. Is it worth the wait? A survey of patients' satisfaction with an oncology outpatient clinic. *European Journal of Cancer Care*, 1997; **6**: 50–58.
 - 17 Sitzia J, Wood N. Study of patient satisfaction with chemotherapy nursing care. *European Journal of Oncology Nursing*, 1998; **2**: 142–153.
 - 18 Wulff CN, Thygesen M, Søndergaard J, Vedsted P. Case management used to optimize cancer care pathways: a systematic review. *BMC Health Services Research*, 2008; **8**: 227.
 - 19 Leydon GM. Cancer patients' information needs and information seeking behaviour: in depth interview study. *BMJ*, 2000; **320**: 909–913.
 - 20 Stiel S, Joppich R, Korb K *et al.* Problems and deficits in the transition from inpatient and outpatient care of cancer patients. A qualitative analysis. *Schmerz*, 2009; **23**: 510–517.
 - 21 National Cancer Institute. Definition of Tumor Board Review. <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=322893>, accessed 17 December 2014.
 - 22 Timmons A, Gooberman-Hill R, Sharp L, Suzuki H. "It's at a time in your life when you are most vulnerable": a qualitative exploration of the financial impact of a cancer diagnosis and implications for financial protection in health. *PLoS ONE*, 2013; **8**: e77549.

Modul 12

Priorisierung und Rationierung von Arzneimitteln – eine experimentelle Analyse von Diskussionsprozessen

Aumann, Ines

Litzkendorf, Svenja

Damm, Kathrin

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2017

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2017.04.010>

Priorisierung und Rationierung von Arzneimitteln – eine experimentelle Analyse von Diskussionsprozessen

Zusammenfassung:

Ziel: Infolge steigender Krankenkassenausgaben wächst die Notwendigkeit einer Priorisierungsdiskussion im deutschen Gesundheitswesen. Eine solche wurde in den vergangenen Jahren vermieden, sodass normative Vorgaben fehlen. Dies kann zu einer verdeckten Priorisierung unter Leistungserbringern im medizinischen Alltag führen. Priorisierung ist auf staatlicher (Makro), korporatistischer (Meso) und Patientenebene (Mikro) möglich. Analysen zu den gesellschaftlichen Präferenzen verschiedener Kriterien liegen vor. Allerdings ist unklar, wie eine Gewichtung dieser Kriterien bei Priorisierungsentscheidungen auf der Ebene der Erstattung von verschiedenen Arzneimitteln (Meso) ausgestaltet sein kann. Deshalb untersucht diese Studie die Anwendung und Gewichtung der Priorisierungskriterien auf der Meso Ebene unter Berücksichtigung des Einflusses von Wertevorstellungen und Erfahrungen.

Methode: Sechs Gruppendiskussionen mit Vertretern aus den Bereichen Medizin, Ethik, Public Health, Ökonomie u.w. wurden durchgeführt. Dabei wurden Informationen zu vier fiktiven Arzneimitteln für die Behandlung verschiedener Lungenerkrankungen in die Gruppen eingebracht, priorisiert und mit der dokumentarischen Methode ausgewertet.

Ergebnisse: Die Kriterien Lebensqualität, Lebenserwartung und weitere patientenrelevante Endpunkte (PE) wurden in dieser Studie häufig im Verhältnis zueinander diskutiert. Veränderungen der PE konnten von nicht-medizinisch ausgebildeten Teilnehmern nur schwer erfasst werden. Darüber hinaus wurden die Kriterien Kosten, Krankheitschwere und Anzahl Patienten gegeneinander abgewogen. Kosten wurden eher zurückhaltend eingesetzt, dienten aber oft als Unterstützungsargument für andere Kriterien. Ebenso traten Rollenkonflikte zwischen Profession und persönlicher Überzeugung, sowie die Übertragung der Diskussion auf eine andere Entscheidungsebene als Herausforderungen bei Priorisierungsentscheidungen hervor.

Diskussion: Nicht die verschiedenen Präferenzen für einzelne Kriterien stellten ein Problem bei der Priorisierung dar, sondern deren missbräuchliche Anwendung. Die Operationalisierung der Kriterien scheint abhängig von dem individuellen Bezug zu den Erkrankungen, der Einstellung zur Priorisierung und der Übereinstimmung von Evidenz und eigenen Erfahrungen. Diese Hypothesen sollten in weiteren Analysen untersucht werden.

Schlüsselwörter:

Priorisierung, Rationierung, Entscheidungsprozesse, qualitative Forschung, Gruppendiskussionen

Priority Setting and Rationing of Pharmaceuticals – an Experimental Analysis of Discussion Processes

Abstract:

Background / Objective: In the face of rising expenditure among statutory sickness funds in Germany it is necessary to start a discussion about priority setting in the health care system. For a long time this issue was avoided in health care debates. As a result, normative directives are still missing, which can lead to priority setting among health care providers in daily healthcare practice. A discussion on priority setting can be conducted at three different levels: government (macro), institutional (meso), and patient (micro). Surveys about societal preferences for different criteria exist but the weighting of these criteria in the situation of approval and reimbursement of pharmaceutical (meso) is lacking. For that reason this study analyzed the implementation and weighting of the criteria for priority setting at the meso level taking values and experiences of the participants into account.

Method: Six qualitative focus groups were carried out with representatives from the field of medicine, ethics, public health and economics. During the discussions four fictitious drugs for the treatment of different lung diseases were prioritized based on guidelines. The discussion processes were analyzed according to Bohnsack's documentary method.

Results: The criteria quality of life, life expectancy and other patient-relevant outcomes are being discussed in relation to each other. An evaluation of change in patient-relevant outcomes is difficult for non-medical participants. The second argument concerns itself with the cost of the criteria, the severity, and the number of patients. The costs try to be minimized, but are often used as support points for other criteria. Other challenges in reaching a consensus are the identification of the different levels of decision by an emerging role of conflicts between professions and their own opinion as well as the transfer of the discussion.

Discussion: Within the discussions the problem of priority setting was not based on different preferences for prioritization criteria, but on the weighting of the criteria. The operationalization of the criteria seems to depend on the decision situation, individual terms of the subjects to the disease and on the conformity of evidence with their own experiences.

Keywords:

Priority setting, rationing, decision-making process, qualitative research, focus groups

Einleitung:

Die Diskussion über die Priorisierung von Gesundheitsleistungen ist in den vergangenen Jahren in Deutschland nur schleppend verlaufen. Während im europäischen Ausland bereits Ende der 1980er Jahre über den Umgang mit der wachsenden Diskrepanz zwischen medizinischer Machbarkeit und nachhaltiger Finanzierbarkeit diskutiert wurde, stieß das Thema hierzulande in der politischen Debatte lange Zeit auf geringe Resonanz. Aufgrund der Fokussierung auf Maßnahmen zur Einnahmensteigerung wurde eine konstruktive Diskussion um Möglichkeiten der Priorisierung von Gesundheitsleistungen zur Eindämmung der Ausgaben im Gesundheitswesen weitestgehend verhindert [1]. Erst die Stellungnahmen des Nationalen Ethikrates [2], der Zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer (ZEKO) [1] und die Förderung eines Forschungsverbundes ab dem Jahr 2006 haben zu einer erhöhten Aufmerksamkeit geführt.

Aufgrund der starken Finanzlage der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) war die Notwendigkeit einer Debatte über Priorisierung nur wenig gegeben. Prognosen des Verbandes der Ersatzkassen e.V. zeigen jedoch, dass die Kluft zwischen Einnahmen und Ausgaben in der GKV in den kommenden Jahren weiter zunehmen wird, sodass die steigenden Ausgaben künftig nicht mehr durch die Kassenbeiträge getragen werden können [3]. Zudem findet bereits heute eine implizite Priorisierung auf verschiedenen Ebenen im Gesundheitswesen statt (z.B. DRG System) [4]. Definiert wird Priorisierung laut ZEKO als die „ausdrückliche Feststellung einer Vorrangigkeit bestimmter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden vor anderen... Grundsätzlich führt Priorisierung zu einer mehrstufigen Rangreihe“ [1].¹ Kriterien bzw. Prinzipien der Priorisierung liegen für verschiedene europäische Länder vor. Auch in Deutschland wurden quantitative [5–8] und qualitative Studien [9,10] über gesellschaftlichen Präferenzen bzgl. der Priorisierung von Gesundheitsleistungen durchgeführt. Stumpf et al. ermittelten die Bürgereinstellung zu verschiedenen Kriterien zur Priorisierung [11]. Befürwortet wurden die Faktoren Krankheitsschwere, Wirksamkeit einer Behandlung und deren Evidenz. Zudem hat die zentrale Ethikkommission der Bundesärztekammer (ZEKO) drei normative Kriterien definiert, welche die Prioritätensetzung in der Gesundheitsversorgung ermöglichen sollen [1]. Hierzu zählen medizinische Bedürftigkeit, erwarteter individueller Nutzen und die Kosteneffektivität einer Maßnahme. Dadurch wird deutlich, welche Kriterien aus Perspektive der Gesellschaft und der Ärztevertretung im Rahmen einer politischen Priorisierungsdiskussion (Makro Ebene) zur Anwendung kommen sollen.

In Deutschland liegen im Bereich der Arzneimittelerstattung Priorisierungskriterien vor. So wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung geprüft, ob ein neu zugelassenes Arzneimittel einen Zusatznutzen gegenüber der Standardtherapie hat. Relevante Endpunkte, und

¹ Dieser Definition folgt die vorliegende Arbeit.

damit auch Priorisierungskriterien, sind insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität [12]. Dieser Entscheidungsprozess ist weitestgehend transparent. Die darauf folgenden Verhandlungen über Erstattungspreise zwischen dem GKV-Spitzenverband und den Arzneimittelherstellern sind dagegen eine „black box“. Zum einen bleibt unklar, wie hoch der Einfluss des Zusatznutzens auf den Abschlagswert ist [13–16], zum anderen wird nicht offengelegt, mit welcher Relevanz die einzelnen Kriterien in die jeweiligen Preisverhandlung eingehen.

Die internationalen Erfahrungen, insbesondere in den skandinavischen Ländern [17] zeigen, dass eine alleinige Festlegung von Kriterien keine große Veränderung herbeiführt. Problematisch ist dabei vor allem die Auslegung bzw. Gewichtung der Kriterien. Diese Gewichtung liegt weiterhin beim behandelnden Arzt, der dadurch gleichzeitig medizinische, ethische und gesundheitspolitische Grundsätze berücksichtigen muss. Prioritätenlisten können helfen, diese Unsicherheiten zu reduzieren und gleichzeitig die Verbindlichkeit zu erhöhen.

Für die Erstellung von Prioritätenlisten müssen Kriterien gewichtet werden. Solche Gewichtungen wurden auf Patientenebene (Mikro Ebene) im Rahmen von quantitativen Analysen bereits vorgenommen. So führten Diederich et al. ein Experiment durch, bei dem medizinische Leistungen zwischen verschiedenen hypothetischen Patienten hinsichtlich der Kriterien Gesundheitszustand, Lebensqualität, Alter, Lebensstil sowie Familien- und Berufsstatus priorisiert werden sollten [5]. In einer weiteren Studie wurde die Gewichtung des Alterskriteriums in der deutschen Bevölkerung untersucht [6]. Allerdings lassen sich für Deutschland keine Erhebungen finden, die eine Gewichtung verschiedener Kriterien im Rahmen konkreter Priorisierungsentscheidungen über verschiedene Arzneimittel untersuchen.

Deshalb ist es das Ziel dieser Studie, einen möglichen Diskussionsprozess zur Priorisierung und Rationierung von Arzneimitteln (Meso Ebene) aus verschiedenen Perspektiven exemplarisch zu analysieren. Dazu werden Gruppendiskussionen mit Teilnehmern aus verschiedenen medizinnahen Fachrichtungen zu der Frage nach der Erstattung von vier fiktiven Arzneimitteln geführt. Durch die Diskussion über eine mögliche Prioritätenliste sollen insbesondere die Anwendung und Gewichtung von zuvor in Studien identifizierten Kriterien aufgezeigt werden. Welchen Einfluss persönliche Wertevorstellungen oder Erfahrungen auf die konkrete Priorisierungsentscheidung, wurde ebenfalls untersucht.

Methode:

Studiendesign:

Aufgrund der Komplexität der Fragestellung und des Ziels, personenspezifische Einflussfaktoren zu identifizieren, wurde ein qualitatives Forschungsdesign gewählt. Die Autoren entschieden sich hierbei für Gruppendiskussionen, da die angestrebten kollektiv bedingten Entscheidungsprozesse nur im Rahmen von Diskussionen in einer Gruppe erfasst werden können, nicht durch Formen der Einzelbefragung. Gruppendiskussionen wurden bereits häufig als Instrument zur Erfassung von Entscheidungsprozessen eingesetzt [18–21]. Angestrebt wurden hierfür Gesprächsgruppen mit Wissenschaftlern und Praktikern aus medizinischen Berufen (ähnliches Milieu), da diese über die fachliche Kompetenz verfügten, die zur Verfügung stehenden Informationen (siehe Kapitel Entwicklung der Arzneimitteltabelle) ganzheitlich zu erfassen. Da ein möglichst breites Erfahrungsspektrum in die Diskussionen einfließen sollte, wurden Personen aus den folgenden akademischen Disziplinen einbezogen: Medizin, Gesundheitsökonomie, Public Health, Pflegewissenschaften, Pharmazie und Medizinethik.

Für jede Gruppendiskussion wurden mindestens vier Teilnehmer aus verschiedenen wissenschaftlichen Disziplinen rekrutiert. Die Hierarchie der Teilnehmer sollte dabei vergleichbar sein, um den Austausch der Diskutanten untereinander zu erleichtern. Rekrutiert wurden die Teilnehmer jeweils nach der Durchführung einer vorangegangenen Gruppendiskussion, über verschiedene Zugangswege (Mail, persönliche Ansprache, Aushänge).

Insgesamt wurden sechs Diskussionsrunden mit jeweils vier bis fünf Teilnehmern verschiedener Fachrichtungen durchgeführt (Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1). An den ersten vier Runden nahmen Personen teil, die bereits über langjährige Berufserfahrung in ihrem Fachbereich verfügen. Die ersten zwei Runden zeigten, dass auch die Disziplin Gesundheitswissenschaften berücksichtigt werden sollte. Nach der Durchführung von vier Diskussionsrunden wurden viele Aspekte wiederholt genannt. Zudem zeigte sich ein starker Konflikt bei einzelnen Teilnehmern zwischen ihrer beruflichen Moral und ihren eigenen Wertevorstellungen. Um zu überprüfen, ob dieser Konflikt durch langjährige Berufserfahrung verstärkt wird, wurden zwei weitere Gruppendiskussionen mit Berufsanfängern oder Personen am Ende der Ausbildung geführt.

Aufgrund der Herausforderung bei der Rekrutierung einer Gruppe mit Teilnehmern aus verschiedenen Disziplinen wurden die Gruppendiskussion über einen längeren Zeitraum zwischen Mai 2014 und April 2016 durchgeführt. In Abstimmung mit den Teilnehmern fanden

die Diskussionsrunden entweder in den Räumlichkeiten des Instituts der Autoren, der Teilnehmer oder in den Räumlichkeiten der medizinischen Hochschule Hannover statt. Jeder Teilnehmer erteilte vor Beginn der Diskussion schriftlich sein Einverständnis.

Entwicklung einer Arzneimitteltabelle:

Für die Gruppendiskussion wurde ein hypothetisches Szenario zur Priorisierung von vier neuartigen, fiktiven Arzneimitteln für verschiedene Erkrankungen im Bereich der Lunge erstellt (Tabelle 2). Dabei wurden die Erkrankungen Lungenkarzinom, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Mukoviszidose und Asthma bronchiale bei Kindern für die Priorisierung ausgewählt, da diese Erkrankungen verschiedene Populationen betreffen, verschiedene Lebenserwartungen (LE) aufweisen sowie einen unterschiedlichen Krankheitszustand abbilden. Für jede dieser Erkrankungen wurde ein fiktives Arzneimittel erarbeitet, welche im Rahmen der Diskussion in eine Rangfolge gebracht werden sollten.

Die ersten drei Zeilen der Tabelle beschreiben die Erkrankungsbilder hinsichtlich Ursache, Schweregrad, Erkrankungsgruppe, Symptome und Einfluss auf die LE. Die darunterliegenden Zeilen geben Informationen zu den fiktiven neuen Medikamenten, jeweils im Vergleich zur Standardtherapie (z.B. Kosten, Anzahl Patienten, Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte (PE)). Die Tabelle sollte neben den Kriterien der ZEKO zur Priorisierung medizinischer Leistungen im System der GKV [1] weitere Kriterien abdecken, wie z.B. solche, die in der Bürgerkonferenz (Alter, Selbstverschulden), in Leipzig genannt wurden [9].

Sämtliche Kriterien wurden weitestgehend realistisch dargestellt. Wenn möglich, wurden Informationen aus den Nutzendossiers, die im Rahmen der Arzneimittelbewertung von Herstellern beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereicht wurden, hinzugezogen [22].

Entwicklung des Leitfadens:

Für die Durchführung der Gruppendiskussion (GD) wurde ein semi-strukturierter Leitfaden entwickelt, welcher die Diskussion über die einzelnen Medikamenten der Arzneimitteltabelle initiieren und steuern sollte. Nach einer kurzen Vorstellungsrunde wurde der Aufbau und einzelne Inhalte der Arzneimitteltabelle von der Moderatorin vorgestellt. Den Teilnehmern wurde daraufhin Zeit eingeräumt, sich umfassend mit den Inhalten vertraut zu machen. Aufkommende Fragen wurden von der Moderatorin beantwortet. Die Teilnehmer sollten sich in die Situation versetzen, für die Priorisierung dieser Medikamente im Rahmen einer Erstattungsentscheidung verantwortlich zu sein. Dabei wurden die Probanden zunächst gebeten, für sich selbst eine Priorisierung dieser vier Arzneimittel in Form einer Rangfolge vorzunehmen. Die Teilnehmer konnten frei entscheiden, auf Basis welcher Kriterien sie diese bildeten - ohne Budgetrestriktion. Anschließend wurde ein Teilnehmer gebeten, seine Priorisierung zu nennen und nach Möglichkeit zu begründen. Die Moderatorin

initiierte daraufhin die Diskussion durch den Abgleich der Reihenfolgen der übrigen Probanden. In den meisten Gruppen erfolgte dadurch automatisch eine Diskussion über die verschiedenen Kriterien. Erst wenn die Diskussion abflachte, wurden die Teilnehmer gebeten, eine Konsenslösung zu finden. Für den Fall, dass einzelne Kriterien, wie z.B. der Einbezug von Kosten, QALY etc. nicht diskutiert wurden, fragte die Moderatorin die Bedeutung der Kriterien ab. Nachdem entweder eine Konsenslösung gefunden wurde oder die Diskussion endete, wurde ein Szenario unter Budgetrestriktionen von der Moderatorin eingeführt. Durch diese Modifikation konnten nur noch maximal drei der vier Arzneimittel finanziert werden. Die Teilnehmer wurden anschließend gebeten, die vorher getroffene Priorisierung im Hinblick auf die Rationierungssituation anzupassen.

Der Leitfaden sowie die Arzneimitteltabelle wurden vorab im Rahmen verschiedener qualitativer Arbeitskreise diskutiert bzw. pre-getestet.

Auswertungsmethode nach Bohnsack:

Jede Gruppendiskussion wurde vollständig transkribiert [23], anonymisiert und nach der dokumentarischen Methode in Anlehnung an Bohnsack ausgewertet. Diese Methode wurde unter der Annahme ausgewählt, dass sich in Gruppen, die über bestimmte Gemeinsamkeiten wie Geschlecht, Alter, bildungstypische Erfahrungsräume oder informelle Berufsmoral verfügen, im Diskurs ein gemeinsamer Orientierungsrahmen rekonstruieren lässt. Über Beschreibungen, Erzählungen und Interaktionen im Diskursprozess kann der gruppengebundene bzw. ihr konjunktiver Erfahrungsraum zugänglich gemacht werden [24]. Dafür wurden formulierende und reflektierende Interpretationen ausgewählter Textpassagen durchgeführt [25,26] und Orientierungsrahmen bzw. themenspezifische Schwerpunkte aus deren Vergleich herausgearbeitet.

Ergebnisse:

Bezüglich der Frage nach einer Erstattungsreihenfolge wurden in allen Gruppen zwei Szenarien diskutiert. Im ersten sollte ein Konsens zur Priorisierung gefunden werden ohne Budgetrestriktion einbeziehen zu müssen. Anschließend erfolgte der Diskurs unter der Annahme eines fiktiven Budgets. Die Teilnehmer diskutierten dabei eine Vielzahl von Kriterien, welche sie zum Teil miteinander in Beziehung setzten (Abbildung 1). Bei der anschließenden Auswertung und Interpretation konnten zwei Kernkomplexe identifiziert werden. Dies ist zum einen die Wechselbeziehung zwischen den Kriterien Lebensqualität (LQ), Lebenserwartung (LE) und den übrigen patientenrelevanten Endpunkten (PE) und zum anderen die Wechselbeziehung zwischen den Kriterien Anzahl Patienten, Kosten und therapeutischer Bedarf. Im Verlauf der Diskussionen wurden darüber hinaus Situationen beobachtet, in denen ein Konflikt zwischen der professionellen, beruflichen Rolle und den persönlichen

Interessen identifiziert werden konnte. Des Weiteren fand in vielen Fällen ein Wechsel der Argumentation auf eine Makro (gesundheitpolitische Ebene) oder Mikro Ebene (individuelle Patientenebene) statt. In Tabelle 3 sind ausgewählte Zitate zu den folgenden Ergebnissen dargestellt.

1. Wechselbeziehung zwischen LQ, LE und weiteren PE

Unter dem Oberbegriff „Patientenrelevante Endpunkte“ wurden in der Arzneimitteltabelle verschiedene Parameter, darunter LQ, LE, Exazerbationswahrscheinlichkeit etc. dargestellt. Diese Kriterien wurden im Rahmen der Diskussionen häufig gemeinsam betrachtet und diskutiert. So ging eine Bewertung der Steigerung der LE häufig mit einer Diskussion um die Veränderung der LQ einher. Veränderungen der LQ wurden wiederum mit Veränderungen bei weiteren PE abgeglichen. Insbesondere das Kriterium der LE wurde kritisch von Teilnehmern der Fachrichtung Ethik diskutiert, da dieses in Abhängigkeit von Lebenssituation, Alter und persönlichen Präferenzen ein subjektives Kriterium darstelle (GD 3). Eine Bewertung, ob es sich bei der Lebenszeitverlängerung um einen großen oder kleinen Zugewinn handle, fiel allen Probanden mit Ausnahme der Mediziner und insbesondere den Berufseinsteiger sehr schwer.

Die Schwierigkeit der Bewertung findet sich auch bei den übrigen PE wieder. Nicht-Mediziner konnten kaum beurteilen, ob eine Veränderungsrate von z.B. 5% bei Exazerbationen für den Patienten von Bedeutung ist. Folglich sind insbesondere die Kriterien LE und PE für einige Probanden nicht objektiv bewertbar. Die medizinischen Experten in den Gruppen (GD 2,3,5) halfen den übrigen Teilnehmern, die Veränderungen der PE einzuordnen, indem sie diese am Beispiel individueller Patienten beschrieben.

Einigkeit herrschte unter den Diskutanten, dass die LQ für Patienten eine große Rolle spielt. Während die Teilnehmer aus dem Bereich Ökonomie eher „harte“ Zahlen (z.B. Steigerung QALY von 0,57 auf 0,74) verglichen, beschrieben andere Probanden die LQ anhand persönlicher Erfahrungen. Beim QALY-Kriterium waren die Probanden weniger aufgeschlossen. Dieses wird aufgrund seines hohen Aggregationsgrades, mit Ausnahme vom Ökonomen, abgelehnt. Vertrauen in dieses Kriterium entstand jedoch, wenn die persönliche Reihenfolge unbeabsichtigt dem QALY-Kriterium folgte.

Im Rahmen mehrerer Diskussionen konnte darüber hinaus beobachtet werden, dass sowohl die PE, als auch das QALY-Kriterium von Teilnehmern variabel eingesetzt wurden, um die Argumentation für oder gegen ein bestimmtes Arzneimittel zu stützen. Positive Veränderungen von Arzneimitteln, die eine große Bedeutung für den Probanden haben, wurden deutlich hervorgehoben. Bei Medikamenten, die jedoch entsprechend der persönlichen

Relevanz posteriorisiert werden sollten, wurden Verbesserungen abgewertet und Verschlechterungen hervorgehoben.

2. Wechselbeziehung zwischen Anzahl Patienten, Kosten und therapeutischer Bedarf

Eine zweite Wechselbeziehung konnte bei den Kriterien Kosten, Anzahl Patienten und therapeutischer Bedarf festgestellt werden. Kosten wurden in fast allen Gruppen zu Beginn sehr zurückhaltend genutzt. Meist erfolgte die Nutzung eher als Bekräftigungsargument anderer Parameter, wie z.B. der Erkrankungsschwere. Hier lässt sich eine Diskrepanz zwischen der Wahrnehmung als objektives und sicheres Kriterium (GD 2,6) sowie der Art der Verwendung des Kriteriums erkennen. Bei einer hohen Anzahl an Patienten, die von dem neuen Medikament profitieren können, argumentierten die Probanden mit den Kosten pro Patient und vernachlässigten die Gesamtkosten (Abbildung 1). Ist das Medikament, welches nach Auffassung des Teilnehmers priorisiert werden sollte, jedoch nur für wenige Menschen einsetzbar und mit hohen Kosten pro Kopf verbunden, wurde über die geringen Gesamtkosten argumentiert. Kosten wurden zudem herangezogen, wenn der therapeutische Bedarf einer Erkrankung hoch ist. In diesem Fall wurden höhere Kosten in Kauf genommen. Auch das Arzneimittel für kleine Patientengruppen, wie z.B. Betroffene der seltenen Erkrankung Mukoviszidose, wurde dann höher priorisiert.

Neben dem Konflikt im Zusammenhang mit der Beziehung der Kriterien untereinander zeigten sich auch Unterschiede zwischen den Probanden. Teilnehmer aus dem ethischen Fachbereich (GD 2,3,4) vermieden die Verwendung der Kosten, wohingegen die übrigen Teilnehmer bereit waren, dieses Kriterium anzuwenden. Insbesondere für Ökonomen waren die Kosten in Verbindung mit der Effektivität ein Entscheidungskriterium. Auf Seiten der Teilnehmer aus dem Bereich Ethik wurde insbesondere eine hohe Anzahl Patienten als relevant erachtet. Allerdings zeigten sich auch hier Unterschiede. Während ein Ethiker eher die gesellschaftliche Bedeutung dieses Kriteriums in den Raum stellte, nutzten es die übrigen Ethiker als eine relativ einfache und abgrenzbare Entscheidungshilfe.

Vereinzelte Teilnehmer hoben die Bedeutung der Zukunftsbetrachtung hervor. Ein Ökonom (GD 3) verdeutlichte am Beispiel Mukoviszidose, dass für ihn Entscheidungen, die heute getroffen werden auch in Zukunft für andere, vergleichbare Erkrankungsgruppen gültig sein sollten. Vor allem gelte dies für den Bereich der seltenen Erkrankungen, bei dem kleine Patientengruppen von dem Medikament profitieren. Im Rahmen einer weiteren Diskussion (GD 6) wurde angemerkt, dass auch das Kriterium „Anzahl Patienten“ einer Zukunftsperspektive bedarf. So solle der zukünftige Bedarf an Patienten abgeschätzt werden, um die kommende Belastung für das Sozialversicherungssystem mit einzukalkulieren.

Insbesondere die Bedeutung des Kriteriums "Kosten" veränderte sich im Verlauf der Diskussionen. Während es zu Beginn eher als Bekräftigungsargument genutzt wurde, wandelt es sich nach der Einführung eines Budgets zu einem Hauptargument. Mit Ausnahme der Gruppen, in denen vor der Budgeteinführung ein Konsens gefunden wurde (GD 1,2), wurden unter Budget viele PE ökonomisch begründet. So argumentierten z.B. einige Teilnehmer, dass durch eine verminderte Hospitalisierungsrate hohe Kosten eingespart werden könnten. Zudem wurden kleine Patientengruppen unter Budgetbedingung höher priorisiert, da diese im verfügbaren Gesamtbudget nur einen geringen Teil ausmachten. Auch Personengruppen, wie Ethiker oder Mediziner, die zuvor zurückhaltend bei der Verwendung des Kostenkriteriums waren, nutzten dieses unter Budgetbindung. Die einzige Ausnahme war die Verwendung des übrigen Geldes. Teilweise änderte sich die Entscheidung, wenn das restliche Budget verfiel, in eine andere Periode verschoben werden konnte oder für andere Aspekte Zwecke ausgegeben werden durfte. Hier wurden insbesondere Präventionsmaßnahmen angestrebt, um das Erkrankungsrisiko von Lungenkarzinom und COPD zu reduzieren.

3. Rollenkonflikt und Stigmatisierung am Beispiel Selbstverschulden

Das Kriterium „Selbstverschulden“ spielte in allen Diskussionsrunden eine mehr oder weniger große Rolle. Dieses Kriterium wurde indirekt über die Angabe möglicher Ursachen in der Arzneimitteltabelle abgebildet, jedoch nicht explizit als solches von der Moderatorin benannt. Insbesondere im Zusammenhang mit den Erkrankungen COPD und Lungenkarzinom wurde das Thema „Selbstverschulden durch Rauchen“ von den Teilnehmern diskutiert. Dabei zeigte sich in den Gruppen eine deutliche Zweiteilung. Während Teilnehmer aus den Bereichen Ethik und Medizin dieses Kriterium tendenziell ablehnten, konnten sich Ökonomen und Vertreter aus dem Bereich Public Health eine Verwendung vorstellen. Als Gründe für eine Ablehnung wurde hierbei auf ethische Probleme sowie die mangelnde Abgrenzbarkeit verwiesen. So beschrieb ein Ethiker, dass Medikamente in Folge auch anderen Gruppen außer Rauchern vorenthalten werden müssten (z.B. Extremsportlern). Hierbei wurde es als schwierig erachtet, eine Grenze zu ziehen bzw. zu definieren, welche Verhaltensweisen als selbstverschuldete Gesundheitsgefährdungen einzustufen seien und wie diese gemessen werden könnten. Insbesondere die Probanden aus dem Bereich Ethik kritisierten eine damit verbundene Normierung von Lebensstilen. Zudem wurde begründet, dass Selbstverschulden auch immer bedeute, eine Wahl zu haben. Diese selbstgewählte Schuldhaftigkeit könne jedoch zum einen dadurch angezweifelt werden, dass es sich beim Rauchen um anerkannte Suchterkrankung handle, und zum anderen durch die Verhältnisse, in denen Personen lebten (GD 3,4).

Im Zusammenhang mit dieser Diskussion werden zwei weitere Aspekte deutlich. Zum einen erfolgte in einigen Diskussionen eine Stigmatisierung bestimmter Erkrankungsgruppen. Insbesondere von den Berufseinsteigern wurden Patienten mit COPD oder Lungenkarzinom als Patientengruppen bezeichnet, die ihre Erkrankung durch das Rauchen selbstverschuldet hätten. Zudem wurden Raucher mit einem schlechten sozioökonomischen Status und geringer Compliance assoziiert. Darüber hinaus warfen ihnen die Teilnehmer ein eigennütziges Verhalten auf Kosten der Solidargemeinschaft vor. Auffällig dabei ist, dass die Experten mit langjähriger Berufserfahrung deutlich vorsichtiger mit dem Argument des Selbstverschuldens und der Stigmatisierung bestimmter Erkrankungsgruppen umgingen als die Berufseinsteiger. Unklar bleibt jedoch, ob dies der langjährigen Erfahrung oder anderen Eigenschaften, wie z.B. dem Alter, zuzurechnen ist. Zum anderen zeigte sich in den Diskussionen ein Rollenkonflikt einzelner Probanden zwischen ihrer Rolle als Interessenvertreter eines Fachbereichs und ihrer persönlichen Meinung. In allen Diskussionen stellte sich der Teilnehmer aus dem Bereich Medizin gegen das Kriterium des Selbstverschuldens. Dieses Kriterium wurde meist emotional diskutiert und auch als emotionales Kriterium beschrieben. Allerdings zeigte sich im Verlauf der Diskussion, dass die persönliche Ansicht der Mediziner von der vorgelebten abweichen kann. So spielte dieses Kriterium auf der individuellen Patientenebene eine Rolle, indem ein Mediziner sich dafür aussprach, Bedingungen an die Therapie zu knüpfen (Aufgabe des Rauchens bei Erhalt der neuen Therapie).

4. Diskussionsübertragung auf eine andere Ebene

In allen Gruppen erfolgte an einigen Stellen eine Verlagerung der Diskussion von den Angaben der Arzneimitteltabelle hin zu einer Diskussion auf der individuellen Patientenebene (Mikro Ebene) oder auf der gesellschaftlichen, politischen Makro Ebene.

Dabei konnten verschiedene Gründe für das Abweichen auf eine andere Ebene identifiziert werden (Tabelle 4). Auf die Mikroebene wurde von den Probanden ausgewichen, wenn einzelne Kriterien besser am individuellen Patienten verdeutlicht werden konnten, persönliche Erfahrungen mit der Erkrankung vorlagen oder ein Ausweg aus der Priorisierungsdebatte gesucht wurde. Probanden, die Erfahrungen mit einer der Erkrankungen gemacht hatten und diese nicht mit der in der Arzneimitteltabelle dargestellten Evidenz übereinstimmte, entzogen sich häufig einer Diskussion auf der Meso Ebene.

Zudem wurden Kriterien auf der Meso Ebene anders gewichtet als auf der Mikro Ebene. Das Thema Selbstverschulden spielte für einen Mediziner beim individuellen Patienten eine Rolle, dürfe seiner Meinung (GD 2) nach jedoch nicht zur Priorisierung auf der Meso Ebene herangezogen werden.

Eine Verlagerung auf die Makro Ebene trat ein, sobald ein Teilnehmer andere Gruppenmitglieder von seiner Reihenfolge nicht umfassend überzeugen konnte oder die Verantwortung für Entscheidungen auf eine höhere Ebene abgeben wollte. Letzteres war insbesondere dann zu beobachten, wenn es nicht nur um die Priorisierung der Arzneimittel ging, sondern um eine Rationierung unter Budgetvorgaben. Insgesamt erfolgte in allen Gruppen im Laufe der Diskussion ein Ausweichen auf die Makro Ebene. Dabei wurden grundsätzliche Fragestellungen wie die Höhe der Zahlungsbereitschaft der Gesellschaft, die Auslegung des Solidargedankens oder die Definition, was unter einem schlechten Gesundheitsverhalten zu verstehen sei, erläutert.

Diskussion:

Dies ist die erste deutsche Studie, die einen konkreten Diskussionsverlauf zur Priorisierung von Arzneimitteln auf der Meso Ebene analysiert. Vereinzelt qualitative Untersuchungen zu den Präferenzen verschiedener Personengruppen existieren [20-22], basieren aber meist auf individuellen Sichtweisen, die im Rahmen von Interviews und nicht bei der Anwendung der Kriterien im Kontext einer Diskussion erfasst wurden und demnach zum Vergleich der Ergebnisse nicht herangezogen werden können.

Die quantitativen Studien, die meist die Präferenzen der Bevölkerung erheben [5,6,27], zeigen teilweise divergente Ergebnisse bei der direkten und indirekten Abfrage der Wichtigkeit von Kriterien (z.B. Alter). Die Gruppendiskussionen untermauern dieses Ergebnis. Auch hier zeigte sich, dass die Kriterien für eine Priorisierung in Abhängigkeit der Situation veränderbar sind. So geben die Gruppendiskussionen Hinweise darauf, dass das Kriterium der Kosten erst unter Budgetrestriktionen eine höhere Relevanz erhält. Zudem können verschiedenen Kriterien im Laufe des Diskurses sowohl im Gruppen- als auch im persönlichen Kontext an Bedeutung gewinnen oder verlieren. Daher gilt es nicht nur, einzelne Kriterien zu identifizieren, sondern auch, wie sich die Bedeutung dieser Kriterien im Diskurs verändert. Diese Studie leistet somit einen Einblick in die konkrete Anwendung von Entscheidungskriterien.

Insgesamt wurden in dieser Analyse zwei Kernkomplexe identifiziert, in denen die Kriterien zur Priorisierung unterschiedlich während des Diskursverlaufs angewendet werden. Zum einen wurden Herausforderungen bei der Gewichtung der Kriterien wie LE oder PE identifiziert. Mit Ausnahme der Mediziner scheinen dies für die Probanden Kriterien zu sein, die meist einer subjektiven Bewertung unterliegen. Folglich wird hier für eine objektive Entscheidungsfindung der Einbezug von Patientenpräferenzen bei der Bewertung von PE gefordert. Auch in der derzeitigen Gesundheitspolitik lässt sich dieser Konflikt erkennen. Insbesondere im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AMNOG Prozess)

zeigen sich Probleme bei der Gewichtung von PE. So ist eine Abwägung zwischen LE und LQ vor allem bei onkologischen Präparaten für Patienten in der palliativen Situation kompliziert. Bis Mai 2015 wurde bei vier von 13 onkologischen Präparaten ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen ausgestellt, obwohl kein Zusatznutzen bei der LQ und Symptomen zu identifizieren war [28].

Zum anderen zeigten sich Herausforderungen bei der Anwendung des Kostenkriteriums. Vorherige Bevölkerungssurveys zeigen, dass die Kosten einer Therapie als alleiniges Entscheidungskriterium nicht berücksichtigt werden sollten, sondern wenn überhaupt, nur das Kosten-Nutzen-Verhältnis relevant ist [27] [29]. Diese Studie gibt Hinweise, dass das Kostenkriterium nicht einzeln betrachtet werden kann und vielfältige Anwendungszwecke hat. So wird dieses Kriterium mit Ausnahme der Experten aus dem Bereich Ökonomie zwar an hinterer Stelle priorisiert, dennoch wird es häufig zur Untermauerung weiterer Kriterien eingesetzt. Als Vorteil wird die wahrgenommene Objektivität des Kriteriums genannt, welches auf harten Fakten basiere und nicht abhängig vom subjektiven Empfinden sei. Zudem zeigen sich Hinweise darauf, dass das Kostenkriterium bei einer Diskussion um Priorisierung und Rationierung verschieden stark verwendet wird. Bei einer Entscheidung unter Budgetrestriktionen wurden Kostenkriterien deutlich stärker angewendet. Dies deckt sich mit den Ergebnissen quantitativer Befragungen [9].

Einen weiteren Einfluss auf die Entscheidung könnte die Forderung nach der Gültigkeit der Kriterien für zukünftige Entscheidungssituationen haben. Es zeigen sich Hinweise in den Diskussionsrunden, dass die Verbindlichkeit von Entscheidungen für andere Priorisierungs- oder Rationierungssituationen zentral für die Reihenfolge sein kann. Die Forderung nach einer allgemeingültigen Entscheidung konnte auch im Rahmen der Lübecker Bürgerkonferenz identifiziert werden [9]. Allerdings zeigte sich in den geführten Diskussionen, dass die Forderung nach Allgemeingültigkeit insbesondere mit Blick auf Erstattungsentscheidungen für Erkrankungen mit geringer Prävalenz wichtig war. Dem folgend wäre es notwendig, im Rahmen heutiger Entscheidungsprozesse bereits die zukünftige Entwicklung der Patientenzahlen zu berücksichtigen. Um für diese Gruppen eine angemessene Entscheidung treffen zu können, benötigen Entscheider auch Informationen über den Wert und die Zahlungsbereitschaft für die Versorgung seltener Erkrankungen.

Zudem geben die Diskussionen Hinweise darauf, dass die Verwendung eines Restbudgets Entscheidungen beeinflussen könnte. Wird eine Priorisierung unter Budgetrestriktionen angestrebt, bei der Teile des Gesamtbudgets nach der Zuweisung zu einzelne Erkrankungen nicht verbraucht werden, stellt sich die Frage nach der weiteren Verwendbarkeit des Restbetrages. Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich hier ein deutliches Konfliktpoten-

zial. Je nach möglicher Verwendung des Restbudgets wurden die Kriterien durch die Probanden verschieden stark gewichtet. Die meisten Probanden plädierten dafür, dass die Entscheidung, die im Rahmen einer Priorisierung getroffen wurde, sich nicht von der Entscheidung im Rahmen einer Rationierung unterscheiden darf. Im diskutierten Beispiel zeigten sich jedoch große Unterschiede.

Zusätzlich zu den verschiedenen Anwendungssituationen konnten im Rahmen der Studie weitere Herausforderungen bei der Konsensfindung identifiziert werden. Zum einen wird eine Konsenslösung durch Teilnehmer erschwert, die eine Priorisierung generell ablehnen, mit dieser Art der Entscheidungssituation überfordert sind oder die tiefgehende persönliche Erfahrungen mit den Erkrankungsbildern haben. In diesen Fällen werden weitere Kriterien hinzugezogen oder es erfolgt eine Verlagerung der Diskussion auf eine Mikro oder Makro Ebene. Dadurch wird die Diskussion unübersichtlich, die Kriterien untereinander schwer vergleichbar und eine Konsenslösung fast unmöglich. Auf der anderen Seite wird deutlich, dass Teilnehmer, deren Priorisierung auf nur einem Kriterium basiert, an ihre Grenzen stoßen, sobald sich dieses nicht auf alle Erkrankungen anwenden lässt.

Insgesamt konnten durch die Gruppendiskussion verschiedene Ansätze aufgezeigt werden, wie ein Diskurs zur Priorisierung ablaufen und wie die Kriterien gewichtet werden könnten. Diese sollten durch weitere Studien überprüft werden. Allerdings weist die Studie auch Limitationen auf. Zum einen können die Ergebnisse nicht ohne weiteres generalisiert werden, sondern sind stets unter dem individuellen Entstehungskontext zu betrachten. Die Zusammensetzung der verschiedenen Diskussionsgruppen erfolgte - wo möglich - in Anlehnung an das theoretische Sampling [30]. Mitunter waren die Autoren aufgrund eines erschwerten Zugangs zu bestimmten relevanten Personengruppen jedoch nicht in der Lage, die Teilnehmer weiterer Gruppen bewusst auf Basis erster Analysen und theoretischer Konzepte auszuwählen. Die Zusammensetzung der Gruppen war teilweise sehr homogen. Es muss daher berücksichtigt werden, dass gefundene Gemeinsamkeiten in den unterschiedlichen Gruppen und deren Entscheidungsprozessen auch auf die Art und Weise des Samplings zurückzuführen sein können. Zudem sollten die Ergebnisse der Diskussionsrunden mit den jungen Berufsanfängern nicht zwingend verallgemeinert werden. Diese Gruppe wurde mit dem primären Ziel eingebunden, die Effekte der Berufserfahrung auf die Argumentation zu analysieren.

Die Ergebnisse dieser exemplarischen Debatten zeigen, dass die Methode der Gruppendiskussion gut geeignet ist, um Diskussionszusammenhänge und die verschiedenen Meinungen über eine Gewichtung der Kriterien zur Priorisierung abzubilden. Damit die Ergebnisse besser für das deutsche Setting genutzt werden können, sollten in einem nächsten

Schritt Gruppendiskussionen unter Einbezug von Vertretern der Krankenkassen und Pharmaindustrie durchgeführt werden. Eine realitätsnähere Simulation der deutschen Verhandlungsgespräche könnte so erzeugt werden.

Zum anderen handelt es sich bei der Diskussion nicht um ein reales Priorisierungsbeispiel, sondern um ein hypothetisches Szenario. Reale Entscheidungsdiskussionen können schärfer in der Argumentationsweise verlaufen. Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass die Mitwirkenden bestehender Ethikkommissionen über mehr Erfahrung und Kenntnisse im Umgang mit den verschiedenen Kriterien verfügen und ihnen eine Priorisierung daher leichter fällt. Zudem war die Gruppenzusammensetzung künstlich erzeugt und die Teilnehmer kannten sich nur teilweise oder gar nicht. Dies kann dazu geführt haben, dass die Diskussionen zu Beginn sehr zurückhaltend verlaufen sind. Allerdings zeigt der Vergleich zur GD 1, die beruflich zusammenarbeiten, dass auch hier ein ähnlicher Diskursverlauf entstanden ist.

Insgesamt geben die Diskussionen Hinweise darauf, dass nicht die verschiedenen Präferenzen für oder gegen einzelne Kriterien verschiedener Personen oder Interessengruppen ein Problem darstellen, sondern die Operationalisierung der Kriterien. Vor allem die missbräuchliche Nutzung der Kriterien für den individuellen Argumentationszweck kann eine einheitliche Operationalisierung unmöglich machen. Operationalisierung der Kriterien war in den Diskussionen abhängig von der jeweiligen Entscheidungssituation (Priorisierung, Rationierung), dem individuellen Bezug der Probanden zu den Erkrankungen sowie der Übereinstimmung der Evidenz mit den eigenen Erfahrungen.

Neben den identifizierten Herausforderungen zeigt diese Studie weiteren Forschungsbedarf auf. Zum einen geben die Diskussionen Hinweise darauf, dass Kriterien auf der Mikro und Meso Ebene unterschiedliche Bedeutung haben könnten. Dass eine Übertragung auf eine andere Ebene mit bestimmten Handlungsbeeinflussungen verbunden ist, konnte in ganz ähnlicher Weise bereits in anderen Zusammenhängen beobachtet werden. So konnte beispielsweise im Bereich der Gesundheitskommunikation nachgewiesen werden, dass Menschen sich eher über persönliche Geschichten von einem gesundheitsbewussteren Verhalten überzeugen lassen als durch Zahlen und Statistiken. Ähnliches gilt für die Vermittlung von Wissen zu Gesundheit. Auch hier können Menschen Informationen besser aufnehmen und verarbeiten, wenn diese in Form von Geschichten aufgearbeitet und nicht ausschließlich auf die Vermittlung von Fakten ausgelegt sind [31–33]. Eine Analyse der Entscheidungssituation auf Mikro Ebene sowie ein Vergleich der Operationalisierung der Kriterien auf den zwei Ebenen könnte diese Unterschiede aufdecken. Zum anderen forderten einige Teilnehmer die Anwendung objektiver Kriterien. Unklar ist jedoch, welche Kriterien wirklich objektiv sind. Eine Befragung verschiedener Personengruppen zur Objektivität

bestimmter Kriterien wäre hier zweckmäßig. Insbesondere die unterschiedliche Wahrnehmung von LE und LQ könnte im Rahmen einer solchen Studie analysiert werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie war eine Konsenslösung nur unter dem Einbezug klarer Grenzen möglich. Dem folgend sollte die Gesundheitspolitik einen Rahmen schaffen, indem eine Priorisierung erfolgen darf – den Blick in die Zukunft aber auch zulässt.

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Zusammensetzung der Gruppendiskussionen hinsichtlich Fachrichtung und Geschlecht

Zusammensetzung	Geschlecht		weiblich	13	
			männlich	13	
	Berufliche Tätigkeit		Ethik	4	
			Medizin	4	
			Ökonomie	5	
			Public Health	5	
			Pharmazie / Pharmakologie / Biochemie	5	
			Sonstiges	3	
Summe der Teilnehmer			26		
	Fachrichtung der Teilnehmenden	Geschlecht		Fachrichtung der Teilnehmenden	Geschlecht
1	Biochemie	weiblich	4	Pflegewissenschaft	weiblich
	Pharmazie, Public Health	weiblich		Ethik	männlich
	Biochemie	weiblich		Gesundheitsökonomie	männlich
	Pharmakologie	weiblich		Public Health	weiblich
	Biochemie	weiblich			
2	Gesundheitsbildung	weiblich	5	Bildungsforschung	männlich
	Medizinethik	männlich		Medizin, Philosophie	männlich
	Gesundheitsökonomie	männlich		Gesundheitsökonomie	männlich
	Allgemeinmedizin	männlich		Public Health	männlich
3	Public Health	weiblich	6	Medizin	männlich
	Pneumologie	weiblich		Public Health	weiblich
	Gesundheitsethik	männlich		Gesundheitsökonomie	männlich
	Gesundheitsökonomie	männlich		International Public	weiblich
				Gesundheitsethik	weiblich

Tabelle 2: Arzneimitteltabelle

Merkmale	Lungenkarzinom		Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)		Asthma bronchiale bei Kindern		Mukoviszidose	
Erkrankungsgruppe, Schweregrad	Erwachsene (>40 J.) mit fortgeschrittenem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, mit bestimmter Genmutation der Krebszelle (Endstadium)		Erwachsene (>40 Jahre) mit mittelgradiger bis sehr schwerer COPD		Kinder mit Asthma bronchiale die eine dauerhafte Arzneimitteltherapie benötigen (mittleres bis schweres Asthma)		Kinder und Erwachsene mit einer bestimmten Genmutation	
Mögliche Ursachen (Risiko)	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Risiko durch Tabakrauch (20x), Passivrauch (2x) • Exposition geg. Asbest, Arsen, Chrom, Nickel,... 		<ul style="list-style-type: none"> • Tabakrauch (13x); Passivrauch (1,4x) • Inhalative Staubbelastung, Bspw. durch Bergbau 		Genetisch bedingte Bereitschaft geg. Umweltallergenen oder anderen Reizen		Genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung mit 1.800 verschiedenen Genmutationen– Sekrete sind zähflüssiger als bei gesunden Menschen	
Symptome, Einfluss auf Lebenserwartungen	<ul style="list-style-type: none"> • Reizhusten, Luftnotzustände • Abhusten von blutig verfärbten Auswurf • Brustschmerzen • Schmerzen durch Metastasen (bspw. Knochenschmerzen, Störungen des Nervensystems) Viele Betroffene versterben an der Erkrankung (medianes Überleben 8-12 Monate)		<ul style="list-style-type: none"> • Abweichung der Lungenfunktion vom Normalwert um 50%-70% • massive Atemnot, Husten und Auswurf • Atemprobleme bei leichten Anstrengungen • Schädigung des Herzens, Muskulatur, Knochen Chronische Erkrankung, durchschnittliche Verringerung um 5-7 Jahre, abhängig von weiteren Einflüssen		<ul style="list-style-type: none"> • anfallsartige Atemnot häufig auch nachts • Husten • Einschränkungen der Aktivität im Alltag Chronische Erkrankung: Bei rechtzeitiger Therapie kaum Auswirkung auf Lebenserwartung		<ul style="list-style-type: none"> • chronischer Husten (mit Schleimproduktion) • Verdauungsstörungen • Untergewicht • Lungenentzündungen häufig Probleme bei Lunge und Bauchspeicheldrüse (teilweise Organversagen); Verringerung der Lebenserwartung auf ca. 40 Jahre	
Wirkung	Standardtherapie: Chemotherapie – Abtötung von Zellen Neues Medikament: sendet Signale die gezielt das Wachstum der individuellen Tumorzellen hemmen; wird <u>zusätzlich</u> nach der Chemotherapie eingesetzt.		Standardtherapie: Dauertherapie, Erweiterung der Bronchien durch Inhalationstherapie, Verringerung der Atemnot bei Belastung, abschwellen der Schleimhaut Neues Medikament: Dauertherapie, von der Wirkungsweise her identisch		Standardtherapie: Dauertherapie: unterdrückt die Entzündungsbereitschaft der Atemwege, verringert Schwellungen, Schleimbildung und chronische Entzündung in den Bronchien. Neues Medikament: Dauertherapie von der Wirkungsweise her identisch		Standardtherapie: Behandlung der Symptome: Inhalationstherapien zur Schleimlösung, Erweiterung der Bronchien Neues Medikament: Behandlung der Ursache der Erkrankung: Zellen öffnen sich länger, sodass das Sekret zähflüssiger ist	
Anzahl Patienten für neues Medikament	1.500 (da nur ausgewählte Genmutationen)		2,8 Millionen Betroffene		700.000 Betroffene		170 Betroffene (ab 6 Jahren)	
Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zur Standardtherapie		Neues Medikament		Neues Medikament		Neues Medikament		Neues Medikament
	Exazerbationswahrscheinlichkeit	o	Exazerbationswahrscheinlichkeit	+ (um 10% reduziert)	Exazerbationswahrscheinlichkeit	+ (um 5% reduziert)	Exazerbationswahrscheinlichkeit	+ (um 55% reduziert)
	Lungenfunktion	o	Lungenfunktion	+	Lungenfunktion	o	Lungenfunktion	+ (um 10% besser)
	Lebensqualität	(+)	Lebensqualität	o	Lebensqualität	(+)	Lebensqualität	+
	Krankenhausaufenthalte	o	Krankenhausaufenthalte	+	Krankenhausaufenthalte	(+)	Krankenhausaufenthalte	+
	Lebenserwartung	(+) von 12 auf 17 Monate	Lebenserwartung	(+)	Lebenserwartung	o	Lebenserwartung	+ von 40 auf 50 Jahre
	Diarrhö	-	Entzündung der Nasen	o	Herzrhythmusstörung	o	Husten	+
	Husten und Luftnot	+	Risiko für kardiovaskuläres Ereignis	-	Schlafstörung	(-)	Magenschmerzen	-
	Schmerzen (Brust)	(+)	Körperliche Belastbarkeit	(+)	Wachstumsverzögerung	+	Leberwerte	-
Gewonnene qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALY)	QALY Standardtherapie: 0,57 QALY neue Therapie: 0,74 Gewonnene QALY= 0,17		QALY Standardtherapie: 0,74 QALY neue Therapie: 0,84 Gewonnene QALY= 0,10		QALY Standardtherapie: 0,85 QALY neue Therapie: 0,94 Gewonnene QALY= 0,09		QALY Standardtherapie: 0,62 QALY neue Therapie: 0,92 Gewonnene QALY= 0,3	
Jahrestherapiekosten	Standardtherapie:	Neues Medikament:	Standardtherapie	Neues Medikament	Standardtherapie	Neues Medikament	Standardtherapie	Neues Medikament
	Pro Patient		Pro Patient		Pro Patient		Pro Patient	
	15.000 €	11.000€ + 15.000€ (Standardtherapie)	800 €	930 €	900 €	1.100 €	12.000€	100.000 €
	Gesamtkosten für alle Betroffenen		Gesamtkosten für alle Betroffenen		Gesamtkosten für alle Betroffenen		Gesamtkosten für alle Betroffenen	
	22,5 Mio. €	39 Mio.€	2.240 Mio. €	2.604 Mio. €	630 Mio. €	770 Mio. €	2,04 Mio. €	17 Mio.€
Kosteneffektivität der Therapie	Inkrementelle Kosten: 11.000€ 64.705€ pro zusätzlichem QALY		Inkrementelle Kosten: 130 € 1.300 € pro zusätzlichem QALY		Inkrementelle Kosten: 200 € 2.222 € pro zusätzlichem QALY		Inkrementelle Kosten: 88.000 € 293.333 € pro zusätzlichem QALY	
Zusätzliche Gesamtkosten für neues Arzneimittel	16,5 Mio. € zusätzlich für 2.500 Betroffene Erwachsene / Jahr		364 Mio. € zusätzlich für 2,8 Mio. Betroffene Erwachsene / Jahr		140 Mio. € zusätzlich für 700.000 Betroffene Kinder / Jahr		14,96 Mio. € für 170 Kinder / Erwachsene / Jahr	
	+ Verbesserung; (+) leichte Verbesserung;		o keinen Einfluss		(-) leichte Verschlechterung; - Verschlechterung			

Tabelle 3: Ausgewählte Zitate zur Untermauerung zentraler Ergebnisse

	Ergebnisse	Zitate
Wechselbeziehung zwischen LQ, LE und PE	Steigerung LE hängt mit Veränderung in LQ zusammen	„Lebenserwartungsverlängerung von 12 auf 15 Monate ist leider nicht wirklich viel, es bleibt nach wie vor eine extrem lebenslimitierende Erkrankung. Überdies, das steht hier zwar nicht, aber es ist so, dass die meisten neuen Chemotherapeutika auch wieder Nebenwirkungen produzieren. Das ist hier nicht ehm nicht aufgeführt, aber ich würde mal erwarten, dass dieses Medikament auch wieder mit Nebenwirkungen einhergeht, die vielleicht diese gewonnenen drei Monate eh in der Lebensqualität dann indirekt wieder reduzieren könnten.“ (GD 2, Medizin)
	LE ≠ objektiv (Alter, persönliche Präferenzen)	„...und gleichzeitig sagt QALY halt, gewonnene Lebenszeit ist per se wertvoll. Weil es wird ja die Lebenszeit berechnet, wobei es vielleicht auch Situationen gibt, wo man sagt, in dem Fall ist Lebensverlängerung gar nicht das Ziel, sondern gerade bei COPD, gerade bei Karzinompatienten kann das sehr häufig auch sein, dass das Patienten sind, wo eine palliative Therapie angesagt ist, die vielleicht gar nicht mehr wollen. Aber deswegen kann man das schwer in das Ranking einfließen lassen, da es vom konkreten Einzelfall abstrahieren muss, das ist die Schwierigkeit dabei, finde ich.“ (GD 3, Ethik)
	Veränderungen der PE schwer zu bewerten	„Wir haben jetzt nur/ wir sehen jetzt nur, da ist eine Steigerung, aber inwiefern denn? Also das ist (AB: ist die Verbesserung überhaupt klinisch relevant) sind die Sachen hier signifikant? Ist es/ also das kann man jetzt nicht daraus sehen. Gut, hier 55% Verringerung der Exazerbationswahrscheinlichkeit, sowas, das kann ich erkennen. Aber viel mehr ja nicht (...).“ (GD 1, Biochemie)
	Beschreibung der LQ und Akzeptanz QALY (Ökonom vs. andere)	„Ja, da fängt genau das Thema an, warum ich die QALYs nicht reinnehmen will. Da ist das Problem, was heißt das. Von welchem Standpunkt aus kann ich Lebensqualität bewerten. Also das ist ja völlig abhängig von der Lebenssituation und der Lebensphilosophie, die ein Patient hat, könnte man sagen. Für den einen sind das fünf Monate, die unglaublich viel wert sind, und für andere ist es egal, das ist eben nicht objektivierbar, das ist das Problem, wenn man versucht, das zu standardisieren, Lebensqualitätsmessung.“ (GD 3, Ethik) „Wichtig war für mich die Veränderung bei Mortalität und Lebensqualität, das waren für mich die Hauptkriterien, also vor allen Dingen auch die QALYs, die man gewinnt, könnte man vielleicht sagen. Abhängig von den Kosten.“ (GD 4, Ökonom)
	Missbräuchliche Nutzung von QALY und PE	„Das finde ich, ist da schon relativ starkes Argument, auch wenn natürlich, rein von den Endpunkten her, Lungenkarzinom jetzt schlicht betrachtet deutlich besser ist, weil es gibt keine Verschlechterung. Bei keinem Endpunkt. nur Verbesserung, auch wenn es nur geringfügig ist, aber es gibt überall Verbesserung. (.) Ähm auf der anderen Seite, bei COPD gibt es auch 'ne Verschlechterung.“ (GD 1, Biochemie)
Wechselbeziehung zwischen Kosten, Anzahl und therapeutischem Bedarf	Kosten als Bekräftigungsargument	„So könnte man halt auch argumentieren, dass unter Umständen Krankenhausaufenthalte, die/ wenn bei 10 Prozent die Exazerbation verringert ist, dann könnte es durchaus sein, dass irgendwie ein erheblicher Anteil von den Zusatzkosten wieder eingespart wird.“ (GD 5, Medizin)
	Zusammenhang zwischen Kosten, Anzahl Patienten und therapeutischer Bedarf	„Ich glaube, die Abfolge war ja eigentlich therapeutischer Bedarf, Effektivität der Therapie und dann die Kosteneffektivität. Also von der Reihenfolge, so wie wir diskutiert haben. Also es wurde zuerst, also sage ich mal, der medizinische Benefit der Therapie diskutiert, das heißt, bringt es den Patienten wirklich was, und wenn man dann nicht mehr weiterkam, ähm wurde diese Kosteneffektivität mit hinzugezogen.“ (GD 1, Pharmazie) „Gleichzeitig muss man natürlich die Kosten sehen, ich komme aus der Ökonomie, die Kosten sind von dem Medikament enorm hoch, für meine Bedürfnisse. Dafür, dass es eine Vergleichstherapie ist zu der Standardtherapie und sie nicht wirklich mehr mitbringt, sind die Kosten natürlich enorm hoch, was wiederum die Anzahl der Patienten als Argument abschwächt.“ (GD 5, Ökonom)
	Kosten = objektives Kriterium	„Also ich denke auch, dass es (Kosteneffektivität) das objektivste (Kriterium) ist, sozusagen.“ (GD 6, Gesundheitsethik)
	Konflikt mit Kriterien Kosten zwischen Probanden	„(...) also ich würde dann sagen, dass es für mich die eh Kosten einer Behandlung keine Rolle spielen bei der Frage der Priorisierung. Bei mir geht's eher darum eh wie verändert sich die Lebensperspektive von Menschen und wie viele Menschen sind betroffen (...).“ (GD 2, Ethik) „Würd' ich vielleicht mal ehm weitermachen weil ich ehm sozusagen den Kosten als Ökonom 'ne deutlich höhere Bedeutung eh beigemessen hab' ehm für mich is es ähnlich in Anlehnung an den angloamerikanischen ehm Raum insbesondere England ehm find ich eben das eh QALY-Konzept also klassische Kosteneffektivitätsanalyse und die auch für entsprechende Rangreihen ehm zu nutzen find ich als Ökonom doch ehm hochinteressant (...).“ (GD 2, Ökonom)
	Auswirkungen von Entscheidungen in Zukunft	„Je geringer die Zahl ist, desto weniger sind ja auch betroffen und desto weniger oft muss man diese Kosten aufbringen. Wenn jetzt diese Zahl natürlich in ein, zwei Jahren explodiert und würde sich um das zehnfache oder zwanzigfache erhöhen, dann würde ich das eher kritisch ansehen, diese Vergleichstherapie oder dieses neue Medikament“ (GD 5, Public Health)
Veränderungen der Priorisierung unter Budget	„Genau, und weil ich halt, wie gesagt, das Geld, was ich einsparen könnte, wenn ich mich für eine andere Alternative entscheiden würde, weil ich das nicht irgendwo anders einsetzen kann. Wenn man das irgendwo anders einsetzen könnte, dann müsste man noch wissen, wo kann man es einsetzen eigentlich“ (GD 3, Ökonom)	

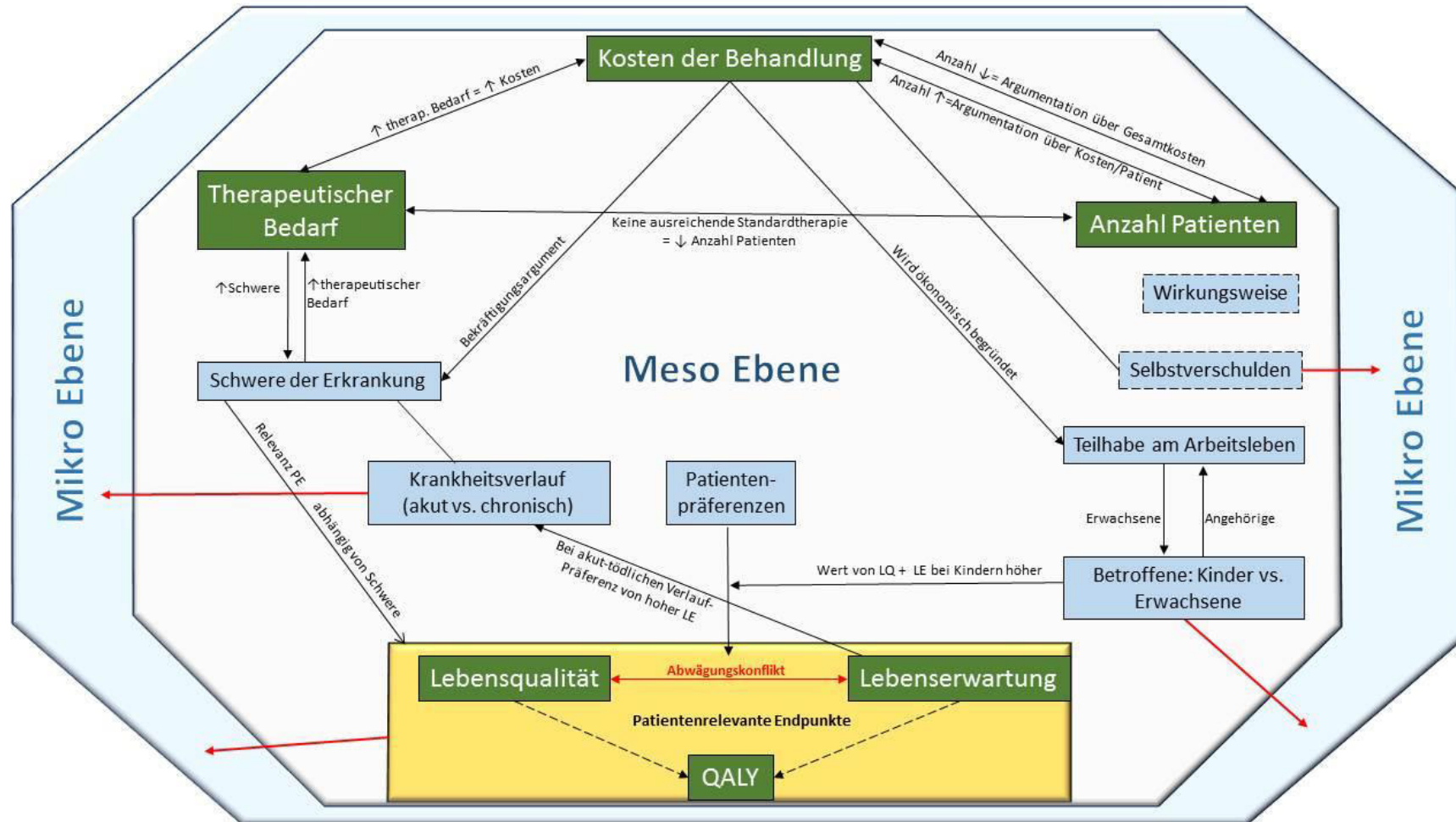
Rollenkonflikt und Stigmatisierung am Beispiel Selbstverschulden	Zweiteilung zur Nutzung des Kriteriums Selbstverschulden	„Und zwar war bei mir der Hauptgrund für die Einteilung die Ursache dafür. Also wenn es selbstverschuldet ist, dann finde ich, sollte/ dann habe ich das niedriger gerankt (...).Und ich finde auch, dass es nicht nur eine Bestrafung quasi des schlechten Verhaltens ist, sondern vor allem auch eine Signalwirkung hat für die folgenden, die kommen...“ (GD 4, Public Health) „Also ich habe jetzt zweimal das Argument rausgehört, dass es selbstverschuldet ist ein bisschen. Das finde ich jetzt rein aus medizinischer Perspektive extrem problematisch. Weil Rauchen ist einfach eine Suchterkrankung. Und dann sozusagen als Solidargemeinschaft zu sagen, du hast es selbstverschuldet, dann könnte man auch sagen, wir haben nicht die Solidargemeinschaft geboten, die verhindert hätte, dass die Leute anfangen zu rauchen.“ (GD 5, Medizin)
	Gründe für die Nichtnutzung: z.B. Abgrenzungsprobleme, ethisch	„...wo ziehe ich die Grenze. Also Rauchen scheint ja noch relativ offensichtlich, Sie sehen, ich futtere hier fleißig Kekse, das ist natürlich auch nicht gesund. Wenn ich Diabetes entwickle, bin ich natürlich irgendwo auch selber schuld. Aber diese Grenzziehung ist immer willkürlich. Also welches Selbstverschulden rechnen wir an und welches nicht. Und letztlich ist dann impliziert, zu sagen, das ist ein selbstverschuldetes Übel, für das die Solidargemeinschaft nicht aufkommt, eine Normierung von Lebensstilen.“ (GD 3, Ethik)
	Stigmatisierung von COPD und Lungenkarzinom	„Wir reden natürlich auch bei COPD, wir reden ja von der deutschen Bevölkerung. Wir reden ja nicht von den afrikanischen Frauen, die COPD haben, weil sie in ihren Lehmhütten Holzfeuer kochen, sondern von Menschen, die ihr ganzes Leben lang im Prinzip geraucht haben, die Gesellschaft belastet haben, und jetzt erwarten, dass die Gesellschaft dafür aufkommt, dass man für dieses Fehlverhalten entsprechende Leistungen hält.“ (GD 5, Bildungsforschung)
	Konflikt: Profession und pers. Interesse	„... ich würde als Kliniker den (Aspekt Selbstverschulden) nicht aufwerfen in der Form dass ich sagen würde okay <u>weil</u> die COPD häufig @selbst verschuldet ist@, is sag's mal platt, wird das nachrangig behandelt, aber ich denke man kann es knüpfen an der Priorisierung im Einzelfall wenn man 'n Einzelfall priorisieren will daran, dass die Patienten ihren Beitrag auch leisten müssen.“ (GD 2, Medizin)
Diskussionsübertragung auf eine andere Diskussionssebene	Mikro Ebene: Beschreibung am indiv. Patienten	Ja, Ja... Das ist dann irgendwie erst in der zweiten Etage außer Atem sein oder morgens etwas weniger Schleim, (Mhh) das kann auch mit der Menge beziffert werden, das, was als Therapieerfolg da verkauft wird, ist relativ gering. (GD 3, Medizin)
	Mikro Ebene: persönliche Erfahrungen mit Erkrankung	„... ich hatte das früher, als mein Neffe bei mir war, der so ein (Pseudo) hatte, da habe ich nachts auch nicht schlafen können. Und wenn du das mal eine Woche machst, dann denkst du, ja, Dankeschön, irgendwann verschläfst du es vielleicht. Und das ist glaube ich eine Lebensqualität, die letzten Endes sich negativ auf die Arbeitsfähigkeit auswirkt. Wenn ich halt nicht entsprechend meine Ruhezeiten mir nehmen kann, weil ich mich um ein Kind kümmern muss.“ (GD 5, Bildungsforschung)
	Mikro Ebene: Ausweg suchen von Entscheidungsfindung	„Was auch noch ein Punkt ist, bevor man anfängt, im Gesundheitswesen die Ressourcen zu verteilen, müsste man sich eigentlich auch noch fragen, wie im gesamten Sozialsystem die Ressourcen verteilt werden. Also ob überhaupt genug oder vielleicht zu viel im Gesundheitswesen ist im Verhältnis zur Bildung oder zu anderen Bereichen, das wird ja überhaupt nicht angesprochen irgendwie.“ (GD 4, Public Health)
	Makro Ebene: mangelnde Überzeugungskraft mit Kriterien der Meso Ebene	„...und dann denk ich an die Lungenkrebspatienten und jetzt fällt mir (2) so schmerzhaft auf, dass ich die an vierte Stelle gesetzt habe. die Patientengruppe die mir persönlich als Arzt am meisten am Herzen liegt, da frag ich mich grad weshalb das passiert ist, und es ist deswegen passiert, weil die Frage hier nur auf Medikamente eingegangen ist. Wenn das Konzept aber anders wäre, nämlich dass für die Versorgung von Lungenkrebspatienten mehr Geld ausgegeben werden sollte wo 'n Medikament einfließen kann, aber auch z. B. die menschliche Zuwendung, mehr Personal in Krankenhäusern in Heimen, wo auch immer. Wenn das inkludiert wäre in die Kosten, hätte ich mich ganz sicherlich anders entschieden.“ (GD 2, Medizin)
	Makro Ebene: Verschiebung des Problems auf die Zukunft	„Zusammenhang natürlich auch ehm diskutieren. man kann nur sagen, dass man im Moment beobachtend diese Tendenzen sehen kann und ich als Raucher bin auch immer wieder damit konfrontiert ehm dass ehm man eben dann ehm gesagt wird ie als Raucher Sie ehm sind da ja ehm entsprechend ehm fahrlässig mit ihrer Gesundheit, das muss man doch in Zukunft selber tragen, dann die Schäden ehm sieht man ja auch an vielen eh Diskussionen. Deswegen glaub ich, dass die Diskussion der persönlichen Verantwortung in Zukunft an Dynamik gewinnen wird, und auch als Kriterium zumindest partiell unter Umständen herangezogen werden kann. Deswegen bin ich auf den ehm Aspekt gekommen.“ (GD 2, Ökonom)
	Makro Ebene: Verschiebung auf Gesamtgesellschaftliche Diskussion	„Das klingt hart, dann zu überlegen, wie viel Wert hat, ich spitze es jetzt mal wirklich zu, das Leben eines Kindes im Vergleich zu einem chronisch erkrankten alten Mann dann auch, das geht ja ein bisschen in die Richtung schon. Oder was ist mehr wert, die Gruppe oder der Einzelne? Aber das sind Kriterien, über die sich verständigt werden muss. Letztlich ja nicht nur wir in unserer kleinen Gruppe, sondern das ist ein gesellschaftlicher Diskurs.“ (GD 4, Ethik)

Abkürzungen: LE= Lebenserwartung; LQ= Lebensqualität, PE= Patientenrelevante Endpunkte; QALY= Qualitätskorrigierte Lebensjahre; GD= Gruppendiskussion

Tabelle 4: Gründe für die Übertragung der Diskussion auf eine höhere Ebene

Mikro Ebene	Makro Ebene
<p>Teilnehmer der Gruppendiskussion möchte noch nicht priorisieren – sucht Auswege aus dem Entscheidungsprozess:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gibt die Entscheidung an den individuellen Patienten ab 	<p>Teilnehmer der Gruppendiskussion möchte noch nicht priorisieren – sucht Auswege:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vertagt das Problem in die Zukunft (zeitlich) z.B. <ul style="list-style-type: none"> ○ bisher mangelnde Daten – könnte in Zukunft Relevanz haben ○ Jeder Bürger sollte erstmal gleiches Budget für Gesundheitsausgaben haben – dadurch verschiebt sich die Entscheidung auf einen späteren Zeitpunkt • Überträgt die Diskussion auf eine Gesamtgesellschaftliche / politische Diskussion <ul style="list-style-type: none"> ○ greift allgemein die Probleme einer Priorisierung auf – lenkt dadurch von der Tabelle ab • Schlägt anstelle von Priorisierung vor, zunächst zu rationalisieren / Effizienzreserven aufzubrauchen
<p>Vorstellungen von Veränderungen sind auf der Meso Ebene in folgenden Bereichen zu schwer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität kann nur schwer auf der Meso Ebene quantifiziert werden – Beschreibung erfolgt auf Basis eines Patienten • Veränderungen der patientenrelevanten Endpunkte wird anhand eines Beispiels am Patienten dargestellt, um den übrigen Probanden die Veränderung zu verdeutlichen 	<p>Argumente auf Meso Ebene sind in der Gruppe nicht überzeugend:</p>
<p>Kriterien können auf Mikro und Meso Ebene verschiedene Gewichtung haben</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Teilnehmer sucht daraufhin nach Fehlern in der Tabelle • Teilnehmer versucht fehlende Kriterien zu identifizieren, die eine derzeitige Entscheidung unmöglich machen
<p>Proband hat persönliche Erfahrungen mit der Erkrankung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediziner, die Patienten beschreiben • Andere Probanden, die Bekannte mit der Erkrankung haben 	

Abbildung 1



Legende:

→ Argumentation wird übertragen auf die Meso Ebene

⌊ Kriterium hat Relevanz, wird aber kaum in Abwägung mit anderen Kriterien diskutiert

Abkürzungen: PE= Patientenrelevante Endpunkte; LQ= Lebensqualität; LE= Lebenserwartung;

Literatur

- [1] Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (Hrsg). Priorisierung medizinischer Leistungen im System der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): Stellungnahme der Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten (Zentrale Ethikkommission) bei der Bundesärztekammer. *deutsches Ärzteblatt* 2007;104(40):2750–4.
- [2] Nationaler Ethikrat. *Gesundheit für alle – wie lange noch? Rationierung und Gerechtigkeit im Gesundheitswesen*. Hamburg; 2007.
- [3] Baumann M, Meyers-Middendorf J. Ausgaben und Einnahmen driften auseinander [cited 03 May 2016]; Available from: <https://www.vdek.com/magazin/ausgaben/2015-1112/titel-finanzlage.html>.
- [4] Fozouni B, Guntert B. Prioritätensetzung im deutschen Gesundheitswesen--die Triade zwischen Rationierung, Rationalisierung und rationaler Allokation. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 2000;62(11):559–67. 10.1055/s-2000-13043.
- [5] Diederich A, Swait J, Wirsik N, Dowdy DW. Citizen Participation in Patient Prioritization Policy Decisions: An Empirical and Experimental Study on Patients' Characteristics. *PLoS ONE* 2012;7(5):e36824. 10.1371/journal.pone.0036824.
- [6] Diederich A, Winkelhage J, Wirsik N, Scott JG. Age as a Criterion for Setting Priorities in Health Care? A Survey of the German Public View. *PLoS ONE* 2011;6(8):e23930. 10.1371/journal.pone.0023930.
- [7] Stumpf S, Raspe H. *Die Lübecker Bürgerkonferenz zur Priorisierung in der Medizinischen Versorgung: "Was ist uns wichtig – und wie können wir darüber entscheiden?"*. Lage: Jacobs-Verl; 2014.
- [8] Green C, Gerard K. Exploring the social value of health-care interventions: a stated preference discrete choice experiment. *Health Econ.* 2009;18(8):951–76. 10.1002/hec.1414.
- [9] Stumpf S, Raspe H. Lübecker Bürgerkonferenz: Über Priorisierung sprechen – insbesondere mit den Betroffenen. *deutsches Ärzteblatt* 2011;108(7):316–8.
- [10] Diederich A, Schreier M. Kriterien der Priorisierung aus gesellschaftlicher Sicht. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2009;103(2):111–6. 10.1016/j.zefq.2009.02.016.
- [11] Stumpf S, Hecker S, Raspe H. Kriterien für die Priorisierung medizinischer Leistungen im Licht eines regionalen Surveys – Ergebnisse und methodologische Fragen. *Gesundheitswesen* 2014;76(04):221–31. 10.1055/s-0033-1347267.

- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden]; Available from: www.iqwig.de.
- [13] Greiner W, Witte J. AMNOG-Report 2016: Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland. Schwerpunkt: Schiedsverfahren. 1., 2016. Heidelberg, Neckar: medhochzwei Verlag; 2016.
- [14] Laschet H. Frühe Nutzenbewertung: eine kritische Bilanz. Implicon plus 2015;4.
- [15] Schwarz R, Freiberg M. Black Box AMNOG Rabatte. Market Access & Health Policy 2015;01:27–8.
- [16] Hammerschmidt T. Analyse der AMNOG-Erstattungsbeträge im europäischen Preisumfeld. *Gesundh ökon Qual manag* 2017;22(01):43–53. 10.1055/s-0042-111421.
- [17] Busse R, Hoffmann C. Priorisierung in anderen Gesundheitssystemen. Was kann Deutschland lernen? *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2010;53(9):882–9. 10.1007/s00103-010-1115-y.
- [18] Bohnsack R. Rekonstruktive Sozialforschung: Einführung in qualitative Methoden. 9., überarb. u. erw. Aufl. Leverkusen, Leverkusen: UTB; Budrich, Barbara; 2014.
- [19] Adhikari S, Supakankunti S, Khan M. Decision-making process of Kala Azar care: results from a qualitative study carried out in disease endemic areas of Nepal. *Infect Dis Poverty* 2013;2(1):14. 10.1186/2049-9957-2-14.
- [20] Harmsen IA, Ruiters, Robert A. C., Paulussen, Theo G. W., Mollema L, Kok G, de Melker, Hester E. Factors That Influence Vaccination Decision-Making by Parents Who Visit an Anthroposophical Child Welfare Center: A Focus Group Study. *Advances in Preventive Medicine* 2012;2012(3):1–7. 10.1155/2012/175694.
- [21] Hyde J, Calnan M, Prior L, Lewis G, Kessler D, Sharp D. A qualitative study exploring how GPs decide to prescribe antidepressants. *British Journal of General Practice* 2005;55(519):755–62.
- [22] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Berichte des Instituts [cited 28 April 2016]; Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html>.
- [23] Bohnsack R, Nentwig-Gesemann I, Nohl A-M. Die dokumentarische Methode und ihre Forschungspraxis: Grundlagen qualitativer Sozialforschung. 2., erw. und aktualisierte Aufl. Wiesbaden: VS, Verl. für Sozialwiss; 2007.
- [24] Kleemann F, Krähnke U, Matuschek I. Interpretative Sozialforschung: Eine Einführung in die Praxis des Interpretierens. 2., korr. und aktual. Aufl. Wiesbaden: Springer; 2013.
- [25] Bohnsack R. Gruppendiskussion. In: Flick U, Kardorff E von, Steinke I, editors. *Qualitative Forschung. Ein Handbuch*. 6th ed. Reinbek: Rowohlt Taschenbuch Verlag; 2009, p. 369–384.

- [26] Bohnsack R. Gruppendiskussionsverfahren und dokumentarische Methode. In: Friebertshäuser B. Handbuch Qualitative Forschungsmethoden in der Erziehungswissenschaft. 4. Aufl. Weinheim, München: Beltz Juventa; 2013, p. 205–218.
- [27] Schwappach DL, Strassmann TJ. “Quick and dirty numbers”? *Journal of Health Economics* 2006;25(3):432–48. 10.1016/j.jhealeco.2005.08.002.
- [28] Lange S. Besonderheiten von Onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2015;109(6):417–30. 10.1016/j.zefq.2015.08.003.
- [29] Winkelhage J, Diederich A. The Relevance of Personal Characteristics in Allocating Health Care Resources—Controversial Preferences of Laypersons with Different Educational Backgrounds. *IJERPH* 2012;9(12):223–43. 10.3390/ijerph9010223.
- [30] Glaser BG, Strauss AL, Paul AT. *Grounded theory: Strategien qualitativer Forschung*. 1. Nachdr. der 2., korrig. Aufl., 2005. Bern [u.a.]: Huber; 2008.
- [31] Shelby A, Ernst K. Story and science: how providers and parents can utilize storytelling to combat anti-vaccine misinformation. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2013;9(8):1795–801. 10.4161/hv.24828.
- [32] Briant KJ, Halter A, Marchello N, Escareno M, Thompson B. The Power of Digital Storytelling as a Culturally Relevant Health Promotion Tool. *Health promotion practice* 2016;17(6):793–801. 10.1177/1524839916658023.
- [33] Hinyard LJ, Kreuter MW. Using narrative communication as a tool for health behavior change: a conceptual, theoretical, and empirical overview. *Health education & behavior the official publication of the Society for Public Health Education* 2007;34(5):777–92. 10.1177/1090198106291963.