

John Posnett¹, Sanjeev Dixit², Brooks Oppenheimer², Sven Kili³, Nazanin Mehin⁴

Vorlieben und Zahlungsbereitschaft von Patienten bei der Behandlung von Kniegelenkarthrose*

Patient preference and willingness to pay for knee osteoarthritis treatments

Zweck: Überprüfung von Behandlungsmethoden für Patienten mit einer Kniegelenkarthrose in 5 europäischen Ländern und Abfrage der Wahrnehmungen von Patienten bezüglich aktueller Behandlungsmethoden sowie der entsprechenden Zahlungsbereitschaft.

Patienten und Methoden: Eine prospektive und doppelblinde internetbasierte Umfrage unter erwachsenen Patienten mit einer Kniegelenkarthrose wurde in Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und Spanien durchgeführt. Der Fragebogen enthielt Fragen zur Diagnose, zum Behandlungsverlauf und zu Wahrnehmungen bezüglich der Behandlungsmethoden bei einer Kniegelenkarthrose. Darauf folgte eine separate wahlbasierte Conjoint-Aufgabe zur Identifikation der bevorzugten Merkmale von Behandlungsmethoden bei einer Kniegelenkarthrose anhand der Beurteilung von 14 Sätzen mit je 4 namenlosen Produkten.

Ergebnisse: 2073 Patienten, die nach eigenen Angaben unter einer Kniegelenkarthrose litten, nahmen an der Umfrage teil. 17,4 % der Patienten gaben an, dass ihre Knieschmerzen ihre Fähigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten drastisch einschränkten, und 39,3 % der erwerbstätigen Patienten gaben an, dass sie aufgrund ihrer Kniegelenkarthrose schon bei der Arbeit gefehlt hatten. Die häufigsten Behandlungsmethoden waren Körperübungen (69,7 %), Physiotherapie (68,2 %) und die Einnahme rezeptfreier Schmerztabletten (73,9 %). Die als am wirksamsten wahrgenommenen Behandlungen waren Injektionen mit Hyaluronsäure (Viscosupplementation; 74,1 %), Betäubungsmittel (67,8 %) und Injektionen mit Steroiden (67,6 %). Die Selbstbeteiligung, die Dauer der Schmerzlinderung und die Art der Therapie wiesen den größten Einfluss auf die Vorlieben von Patienten hinsichtlich der Behandlungsmethoden bei einer Kniegelenkarthrose auf. Die Patienten waren bereit, per Selbstbeteiligung im Durchschnitt 35 € mehr für Steroid-Injektionen und 64 € mehr für eine Viscosupplementation zu bezahlen

Purpose: To review treatments for osteoarthritis of the knee (OAK) received by patients across 5 European countries, and to obtain patients' perceptions and willingness to pay for current treatments.

Patients and methods: A prospective, internet-based, double-blind survey of adults with OAK was conducted in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom (UK). The questionnaire included questions about diagnosis, treatment history, and perceptions of OAK treatments, followed by a discrete-choice-based conjoint exercise to identify preferred attributes of OAK treatments, evaluating 14 sets of four unbranded products.

Results: 2073 patients with self-reported OAK completed the survey. 17.4% of patients rated their knee pain as drastically affecting their ability to perform normal daily activities, and 39.3% of employed patients reported that they had lost work time because of OAK. The most common treatments were exercise (69.7%), physical therapy (68.2%), and non-prescription oral pain medication (73.9%). Treatments perceived as most effective were: viscosupplement (VS) injections (74.1%), narcotics (67.8%), and steroid injection (67.6%). Patient co-pay, duration of pain relief, and type of therapy exhibited the largest impact on patient preference for OAK treatments. The average patient was willing to pay 35 Euro and 64 Euro more in copay for steroid and VS injections, respectively, over the cost of oral over-the-counter (OTC) painkillers (per treatment course, per knee) (each $p < 0.05$).

Conclusion: OAK is a debilitating condition that affects normal daily activities. In general, treatments most commonly offered to patients are not those perceived as being the most effective. Patients are willing to pay a premium for treatments that they perceive as being more effective and result in longer-lasting pain relief, and those that can be administered with fewer visits to a physician.

* Dieser Artikel wurde in der folgenden Dove-Press-Fachzeitschrift publiziert: Patient Preference and Adherence. 11. Juni 2015

¹ Heron Commercialization, Parexel International, London (GB)

² Reason Research, Philadelphia, PA (USA)

³ Sanofi Biosurgery, Oxford (GB)

⁴ Sanofi, Paris (Frankreich)

als frei erhältliche Schmerztabletten gekostet hätten (pro Behandlung und pro Knie) (jeweils $p < 0,05$).

Schlussfolgerung: Kniegelenkarthrose ist eine belastende Krankheit, die sich negativ auf alltägliche Aktivitäten auswirkt. Generell sind die Behandlungen, die Patienten am häufigsten angeboten werden, nicht jene, die als am wirksamsten wahrgenommen werden. Patienten sind bereit, für Behandlungen, die sie als wirksamer wahrnehmen, die ihnen eine länger anhaltende Schmerzlinderung bieten und die mit weniger Arztbesuchen verbunden sind, einen Zuschlag zu zahlen.

Schlüsselwörter: Arthrose, Behandlung, Umfrage, Viscosupplementation

Keywords: osteoarthritis, treatment, survey, viscosupplementation

Einleitung

Kniegelenkarthrose ist die häufigste Form der Arthrose, einer belastenden Erkrankung, die in Europa häufig vorkommt [1, 2]. Es handelt sich dabei um eine multifaktorielle Erkrankung mit biochemischen, mechanischen und verhaltensbedingten Komponenten [1]. Die Prävalenz ist europaweit unterschiedlich: Eine symptomatische Kniegelenkarthrose weist in Frankreich eine Prävalenz von 5,2 % auf, in Italien 5,4 %, in Großbritannien 10,2 % und in Spanien ebenfalls 10,2 % [3–6]. Alter und Geschlecht sind bedeutende Risikofaktoren für eine Kniegelenkarthrose, wobei eine höhere Prävalenz bei weiblichen und älteren Patientengruppen gemeldet wird [7–11]. Der Body-Mass-Index ist ein weiterer bedeutender Risikofaktor, wobei das Risiko mit zunehmendem BMI exponentiell ansteigt [12].

Die Kniegelenkarthrose wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus, was sich mit fortschreitender Krankheit weiter verstärkt [13]. Aus früheren Studien geht hervor, dass die Kniegelenkarthrose verschiedene nachteilige Auswirkungen auf die Funktionsfähigkeit im Alltag hat, darunter Schmerzen sowie Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionsfähigkeit und der körperlichen Rolle [14–16]. Zusätzlich zum angestrebten klinischen Nutzen bei der Behandlung einer chronischen Erkrankung gibt es eine Reihe von Faktoren mit Einfluss auf die Behandlungswahl der Patienten, darunter die Behandlung von Komorbiditäten, die Risiken und Vorteile neuer Behandlungsmethoden, Kenntnisse der Erkrankung sowie Kenntnisse von anderen Patienten in ähnlichen Situationen [17–20]. Aus einer neueren Studie geht

hervor, dass Behandlungen wie eine totale Kniegelenkarthroplastik bei etwa der Hälfte der Patienten infolge anhaltender Schmerzen zu Unzufriedenheit führen kann, die sich über ein Jahrzehnt nach dem Eingriff hinziehen kann [21]. So kam eine Studie zur Zahlungsbereitschaft für Schmerzlinderung bei körperlichen Behinderungen zu dem Schluss, dass Patienten eher bereit sind, für schmerzlindernde Maßnahmen zu bezahlen als für Verbesserungen der Funktionsfähigkeit: Patienten waren bereit, dafür monatlich einen Betrag von 1.428,22 \$ auszugeben [22]. Solche Studien zeigen, dass es wichtig ist, Patienten mit einer Kniegelenkarthrose Zugang zu wirksamen Behandlungen zu verschaffen, die maximale Wirkung und Zufriedenheit bieten [23].

In der vorliegenden Studie wurden erwachsene Patienten in Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und Spanien, die nach eigenen Angaben unter einer Kniegelenkarthrose litten, zur Teilnahme an einer Internetumfrage gebeten. Die Studie zielte darauf ab, zu verdeutlichen, wie sich eine Kniegelenkarthrose auf die Lebensqualität von Patienten auswirkt, welche Behandlungsmuster es zurzeit gibt, wie die Effektivität der Behandlungen von den Patienten wahrgenommen wird und wie hoch die Bereitschaft der Patienten ist, für bestimmte Behandlungsleistungen selbst zu bezahlen. Beurteilt wurden Behandlungsmethoden, die von Physiotherapie bis hin zu Injektionen (mit Steroiden oder Viscosupplementation bzw. VS) reichten. Eine separate wahlbasierte Conjoint-Analyse wurde durchgeführt, um die relative Zahlungsbereitschaft für unterschiedliche Merkmale der jeweiligen Behandlungsmethoden abzuschätzen

und feststellen zu können, welche dieser Merkmale von den Patienten als am wichtigsten erachtet werden.

Methoden

Format der Umfrage, Stichprobe für die Studie

Für eine prospektive und doppelblinde internetbasierte Umfrage wurden erwachsene Teilnehmer gesucht, die nach eigenen Angaben in einem oder beiden Knien unter einer Kniegelenkarthrose litten. Aus früheren Studien geht hervor, dass Eigenangaben zu ärztlichen Arthrodiagnosen zuverlässig sind und eine Übereinstimmung von 86,9 % mit den Unterlagen der medizinischen Primärversorgung aufweisen [24, 25]. Anfänglich wurden 55.007 Teilnehmer aus Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien und Spanien über bestehende Verbrauchermarktforschungsorganisationen des jeweiligen Landes aufgenommen, wodurch sichergestellt werden konnte, dass die Identität des Auftraggebers der Studie den Teilnehmern nicht bekannt war und umgekehrt (d.h., dass die Studie doppelblind war). Die Anzahl der Befragten wurde anhand der Anzahl der in der Conjoint-Analyse herangezogenen Bestimmungsgrößen/Merkmale sowie der Anzahl der wahlbasierten Fragen innerhalb der Umfrage festgelegt, die jedem Befragten gestellt werden konnte, bevor ein Rückgang der Datenqualität zu beobachten war. Eine Stichprobe von 400 Patienten pro Land (Analysegebiet) wurde als ausreichend erachtet, um akzeptable Standardfehler bei den Teilnutzenwerten der Conjoint-Analyse mit 14 Auswahlätzen pro be-

Eigenschaften der Behandlung	Behandlung A	Behandlung B	Behandlung C	Behandlung D
Methode	Eine Injektion (oder eine Reihe von Injektionen) eines Mittels zur Viscosupplementation	Oral einzunehmendes Medikament, rezeptpflichtig	Schmerztabletten, rezeptfrei	Eine Injektion mit Steroiden bzw. mit Kortison
Häufigkeit der Dosierung	1 Injektion (anlässlich eines einzelnen Arzttermins)	3–4 Tabletten/d (je nach Bedarf)	3–4 Tabletten/d (je nach Bedarf)	1 Injektion (anlässlich eines einzelnen Arzttermins)
Wartezeit bis zum Einsetzen der Schmerzlinderung	Schmerzlinderung innerhalb einer Woche nach der ersten Injektion, maximaler Effekt innerhalb von 4 Wochen	Innerhalb von 3 h	Innerhalb von 3 h	Innerhalb von 3 h
Ausmaß der Schmerzlinderung	Schmerzreduktion von Stufe 10 auf 5	Schmerzreduktion von Stufe 10 auf 5	Schmerzreduktion von Stufe 10 auf 5	Schmerzreduktion von Stufe 10 auf 5
Dauer der Schmerzlinderung	Bis zu 12 m	Bis zu 12 h	Bis zu 8 h	Bis zu 3 m
Möglichkeit zur Verlangsamung eines Fortschreitens der Erkrankung	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Eigene Zuzahlungen pro Knie (Selbstbeteiligung für Arztbesuch nicht inbegriffen)	100 € pro Behandlung	5 € pro Monat (30 € für 6 Monate)	5 € pro Monat (30 € für 6 Monate)	0 € (keine eigenen Zuzahlungen)
Ihre bevorzugte Behandlung	O	O	O	O

Anmerkung: „O“ steht für die Schaltfläche, über welche die Teilnehmer ihre Wahl treffen können.

Tabelle 1 Beispielhafte Bildschirmanzeige für Teilnehmeraufgabe: „Welche der folgenden Behandlungen für Ihre Kniegelenkarthrose würden Sie bevorzugen? Wählen Sie eine Möglichkeit aus“.

fragter Person hervorzubringen. Studienpanels wurden mit der ausdrücklichen Zustimmung der Patienten über viele verschiedene Kanäle erstellt, um die Repräsentativität der Umfrageteilnehmer in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung zu maximieren.

Die Online-Umfrage auf Basis von Eigenangaben der Patienten enthielt Fragen zu demografischen Patientendaten, zur Diagnose, zum Behandlungsverlauf sowie zu Einstellungen und Wahrnehmungen im Hinblick auf Behandlungsmethoden für Kniegelenkarthrose. Das Validierungsinstrument bestand aus 6 persönlichen „Probefragungen“ mit Papier und Bleistift. Diese Probefragungen wurden geeigneten Patienten vorgelegt, um sicherzustellen, dass der Wortlaut aller Fragen und Antwortmöglichkeiten wie beabsichtigt interpretiert wurde, und sie wurden in die Analyse nicht miteinbezogen. Bei den persönlichen Probefragungen der 6 Patienten wurden keine Verständnis-

schwierigkeiten im Hinblick auf Formulierungen, Frageformate oder Umfrageanreize berichtet. Die Fragen für die Umfrage wurden von Reason Research aus Philadelphia (Pennsylvania, USA) und der Genzyme Corporation, einem zu Sanofi Biosurgery gehörenden Unternehmen aus Cambridge (GB), gemeinsam verfasst und einer Compliance-Prüfung gemäß dem Compliance-System von Sanofi für Marktforschung unterzogen. Geprüft wurden die Fragen auf die Präzision der medizinischen Fachbegriffe und auf die Deutlichkeit der Formulierungen insgesamt. Alle Befragten erklärten sich mit den herkömmlichen Vertragsbedingungen, die für eine solche Studie gelten, ausdrücklich einverstanden. Außerdem ging es bei dieser Studie rein um die Abfrage in der Vergangenheit durchgeführter Behandlungen und Vorlieben in Bezug auf zukünftige Behandlungen, und nicht um die Verabreichung einer bestimmten Behandlung. Angesichts dessen wurde ei-

ne weitere Genehmigung vonseiten einer Ethikkommission nicht für notwendig erachtet.

In die Umfrage wurden verschiedene Behandlungsmethoden aufgenommen: Körperübungen, Physiotherapie, Akupunktur, Magnetfeldtherapie, topisch aufzutragende Salben/Einreibungsmittel/Pflaster, Glucosamin/Chondroitinsulfat, rezeptfrei erhältliche Schmerztabletten, Cyclooxygenase- bzw. COX-2-Hemmer (oral einzunehmende, verschreibungspflichtige Medikamente), Betäubungsmittel (oral einzunehmende, verschreibungspflichtige Medikamente), Steroidinjektionen, VS-Injektionen, arthroskopische Knieoperationen und weitere Behandlungen. Aktuelle Behandlungen wurden als Behandlungen definiert, denen sich der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Umfrage oder kurz davor unterzogen hatte (die Patienten konnten sich gleichzeitig in mehr als einer Behandlung befinden). Eine Conjoint-Aufgabe mit 14 Fragen wurde in die Umfrage eingebet-

tet. Die Online-Umfrage dauerte 45 Minuten, die Ergebnisse wurden elektronisch erfasst und mit SPSS-Version 21 geordnet (Software der IBM Corporation aus Armonk, NY, USA).

Teilnehmer im Alter von mindestens 40 Jahren, die nach eigenen Angaben in einem oder beiden Knien unter Kniegelenkarthrose litten, wurden in die Studie aufgenommen. Die Teilnehmer mussten aus einer Liste das Fachgebiet ihres behandelnden Arztes auswählen können. Die Teilnehmer mussten zudem ein Mindesthaushaltseinkommen vorweisen, das an dem der Größe des Haushalts angepassten Armutsansatz des jeweiligen Standorts ausgerichtet war. Diese Restriktion wurde miteingeschlossen, um eine zu erwartende Abschwächung der Zahlungsbereitschaft aufgrund ökonomischer Einschränkungen zu verhindern, denn es wurde geschätzt, dass die nicht erstattungsfähige Selbstbeteiligung von Patienten für eine einzelne Behandlung pro Knie bis zu 500 £ (350 €) ausmachen könnte (ohne Selbstbeteiligung für den Arztbesuch). In Frankreich betrug das erforderliche jährliche Mindesthaushaltseinkommen 9640 € für einen Einpersonenhaushalt und 14.460 € für einen Haushalt mit mindestens 3 Personen. Die entsprechenden Zahlen in Deutschland waren 9910 € bzw. 20.820 €, in Spanien 7530 € bzw. 15.820 €, in Italien 7140 € bzw. 19.400 € und in Großbritannien 6450 £ bzw. 15.600 £ (der mittlere Wechselkurs zum Zeitpunkt der Datenerfassung im November 2012 betrug 1,23 £ pro €). Es gab 2 Ausschlusskriterien: Patienten, die sich in einem oder beiden Knien eine Kniegelenkprothese implantieren ließen (oder die eine solche Operation innerhalb von 12 Monaten nach der Teilnahme an der Umfrage vorhatten), sowie Patienten mit Verbindungen zu Marktforschungsunternehmen, Pharmaunternehmen, Arzneimittelherstellern, Werbeagenturen, Zeitungen, Zeitschriften, Fernseh- oder Radiosendern oder sonstigen Nachrichtenorganisationen.

Die Antworten der Patienten wurden anhand von eigenhändig auszufüllenden Online-Fragebögen in der jeweiligen Landessprache zwischen Dezember 2012 und Januar 2013 erfasst. Die Teilnahme war freiwillig, und es wurde eine branchenübliche Vergütung in Form von Geld und/oder virtuellen Zahlungsmitteln angeboten. Die Fragebö-

gen wurden von Reason Research übersetzt und von Sanofi auf ihre Richtigkeit überprüft. Vor der Analyse wurden die Daten untersucht, worauf Teilnehmer mit verdächtigen Antwortmustern aussortiert wurden. So wurden beispielsweise 51 von 55.007 Patienten (0,1 %) ausgemustert, die bei der Frage zu Komorbiditäten alle 11 aufgeführten Krankheiten angekreuzt hatten. Ein weiterer Schritt zur Säuberung der Daten wurde vorgenommen, um Daten von Teilnehmern auszumustern, welche die Umfrage zu schnell ausgefüllt hatten oder bei 20 unterschiedlichen Fragen auf einer Beurteilungsskala mit 7 Stufen immer die gleiche Antwortmöglichkeit ankreuzten (sog. Straightlining).

Fragebogen für die Studie

Der Fragebogen war in 4 Abschnitte gegliedert:

1. Demografische Daten und Vertraulichkeit der Patienten mit Behandlungsmethoden für Kniegelenkarthrose
2. Schmerzempfinden der Teilnehmer auf einer Skala von 1 bis 10 und Auswirkungen der Kniegelenkarthrose gemäß dem „Activities of Daily Living Questionnaire“ [26, 27]
3. Beurteilung der Effektivität aktueller Behandlungsmethoden und Zufriedenheit der Patienten
4. Wahlbasierte Fragen. Fragen zu Beschäftigungsverhältnis, verfügbarem Einkommen und Versicherungsdeckung wurden ebenfalls aufgenommen, um einen Kontext für die aus der Conjoint-Analyse abgeleitete Empfindlichkeitsanalyse zur Selbstbeteiligungsbereitschaft herzustellen.

Analyse des Conjoint-Modells

Ein wahlbasiertes Conjoint-Modell wurde entworfen, um den Einfluss verschiedener Merkmale auf die Produktwahl zur Behandlung der Kniegelenkarthrose besser kennenzulernen und um zu bestimmen, welche Merkmale dieser Behandlungsmethoden von den Patienten am meisten geschätzt werden. Die Fragen zu den Leistungen wurden mithilfe der experimentellen Prinzipien der Unabhängigkeit und der Gleichverteilung erstellt (fraktionelle faktorielle Versuchsplanung). Indem die den Teilnehmern angezeigten Leistungen variiert und die Antworten auf die Produktpro-

file beobachtet wurden, konnte in der Analyse statistisch abgeleitet werden, welche Merkmalsausprägungen den größten Einfluss auf die Wahl der Patienten haben.

Verschiedene Packungsbeilagen und unternehmenseigene Daten von Sanofi wurden herangezogen, um die im Modell verwendeten Merkmale und ihre Ausprägungen zu gestalten [28]. Übliche Selbstbeteiligungen für Steroid- bzw. Kortisoninjektionen sowie Behandlungen mit der Injektion verschiedener VS-Marken wurden in jedem Land sorgfältig studiert, um die häufigsten Dosierungen, Ergebnisse, Nebenwirkungen und Bandbreiten der Selbstbeteiligungsbeträge im Zusammenhang mit oral einzunehmenden und injizierbaren Behandlungsmethoden zu identifizieren. Die Ausprägungen jedes einzelnen Wirksamkeitsmerkmals wurden so ausgelegt, dass sie der maßgeblichen Bandbreite der klinischen Ergebnisse entsprachen. Die Bandbreite der von den Patienten zu entrichtenden Selbstbeteiligungsbeträge entsprach der ökonomisch maßgeblichen Bandbreite für die jeweilige Behandlungsmethode.

Die abhängige Variable war die diskrete Wahl der Behandlungsmethode (in der untersten Zeile von Tabelle 1), was bei der Durchführung von Umfragen durchaus üblich ist [29]. Die erklärenden Variablen waren die Produktmerkmale. Die Conjoint-Modellierung ergab nullzentrierte kalibrierte Teilnutzenwerte für jede Merkmalsausprägung, die anschließend analysiert wurden, um die Motivation für die Behandlungswahl kennenzulernen. Innerhalb jedes Merkmals wurden diese geschätzten Werte auf 0 kalibriert, sodass weniger akzeptable Merkmalsausprägungen einen geringeren Wert erhielten (negative Bewertungen und Nullwerte). Die Werte wurden nach Intervallen statt nach Verhältnissen kalibriert. Wertveränderungen wurden durch Messung der Auswirkungen von Produktmerkmalen und Merkmalsausprägungen auf die Vorlieben von Patienten mithilfe der CBC-Version 6.0 von Sawtooth Software aus Orem im US-Bundesstaat Utah berechnet.

14 Sätze mit je 4 namenlosen Produkten wurden im Rahmen der Internetumfrage beurteilt, was 14 Beobachtungen der abhängigen Variable (Produktwahl) pro Patient ergab. Durch die Auswahl von 14 Sätzen mit namenlosen Produkten ließ sich das Umfrageformat

Eigenschaften der Behandlung	Tabletten	Steroidinjektionen	Viscosupplementation (Hyaluronsäure-Injektionen)
Häufigkeit der Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> - 1-2 Tabletten/d (je nach Bedarf) - 3-4 Tabletten/d (je nach Bedarf) 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 Injektion (anlässlich eines einzelnen Arzttermins) * 	<ul style="list-style-type: none"> - 1 Injektion (anlässlich eines einzelnen Arzttermins) - 3 Injektionen (an 3 Arztterminen über 3 aufeinanderfolgende Wochen) - 5 Injektionen (an 5 Arztterminen über 5 aufeinanderfolgende Wochen)
Wartezeit bis zum Einsetzen der Schmerzlinderung	<ul style="list-style-type: none"> - Innerhalb von 3 h* 	<ul style="list-style-type: none"> - Innerhalb von 3 h - Innerhalb von 4-24 h 	<ul style="list-style-type: none"> - Schmerzlinderung innerhalb einer Woche nach der ersten Injektion, maximaler Effekt innerhalb von 4 Wochen - Schmerzlinderung innerhalb von 2 Wochen, maximaler Effekt innerhalb von 4 Wochen - Schmerzlinderung innerhalb von 3 Wochen, maximaler Effekt innerhalb von 4 Wochen
Dauer der Schmerzlinderung	<ul style="list-style-type: none"> - Bis zu 8 h - Bis zu 12 h 	<ul style="list-style-type: none"> - Bis zu 1 Monat - Bis zu 3 Monate 	<ul style="list-style-type: none"> - Bis zu 1 Monat - Bis zu 3 Monate - Bis zu 6 Monate - Bis zu 12 Monate
Ausmaß der Schmerzlinderung	<ul style="list-style-type: none"> - Schmerzreduktion von Stufe 10 auf 7 - Schmerzreduktion von Stufe 10 auf 5 - Schmerzreduktion von Stufe 10 auf 2 		
Verlangsamung eines Fortschreitens der Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> - Kein Einfluss* 		<ul style="list-style-type: none"> - Kein Einfluss - Gewisser Einfluss
Selbstbeteiligung*** (ohne Kosten für Arztbesuche)**	<ul style="list-style-type: none"> - Selbstbeteiligungsstufe 1-2*** 		<ul style="list-style-type: none"> - Selbstbeteiligungsstufe 1-5***

Anmerkungen: *Feste Werte ohne Variation in der Conjoint-Analyse. **Variieren je nach Land. ***Die Selbstbeteiligung bezieht sich auf eigene Zuzahlungen pro Knie ohne Kosten für den Arztbesuch selbst. Die Bandbreite der von den Patienten zu entrichtenden Selbstbeteiligungsbeträge entsprach der ökonomisch maßgeblichen Bandbreite für die jeweilige Behandlungsmethode.

Tabelle 2 In der Analyse verwendete Merkmalsausprägungen (außer Selbstbeteiligung)

Rezeptfreie Tabletten	Rezeptpflichtige Tabletten	Eine Injektion mit Steroiden bzw. Kortison	Eine Injektion (oder mehrere) eines Mittels zur Viscosupplementation
Mögliche GI-Komplikationen sowie Leberschädigung (bei hohen Dosen)	Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, Benommenheit, Verwirrtheit, Hautausschläge und Bauchschmerzen. Möglicherweise erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko bei gewissen Medikamenten (NSAR)	Mögliche Schmerzen und Schwellungen, mögliche Schädigung von Knorpeln und Bindegewebe bei längerer Anwendung	Möglicherweise schwache und vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle, Schwellung, Erwärmung und/oder Rötung, Hautausschlag und Juckreiz, Hämatome am Gelenk und/oder Flüssigkeitsansammlung

Abkürzungen: GI = Gastrointestinaltrakt; NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika.

Tabelle 3 Beispielhafte Bildschirmanzeige für die Beurteilung möglicher Nebenwirkungen

optimieren, da dadurch die zu erwartenden Standardfehler minimiert werden konnten. Ebenso wurde das Prinzip der Orthogonalität (oder der Unabhängigkeit von Merkmalen) angewendet, was die Effizienz des Formats maximierte und die zu erwartenden Standardfehler bei den

Teilnutzenwerten minimierte (jeweils unter 0,05). Alle oral einzunehmenden und injizierbaren Produkte wurden verblindet: Die Produkteigenschaften sowie die üblichen Selbstbeteiligungen für das jeweilige Land wurden den Patienten vorgestellt, jedoch nicht die Markennamen.

Die in der Analyse ausgewerteten Produktmerkmale waren: Therapiemethode, Dosierhäufigkeit, Wartezeit bis zum Einsetzen der Schmerzlinderung, Dauer der Schmerzlinderung, Ausmaß der Schmerzlinderung, Möglichkeit zur Verlangsamung eines Fortschreitens der Erkran-

kung und Selbstbeteiligung. Die Selbstbeteiligung bezieht sich dabei auf eigene Zuzahlungen pro Knie ohne Kosten für den Arztbesuch selbst. Weitere Einzelheiten zu den herangezogenen Merkmalen (außer der Selbstbeteiligung) sind in Tabelle 2 dargestellt. Das Nebenwirkungsprofil der 4 Behandlungsmethoden (Tab. 3) wurde vor der Conjoint-Aufgabe vorgestellt, aber nicht ausdrücklich zu den Merkmalen hinzugefügt, da das Hauptaugenmerk der Studie auf der Zahlungsbereitschaft für eine Behandlung aufgrund ihrer Wirksamkeit lag.

Ein Beispiel für eine Bildschirmanzeige im Rahmen der Aufgabe mit Wahlmöglichkeit der Patienten ist in Tabelle 1 gegeben. Jeder Patient löste 14 solche Aufgaben und wählte in jeder Einblendung seine bevorzugte Behandlungsmethode (eine Anzeige pro Aufgabe). Der Patient musste dabei eine Behandlungsmethode auswählen, bevor die nächste Aufgabe eingeblendet wurde.

Merkmalsausprägungen zu Selbstbeteiligungsbeträgen

Die Selbstbeteiligung für frei erhältliche und rezeptpflichtige Medikamente reichte von 0–5 € pro Monat (30 € für 6 Monate) in Ländern mit dem Euro als offiziellem Zahlungsmittel und von 0–5 £ (30 £ für 6 Monate) in Großbritannien. Für Steroid- bzw. Kortisoninjektionen reichte der Betrag in Euro-Ländern von 0–50 € und in Großbritannien von 0–50 £. Für VS-Injektionen waren es in Euro-Ländern 0–350 € und in Großbritannien 0–500 £. Drei weitere Selbstbeteiligungsbeträge dazwischen wurden in jedem Land für VS-Injektionen getestet: in Deutschland, Spanien und Italien beispielsweise Selbstbeteiligungen in Höhe von 100 €, 175 € und 250 € als Werte zwischen 0 und 350 €.

Merkmalsausprägungen zur Dauer der Schmerzlinderung

In Übereinstimmung mit dem zur Vermarktung von Mitteln gegen Kniegelenkarthrose verwendeten Wortlaut wurde die Dauer der Schmerzlinderung mit „bis zu“ einem bestimmten Zeitrahmen und nicht für den gesamten Zeitrahmen angegeben. Eine Einzeldosis Schmerztabletten beispielsweise bietet Schmerzlinderung „bis zu 12 Stunden“, während der längste Zeitraum bei einer einzelnen In-

jektion „bis zu 12 Monate“ beträgt. Eine Umschreibung der Dauer der Schmerzlinderung in unmissverständlicheren Zahlen (d.h. „genau 12 Stunden“ oder „genau 12 Monate“) hätte zwar die potenzielle Streuung der Annahmen bezüglich der tatsächlichen Dauer der Schmerzlinderung von Patient zu Patient verringert, hätte jedoch auch die praktische Aussagekraft der Umfrage verwässert. Die Priorität wurde daher auf eine Spiegelung der Entscheidungen gelegt, die Patienten in Alltagssituationen treffen müssen, was auch eine Interpretation des nicht eindeutigen Wortlauts vieler Packungsbeilagen einschließt.

Plan für Conjoint-Analyse

Im Rahmen der Conjoint-Analyse wurden für jede Merkmalsausprägung numerische Werte generiert, die aus einer multivariaten Regression abgeleitet wurden und der relativen Wichtigkeit jeder Produkteigenschaft der zur Wahl stehenden Behandlungsmethode entsprachen. Diese Werte stellten demnach eine Maßzahl für die abgeleitete Wichtigkeit und nicht für die angegebene Wichtigkeit dar. Der Einfluss verschiedener Merkmale konnte direkt daran erkannt werden, dass die Patienten Kompromisse zwischen Merkmalsausprägungen wie Dauer der Schmerzlinderung und Selbstbeteiligungsbetrag machen mussten. Nach der Berechnung wurden die Werte jeder Merkmalsausprägung der Produkte neu kombiniert, sodass sie den Nettowert (den angenommenen Anteil am praktischen Gesamtwert) eines hypothetischen Produkts darstellten.

Verwendet wurde ein merkmalspezifisches Design, wobei die Kombination der herangezogenen Merkmale auf ihre klinische Relevanz beschränkt wurde. Zur Messung des eigentlichen Werts der Therapiemethoden wurden die einzigartigen Eigenschaften von VS-Injektionen, wie beispielsweise die Möglichkeit zur Verlangsamung eines Fortschreitens der Erkrankung, in separaten Merkmalen unabhängig von der jeweiligen Therapiemethode erfasst [30, 31]. So spiegelt das Merkmal der Therapiemethode keine Eigenschaften wider, die nur auf die eine oder andere Behandlung zutreffen.

Je ein länderspezifisches hierarchisches Logit-Modell nach Bayes wurde

Merkmalsausprägung	Wert
Wohnort der Studienpopulation	
Deutschland	415
Italien	400
Frankreich	437
Spanien	406
Großbritannien	415
Alter (Jahre)	
Mittelwert	57,3
Median	57,0
Bereich	40–86
Geschlecht (in %)	
Weiblich	66,3
Betroffene Gelenke (in %)	
Nur ein Knie	32,5
Beide Knie	67,5
Behandelnder Arzt (in %)	
Facharzt/Chirurg	45,4
Allgemeinmediziner/Hausarzt	43,0
Sonstiges	11,6

Anmerkung:
Stichprobengröße (N = 2073)

Tabelle 4 Zusammenfassung der Baseline-Merkmale der Studienpopulation

mithilfe von CBC/HB-Version 6.0 von Sawtooth Software erstellt. Es wurde für jedes Land ein separates Modell erstellt, weil die den Patienten angezeigten Selbstbeteiligungsbeträge strukturelle Unterschiede bezüglich der nicht erstattungsfähigen Beträge aufwiesen. Es wurde keine Option im Sinne von „Keine der obigen Möglichkeiten“ aufgenommen, da das günstige frei erhältliche Medikament (für Patienten kostenlos oder mit Kosten von bis zu höchstens 5 £ bzw. 5 € pro Monat) als Stellvertreter für die Option keiner Behandlungswahl diente.

Antwort	Patienten (n)	Patienten (%)	Schmerzintensität (%)*		
			0-3	4-7	8-10
Schwach: Können üblichen Aktivitäten nachgehen, verspüren dabei aber gewisse Schmerzen	764	36,9	50,1	47,5	2,4
Mäßig: Verspüren täglich Schmerzen, welche die üblichen Aktivitäten einschränken	949	45,8	18,8	73,6	7,7
Stark: Schmerzen schränken übliche Aktivitäten stark ein und erschweren einen normalen Tagesablauf	360	17,4	10,6	56,4	33,1
Summe	2073	100	28,9	61,0	10,1

Anmerkungen: Den Teilnehmern wurde die folgende Frage gestellt: „Wie würden Sie das Ausmaß Ihrer Schmerzen im Knie beschreiben, wenn Sie keine Medikamente gegen Ihre Kniegelenkarthrose einnehmen?“ Die möglichen Antworten waren schwach, mäßig oder stark. *Teilnehmer beurteilten ihre täglichen Schmerzen auf einer Skala zwischen 0 (keine Schmerzen) und 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen).

Tabelle 5 Schweregrad der mit der Kniegelenkarthrose assoziierten Schmerzen

Aussagen für Teilnehmer	Zustimmung oder starke Zustimmung (in %)*
Meine Knieschmerzen machen mich von Schmerzmitteln abhängig, damit ich den Tag überstehe	38,0
Meine Knieschmerzen machen, dass ich mich älter fühle, als ich bin	54,9
Ich verspüre ständig Schmerzen (rund um die Uhr)	31,3
Meine Knieschmerzen beeinträchtigen meine Stimmung jeden Tag	43,8
Meine Knieschmerzen verhindern, dass ich nachts gut schlafen kann	35,9
Meine Knieschmerzen schränken meine Fähigkeit ein, tagsüber das zu tun, was ich tun möchte	47,6
Meine Knieschmerzen haben mich dazu gezwungen, über die letzten 12–18 Monate meine üblichen Aktivitäten zu reduzieren	51,1

Anmerkungen: Die Teilnehmer wurden gefragt, ob sie einer Reihe von Aussagen über die Auswirkungen der Kniegelenkarthrose auf ihre Funktionsfähigkeit im Alltag zustimmen. Die Antworten wurden auf einer Skala von 1–7 gegeben, wobei 1 „überhaupt keine Zustimmung“ und 7 „starke Zustimmung“ bedeutete. *Bewertung von 5–7.

Tabelle 6 Auswirkungen der mit Kniegelenkarthrose assoziierten Schmerzen auf die Lebensqualität

Statistische Analyse

Zur Analyse der Umfrage wurden Populationsvergleiche mithilfe eines Wilcoxon-Rangsummentests vorgenommen, um die statistische Differenz zwischen allen Teilnehmergruppen festzustellen. Einzelne Teilnehmergruppen wurden mithilfe eines Chi-Quadrat-Tests verglichen. Zur Analyse des Conjoint-Modells wurden zwei-seitige z-Tests für die Verteilungen und t-Tests für die Mittelwerte (mittels SPSS mit Bonferroni-Korrektur) vorgenommen, um die statistische Signifikanz zwischen den Werten zu bestimmen (bei $P < 0,05$).

Ergebnisse

Baseline-Merkmale

Umfrageergebnisse von 2073 Teilnehmern entsprachen den Kriterien, wobei 1,4 % aller ausgefüllten Fragebögen infolge des Verdachts auf Straightlining ausgesondert wurden. Die Baseline-Merkmale der Studienpopulation sind in Tabelle 4 dargestellt.

Auswirkungen der Schmerzen aufgrund der Kniegelenkarthrose auf alltägliche Aktivitäten

Die Teilnehmer wurden darum gebeten, den Schweregrad der mit der Kniegelenkarthrose assoziierten Schmerzen ohne Einnahme von Medikamenten anzugeben (Tab. 5). Die Antworten wurden anhand der Schwere der Kniegelenkarthrose (schwach, mäßig oder stark) klassifiziert, die hinsichtlich der Fähigkeit zur Ausführung der üblichen Aktivitäten definiert wurde. Die Kniegelenkarthrose wurde von 360 Teilnehmern (17,4 %) als stark beurteilt, d.h. mit Schmerzen, die „übliche Aktivitäten stark einschränken“. Weitere 949 Teilnehmer (45,8 %) litten unter einer Kniegelenkarthrose von mäßiger Schwere, also mit „täglichen Schmerzen, die übliche Aktivitäten einschränken“. Schmerzen mit einer Beeinträchtigung der üblichen Aktivitäten wurden von 63,2 % der Teilnehmer angegeben. Über sämtliche Beeinträchtigungsstufen der Kniegelenkarthrose hinweg gaben 10,1 % der Teilnehmer tägliche Schmerzen von 8–10 auf einer Skala an, bei der 0 „keine Schmerzen“ und 10 „stärkste

vorstellbare Schmerzen“ bedeutete, während 61,0 % ihre Schmerzen auf derselben Skala mit 4–7 bewerteten.

Die Auswirkungen der Schmerzen aufgrund der Kniegelenkarthrose auf alltägliche Aktivitäten sind in Tabelle 6 ausgewiesen. Unter dauerhaften Schmerzen litten 31,3 % der Teilnehmer, und die Schmerzen beeinträchtigten täglich die Stimmung von 43,8 % und den Schlafrhythmus von 35,9 % der Teilnehmer. Über die Hälfte der Teilnehmer gab an, dass Schmerzen aufgrund der Kniegelenkarthrose dazu geführt hatten, dass sie in den vergangenen 12–18 Monaten ihre üblichen Aktivitäten eingeschränkt hatten.

In Tabelle 7 sind die Auswirkungen der Kniegelenkarthrose auf das Beschäftigungsverhältnis der Teilnehmer angegeben, von denen 38,4 % im Ruhestand und 14,3 % nicht erwerbstätig waren. Von den erwerbstätigen Patienten hatten 39,3 % wegen ihrer Kniegelenkarthrose bereits am Arbeitsplatz gefehlt oder ihre Arbeitsstunden reduziert.

Erfahrungen der Teilnehmer mit aktuellen Behandlungsmethoden

In der Umfrage wurden die von den Teilnehmern genutzten Behandlungsmethoden gegen Kniegelenkarthrose und ihre Erfahrungen damit festgehalten – diese Daten sind in Tabelle 8 angegeben. Die häufigsten Behandlungen (von ≥ 50 % der Patienten genutzt) waren: Körperübungen (69,7 %), Physiotherapie (68,2 %), topisch aufzutragende Salben, Einreibemittel und Pflaster (63,5 %) sowie rezeptfrei erhältliche Schmerztabletten (73,9 %). Bemerkenswert war, dass der Schweregrad der Kniegelenkarthrose keinen Einfluss auf die Liste mit den häufigsten Behandlungsmethoden hatte. Die alleinige Ausnahme war, dass ≥ 50 % der Patienten mit starken Schmerzen rezeptpflichtige Schmerztabletten einnahmen.

Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurden die Patienten darum gebeten, die Effektivität (was die Schmerzlinderung angeht) ihrer aktuellen Behandlungsformen auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht wirksam) bis 7 (höchst wirksam) zu bewerten. Behandlungen, die von den meisten Patienten als sehr wirksam (Bewertung: 5–7) wahrgenommen wurden: Physiotherapie (59,4 %), COX-2-Hemmer (60,4 %), Betäubungsmittel (67,8 %), Steroidinjektionen (67,6 %), Injektionen mit VS-Mitteln (74,1 %)

Beschäftigungsverhältnis	Prozent (%)	Haben Sie wegen Ihrer Arthrose bereits am Arbeitsplatz gefehlt oder Ihre Arbeitszeit reduziert?
Vollzeitbeschäftigung	35,0	Ja*
Teilzeitbeschäftigung	12,4	Ja*
Im Ruhestand	38,4	n. z.
Nicht erwerbstätig	14,3	n. z.

Anmerkung: *39,3 % der erwerbstätigen Teilnehmer hatten aufgrund ihrer Arthrose bereits am Arbeitsplatz gefehlt oder ihre Arbeitszeit reduziert. n.z. = nichtzutreffend.

Tabelle 7 Aktuelles Beschäftigungsverhältnis und Einfluss der Kniegelenkarthrose auf die Arbeitsfähigkeit der Teilnehmer

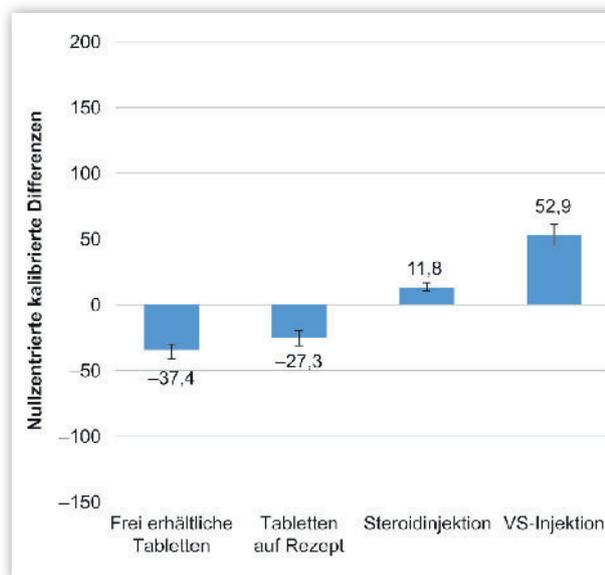


Abbildung 1 Auswirkungen eines Wechsels der Behandlungsmethode nach Wertsteigerung. Anmerkungen: Die Differenzen zwischen nebeneinander liegenden Werten weisen auf die relative Bedeutung eines Wechsels von einer Stufe (Behandlungsform) zur nächsten Stufe hin. Die Fehlerbalken geben ein 95 %-Konfidenzintervall an. VS = Viscosupplementation

und arthroskopische Knieoperationen (60,0 %). Mit Ausnahme von körperlichen Übungen korrelierten die als am wirksamsten bewerteten nicht mit den am häufigsten genutzten Behandlungsmethoden. Der Anteil der Patienten, die Injektionen mit VS-Mitteln als höchst wirksam bewerteten (74,1 %), war signifikant höher als für alle Behandlungsmethoden zusammen (53,0 %; $p < 0,0001$, Chi-Quadrat-Test), und der Anteil der Patienten, die VS als nicht wirksam beurteilten (6,7 %), war signifikant tiefer als für alle Behandlungsmethoden zusammen (12,5 %; $p < 0,0001$, Chi-Quadrat-Test).

Wie in Tabelle 8 ebenfalls dargestellt ist, wurden die Patienten auch darum gebeten, ihre Zufriedenheit mit der aktuellen Behandlung auf einer Skala von

1 (überhaupt nicht zufrieden) bis 7 (höchst zufrieden) zu bewerten. Behandlungen, mit denen ≥ 50 % der Patienten sehr zufrieden (Bewertung: 5–7) waren: Akupunktur (50,3 %), Glucosamin/Chondroitinsulfat (50,2 %), COX-2-Hemmer (52,8 %), Steroidinjektionen (53,1 %), Injektionen mit VS-Mitteln (66,0 %) und arthroskopische Knieoperationen (50,1 %). Keine der in Sachen Zufriedenheit am höchsten bewerteten Behandlungen gehörten zu den am häufigsten genutzten Behandlungsformen. Der Anteil der Patienten, die mit VS-Mitteln sehr zufrieden waren (66,0 %), war signifikant höher als für alle Behandlungsmethoden zusammen (50,4 %; $p < 0,0001$, Chi-Quadrat-Test), und der Anteil der Patienten, die mit VS nicht zufrieden waren (8,6 %), war signifikant

Behandlung	Genutzte Behandlungsmethoden (nach Schweregrad der Arthrose) #			
	Schwach (in %)	Mäßig (in %)	Stark (in %)	Alle Patienten (in %)
Alle Behandlungsformen				
Körperübungen	70,7	70,5	65,6	69,7
Physiotherapie	61,3	72,6	71,1	68,2
Akupunktur	21,9	28,1	26,9	25,6
Magnetfeldtherapie	20,7	28,5	25,3	25,0
Topisch aufzutragende Salben, Einreibemittel und Pflaster	60,1	66,4	63,3	63,5
Glucosamin/Chondroitinsulfat	29,1	31,5	38,3	31,8
Rezeptfrei erhältliche Schmerztabletten	72,9	77,2	67,2	73,9
COX-2-Hemmer (rezeptpflichtige orale Medikamente)	22,6	34,0	40,6	31,0
Betäubungsmittel (rezeptpflichtige orale Medikamente)	26,8	42,0	53,9	38,5
Steroidinjektionen	22,4	39,5	48,6	34,8
Viscosupplementation (Hyaluronsäure-Injektionen)	17,5	29,6	29,4	25,1
Arthroskopische Knieoperation	18,2	21,3	26,7	21,1
Sonstige Behandlungen	10,3	11,5	12,8	11,3

Anmerkungen: Der Prozentsatz der Patienten, die sich zurzeit einer Behandlung für Kniegelenkarthrose unterziehen oder unterzogen haben, wird im Verhältnis zum Schweregrad der Erkrankung angegeben. Die Effektivität der aktuellen Behandlungen und die Zufriedenheit der Teilnehmer wurden auf einer Skala von 1–7 gemessen (wobei 1 für „überhaupt nicht wirksam/zufrieden“ und 7 für „höchst wirksam/zufrieden“ stand) und als Prozentsatz der Patienten mit der jeweiligen Meinung ausgewiesen.

#Wilcoxon-Rangsummentest, alle Gruppen $p < 0,0001$.

*Chi-Quadrat-Test, $p < 0,0001$ (Viscosupplementation im Vergleich zu allen anderen Behandlungsformen). COX-2 = Cyclooxygenase-2.

Tabelle 8 Erfahrungen der Teilnehmer mit aktuellen Behandlungsmethoden für Kniegelenkarthrose

tiefere als für alle Behandlungsmethoden zusammen (12,4 %; $p < 0,0001$, Chi-Quadrat-Test).

Bestimmungsfaktoren für Wahl der Behandlungsmethode

Angegebene Präferenz

Injektionen in das Knie wurden von den Patienten als mitunter wirksamste Behandlungsmethoden wahrgenommen und hinsichtlich ihrer Zufriedenheit damit sehr hoch bewertet. 34,8 % der Patienten insgesamt respektive 48,6 % der Patienten mit starken Schmerzen auf-

grund ihrer Kniegelenkarthrose unterzogen sich Steroidinjektionen. 25,1 % der Patienten insgesamt respektive 29,4 % der Patienten mit starken Schmerzen unterzogen sich VS-Injektionen. Die Conjoint-Analyse zielte darauf ab, festzustellen, welche Merkmale dieser Behandlungsmethoden am meisten geschätzt werden.

Abgeleitete Präferenz (Conjoint-Analyse)

In Abbildung 1 sind die Werte für die 4 Behandlungsarten angezeigt, die in der Conjoint-Analyse getestet wurden. Beide Behandlungsmethoden mit Injektionen waren signifikant beliebter als die beiden

oralen Behandlungsmethoden, was sich daran erkennen lässt, dass sich die jeweiligen Konfidenzintervalle zwischen den oralen und injizierbaren Behandlungsmethoden nicht überschneiden. Dieser Befund stimmt mit den Zufriedenheitsbewertungen durch die Patienten überein (Tab. 8). Ebenfalls im Einklang mit den Zufriedenheitsbewertungen steht, dass VS-Injektionen gegenüber Steroidinjektionen bevorzugt wurden.

Zahlungsbereitschaft fördernde Produktmerkmale

Zur Beurteilung, welche Produktmerkmale die Zahlungsbereitschaft fördern, wurde der jeweilige Wert zu einem

Effektivität der Behandlung#				Zufriedenheit mit Behandlung#		
Kann noch nicht abgeschätzt werden (in %)	Nicht wirksam (in %)	Mäßig wirksam (in %)	Sehr wirksam (in %)	Nicht zufrieden (in %)	Mäßig zufrieden (in %)	Sehr zufrieden (in %)
6,6	12,5	27,9	53,0	12,4	37,2	50,4
4,0	13,9	35,8	46,3	12,8	37,4	49,8
4,8	11,2	24,6	59,4	12,9	38,4	48,7
8,1	18,8	26,2	46,9	11,7	38,0	50,3
9,1	17,9	28,7	44,3	12,7	39,9	47,4
2,3	17,7	39,8	40,2	12,2	39,7	48,1
9,9	20,6	31,3	38,2	13,2	36,6	50,2
3,5	12,7	36,7	47,1	13,1	38,2	48,7
15,7	5,1	18,7	60,4	11,7	35,5	52,8
7,1	5,1	19,9	67,8	12,5	38,2	49,3
10,4	5,7	16,4	67,6	10,3	36,6	53,1
8,8	6,7*	10,4	74,1*	8,6*	25,3	66,0*
10,8	12,1	17,2	60,0	14,7	35,2	50,1
8,1	9,8	15,8	66,3	15,0	36,8	48,3

Geldbetrag konvertiert, indem der Einfluss der Selbstbeteiligung als ein Wertmerkmal angenommen wurde. Diese Konvertierung wurde für jedes Merkmal unabhängig vorgenommen und stellte innerhalb jedes einzelnen Merkmals eine Maßzahl für den für höherwertige Vorteile bezahlten Zuschlag dar. Gemäß der Darstellung in Abbildung 2 gab es eine „Verbesserung“ um 140,8 Wertpunkte, wenn die Selbstbeteiligung von 100 € (34,6 Wertpunkte) auf 0 € (175,5 Wertpunkte) reduziert wurde. Daher entspricht eine Veränderung von 140,8 Wertpunkten einem von den Patienten zu entrichtenden Geldbetrag von 100 €. Der mit jedem Merkmal von Injektionen assoziierte Wert ist in Abbildung 2

dargestellt, und die Währungsumrechnung kann auf diese Wertsteigerungen angewendet werden. Wie ebenfalls aus Abbildung 2 ersichtlich wird, wiesen von den in der Conjoint-Analyse untersuchten Merkmalen die Selbstbeteiligung der Patienten, die Dauer der Schmerzlinderung und die Art der Therapie (z.B. frei erhältliche Tabletten oder Steroidinjektionen) den größten Einfluss auf die Vorlieben der Patienten in Bezug auf Behandlungsmethoden für Kniegelenkarthrose auf. Wenn man die Art der Therapie und die Selbstbeteiligung als einzige Bestimmungsgrößen für die Vorlieben der Patienten betrachtet, wäre der Durchschnittspatient bereit, für Steroidinjektionen 35 € und für

VS-Injektionen 64 € mehr zu bezahlen als für frei erhältliche Schmerztabletten (pro Behandlung und Knie) (jeweils $p < 0,05$).

Für die Selbstbeteiligung für orale Behandlungsmethoden wurde ein anderes Modell erstellt als für die Selbstbeteiligung für injizierbare Behandlungen. Bei einem Vergleich der monatlich benötigten Menge an frei erhältlichen Schmerzmitteln wurden Schmerztabletten mit einer Dosierung von „1- bis 2-mal pro Tag“ als um 7 € wertvoller wahrgenommen als sonst identische Packungen mit einer Dosierung von „3- bis 4-mal pro Tag“. Es kann daher ein gleicher Wert angenommen werden für einen Monatsvorrat an kostenlosen

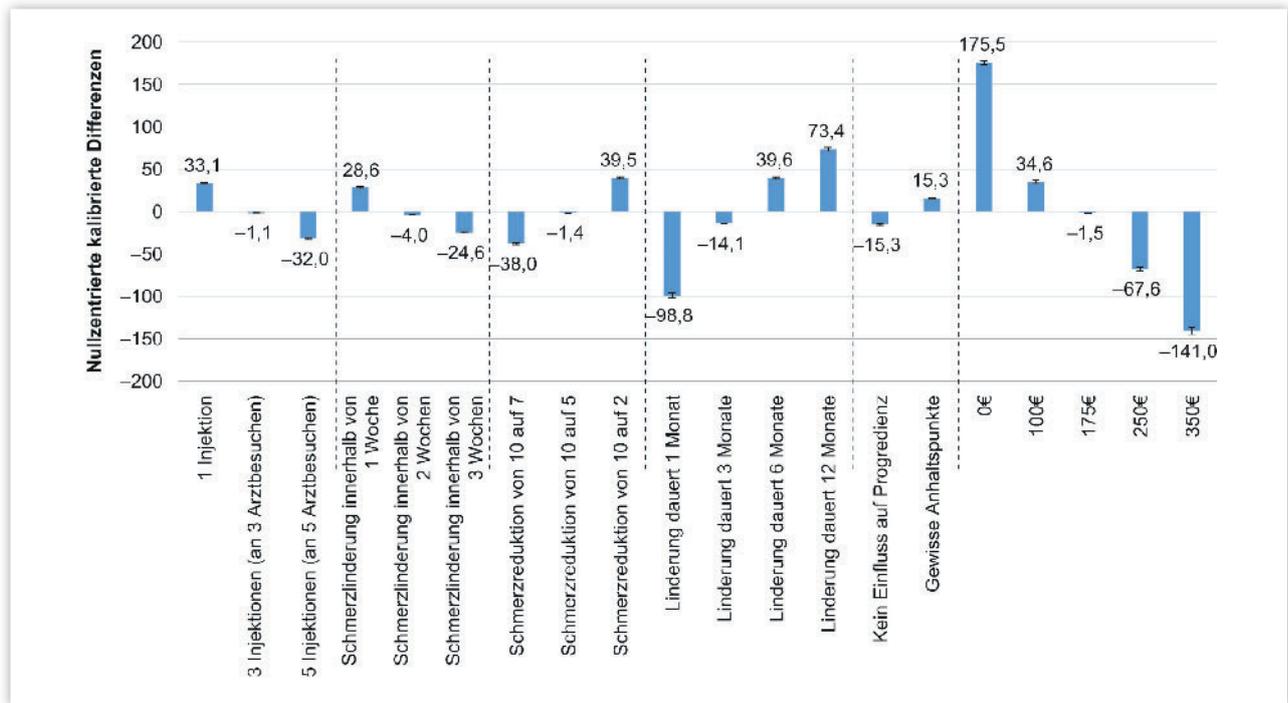


Abbildung 2 Einfluss verschiedener Patientenmerkmale auf die Wahl der Behandlungsmethode gegen Kniegelenkarthrose.

Anmerkung: Die Fehlerbalken geben ein 95 %-Konfidenzintervall an.

Tabletten mit einer Dosierung von „3- bis 4-mal pro Tag“ und Tabletten für 7 € mit einer Dosierung von „1- bis 2-mal pro Tag“.

Was VS-Injektionen betrifft, so ergibt die Wertverbesserung von einmonatiger Schmerzlinderung (-98,8 Wertpunkte) auf 6-monatige Schmerzlinderung (39,6 Wertpunkte) eine Wertsteigerung um 138,4 Punkte ($p < 0,05$, t-Test). Dies ergibt einen Betrag von 98,3 € für die Selbstbeteiligung. Also wäre ein Patient ebenso bereit, sich einer kostenlosen VS-Injektion zu unterziehen, die ihm einmonatige Schmerzlinderung bietet, oder für eine VS-Injektion mit 6-monatiger Schmerzlinderung eine Selbstbeteiligung von 100 € zu bezahlen. In diesem Szenario hat die Schmerzlinderung über zusätzliche 5 Monate einen Wert von ca. 100 €. Im Vergleich dazu hat eine Schmerzlinderung über 12 Monate (167,2 Wertpunkte) einen Selbstbeteiligungswert von 122,3 € gegenüber einer Schmerzlinderung von nur einem Monat. Ebenso wie eine Dosierfrequenz von einer Injektion eine Wertzunahme von 65,1 Punkten (Selbstbeteiligung in Höhe von 46,2 €) gegenüber einer Therapie auf, bei der 5 Injektionen (und 5 Arztbesuche) benötigt werden ($p < 0,05$,

t-Test). Schmerzlinderung innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn wies eine Wertzunahme von 53,2 Punkten (Selbstbeteiligung in Höhe von 37,8 €) gegenüber einer Schmerzlinderung innerhalb von 3 Wochen auf ($p < 0,05$, t-Test). Ein Rückgang der Schmerzen von 10 auf 2 auf der Schmerzskala wies eine Wertzunahme von 77,5 Punkten (Selbstbeteiligung in Höhe von 55,0 €) gegenüber einem Rückgang der Schmerzen von 10 auf 7 auf ($p < 0,05$, t-Test).

Es bestand die Möglichkeit, anhand von individuellen Conjoint-Werten die mit Präferenzen für spezifische Behandlungsmethoden verbundenen Patientenmerkmale zu bestimmen. Patienten, die eine Präferenz für Injektionen mit höherer Selbstbeteiligung gegenüber weniger kostspieligen oralen Behandlungsmethoden angaben, trugen einen größeren Nutzen davon, von oralen auf injizierbare Behandlungen umzusteigen, als Patienten, die weniger kostspielige Optionen bevorzugten. Frei erhältliche Schmerztabletten und VS-Injektionen wiesen den größten Wertunterschied aller Therapiemethoden auf. In Abbildung 3 sind die Patientenmerkmale dargestellt, die auf Grundlage der Umfrageergebnisse mit einer Präferenz für VS-

Behandlungen gegenüber frei erhältlichen Schmerzmitteln verbunden sind.

Wie in Abbildung 3 dargestellt ist, wurde bei Patienten mit Störungen des Gastrointestinal- bzw. GI-Trakts eine höhere Wertsteigerung mit VS-Injektionen gegenüber frei erhältlichen Medikamenten in Tablettenform beobachtet als bei Patienten ohne GI-Störungen. Diese Präferenz liegt wahrscheinlich an den gastrointestinalen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der längeren Anwendung mancher frei erhältlichen Schmerzmittel [32]. Patienten, denen VS-Injektionen vertrauter waren oder die über ein höheres Einkommen verfügten, wiesen ebenfalls signifikant höhere Wertsteigerungen im Zusammenhang mit VS-Injektionen auf als Patienten mit wenig oder keinen Kenntnissen von VS-Injektionen bzw. mit geringerem Einkommen. Insbesondere die Anzahl bereits unternommener Behandlungsversuche wies eine signifikante Korrelation mit der Wertsteigerung von VS-Injektionen auf (Pearson-Korrelation = 0,19; $p < 0,01$) (Daten nicht abgebildet). Alter, Geschlecht, das Vorliegen einer Kniegelenkarthrose in beiden Knien und sonstige Komorbiditäten hatten jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Wertsteigerung von VS-Injektionen.

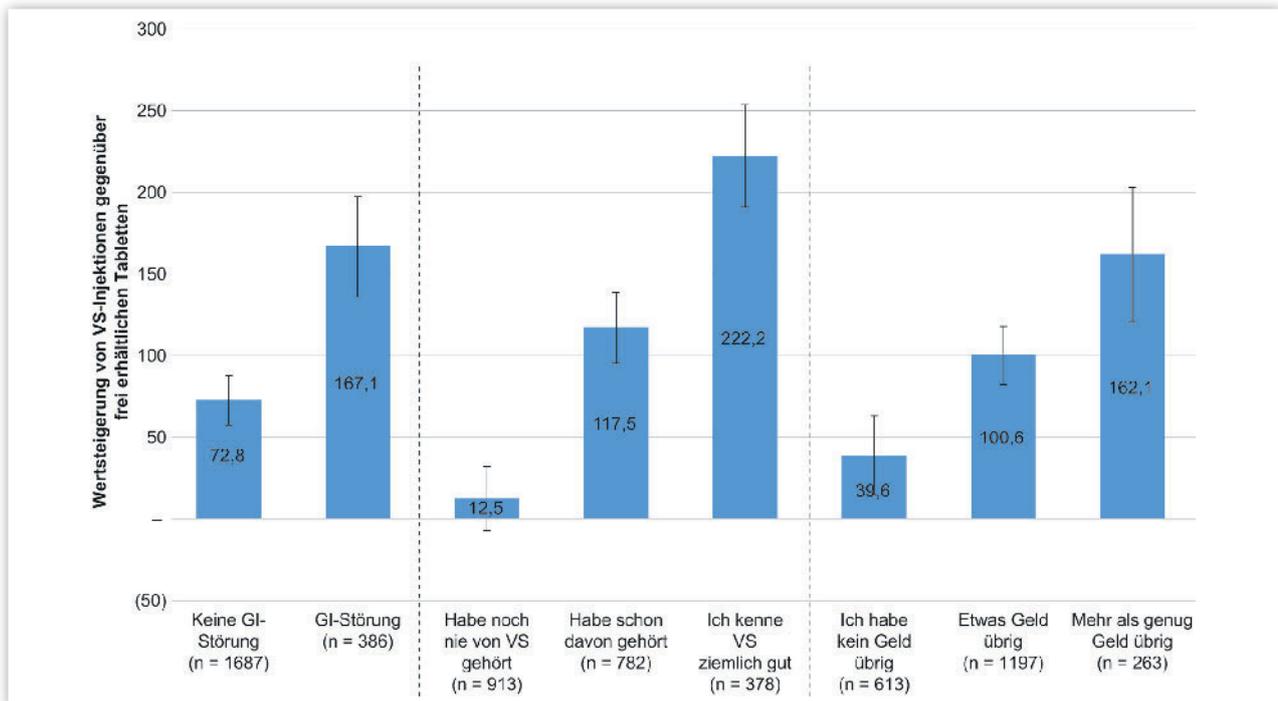


Abbildung 3 Mit einer Präferenz für VS-Injektionen gegenüber frei erhältlichen Schmerzmitteln verbundene Patientenmerkmale.
Anmerkung: Die Fehlerbalken geben ein 95 %-Konfidenzintervall an. GI = Gastrointestinaltrakt; VS = Viscosupplementation.

Diskussion

Aus der aktuellen Studie geht hervor, dass die Behandlungsformen, denen sich Patienten mit einer Kniegelenkarthrose am häufigsten unterziehen, in der Regel nicht den Behandlungen entsprechen, die hinsichtlich der wahrgenommenen Effektivität oder der Patientenzufriedenheit am besten bewertet werden. Anhand des Selbstbeteiligungssystems als Mittel zur monetären Umrechnung bietet die Studie zudem eine Messgröße des Werts verschiedener Merkmale, die mit den Behandlungsmethoden gegen Kniegelenkarthrose assoziiert werden, und der Zuschläge, die Patienten dafür zu zahlen bereit sind.

In der Analyse zu den angegebenen Präferenzen wurden Injektionen in das Kniegelenk vom größten Teil der Patienten, die sich einer solchen Behandlung unterzogen hatten, als sehr wirksam bewertet und erhielten auch die höchsten Zufriedenheitswerte. In der Analyse zu den abgeleiteten Präferenzen hatte die Behandlungsmethode (sowie das Merkmal der Wirkungsdauer) den größten Einfluss auf die bevorzugte Behandlung, wobei Injektionen gegenüber Tabletten deutlich bevorzugt wurden. Injektionen in das Kniegelenk wurden jedoch unge-

achtet des Schweregrads der Erkrankung nur bei einer Minderheit der Patienten (zwischen 25 % und 35 %) vorgenommen. Eine höhere Bevorzugung von Injektionen wurde mit Patienten assoziiert, die an GI-Störungen litten, mehr über die Behandlung wussten und über ein höheres Einkommen verfügten. Wie vielleicht zu erwarten ist, waren auch die Dauer der Schmerzlinderung und die geringere Anzahl Injektionen signifikante Bestimmungsfaktoren für die Wahl der Behandlungsmethode ($p < 0,05$). Die Analyse ergab zudem, dass die zu entrichtenden Zuzahlungen für Injektionen im Verhältnis zu den Kosten für verschreibungspflichtige Medikamente und andere Behandlungsmethoden in manchen europäischen Ländern ein Hindernis für ihre vermehrte Nutzung darstellten.

Obwohl die Studie ihrem Design nach eine umfassende Studie zur Zahlungsbereitschaft von europäischen Patienten sein sollte, gibt es einige Einschränkungen dazu. Erstens könnten die Eigenangaben zur Kniegelenkarthrose zu einer gewissen Verzerrung (Reporting Bias) führen, obwohl die Eigenangaben einem Vergleich mit den klinischen Unterlagen standgehalten haben [24, 25]. Es ist zudem wichtig, si-

cherzustellen, dass die Patientengruppe mit Kniegelenkarthrose repräsentativ ist, und die Stimmigkeit und Repräsentativität der Patientengruppe wurde durch Stichproben aus vielen verschiedenen Bevölkerungsschichten sorgfältig gewährleistet. Obwohl es schwierig ist, dies mit der Gesamtpopulation an Patienten mit Kniegelenkarthrose in Einklang zu bringen, kann das Durchschnittsalter von 57,3 Jahren und der Prozentsatz von 66,3 % Frauen in der Studie doch als vergleichbar mit epidemiologischen Schätzungen für Europa betrachtet werden [7–11]. Trotz Durchführung gemäß einer häufig verwendeten Methode besteht eine weitere mögliche Einschränkung der Allgemeingültigkeit der Umfrage darin, dass die Teilnahme gewisse Computerkenntnisse sowie einen Internetanschluss voraussetzte – dadurch ergibt sich möglicherweise eine Verzerrung zu Ungunsten von Personen aus einer mehrheitlich älteren Umfragezielgruppe, die sich mit Informationstechnologie nicht auskennt. Das Validierungsinstrument für die Umfrage schließlich bestand aus 6 persönlichen Probebefragungen, was eventuell etwas umfangreicher hätte sein können. Eine mögliche Einschränkung im Zusammenhang mit

der Conjoint-Methodik besteht darin, dass die Empfindlichkeit in Bezug auf Zuzahlungen zwischen den getesteten Stufen nicht linear verläuft und die Ergebnisse zwischen den getesteten Werten linear interpoliert wurden.

Mit der aktuellen Studie wurde nachgewiesen, dass Patienten bereit sind, einen Zuschlag von 100 € für eine Behandlung mit Wirksamkeitsverlängerung von einem auf 6 Monate und einen Zuschlag von 122,3 € für eine Behandlung mit Wirksamkeitsverlängerung von einem auf 12 Monate zu bezahlen. Darüber hinaus sind Patienten bereit, einen Zuschlag von 64 € für VS-Injektionen und 35 € für Steroidinjektionen statt frei erhältlichen Schmerzmitteln zu bezahlen (pro Behandlung und Knie). Eine frühere Studie zu den Präferenzen von Patienten ging der Frage ihrer Bereitschaft nach, alternative Behandlungsmethoden auszuprobieren, um den Verlauf ihrer Arthrose aufzuhalten [23]. Dabei wurde festgestellt, dass 16,4 % der befragten Patienten eine alternative Behandlung unter allen Umständen ablehnen würden, während 59,2 % der Patienten in sämtlichen Szenarien eine starke Bereitschaft an den Tag legten, neue Therapien auszuprobieren, um ein Fortschreiten ihrer Arthrose zu verhindern. In einer neueren Studie wird die Bereitschaft von Patienten erwähnt, ein 400 % höheres Myo-

kardinfarktrisiko in Kauf zu nehmen, um eine Reduktion der mit Arthrose assoziierten Schmerzen beim Gehen zu erreichen, was darauf hinweist, wie wichtig es Patienten mit einer Kniegelenkarthrose ist, weiterhin ihren alltäglichen Aktivitäten nachgehen zu können und die entsprechenden Schmerzen zu reduzieren [29]

Für zukünftige Analysen kann die vorliegende Studie auf andere Länder mit einem ähnlichen Behandlungsalgorithmus, einem ähnlichen Gesundheitssystem und ähnlicher Zahlungsfähigkeit übertragen werden. Aus der aktuellen Studie kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Patienten, die unter GI-Störungen leiden, mehr verfügbares Einkommen haben und sich bei den Behandlungsmöglichkeiten für Kniegelenkarthrose besser auskennen, eher bereit sind, für VS-Injektionen zu bezahlen. Aus der Studie geht hervor, dass die Dauer der Schmerzlinderung und eine geringere Anzahl an Injektionen ebenfalls signifikante Bestimmungsgrößen für die Wahl der Behandlungsmethode durch Patienten mit einer Kniegelenkarthrose sind.

Danksagungen: Janek Hendrich war für das Redigieren dieses Artikels mitverantwortlich und erhielt dafür im Rahmen seiner Anstellung bei Heron Commercialization eine finanzielle Entschädigung von Sanofi (Paris, Frankreich).

Beiträge der einzelnen Autoren:

Alle Autoren erklären, dass sie wesentliche Beiträge zu allen der folgenden Punkte geleistet haben: Konzeption und Design der Studie, Datenerfassung, Analyse und Interpretation der Daten, Verfassen des Artikels oder wichtige inhaltliche Überarbeitungen/Korrekturen sowie endgültige Genehmigung der einzureichenden Version. Sie erklären sich damit einverstanden, dass die Verantwortung für sämtliche Aspekte dieser Arbeit bei ihnen liegt. 

Interessenkonflikt: John Posnett ist bei Heron Commercialization angestellt. Sanjeev Dixit und Brooks Oppenheimer sind bei Reason Research angestellt. Sven Kili war bei Sanofi Biosurgery angestellt, als dieses Projekt in die Wege geleitet und weiterentwickelt und der vorliegende Bericht verfasst wurde. Nazanin Mehin ist bei Sanofi angestellt. Die Studie wurde von Sanofi finanziert. Die Autoren geben an, dass es im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren Interessenkonflikte gibt.

Korrespondenzadresse

Nazanin Mehin
Sanofi
9 Boulevard Romain Rolland
F 75014 Paris
Frankreich
nazanin.mehin@sanofi.com

Literatur

- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA et al.: Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 635–646
- Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, Conaghan PG: Osteoarthritis in Europe: impact on health status, work productivity and use of pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53: 937–947
- Salaffi F, De Angelis R, Grassi W; MARCHE Pain Prevalence: INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: 819–828
- Guillemin F, Rat AC, Mazieres B et al.: 3000 Osteoarthritis group. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19: 1314–1322
- Fernandez-Lopez JC, Laffon A, Blanco FJ, Carmona L: EPISER Study Group. Prevalence, risk factors, and impact of knee pain suggesting osteoarthritis in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26: 324–332
- Wills AK, Black S, Cooper R et al.: Life course body mass index and risk of knee osteoarthritis at the age of 53 years: evidence from the 1946 British birth cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 655–660
- Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G: A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005; 13: 769–781
- Mannoni A, Briganti MP, Di Bari M et al.: Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adults: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 576–578
- Lacey RJ, Thomas E, Duncan RC, Peat G: Gender difference in symptomatic radiographic knee osteoarthritis in the Knee Clinical Assessment – CAS(K): a prospective study in the general population. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008; 9: 82
- Thiem U, Lamsfuß R, Günther S, et al.: Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ≥40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS One.* 2013; 8:e60753
- Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E: The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19: 1270–1285
- Zhou ZY, Liu YK, Chen HL, Liu F: Body mass index and knee osteoarthritis risk: a dose-response meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2014; 22: 2180–2185

13. Altman RD: Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care*. 2010; 16 Suppl Management: S41–S47
14. Salaffi F, Carotti M, Stancati A, Grassi W: Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging Clin Exp Res*. 2005; 17: 255–263
15. Kauppila AM, Kyllonen E, Mikkonen P et al.: Disability in end-stage knee osteoarthritis. *Disabil Rehabil*. 2009; 31: 370–380
16. Dawson J, Linsell L, Zondervan K et al.: Epidemiology of hip and knee pain and its impact on overall health status in older adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43: 497–504
17. Cheraghi-Sohi S, Bower P, Kennedy A, et al. Patient priorities in osteoarthritis and comorbid conditions: a secondary analysis of qualitative data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65: 920–927
18. Bogardus ST Jr, Holmboe E, Jekel JF: Perils, pitfalls, and possibilities in talking about medical risk. *JAMA*. 1999; 281: 1037–1041
19. Hulka BS, Wheat JR: Patterns of utilization. The patient perspective. *Med Care*. 1985; 23: 438–460
20. Cher DJ, Miyamoto J, Lenert LA : Incorporating risk attitude into Markov-process decision models: importance for individual decision making. *Med Decis Making*. 1997; 17: 340–350
21. Ali A, Sundberg M, Robertsson O et al.: Dissatisfied patients after total knee arthroplasty: a registry study involving 114 patients with 8–13 years of follow-up. *Acta Orthop*. 2014; 85: 229–233
22. Chuck A, Adamowicz W, Jacobs P, Ohinmaa A, Dick B, Rashid S: The willingness to pay for reducing pain and pain-related disability. *Value Health*. 2009; 12: 498–506
23. Fraenkel L, Suter L, Cunningham CE, Hawker G: Understanding preferences for disease-modifying drugs in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 1186–1192
24. Barlow JH, Turner AP, Wright CC: Comparison of clinical and self-reported diagnoses for participants on a community-based arthritis self-management programme. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 985–987
25. Rasooly I, Papageorgiou AC, Badley EM: Comparison of clinical and self reported diagnosis for rheumatology outpatients. *Ann Rheum Dis*. 1995; 54: 850–852
26. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al.: Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008; 101: 17–24
27. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP: Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 1983; 26: 1346–1353
28. Vignon E, Valat JP, Rossignol M et al.: Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). *Joint Bone Spine*. 2006; 73: 442–455
29. Hauber AB, Arden NK, Mohamed AF, et al. A discrete-choice experiment of United Kingdom patients' willingness to risk adverse events for improved function and pain control in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:289–297.
30. Wang Y, Hall S, Hanna F et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 195
31. Pal S, Thuppal S, Reddy KJ et al.: Long-term (1-year) safety and efficacy of a single 6-mL injection of Hylan G-F 20 in Indian patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Open Rheumatol J*. 2014; 8: 54–68
32. Balmaceda CM. Clinical trial data in support of changing guidelines in osteoarthritis treatment. *J Pain Res*. 2014; 7: 211–218



Arthrosemangement auf hohem Niveau



www.synvisc.de

Hyaluronsäuretherapie hochmolekular und
doppelt quervernetzt¹

1 Jahr nachgewiesen wirksam^{2,3}

Placeböüberlegene Wirksamkeit und Verträglichkeit in Studien belegt⁴

¹ Balasz EA et al. (1985). Sodium hyaluronate and joint function. *J. Equine Vet Sci*.

² Raman R et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008;15(4):318–24.

³ Wagner et al. Longterm tolerability and effectiveness of a single injection of 6 ml Hylan G-F20 in 451 patients with knee osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl3):694.

⁴ Bellamy et al., Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2 CD005321



SANOFI BIOSURGERY