

Herausforderungen der gesundheitsökonomischen Evaluation
der Prävention

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

Doktorin der Wirtschaftswissenschaften
- Doctor rerum politicarum –

genehmigte Dissertation
von

Dipl.-Ök. Christa Claes

geboren am 18.12.1960, in Klein Hesepe jetzt Geeste

2010

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

Zweitgutachter: Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Tag der Promotion: 08. Oktober 2010

Inhalt

Zusammenfassung	4
Abstract	5
Liste der Publikationen	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	8
2. Vorgehensweise	10
3. Aspekte der Methodik	11
3.1 Studiendesign	11
3.2 Studienperspektive	12
3.3 Studienformen	13
3.4 Datenquellen	14
3.5 Wahl der Alternativen	15
3.6 Kostenermittlung	15
3.7 Zeithorizont	16
3.8 Diskontierung	17
3.9 Sensitivitätsanalyse	18
4. Bewertung der Gesundheitseffekte von Prävention	23
4.1 Messung der Gesundheitseffekte	23
4.2 Antizipierter Nutzwert	24
4.3 Externe Effekte	26
4.4 Unspezifische zukünftige Gesundheitskosten	26
4.5 Schätzung der Kosten-Effektivität neuer Präventionsmaßnahmen	27
4.6 Effizienz versus Chancengleichheit	28
5. Diskussion	28
6. Resümee und Diskussions- und Forschungsbedarf	30
7. Anhang	31
8. Quellen- und Literaturverzeichnis	168

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Die gesundheitsökonomische Evaluation bewertet die Kosten und Effekte alternativer Handlungsoptionen. Die Leitlinien zur Erstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen können auf Maßnahmen der Kuration als auch auf Prävention angewendet werden. Im Rahmen dieser Arbeit wird analysiert, ob mit den Standardmethoden der gesundheitsökonomischen Evaluation die exakte Kosten-Effektivität von Präventionsmaßnahmen bestimmt werden kann und ob durch die systemische Wirkung der Prävention die Effekte einer umfassenderen Bewertung bedürfen.

Methodik: Ausgehend von den deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation wurden die einzelnen Elemente anhand der eigenen Erfahrungen identifiziert und mit Hilfe der Literatur analysiert.

Ergebnisse: Die Erstellung einer gesundheitsökonomischen Evaluation der Prävention kann gemäß den bekannten methodischen Standards erfolgen. Es lassen sich dennoch einige Besonderheiten der Prävention konstatieren, wie beispielsweise die sich aus dem langen Zeithorizont ergebene Minderschätzung zukünftiger Ereignisse, die Berücksichtigung externer Effekte, die Dynamik epidemiologischer Parameter und der häufig schwache Zusammenhang zwischen Präventionsmaßnahme und beabsichtigtem Effekt, die eine Erweiterung der existierenden Leitlinien für die Erstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen erfordern.

Schlussfolgerungen: Die Standardmethodik zur Erstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen ist auch bei Prävention anwendbar. Dennoch ist die Anpassung bzw. Ausweitung einiger Elemente (dynamische Modellierung, Verknüpfung der Epidemiologie mit der gesundheitsökonomischen Evaluation, Diskontierung der Präventionseffekte, Berücksichtigung externer Effekte, unspezifische zukünftige Krankheitskosten und Zahlungsbereitschaft) an die spezifischen Besonderheiten der Prävention erforderlich.

Schlagwörter:

Leitlinien, gesundheitsökonomische Evaluation, Prävention

Abstract

Background and objective

The health-economic evaluation estimates the costs and benefits of alternative treatment options. The guidelines for health-economic evaluations can be applied to acute treatment as well as to prevention. Aim of this paper is, to explore the extent to which standard methods of economic evaluation adequately assess the true cost-effectiveness of prevention.

Methods

A literature review and own experiences provide the basis to identify and analyze different aspects of the German guidelines for health-economic evaluation that might need to be adapted.

Results

The health-economic evaluation of prevention follows the accepted scientific procedure. Nevertheless some characteristics of prevention can be identified, which require modification or extensions of the existing guidelines for health-economic evaluations. For example undervaluation of future benefits, indirect effects, the dynamics of the epidemiological parameters, and the weak link between prevention measure and intended effect resulting from the long time horizon.

Conclusion

The guidelines do not require extensive modifications. However the adjustment of some aspects (external effects, dynamic modeling, linkage of epidemiology and health-economic evaluation, discounting, unrelated future disease costs and willingness to pay) are necessary.

Keywords:

Guidelines, health economic evaluation, prevention

Liste der Publikationen

- (1) Claes C, Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):587-600.
- (2) Holler D, Claes C, Schulenburg JM. Cost-utility analysis of treating severe peripheral arterial occlusive disease. *International Journal of Angiology* 2006;14:1-9.
- (3) Tillmann HL, Kaiser T, Claes C, Schmidt RE, Manns MP, Stoll M. Differential Influence of different hepatitis viruses on quality of life in hiv positive patients. *European Journal of Medical Research* 2006;11:1-5.
- (4) Claes C, Schulenburg JM. Teil B Gesundheitsökonomische Begleitforschung. In: Haasen C, Verthein U (Hrsg.). *Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger, Band 3, Psychosoziale Intervention - Kosten und Nutzen der Behandlung - Transfer in die Versorgung*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG; 2007:131-90.
- (5) Claes C, Mittendorf T, Grond M, Schulenburg JM. Inkrementelle Kosten-Effektivität von Dipyridamol + Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention bei ischämischem nicht-kardialembolischen Schlaganfall. *Medizinische Klinik* 2008;103(11):778-87.
- (6) Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Gesundheitsökonomische Modellierung der allergenspezifischen Immuntherapie bei saisonaler allergischer Rhinitis aus Sicht der Kostenträger. *Allergo Journal* 2009;18:60-70.
- (7) Claes C, Reinert RR, Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *European Journal of Health Economics* 2009;10(1):25-38.
- (8) Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Persistenz und Frequenz von Verordnungen im Bereich der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie (SCIT) bei GKV-Patienten in Deutschland. *Medizinische Klinik* 2009;104(7):536-542.
- (9) Stoll M, Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Pharmakoökonomische Bewertung von Darunavir/r zur Therapie behandlungserfahrener HIV-Patienten. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalia* 2009;151(II):97-103.

Die Volltexte finden sich im Anhang. Der Abdruck bereits veröffentlichter Publikationen erfolgt mit Erlaubnis der Herausgeber.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kosten-Nutzwert-Verhältnis einer Präventionsmaßnahme	19
Abbildung 2:	Kosten-Nutzwert-Verhältnis einer effektiveren Präventionsmaßnahme	20
Abbildung 3:	Kosten-Nutzwert-Verhältnis einer Präventionsmaßnahme mit zwei alternativen Akuttherapien.....	22
Abbildung 4:	Messung von QALY mit dem Konzept des antizipierten Nutzwerts	25

Abkürzungsverzeichnis

§	Paragraph
A	Anzahl
bzw.	beziehungsweise
C	Kosten
d. h.	das heißt
et al.	et alii / et alia (und andere)
€	Euro
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
NNT	number needed to treat, Anzahl der notwendigen Behandlungen
P	Kosten der Prävention je verhinderten Krankheitsfall
Q	durch die Prävention zusätzlich gewonnene QALY
QALY	quality adjusted life years
R	Kosten-Nutzwert-Verhältnis
SGB V	Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch
T	lebenslange Therapiekosten eines Krankheitsfalls
u. a.	unter anderem
usw.	und so weiter
u. U.	unter Umständen
z. B.	zum Beispiel

„Vorbeugen ist besser als heilen.“

Hippokrates (400 vor Christus)

1. Einleitung

Im Jahre 2007 weist die deutsche Gesundheitsberichterstattung Ausgaben für Prävention und Gesundheitsschutz von insgesamt 10,1 Mrd. Euro bzw. 0,4 % des Bruttoinlandsprodukts aus (57). Im Vergleich dazu betragen die Gesundheitsausgaben im Jahre 2007 insgesamt 252,7 Mrd. Euro, d. h. 10,4 % des Bruttoinlandsprodukts (57). Ein optimales Volumen der Ausgaben für Prävention ist nicht eindeutig bestimmbar. Vor dem Hintergrund, dass ein Großteil der Erkrankungen vermeidbar scheint, wird das gegenwärtige Niveau tendenziell als zu niedrig erachtet (59).

In der medizinischen Literatur wird Prävention vor allem über die unterschiedlichen Stufen (primär, sekundär und tertiär) definiert (19). Daneben wird häufig die Unterscheidung nach Art der Prävention (Verhaltens- und Verhältnisprävention, klinische Prävention, Gesundheitsförderung, Gesundheitsschutz und gesundheitsförderliche Gesetzgebung) verwendet (24). Der Nachteil dieser Definitionen ist, dass Überschneidungen nicht auszuschließen sind. In einer universellen Auslegung können unter Prävention (lateinisch: *praevenire* „zuvorkommen, verhüten“) alle Maßnahmen subsumiert werden, die unerwünschte zukünftige Ereignisse oder Entwicklungen verhindern. Damit gehört Prävention zu den Instrumenten des Risikomanagements. Die Prävention in Form von Schadenverhütung umfasst alle Maßnahmen zur Reduzierung der Eintrittswahrscheinlichkeit zukünftiger Ereignisse (Loss Prevention). Sollen hingegen das Ausmaß oder die Auswirkungen begrenzt werden, spricht man von Schadenverminderung (Schadensbegrenzung, Loss Reduction) (53). Diese Maßnahmen können vor dem entsprechenden Ereignis, zum Zeitpunkt des Eintritts oder danach ergriffen werden, um beispielsweise einer Krankheitsprogression oder Folgeschäden entgegen zu wirken (51).

Gemäß dem ökonomischen Verständnis liegt ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Prävention und Kuration vor, wenn die Grenznutzen den Grenzkosten entsprechen. Langfristig gesehen könnte das Engagement in Prävention Vorteile bieten anstatt im Rahmen der Kuration ausschließlich reaktiv und kompensatorisch tätig werden (33). Auch bewirkt der mit einer Alterung der Bevölkerung einhergehende demografische

Wandel in den Industrieländern eine Verschiebung des Krankheitsspektrums hin zu chronischen Krankheiten. Hier scheint eine stark auf Kuration ausgerichtete Gesundheitsversorgung den zukünftigen Anforderungen nicht zu genügen. Darüber hinaus wirken sich etliche Strukturelemente des Gesundheitssystems nachteilig auf Angebot und Nachfrage von Prävention aus. So vernachlässigen Individuen Prävention, wenn sie versichert sind (Moral Hazard) (53), oder Anbieter von medizinischen Leistungen bieten bei Einzelleistungshonorierung im Vergleich zu anderen Honorierungsformen weniger Prävention an (51). Wissenschaft und Politik erhoffen sich daher eine Steigerung der Effektivität der Gesundheitsversorgung durch Prävention (49).

Andererseits werden Ressourcenrestriktionen wahrgenommen, die wiederum hohe Erwartungen an den ökonomischen Nutzen von Prävention wecken und mit der Phrase „Prävention spart Geld“ am treffendsten zum Ausdruck kommen. Es mag sein, dass einzelne Präventionsmaßnahmen Kosten sparen; in der Regel ist dieses jedoch nicht der Fall. Ungeachtet dessen ist im Gesundheitswesen Kostenersparnis ökonomisch gesehen kein relevantes Entscheidungskriterium. Die zentrale Rolle nimmt das Kriterium Wirtschaftlichkeit ein, die für Ökonomen ebenso wichtig bedeutend ist, wie die im Kontext der Prävention geforderte Legitimation staatlichen Handelns (59).

Die gesundheitsökonomische Evaluation umfasst ein Set von Techniken, die darauf abzielen, alternative Handlungsstrategien in Bezug auf deren Kosten und Effekte zu bewerten, um die Entscheidungsfindung zu unterstützen (21). Ein allgemein gültiger Maßstab für die Wirtschaftlichkeit gesundheitsbezogener Maßnahmen ist das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, wobei die Ergebnisse in nicht-monetären (natürlichen) Einheiten angegeben werden. In der Kosten-Nutzwert-Analyse hingegen werden die Effekte in Nutzwerten gemessen. Das Kosten-Nutzwert-Verhältnis ergibt sich aus dem Verhältnis der Nettokosten zu den durch die Maßnahme zusätzlichen gewonnenen qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALY, quality adjusted life years). Die Nettokosten errechnen sich aus den Kosten der Präventionsmaßnahme abzüglich der Kostenersparnisse aus vermiedenen zukünftigen Akutbehandlungen. Die allgemeine Methodik der Kosten-Effektivitäts-Analysen wird ausführlich von den Autoren Drummond et al. (21) und Schöffski et al. (50) erörtert.

Die Leitlinien zur Erstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen können in gleicher Weise sowohl für medizinische Behandlungen, chirurgische Eingriffe, Rehabilitation usw. als auch auf Präventionsmaßnahmen und -programme angewendet werden, so dass diese nicht zwischen Kuration und Prävention differenzieren. In der gesundheitsökonomischen Evaluation der Prävention ist es jedoch erforderlich einige methodische Anforderungen anders umzusetzen (27). Die vorliegende kumulative Dissertationsschrift analysiert die Fragestellung, ob sich mit den Standardmethoden der gesundheitsökonomischen Evaluation eine exakte Kosten-Effektivität der Prävention bestimmen lässt. Zunächst wird der Frage nachgegangen, ob bei der Auswahl des Studiendesigns, der Studienperspektive und der Studienformen, der Datenquellen, des Zeithorizonts und der Vergleichsalternativen oder in der Vorgehensweise bei der Kostenermittlung, der Diskontierung und der Sensitivitätsanalyse eine andere Vorgehensweise als die Standardmethodik anzuwenden ist. Anschließend wird untersucht, ob im Vergleich zur Kuration durch die systemische Wirkung der Prävention die Effekte einer umfassenderen Bewertung bedürfen.

2. Vorgehensweise

Ausgangspunkt der Bearbeitung der Fragestellung sind die deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation (52). Die einzelnen Elemente wurden anhand der eigenen Erfahrungen, die die Autorin in gesundheitsökonomischen Projekten zu unterschiedlichen Themenbereichen sammelte (6-11;29;58;61), identifiziert und analysiert. Eine Auswertung der Literatur zur Methodik der Erstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen bei Prävention, die mittels Handrecherche in elektronischen Datenbanken selektiert wurde, vervollständigt diese Ergebnisse. Ausgeschlossen wurden Publikationen, die gesundheitsökonomische Evaluationen von Präventionsmaßnahmen, Ökonomie der Prävention (Verhalten der Angebots- und Nachfrageseite), Verteilungs- und Distributionseffekte in der Prävention, Begründungen staatlichen Handelns bei Prävention oder gesundheitspolitische Stellungnahmen zum Inhalt hatten, Positionspapiere zu Prävention und Publikationen zur Prioritätensetzung sowie zu Prävention mit nicht-ökonomischen Fokus. Die Ergebnisse werden in einem Abschnitt mit den Aspekten aus der Methodik und einem Abschnitt mit stärker qualitativen und wertenden Aussagen zur Messung und Auswertung von Gesundheitseffekten dargestellt. Abschließend folgt ein Resümee.

3. Aspekte der Methodik

3.1 Studiendesign

Die gesundheitsökonomische Evaluation der Prävention folgt den bekannten wissenschaftlichen Vorgehensweise insoweit, dass ein möglichst realitätsnahes Studiendesign konstruiert wird (52). Um die kurz- und langfristigen Wirkungen von Prävention umfassend zu prognostizieren, sind entscheidungsanalytische Modellierungen unumgänglich (56). Bei der Modellierung der Prävention ist die Dynamik des Krankheitsverlaufs abzubilden. Weniger komplexe Krankheitsverläufe lassen sich mit Entscheidungsbäumen abbilden. Erstreckt sich allerdings der Analysezeitraum über viele Jahre, ist ein Markov Modell erste Wahl.

In statischen Modellen wird eine zeitunabhängige konstante Neuerkrankungsrate angenommen, während in dynamischen Modellen eine Änderung dieser Parameter (und gegebenenfalls anderen Parametern) in der Zeit abgebildet wird (56). So ist bei Infektionskrankheiten - wie bei Brisson und Edmunds (4) erörtert - das Ansteckungsrisiko ein Schlüsselfaktor der gesundheitsökonomischen Evaluierung. Zum einen bedingen die Merkmale der Infektionserreger, wie beispielsweise Infektiosität, Latenzzeit, Dauer der Infektion, Mutationen der Erreger usw., ein unterschiedliches hohes Infektionsrisiko. Zum anderen hängt das Infektionsrisiko von individuellen Merkmalen der Personen in der Bevölkerung ab, wie z. B. Impftrate und Anzahl und Verteilung suszeptibler Personen (31). Werden nacheinander Bevölkerungskohorten geimpft, nimmt die Anzahl suszeptibler Personen ab und damit auch das Infektionsrisiko. Dennoch kann es unter einer Kinderimpfung zu einem gehäuften Auftreten von schweren Infektionsfällen bei Erwachsenen kommen (4). Ursache ist eine durch eine nachlassende Wirkung der Schutzimpfung (waning effects) bedingte Verschiebung der Infektionen in höhere Altersgruppen (24). Solche Entwicklungen lassen sich mittels dynamischer Modelle aufdecken, um Gegenmaßnahmen zu initiieren, wie z. B. Auffrischungsimpfungen bei Heranwachsenden. Ein weiterer Anwendungsanlass für ein dynamisches Modellierungs-Konzept ist beispielsweise die Resistenzbildung von Krankheitserregern, welches weltweit ein wachsendes Problem darstellt.

Allgemeine Rahmenbedingungen haben ebenfalls einen Einfluss auf die Modellparameter (Organisation des Gesundheitssystems, soziale Rahmenbedingungen, öko-

nomische Leistungsfähigkeit der Gesellschaft, gesetzliche Vorschriften der Tierhaltung oder zur Handhabung von Lebensmitteln im Handel usw.). Auch der verstärkte Einsatz und der eigene Erfolg einer Präventionsmaßnahme mindern die zukünftige Kosten-Effektivität (13). So wird der ärztliche Rat zur Raucherentwöhnung mit zunehmender Expansion ineffizienter. Zu Anfang werden Raucher erreicht, die bereits gut motiviert sind, so dass der Arzt nur wenig Überzeugungsarbeit leisten muss. Es bleiben weniger stark motivierte Raucher übrig, bei denen der Überzeugungsaufwand größer und die Erfolgsaussichten schlechter sind. Die in der gesundheitsökonomischen Evaluation gängige Anwendung der statischen Analyse greift somit erheblich zu kurz. Eine dynamische Modellierung hingegen erlaubt die gegenseitige Einflussnahme von Parameter in der Zeit, so dass kritische Parameter in jedem Modellzyklus neu berechnet werden können.

3.2 Studienperspektive

Die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation der Prävention ist im Vergleich zur Kuration umfassender. Unterschiede lassen sich bei den Zahlern oder Kostenträgern der Maßnahmen, Nutznießern, Adressaten der Informationen und deren Informationsbedürfnisse identifizieren. Bei der Durchführung gesundheitsökonomischer Evaluationen findet sich häufig das Problem, bestimmte Budgetverantwortliche davon zu überzeugen, auch Effekte aus gesellschaftlicher Perspektive in der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen (27). Zur Entscheidungsfindung in der öffentlichen Gesundheitspflege ist die gesamtgesellschaftliche Perspektive am relevantesten (66). Bevölkerungsbezogene Entscheidungen, die öffentlich finanziert werden, sollten alle Kosten und Nutzen berücksichtigen, unabhängig davon wer Zahler oder Empfänger ist. Wichtige Partner im Rahmen der Prävention und Gesundheitsförderung sind u. a. Arbeitgeber sowie kommunale oder sonstige staatliche Einrichtungen (17) und die Wohlfahrtspflege. Die Bewertung der Präventionseffekte auf individueller Ebene einzelner Personen (personengebundene gesundheitliche Ressourcen) ist daher gegebenenfalls zu ergänzen.

Nach Auffassung bestimmter Autoren werden die Effekte auf höher aggregierten Ebenen zu wenig beachtet (55). Sie gehen davon aus, dass bestimmte Präventionsmaßnahmen den Grad an Autonomie und Selbstbestimmung im Zusammenleben von Gemeinschaften erhöhen und damit einen Beitrag zur Weiterentwicklung der

Gesellschaft bzw. des Sozialkapitals (Gesamtheit der Ressourcen, die mit der Teilhabe am Netz sozialer Beziehungen verbunden sind) leisten (27).

3.3 Studienformen

Stehen Entscheidungsträger vor der Wahl eine bestimmte Prävention einzuführen, sind formal neben den sozioökonomischen vor allem alle relevanten epidemiologischen Parameter zu berücksichtigen (31). Die spezifische epidemiologische Situation eines Landes hängt neben den Versorgungsbedingungen des Gesundheitswesens von weiteren Rahmenbedingungen ab, wie beispielsweise soziale und ökonomische Bedingungen, Umweltschutz, Infrastruktur, Mobilität, Altersstruktur der Bevölkerung sowie Verteilung der Ethnien, Geografie usw. Darüber hinaus zielen Maßnahmen der Prävention meist auf Bevölkerungsgruppen ab. Das können bestimmte Altersgruppen sein oder Bevölkerungsgruppen, die ein erhöhtes Risiko für bestimmte Krankheiten aufweisen. In der gesundheitsökonomischen Evaluation ist daher die Modellierung der Epidemiologie unabdingbar (34). Vor allem auch vor dem Hintergrund, dass häufig mangels inländischer auf ausländische epidemiologische Daten referenziert werden muss.

Eine Lösung bietet ein Modell, mit welchem vorab in einem epidemiologischen Basismodell die Prävalenz für die gesundheitsökonomische Evaluierung berechnet wird. In der Publikation Claes et al. (2008) (6) wurde beispielsweise die epidemiologische Situation des ischämischen Schlaganfalls in Deutschland nachgebildet. In Markov Modellen wird herkömmlicherweise die Erkrankung einer hypothetischen Kohorte von beispielsweise 100.000 Personen im zukünftigen Zeitverlauf (im Längsschnitt) modelliert, d. h. ein Lebensjahr nach dem anderen. Diese Vorgehensweise hat zum einen den Nachteil, dass nur selektierte homogene Gruppen betrachtet werden. Zum anderen werden bei langen Zeithorizonten Ereignisse in ferner Zukunft bewertet. Das hier als Beispiel angeführte Markov Modell wurde aus 100 Altersjahrgängen gebildet, die einen Querschnitt durch die Bevölkerung eines Kalenderjahres darstellen. Es wird dementsprechend ein Altersjahrgang nach dem anderen berechnet. In herkömmlichen Markov Modellen sind die einzelnen Modellzyklen gleich gewichtet, so dass beispielsweise bei 100 Zyklen jeder Modellzyklus ein Gewicht von $0,01 = 1/100$ hat. Damit wird das Ergebnis der Kosten-Effektivität verfälscht, da ältere Altersjahrgänge zahlenmäßig erheblich schwächer besetzt sind als jüngere. So betrug im Jahre 2007 der Anteil des Altersjahrgangs der 65jährigen $0,011$ (Stärke des Altersjahrgangs:

0,910 Mio. Personen dividiert durch 82,712 Mio. Gesamtbevölkerung) und der Anteil der 85jährigen 0,005.

Im oben genannten Modell wurde mit Hilfe der Schlaganfall-spezifischen Daten (Inzidenzdaten aus einem deutschen Schlaganfall-Register und literaturbasierte Rezidiv- und Letalitätsdaten) die Anzahl ischämischer Schlaganfälle, Rezidive, Todesfälle sowie die absolute Prävalenz (Personen mit Schlaganfall in den Vorjahren) berechnet. Die Anzahl der akuten ischämischen Schlaganfälle betrug gemäß Modell jährlich 164.000 Fälle. Gemessen an der tatsächlichen Anzahl der Krankenhausentlassungen unterschätzte das Modell die Anzahl der betroffenen Männer um gut 20.000, während die Anzahl bei Frauen nahezu übereinstimmte. Über die Gründe der Unterschätzung bei Männern kann hier lediglich spekuliert werden. Die Prävalenz beläuft sich bei den Schlaganfall-Patienten gemäß der Modellergebnisse in Deutschland auf knapp 1 Millionen Menschen inklusive Korrektur der Fallzahlunterschätzung innerhalb der männlichen Modellkohorte und nach Einschluss der Schlaganfälle hämorrhagischer Ursache. Eine vergleichbar hohe Prävalenz wurde im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (68) ermittelt.

Ein epidemiologisches Basismodell bietet die Möglichkeit der externen Validierung der Modelldaten mit Hilfe der nationalen Gesundheitsberichterstattung, welches die Glaubwürdigkeit der anschließenden Bestimmung der Kosten-Effektivität und die Zuverlässigkeit des Modells erhöht.

3.4 Datenquellen

Während bei der gesundheitsökonomischen Evaluation von Arzneimitteln randomisierte klinische Studien eine wesentliche Rolle einnehmen, sind bei Wirtschaftlichkeitsanalysen der Prävention epidemiologische Studien von enormer Bedeutung. Sie dienen dazu, die Evidenz intermediärer mit patientenrelevanten Endpunkten längeren Zeithorizonts zu verbinden. In vielen Fällen ist die Evidenz indirekter Art. So ist beispielsweise das Lungenkrebsrisiko bei Ex-Rauchern niedriger; dennoch konnte bislang in keiner klinischen Studie zu einer Raucherentwöhnungsmaßnahme gezeigt werden, dass diese Lungenkrebs vermeiden kann (60). Solche indirekte Evidenz kann in der gesundheitsökonomischen Evaluation immer dann verwendet werden, wenn Evidenz für den Zusammenhang in der Ursachenkette vorliegt.

3.5 Wahl der Alternativen

In der gesundheitsökonomischen Evaluation werden die Kosten und die Konsequenzen einer neuen Therapie- oder Präventionsmaßnahme mit den vorhandenen Optionen verglichen. So erfordert auch die Bewertung der Kosten-Effektivität von Prävention die Identifikation von Vergleichsinterventionen. In der Evaluation von Arzneimitteln wird das neue Medikament regelmäßig mit einer eher begrenzten Anzahl existierender Standardbehandlungen und gegebenenfalls mit alternativen nicht-medikamentösen Behandlungen verglichen. In der Prävention stehen häufig eine ganze Anzahl verschiedener Handlungsoptionen zur Verfügung, um ein bestimmtes Ziel zu erreichen (27). Im Fall, dass keine alternative Präventionsmaßnahme existiert, bleibt die Option des Abwartens und der Therapie, wenn der Krankheitsfall eintritt. Darüber hinaus können Präventionseffekte ein Effekt von Akuttherapien sein, die ebenfalls als Handlungsalternative in Frage kommen. So beeinflusst beispielsweise die allergenspezifische Immuntherapie bei saisonaler allergischer Rhinitis die Krankheitsprogression, in dem das Erkrankungsrisiko Asthma sinkt (11). Es ist daher ein besonderes Augenmerk auf die Wahl der Alternativen zu legen, um die richtige Auswahl zu treffen.

3.6 Kostenermittlung

Grundsätzlich sind alle für die gewählte Perspektive relevanten Kosten zu bestimmen und zu berücksichtigen. Der Ressourcenverbrauch ist generell getrennt von den Preisen in Mengeneinheiten auszuweisen (52). Eine Vermischung von Krankheitsverläufen und klinischen Ergebnisparametern mit der Inanspruchnahme von therapeutischen Leistungen sollte vermieden werden. Gelegentlich werden in klinischen Studien als Endpunkte therapeutische Leistungen (wie beispielsweise Anzahl Verordnungen von Antibiotika, Arztkontakte, Krankenhausaufenthalte usw.) gewählt. Die Erfassung der dafür ursächlichen Krankheitsereignisse liefert jedoch die - aus medizinischer Sicht - präzisere Information. Krankheitsereignisse sind die Ursache für eine Leistungsanspruchnahme, so dass diese auch im ersten Schritt modelliert werden sollten und in einem zweiten Schritt die Inanspruchnahme von Leistungen. Auch sollte an Stelle der Verwendung aggregierter Kosten, wie z. B. jährliche Krankheitskosten je Fall, in der gesundheitsökonomischen Analyse eine eindeutige Trennung zwischen dem Anteil der Leistungsanspruchnahme, der in Anspruch genommenen Leistungsmenge, der Leistungsstruktur und der Preise eingehalten werden. In der

anschließenden Sensitivitätsanalyse und Ergebnisinterpretation ist anderenfalls die entscheidende Abgrenzung der Trias Mengen-, Struktur- und Preiseffekte nicht darstellbar.

Idealerweise erfolgt die Bewertung der direkten und indirekten Ressourcenverbräuche mithilfe der Opportunitätskosten (52). Die Investition in Prävention bedeutet, dass die dafür notwendigen finanziellen Mittel anderen Aktivitäten entzogen werden (13). Dieser Vorgang wird mit dem Begriff Opportunitätskosten beschrieben (27). Aus Perspektive öffentlicher Haushalte sind andere Budgets zu kürzen, was immer eine politische Herausforderung darstellt, oder neue Abgaben bzw. Steuern zu Lasten der privaten Konsumausgaben zu erheben. Die Finanzierung von Prävention durch Kosteneinsparungen ist nur in seltenen Fällen möglich. Die tatsächliche Höhe der Opportunitätskosten hängt von der spezifischen Situation ab und könnte Entscheidungsträger davon abhalten, sich für eine effiziente Präventionsmaßnahme zu entscheiden (24).

3.7 Zeithorizont

Ein markanter Unterschied zwischen Prävention und Kuration sind die differierenden Zeithorizonte der Kosten und Effekte. Während die Kosten unmittelbar anfallen, erstreckt sich der Rücklauf des Nutzens über einen langen Zeitverlauf in der Zukunft (24). Bei Kuration liegen die Kosten und Nutzen zeitlich gesehen nahe beieinander. Eine Mindestanforderung an die gesundheitsökonomische Evaluation der Prävention ist daher die Verwendung von Entscheidungsmodellen (56).

Eine weitere Besonderheit von Entscheidungen über Prävention liegt in dem Umstand, dass zum Zeitpunkt der Entscheidung die Zielpopulation als gesund anzusehen ist und das zu vermeidende Ereignis statistischer Natur ist und damit hypothetische Personen in der Zukunft betrifft. Bei der Kuration gibt es nur wenig zeitliche Verzögerungen. Kuration wird von ‚identifizierten‘ Personen in Anspruch genommen, die zudem bereits an diesem Ereignis leiden. Prävention kumuliert über lange Zeiträume viele kleine, oft nicht einmal physisch wahrnehmbare Effekte, wie beispielsweise die Abwesenheit bestimmter Ereignisse, während der Kurationseffekt sich unverzüglich zeigt. Selbst wenn die Ressourcenzuteilung in beiden Situationen (Prävention und Kuration) gleich effizient ist, erscheint die weniger abstrakte Mittelverwendung in der Kuration sinnvoller (56;64).

3.8 Diskontierung

Die Verlagerung von Ressourcen in die Prävention hat i. d. R. eine ausgeprägte zeitliche Komponente (17). Werden beispielsweise der Kuration Mittel zu Gunsten der Prävention entzogen, werden gegenwärtige Gesundheitseffekte aufgegeben in der Erwartung, dass in Zukunft mit diesen Mitteln mehr Gesundheitseffekte aus der Prävention generiert werden können (13). Unsere Gesellschaft ist nicht indifferent gegenüber diesen zeitlichen Effekten und bevorzugt es, Ausgaben zeitlich so weit wie möglich hinauszuschieben und Konsum, hier Gesundheitseffekte, so schnell wie möglich dafür zu erhalten. Diskontierungsraten (Inversen der Zinsraten) werden angewendet, um den Gegenwartswert zukünftiger Kosten und Gesundheitseffekte abzubilden. Je ferner das entsprechende Ereignis in der Zukunft liegt, je niedriger fällt der Gegenwartswert aus. Die Notwendigkeit der Diskontierung wird mit a) der positiven Zeitpräferenz von Individuen und b) den Opportunitätskosten des Kapitals begründet. Eine positive Zeitpräferenz bedeutet, dass Individuen den sicheren heutigen Konsum dem unsicheren zukünftigen vorziehen. Mit den Opportunitätskosten des Kapitals wird berücksichtigt, dass durch Investition ein Konsumpotential (Zinsertrag) in späteren Zeitperioden erzeugt wird, das den Verzicht auf heutigen Konsum übersteigt. In den deutschen Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation wird als jährliche Referenz-Diskontierungsrate 5 % für die Kosten und Gesundheitseffekte empfohlen (52). Die Diskontierung von Kosten erfährt allgemeine Zustimmung, wenngleich weiterhin über die Höhe der Diskontrate diskutiert wird. Der Hannoveraner Konsens empfiehlt daher, in der Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse mit niedrigeren und höheren Diskontierungssätzen (0 %, 3 % und 10 %) zu prüfen (52).

Die Diskontierung zukünftiger, nicht-monetärer Gesundheitseffekte hingegen wird sowohl an sich (35;66) als auch bezüglich der Höhe der Diskontierungsrate kontrovers diskutiert. Die Lösungsvorschläge reichen von der Verwendung gleicher Diskontierungsraten (mit der Begründung der Konsistenz) (69), unterschiedlicher Diskontierungsraten für Kosten und Gesundheitseffekte von Prävention (25) bis hin zu einem Nulldiskont-Szenario für Gesundheitseffekte (38).

Durch die Diskontierung der Gesundheitseffekte könnte Prävention gegebenenfalls diskriminiert werden. Die Autoren Bos et al. (2) untersuchten die Wirkung der Diskon-

tierung in der gesundheitsökonomischen Evaluation von Prävention und weisen darauf hin, dass die Art der Bewertung der Wirksamkeit von Prävention das Ergebnis umkehren können. Sind gerettete Lebensjahre oder QALY die primären Gesundheitsendpunkte der Prävention, stellen diese lediglich eine partielle Erfolgsmessung dar (siehe Abschnitt 4.2). Die Autoren Bos et al. (2) empfehlen daher eine Diskontierung der Präventionseffekte mit Hilfe der Zeiteinteilung der Risikoreduktion (anstelle des Zeitverlaufs der geretteten Lebensjahr bei Exposition oder QALY).

Eine weitere Frage ist, ob es bei der zu untersuchenden Präventionsmaßnahme ein steady state gibt. In einem Impfprogramm sind beispielsweise nach Ablauf einer bestimmten Zeitspanne alle Personen der Zielgruppe geimpft, so dass in jeder Periode lediglich die Neuzugänge zu impfen sind. In der Phase eines steady state (stetiger bzw. stationärer Zustand) entfällt die Diskontierung der Kosten und der Gesundheitseffekte, da diese in der gleichen Periode anfallen. Die Differenzen in den Kosten-Effektivitäten zwischen der steady state und der Einführungsphase fällt als irreversible Kosten (sunk cost) an.

3.9 Sensitivitätsanalyse

Modellrechnungen und Simulationen sind zwangsläufig mit Unsicherheit behaftet. Zu deren Analyse und Bewertung sind spezielle Methoden entwickelt wurden (3;12), die unter dem Begriff Sensitivitätsanalyse zusammengefasst werden. Die Sensitivitätsanalyse der gesundheitsökonomischen Evaluation von Prävention folgt den Leitlinien für die Erstellung der gesundheitsökonomischen Evaluation (52).

Gegenüber der Sensitivitätsanalyse bei Akuttherapie ist jedoch bei Prävention ein wesentlicher Unterschied festzustellen: Die Kosten-Effektivität bzw. das Kosten-Nutzwert-Verhältnis von Prävention ist von den alternativen Akuttherapien abhängig, da letztere in deren Berechnung einfließen. Das Kosten-Nutzwert-Verhältnis (R) für Präventionsmaßnahmen lässt sich mit folgender Formel darstellen (41;48):

$$(1) \quad R = (C - A \cdot T) / A \cdot Q \quad \text{oder} \quad (2) \quad R = (P - T) / Q, \text{ mit}$$

C die Gesamtkosten der Präventionsmaßnahme,

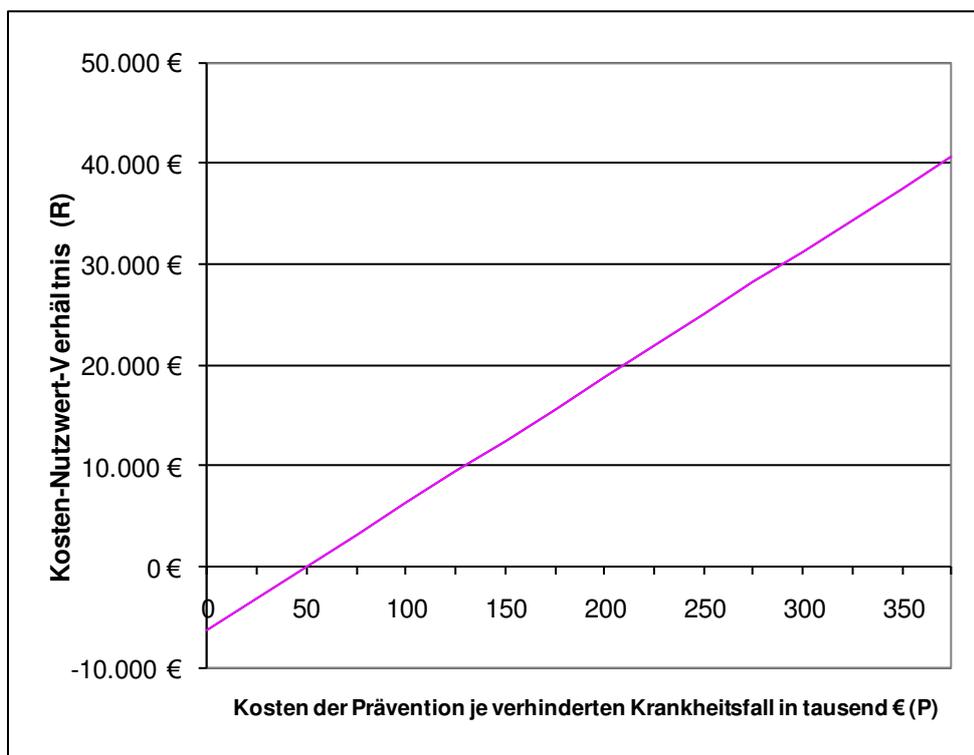
A die Anzahl der durch die Prävention verhinderten Krankheitsfälle,

T die lebenslangen Behandlungskosten eines Betroffenen,

Q durch die Prävention zusätzlich gewonnene QALY und
P die Kosten der Prävention je verhinderten zukünftigen Krankheitsfall (C/A).

Die Größe P in der Formel entspricht den Kosten der Prävention, die für einen zu verhinderten Krankheitsfall aufzuwenden sind. Aus der Abbildung 1 ist zu entnehmen, dass, je höher der Preis einer Präventionsmaßnahme und dadurch je höher die Kosten dieser Präventionsmaßnahme pro verhinderten Krankheitsfall sind, je schlechter fällt das Kosten-Nutzwert-Verhältnis der Präventionsmaßnahme aus (steigender Verlauf der Funktion). Der Schnittpunkt mit der Abszisse liegt im Beispiel der Abbildung 1 bei $P = 50.000 \text{ €}$, die der Höhe der lebenslangen Behandlungskosten eines Erkrankten entsprechen. Liegen die Kosten der Präventionsmaßnahme je verhinderten Krankheitsfall unter den lebenslangen Behandlungskosten, wie hier im Beispiel unter 50.000 € , ist das Kosten-Nutzwert-Verhältnis negativ und die Präventionsmaßnahme damit aus ökonomischer Sicht dominant.

Abbildung 1: Kosten-Nutzwert-Verhältnis einer Präventionsmaßnahme

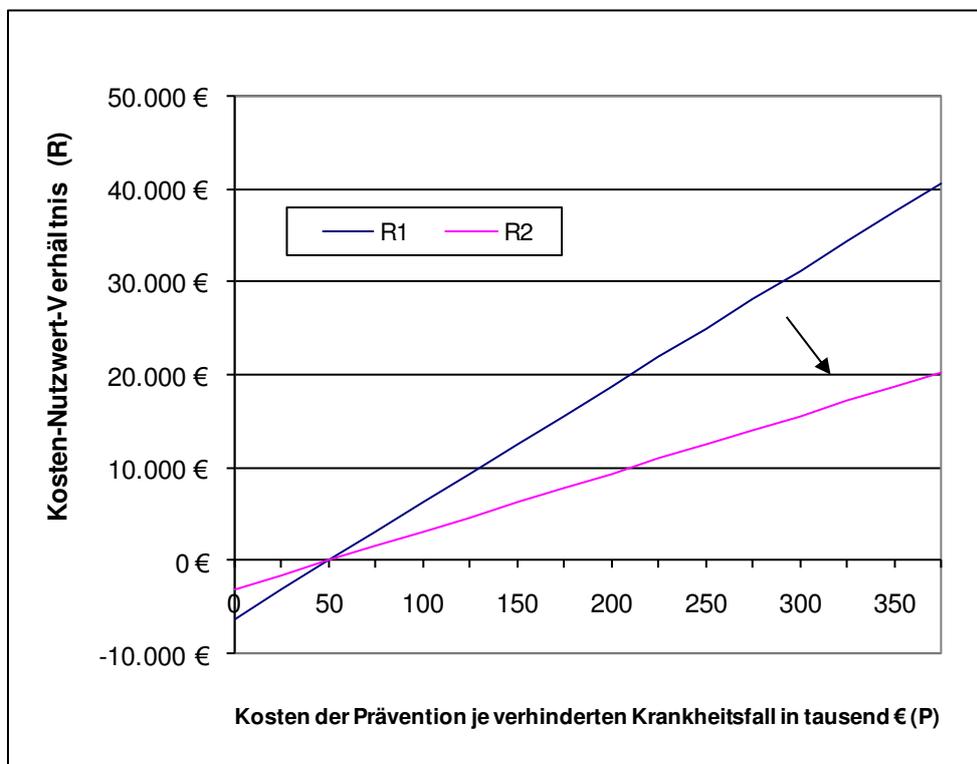


Die Größen A, T und Q und alle übrigen Umweltbedingungen werden bei der Darstellung in Abbildung 1 konstant gehalten. Ergibt sich jedoch eine Veränderung bei den Größen A, T und Q oder in der Umwelt bzw. in der Gesundheitsversorgung, reagiert

die Kosten-Effektivität der Präventionsmaßnahme mit einer Verlagerung der Funktion.

Im nachfolgenden Szenario wird angenommen, dass die Effektivität der Präventionsmaßnahme verbessert wird. Kann eine Präventionsmaßnahme bei den gleichen Gesamtkosten effektiver durchgeführt werden, können mehr zukünftige Krankheitsfälle vermieden werden. Die Größe P fällt niedriger aus, da sich die Gesamtkosten der Prävention auf eine höhere Anzahl von der Prävention profitierenden Personen verteilen. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, dreht sich der Verlauf des Kosten-Nutzwert-Verhältnisses nach Südosten. Am Schnittpunkt mit der Abszisse ergibt sich keine Änderung, da die Kosten der Akutbehandlung in unveränderter Höhe anfallen. Umgekehrt ist die Anzahl QALY, die durch die Prävention anstelle der Akuttherapie zusätzlich gewonnen werden kann, umso kleiner, je effektiver die Akuttherapie ist. Der Verlauf der Kosten-Nutzwert-Verhältnisse würde sich nach links verlagern (hier nicht dargestellt).

Abbildung 2: Kosten-Nutzwert-Verhältnis einer effektiveren Präventionsmaßnahme



Im nächsten Szenario wird angenommen, dass es neben der herkömmlichen Akuttherapie eine neue Akuttherapie gibt. Der Einfluss einer neuen Akuttherapie auf die

Kosten-Effektivität einer Präventionsmaßnahme wird in der Abbildung 3 illustriert. Die Kosten-Effektivität ist eine Funktion der Kosten der Prävention eines verhinderten Krankheitsfalles P für die neben der Prävention zwei alternative Akuttherapien bestehen: die herkömmliche Akuttherapie und eine neue, effektivere Akuttherapie zu höheren Kosten. Hierbei ist zu beachten, dass die Akuttherapien die durch Prävention gewonnenen QALY beeinflussen (im Beispiel: $Q_1 = 8 > Q_3 = 6$) als auch die lebenslangen Behandlungskosten T (im Beispiel: $T_1 = 50.000 < T_3 = 100.000$). Die höheren Kosten einer neuen Akuttherapie steigern die Attraktivität von Prävention. Die verbesserte Effektivität einer neuen Akuttherapie hingegen verringert die Attraktivität von Prävention. Wie in der Abbildung 3 dargestellt, schneidet die neue Funktion R_3 die Abszisse bei $P = T_3 = 100.000$. Die Steigung dieser Funktion wird von Q_3 bestimmt. Diese ist steiler als bei R_1 , da die durch die Prävention zusätzlich gewonnenen QALY Q_3 kleiner als Q_1 sind. Der Schnittpunkt von R_1 und R_3 stellt die Effizienzgrenze R^* der Präventionsmaßnahme dar (41).

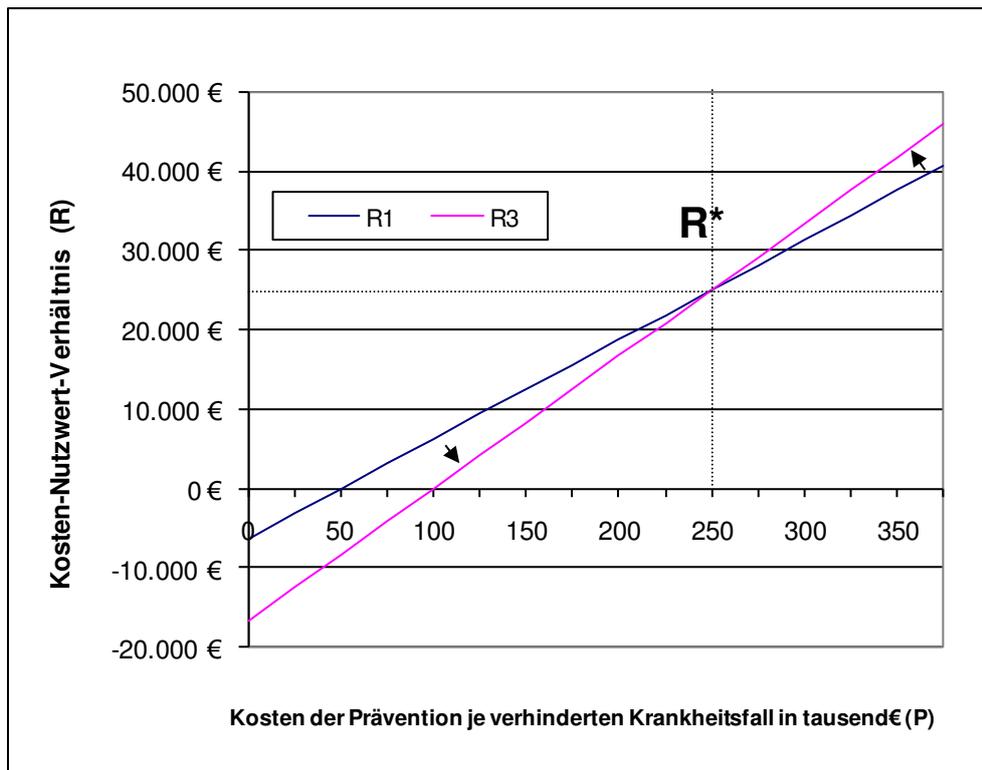
Algebraisch lässt sich die Effizienzgrenze R^* wie folgt darstellen:

$$R = \frac{T_3 - T_1}{Q_1 - Q_3} = \frac{100.000 - 50.000}{(8 - 6)} = 25.000$$

Verbesserte Therapieoptionen erhöhen die Kosten-Effektivität von jenen Präventionsmaßnahmen, die ein niedriges Kosten-Nutzwert-Verhältnis aufweisen (links von der Effizienzgrenze), und verschlechtern die Kosten-Effektivität von Präventionsmaßnahmen, die bereits ein hohes Kosten-Nutzwert-Verhältnis aufweisen (rechts von der Effizienzgrenze).

Die Formel R^* stellt gleichzeitig das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis der neuen Akuttherapie dar, da der Wert $Q_1 - Q_3$ (mit der Prävention weniger zu gewinnende QALY) dem zusätzlichen Effektivitätsgewinn der neuen Akuttherapie gegenüber der herkömmlichen Akuttherapie entspricht.

Abbildung 3: Kosten-Nutzwert-Verhältnis einer Präventionsmaßnahme mit zwei alternativen Akuttherapien



Ob daher eine bestimmte Präventionsmaßnahme mehr oder weniger kosteneffektiv als eine spätere Akutbehandlung ist, hängt demnach von den Merkmalen der Präventionsmaßnahme und den Optionen der Akuttherapie ab. Für zwei Akuttherapieoptionen lässt sich eine Effizienzgrenze formulieren, d. h. ein fixes Kosten-Nutzwert-Verhältnis, dass bei den Kombinationen aus Präventionsmaßnahme und der jeweiligen Akuttherapie unterscheidet, welches im Vergleich zu dem anderen kosteneffektiver ist. Präziser gesagt, Präventionsmaßnahmen mit einem günstigen Kosten-Nutzwert-Verhältnis verbessern sich bei kostenintensiven Akuttherapieinnovationen und Präventionsmaßnahmen, die von vorne herein ein schlechtes Kosten-Nutzwert-Verhältnis aufweisen, verschlechtern sich noch weiter.

4. Bewertung der Gesundheitseffekte von Prävention

4.1 Messung der Gesundheitseffekte

Ein vieldiskutierter Aspekt ist die Messung der Effekte. Die Effekte werden wie bei anderen Maßnahmen durch die Zielsetzung bestimmt, die jedoch bei Prävention vielfältig sein können und beispielsweise die Verbesserung der Information der Präventionsteilnehmer mit umfassen kann. Die Evaluation der Wirksamkeit gesundheitsfördernder Maßnahmen wird erschwert durch die Latenz zwischen Maßnahme und Wirkung und die oft schwer nachzuweisende Kausalität zwischen Maßnahme und Wirkung (5), wenn beispielsweise eine Maßnahme nicht nur direkt auf das Individuum wirkt (Verhaltensprävention), sondern auch über das Umfeld (Verhältnisprävention) Effekte erzielt. Das gewünschte Ereignis ist zudem oft ein „Nichtereignis“ und dadurch schwer mess- und bewertbar. Der Autor Nutbeam (37) identifiziert drei unterschiedliche Ebenen der Effekte: die gesundheitlichen und sozialen Effekte, die intermediären gesundheitlichen Effekte und die gesundheitlichen Präventionseffekte. Die Autoren Rosen und Lindholm (45) identifizieren darüber hinaus häufig vernachlässigte Effekte wie soziale Durchdringung, Effekte bei anderen Indikationen, Verringerung der Angst vor Erkrankung und Stärkung des Selbstbewusstseins der Teilnehmer. Viele Autoren der ökonomischen Literatur konzentrieren sich auf die gesundheitlichen Effekte, legitimiert durch das Ziel, die Gesundheit zu maximieren (45). Da jedoch Präventionsprogramme vorzugsweise mit Personen arbeiten, die zum Zeitpunkt der Intervention gesund sind, äußern sich die Effekte verschleiert oder in anderer Form, so dass eine Nutzwertmaximierung entscheidungsrelevanter sein könnte. Nutzwert ist hier in der ökonomischen Interpretation zu verstehen als Wohlbefinden und Zufriedenheit.

Eine weithin verbreitete Auffassung ist, dass das QALY Konzept bei Gesundheitsförderung limitiert ist. Dieses Konzept sei nicht sensitiv genug, um Änderungen zu dokumentieren, die der Prävention zuzuschreiben sind (18) und erfasse die erzielten Präventionseffekte nicht umfassend genug (27). Die Ursache der mangelnden Sensitivität ist jedoch nicht im QALY Konzept zu suchen, sondern in den zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Messinstrumenten. Mit einer monetären Erfassung der über die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Le-

benszeit hinausgehenden Effekte könnten diese in der gesundheitsökonomischen Evaluation berücksichtigt werden.

Jede gesundheitsökonomische Evaluation ist darauf angewiesen, dass die beobachteten Effekte auch den Interventionszielen zuordenbar sind. Die Bewertung der Effekte insbesondere der Schadensverhütung ist aufgrund einer umfassenden Wirkung häufig dadurch gekennzeichnet, dass es an einem „krankheitsspezifischen“ Instrument mangelt. Zudem stehen der Umsetzung randomisierter Kontrollstudien können zwei meist nicht zu überwindene Schwierigkeiten entgegen. Bei vielen präventiven Interventionen ist es nicht möglich Kontrollgruppen zu bilden und auf Grund der langen Zeiträume zwischen Intervention und Effekten sind randomisierte Kontrollstudien nicht durchführbar.

Basierend auf den Grundlagen der angewandten Wohlfahrtsökonomie, beantwortet die Kosten-Effektivitäts-Frage nicht die Frage, ob die sozialen Nutzen einer Präventionsmaßnahme größer sind als die sozialen Kosten. Die Erweiterung einer Kosten-Effektivitäts-Analyse von Präventionsmaßnahmen zu einer Kosten-Nutzen-Analyse bedarf der Bewertung der gewonnenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Geldeinheiten basierend auf einem Willingness-to-Pay-Ansatz (Zahlungsbereitschaftsmethode) (45;62) oder Discrete-Choice-Analyse (Verfahren zur Erklärung von Präferenzen aufgrund von Einzelurteilen). Eine vollständige Kosten-Nutzen-Analyse zielt auf die Frage ab, ob die für eine Präventionsmaßnahme eingesetzten finanziellen Ressourcen den höchstmöglichen Wert erbringen. Im Gegensatz dazu beantwortet eine Kosten-Effektivitäts-Analyse nur die Frage, ob eine bestimmte Maßnahme im Vergleich zu einer Alternative kosteneffektiver ist. Für die Praxis stellt es aber eine Herausforderung dar, alle relevanten Aspekte im Rahmen einer Kosten-Nutzen-Analyse adäquat zu erfassen.

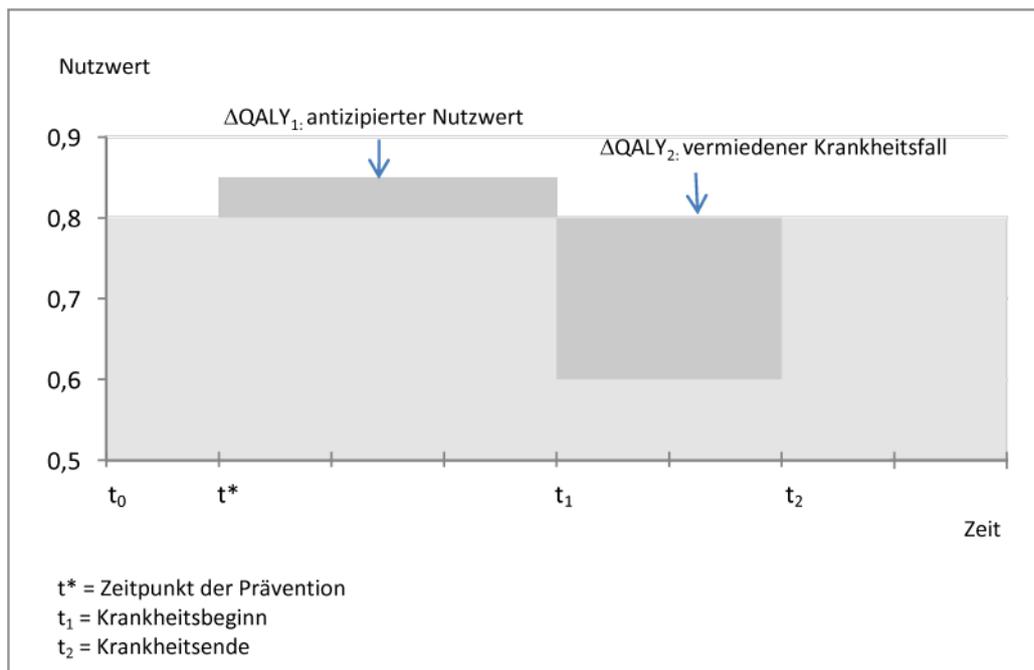
4.2 Antizipierter Nutzwert

Im herkömmlichen Konzept der gesundheitsökonomischen Evaluation ist der Effekt einer Präventionsmaßnahme der zukünftig nicht eintretende Verlust durch Krankheit. Dieser Effekt ist aber lediglich ein indirektes Maß bzw. es handelt sich um eine partielle Messung des Effekts. Eine Ausweitung in der Analyse von Prävention bietet das Konzept des antizipierten Nutzwerts (utility in anticipation), welches von den Autoren Cohen und Henderson (15) vorgestellt wurde. Dieses Konzept, welches auf bereits

früher vorgestellten Prinzipien beruht (14), berücksichtigt den Umstand, dass der Nutzen aus Prävention kontinuierlich nach der Inanspruchnahme entsteht und bis zu dem Zeitpunkt in der Zukunft anhält zu dem das Krankheitsereignis zu erwarten ist. Dieser Nutzen ist abhängig von a) der Sorge um bzw. Angst vor Erkrankung und b) von der Höhe der Risikoreduktion durch Prävention (19).

Die Abbildung 4 illustriert das Konzept des antizipierten Nutzwerts. Die hellgraue Fläche zeigt den Nutzen einer Person, die keine Prävention betreibt und zum Zeitpunkt t_1 erkrankt. Die Krankheit hält bis t_2 an. Die dunkelgraue Fläche zeigt den zusätzlichen Nutzen einer Person, die zum Zeitpunkt t^* eine Präventionsmaßnahme in Anspruch nimmt. Ab dem Zeitpunkt t^* hat diese Person aber bereits ein geringeres Erkrankungsrisiko und realisiert einen Vorabnutzen, d. h. einen gefühlten Nutzen. Der Gesamtnutzen der Prävention setzt sich somit aus dem Vorabnutzen und dem nicht eingetretenen Krankheitsverlust zusammen.

Abbildung 4: Messung von QALY mit dem Konzept des antizipierten Nutzwerts



Quelle: In Anlehnung an Drummond et al. (2007), S. 5956 (20)

Das Standardmodell der gesundheitsökonomischen Evaluation unterschätzt demnach regelmäßig den Wert von Prävention, da die gewonnenen QALY unterschätzt und das Kosten-Nutzwert-Verhältnis zu hoch ausfällt.

4.3 Externe Effekte

Externe bzw. indirekte Effekte treten immer dann auf, wenn Marktteilnehmer die Konsequenzen ihrer Entscheidung lediglich unvollständig tragen bzw. teilhaben. Die externen Effekte von Schutzimpfungen resultieren aus der so genannten Herdenimmunität, indem das individuelle Infektionsrisiko sinkt, wenn andere Mitglieder der Population aufgrund vorheriger Schutzimpfungen immun sind (39). Es müssen nicht alle Gruppenmitglieder immun gegen einen Infektionserreger sein, um das Auftreten einer Epidemie zu verhindern. Wenn ein überwiegender Teil der Gruppenmitglieder gegen einen Infektionserreger immun ist, der von Mensch zu Mensch übertragen wird, ist der natürliche Übertragungsweg an vielen Stellen unterbrochen und eine Epidemie erstickt bereits im Keim (16). Obgleich in der Konsequenz der gesellschaftliche Nutzen größer ist als die Summe der einzelnen individuellen Nutzen, führen Impfentscheidungen allein auf individueller Basis aus gesellschaftlicher Sicht zu einer suboptimal niedrigen Impfquote.

Gesundheitsökonomische Evaluationen, die die Herdenimmunität von Schutzimpfungen vernachlässigen, unterschätzen die Kosten-Effektivität (4). In der gesundheitsökonomischen Evaluation des heptavalenten Pneumokokkenkonjugat-Impfstoffs (11) konnte beispielsweise gezeigt werden, dass erst mit Herdenimmunität die Kosten-Effektivität einer allgemeinen Impfeempfehlung nicht nur den gesellschaftlichen akzeptierten Schwellenwert unterschreitet, sondern dass sich die Impfung vollständig refinanziert.

4.4 Unspezifische zukünftige Gesundheitskosten

Ein kontrovers diskutierter Aspekt der gesundheitsökonomischen Evaluation von Prävention ist die Handhabung unspezifischer zukünftiger medizinischer Kosten (unrelated future health care cost). Wird durch Prävention Lebenszeit gewonnen, sollen dann die Kosten der Gesundheitsversorgung anderer (konkurrierender) Krankheiten den gewonnenen Lebensjahren bzw. QALY zugerechnet werden oder nicht (32;34;54;65;67). Diese Diskussion findet sich auch bei der Kuration, wenn gleich nicht im gleichen Ausmaß. Der Grund dürfte darin liegen, dass die Notwendigkeit einer Akuttherapie sich aus der Dringlichkeit beim identifizierten Einzelfall ergibt und sich daher die Frage der Verweigerung oft nicht stellt. Der Präventionseffekt hingegen ist eine statistische Größe auf einem höheren Aggregationsniveau. Je unspe-

zifischer der Präventionseffekt ist, d. h. je schwächer der Zusammenhang zwischen Intervention und beabsichtigten Effekt ist, desto häufiger wird auch die Frage nach den unspezifischen zukünftigen Kosten gestellt.

Die Autoren Johannesson et al. (30) und Meltzer (36) vertreten die Ansicht, dass alle zukünftigen medizinischen Kosten, auch jene, die in keinem Zusammenhang mit der initialen Intervention stehen, in die Kosten-Effektivitäts-Analyse eingezogen werden sollen. Die Kosten-Effektivität einer Präventionsmaßnahme könnte recht sensibel auf eine unterschiedliche Handhabung zukünftiger Kosten reagieren, wenngleich Garber (23) darlegt, dass bei vielen Präventionsmaßnahmen diese Kosten erst in ferner Zukunft anfallen und dementsprechend stark diskontiert werden. Russell (47) hingegen argumentiert gegen den Einschluss unspezifischer zukünftiger Kosten der Gesundheitsversorgung, da anderenfalls lebensverlängernde Maßnahmen schlechter gestellt werden (46). Die Autoren Grosse et al. (26) heben hervor, dass den unspezifischen zukünftigen Kosten vor dem Hintergrund der alternden Gesellschaften verstärkt Aufmerksamkeit gewidmet werden sollte. Der Einschluss dieser Kostenkategorie in die gesundheitsökonomische Evaluation scheint daher notwendig zu werden (43).

4.5 Schätzung der Kosten-Effektivität neuer Präventionsmaßnahmen

Die Analyse der Autoren Pinkerton und Holtgrave (41) liefert eine Vorlage zur schnellen Abschätzung der Kosten-Effektivität einer neuen Präventionsmaßnahme. Ausgangspunkt ist die Basisformel $R = (P - T)/Q$, so dass drei Größen (P, T und Q) bestimmt werden müssen, um die Kosten-Effektivität zu schätzen.

Die Größe P, die Kosten der Prävention je verhinderten Fall, lässt sich aus den Kosten der neuen Präventionsleistung je Person und der Anzahl Personen berechnen, die eine Präventionsmaßnahme in Anspruch nehmen, um ein bestimmtes Ereignis in einem bestimmten Zeitraum zu verhindern (NNT, number needed to treat). Die NNT ist als Kehrwert der Differenz absoluter Risiken für ein bestimmtes Ereignis in der Kontrollgruppe und in der Behandlungsgruppe definiert (44). Die Größe T, die lebenslangen Behandlungskosten eines Krankheitsfalls, kann für die meisten Krankheiten der Literatur (Krankheitskosten-Analysen) entnommen werden. Gleiches gilt für den Wert Q, die durch die Prävention zusätzlich gewonnenen QALY (oder Lebensjahre). Ein Anwendungsbeispiel findet sich bei den Autoren Hankey und

Warlow (28), die die Kosten je verhinderten Schlaganfall Rezidiv aus den jährlichen Arzneimittelkosten und der der klinischen Studien entnommenen Effektgröße NNT berechneten. Mithilfe dieser ersten Schätzung kann beurteilt werden, welches Potential eine neue Präventionsmaßnahme bieten kann (48).

4.6 Effizienz versus Chancengleichheit

Der Zusammenhang zwischen sozioökonomischen Status und dem Gesundheitsverhalten sowie der Gesundheit eines Menschen ist auch für Deutschland belegt (33). Es zeigt sich zwar ein uneinheitliches Bild des Zusammenhangs zwischen der sozioökonomischen Ungleichheit und der Teilhabe an der Gesundheitsversorgung insgesamt, nicht aber hinsichtlich Prävention. Menschen mit niedrigen sozialen Status werden von Präventionsmaßnahmen schlechter erreicht und wenn sie erreicht werden, nehmen sie Präventionsmaßnahmen weniger in Anspruch, wenngleich sie ein deutlich schlechteres Risikofaktorenprofil aufweisen. Der Gesetzgeber legte im Rahmen der Gesetzgebung zur Prävention fest, dass insbesondere sozial benachteiligte Bevölkerungsgruppen (§ 20 SGB V) erreicht werden sollen. Es wird häufig - und nicht nur in Kontext der Gesundheitsversorgung - die These vertreten, dass Umverteilung im Sinne der Gerechtigkeit zu Lasten der Effizienz wirkt und somit Gerechtigkeit und Effizienz systematisch in einem Spannungsverhältnis stehen. Die gesundheitsökonomische Evaluation einer auf bestimmte Zielgruppen gerichtete Prävention zeigt das Ausmaß der Ineffizienz (13), wenn politisch und ethisch motivierte Verteilungskriterien (63) verstärkt angewendet werden sollen. Mit diesen Informationen lässt sich die Entscheidungsfindung expliziter, transparenter und objektiver gestalten (63).

5. Diskussion

Prävention kann Kuration nicht ersetzen (13). Die Analyse der Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation gibt jedoch Hinweise darauf, dass die Standardmethoden den exakten ökonomischen Wert der Prävention unterschätzen. Das Ausmaß dieser Unterschätzung in aktuellen Evaluationen ist unbekannt. Drummond et al. (20) kommen zu dem Schluss, dass die Anwendung gesundheitsökonomischer Evidenz der Prävention in der Entscheidungsfindung eher uneinheitlich und lückenhaft ist. Zur besseren Nutzung der Ressourcen sollte die gesundheitsökonomische Evaluation konsistenter und umfassender eingesetzt werden. Anderenfalls wird Prävention durch fehlende Evaluation diskriminiert (24). Es ist jedoch nicht notwendig,

der gesundheitsökonomischen Evaluation der Prävention eine Sonderbehandlung bzw. Sonderstellung einzuräumen.

Die Gesundheitsökonomie ist umso zielführender, je stärker sie die ökonomische Herangehensweise vertritt. GesundheitsökonomInnen überarbeiten Aspekte und stellen die Forschungsfragen anders als andere Disziplinen. Im Kontext der normativen Ökonomie vergleicht Russel (46) die Prävention mit Kuration. In ihrer Übersichtsarbeit kommt sie zum Schluss, dass Prävention eher die Gesundheitsausgaben erhöht als reduziert. Aber der vorherrschende Schwerpunkt ihrer Analyse ist die Frage, ob Prävention kostengünstiger ist als Kuration. Russel zeigt, dass aus ökonomischer Sicht dies nicht die wirkliche Forschungsfrage ist, wenngleich dieses für Nicht-Ökonomen dem Inbegriff dieser Fragestellung anzugehören scheint. Anstelle dessen fokussiert die positive und normative ökonomische Analyse die Fragestellung, ob Prävention sinnvoll ist.

Viele gesundheitsökonomische Evaluationen werden für einen spezifischen Kontext erstellt. Besondere Vorsicht ist daher bei der Übertragung der Ergebnisse auf einen anderen Kontext oder ein anderes Setting geboten. Die Autoren Cribb und Haycox (18) geben zu bedenken, dass insbesondere der Programmserfolg in der Gesundheitsförderung von der Natur her stark von lokalen und situativen Faktoren abhängt, die eine Wiederholung schwierig gestaltet. Die Voraussetzungen und Rahmenbedingungen sind daher genauestens bei einer Generalisierung zu berücksichtigen.

Epidemiologische und demografische Transitionen prägen weiterhin die Diskussion in der Prävention als auch die Frage nach dem eigentlichen Sinn von Prävention, wie die Diskussion um unspezifische zukünftige Krankheitskosten zeigt. So trägt beispielsweise die Reduzierung der Sterblichkeit höherer Altersgruppen zur Alterung der Bevölkerung in den westlichen Staaten bei mit starken Auswirkungen auf die Ausgaben im Gesundheitswesen und in der Alterssicherung (22). Pickett und Bridges (40) argumentieren, dass die Erhöhung in der Langlebigkeit basierend auf Primär- und Sekundärprävention (1;65) nicht notwendigerweise zu einer ‚goldenen‘ Zukunft führt, sondern zu einer höheren Anzahl Senioren, die auf eigene Kosten und zu Lasten ihrer Familien und/oder des öffentlich getragenen Gesundheitssystems die verblei-

benden Jahre in Pflegeheimen verbringen. Zum gleichen Ergebnis kommen auch die Autoren Rappange et al. (42). Prävention von Übergewicht bei jungen Erwachsenen erhöht langfristig die Kosten der Pflegeversicherung, während die vor allem kurzfristigen Kostenersparnisse in der Krankenversicherung niedrig bzw. nicht-existent sind.

Zunehmend werden Modelle dazu eingesetzt, um neben der Kosten-Effektivität auch den Budget-Impact zu ermitteln. Für Entscheidungsträger kann es ausschlaggebend sein, ob sich eine kosteneffektive Präventionsmaßnahme unter Berücksichtigung des Gesundheitsbudgets stufenweise (z. B. in Teilpopulationen) einführen lässt (56). Die Erweiterung der gesundheitsökonomischen Evaluation um ein epidemiologisches Basismodell ermöglicht die simultane Beantwortung sowohl der Frage nach der Kosten-Effektivität als auch des Budget Impact. Ein epidemiologisches Basismodell erlaubt zudem die externe Validierung der Modellergebnisse und erhöht damit die Glaubwürdigkeit.

6. Resümee und Diskussions- und Forschungsbedarf

Die Methoden zur Erstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen von Prävention erfordern keine Sonderbehandlung. Dennoch ist eine Modifikation nachfolgender Elemente in Bezug auf die Besonderheiten der Prävention geboten:

- Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluierung der Prävention ist u. U. der Einsatz dynamischer anstelle statischer Modellierung erforderlich.
- Ein epidemiologisches Basismodell erlaubt eine externe Validierung der Modellergebnisse, welches die Glaubwürdigkeit erhöht, und in Verbindung mit der Kosten-Effektivitäts-Analyse die Möglichkeit einer Abschätzung der Bezahlbarkeit liefert.
- Externe Effekte der Prävention sind zu berücksichtigen.

Darüber hinaus gibt es weiteren Forschungs- und Diskussionsbedarf bei nachfolgenden Aspekten:

- Diskontierung von Präventionseffekten
- unspezifische zukünftige Krankheitskosten
- Bewertung von Präventionseffekten (antizipierte Nutzwerte, lange Zeithorizonte und damit zunehmend unsichere Präventionseffekte), die das QALY-Konzept nicht erfasst.

7. Anhang

7.1 Publikation 1

Claes C, Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):587-600.

This article has been reproduced with permission from Adis, a Wolters Kluwer Business. Copyright Adis Data Information BV 2003. All rights reserved.

Cost Effectiveness of Pneumococcal Vaccination for Infants and Children with the Conjugate Vaccine PnC-7 in Germany

Christa Claes and Johann-Matthias Graf von der Schulenburg

Institute for Insurance Economics, University of Hannover, Hannover, Germany

Abstract

Background: The introduction of the conjugate vaccine PnC-7 implies that a pneumococcal vaccine is available, for the first time, which also gives children under the age of 2 years reliable protection against invasive pneumococcal infections and offers some protection against non-invasive pneumococcal infections.

Objective and perspective: In the context of a multiple-period Markov model, a cost-effectiveness analysis of a recommendation for general pneumococcal vaccination in Germany for infants and children under the age of 2 years was performed from the healthcare payer, public authority and societal perspectives.

Design: Various published data on age-specific incidence rates, mortality rates, efficacy of the conjugate vaccine PnC-7 and treatment costs of pneumococcal infections were incorporated into a Markov model to quantify the consequences of vaccinating versus not vaccinating.

Results: From a German healthcare payers' perspective, general vaccination with the conjugate vaccine would redeem 51.1% of the vaccination costs due to avoidable treatment costs, whereas, from a broader point of view, the benefits, expressed in monetary terms, would exceed the cost of vaccination. The conjugate vaccine would require an investment of €72 866 per life-year saved (discounted, healthcare payers' viewpoint). Besides this benchmark, there are further outcome measures which cannot be ignored by those deciding on a general vaccination recommendation: 450 000 preventable episodes of illness and 134 cases of sequelae which can be prevented.

Conclusions: The vaccination with the conjugate vaccine PnC-7 is cost saving from a broader perspective and the results should not be ignored by policy makers in regard to a general vaccination recommendation.

Polysaccharide vaccines against invasive pneumococcal infections have been available for several years. As a result, a general vaccination recommendation for persons over the age of 60 years was made

in Germany, justifying reimbursement by the compulsory health insurance scheme. The introduction of the conjugate vaccine PnC-7 implies that – for the first time – a pneumococcal vaccine is available that

also gives children under the age of 2 years (one of the groups that are at high risk for pneumococcal infections) reliable protection against invasive pneumococcal infections and offers some protection against non-invasive pneumococcal infections. In July 2001, however, apart from this recommendation for all persons over the age of 60 years, the Permanent Committee on Immunisation (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI), Berlin, recommended the pneumococcal vaccine only for children who are exposed to an increased health risk.^[1]

The effectiveness of vaccination with the conjugate vaccine has been demonstrated in two clinical studies; therefore it is now time for its economic legitimacy to be proven. A cost-effectiveness analysis conducted in the US^[2] revealed that on a national level the general vaccination of infants can prevent more than 12 000 cases of meningitis and bacteraemia, 53 000 cases of pneumonia, 1 million cases of acute otitis media and 116 deaths per year. From the healthcare payers' viewpoint, 31% of the vaccination costs are refinanced, while the figure from the societal perspective is 79%.

There are no such analyses for Germany; it can only be ascertained by taking a long-term view whether a general vaccination programme for infants and children under the age of 2 years would also be efficient in Germany. In order to carry out this task, a cost-effectiveness analysis was performed using a multiple-period Markov model. A model has the advantage of combining data from various sources. Moreover, it is also possible to make long-term projections into the future, and any uncertainties of the data can be taken into account.

Methods

A cost-effectiveness analysis of preventive measures should always be carried out in comparison with other decision options as for any other private or public investment, based on predetermined objectives such as a reduction in treatment costs (with the same quality) or an acceptable cost-efficiency ratio if higher costs are offset by greater benefits. Only conservative treatment competes with vaccination. Exposure prevention cannot be considered as an

appropriate alternative since the pathogens are ubiquitous, while a therapeutic nihilism is not justified in most cases.

The desired effect of a vaccine in the form of infection risks' reduction and the associated prevention of future illnesses occurs with a time delay. For determining this, the gold standard is known as the Markov process. A Markov process gives a simplified picture of complex disease processes and quantifies the consequences of different management alternatives during consecutive periods. In the Markov process which is presented here, ten periods – each lasting 1 year – were calculated. Besides age-specific incidence rates and efficacy of the conjugate vaccines, the treatment costs were included in the model as a further decision-relevant parameter.

Furthermore, it is necessary to discount future values as they arise at various times. Therefore, in accordance with the German recommendations for health economics evaluation,^[3] a discount rate of 5% has been used for monetary values and non-monetised health consequences. The Markov process model investigates a steady state, i.e. a situation in which the vaccination programme starts in each case with neonates. The introduction of a new vaccine demands one-time expenditures for immunisation of older age groups.

The choice of perspective, i.e. the angle from which benefits and costs are assessed, is one of the basic decisions that have to be made when planning a cost-effectiveness analysis. This analysis focused on the following three perspectives: (i) compulsory health insurance in which 90% of the German population has health insurance coverage; (ii) public authorities; and (iii) the society in general.

Epidemiology of *Streptococcus Pneumoniae*

Spectrum of Infections

Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) is one of the most common pathogens of invasive and non-invasive infections worldwide. Infants, young children and also children with insufficient immune defence systems are particularly at risk. The bacteria are transmitted by close person-to-person contact. Primarily inconvenient, but harmless infections of

the respiratory tract are caused by viruses; subsequent bacterial infections frequently lead to complications. Pneumococcal infections are not isolated illnesses, and local manifestations (pneumonia or otitis media) may turn into bacteraemia or meningitis.

Meningitis is an acute bacterial infection that typically occurs in infancy and childhood till youth. Pathogenic agents causing meningitis often start with infections of the ears, nose and throat, then pass through the respiratory tract into the body, and finally are transported to the meninges via the blood and lymph. After meningococci, pneumococci are the second most common cause of bacterial meningitis (37.2%). In adults, pneumococci cause 20–50% of bacterial meningitis.^[4]

A clear diagnosis of the pathogen is difficult to make even for the most obvious bacterial pneumonias. As identification of the pathogen is not carried out in Germany on a regular basis, the determination rate in nosocomial pneumonias is 20–30%, and at most 5–10% in outpatients. Some 30–50% of pneumonias are caused by pneumococci.^[5]

Inflammation of the middle ear (otitis media) will often occur after an infection of the nasopharynx or tonsillitis if pathogenic organisms reach the middle ear via the eustachian tube. Twenty-eight to 45% of age-dependent cases of otitis media are caused by pneumococci.^[6]

Incidence of the Illnesses

To estimate the burden of childrens' illnesses in Germany the following incidences of pneumococcal-induced infections were quantified. Since 1997, data on invasive pneumococcal disease (IPD) in children under the age of 16 years have been collected by the Survey Unit for Rare Paediatric Diseases in Germany (ESPED).^[7] All German paediatric clinics and their laboratories are participating in the collection of data to analyse the distribution of serotypes. The parallel use of two independent collection systems allows a sufficiency check of each individual system and gives rise to valid estimates (see table I).

Large differences to German IPD incidence data become apparent in international comparisons.

However, the widely differing data reflects less the true incidence but rather a definite under-reporting due to the lack of blood-culture-supported diagnosis in Germany. Because of preceding antibacterial therapy, positive blood cultures were found in only about one third of patients with sepsis.^[12] The ESPED criterion 'positive demonstration of the pathogen' has a considerable effect on the German incidence data. Taking into account the quantity of unrecorded cases, invasive pneumococcal infections are estimated to be 1.3–1.5 times higher than the ESPED data for meningitis and at least 3-fold for bacteraemia.^[8]

Most episodes of otitis media occur during childhood. Children under the age of 5 years are worst affected. Specific German incidence data are not available for otitis media. One can estimate that there are about two million cases of otitis media per year that affect children under the age of 2 years.^[13] The analysis presented here is based on the incidence rates in Finland.^[9]

There are no detailed German incidence data for pneumonia, so medical diagnosis from a German prescribing index for pharmaceuticals (Verschreibungsindex für Pharmazeutika [VIP]) of IMS Health Germany (a consultant for pharmaceutical and health companies)^[14] has been used as an approximation. The database allows access to a representative doctor and patient panel for prescribing medicine in Germany covering about 1000 practices with more than 5 million patients at the present time. In 2000, German doctors made a diagnosis of pneumonia 500 000 times in patients aged between 0–11 years.

Complications and Sequelae

Invasive pneumococcal infections represent a relevant risk, as there is not only a considerable amount of cases, but also a high proportion of sequelae in the form of residual disability. The younger the children with pneumococcal infections, the less favourable the prognosis and the more ominous the infection.

According to ESPED data, sequelae occur in 23.4% of invasive pneumococcal infections, of which 50% lead to deafness. Late sequelae are not

Table 1. Annual incidences of pneumococcal-associated illnesses and efficacy of PnC-7 in Germany

Year of life	Type of illness			
	pneumococcal:		all causes:	
	bacteraemia ^{[7]a}	meningitis ^{[7]a}	pneumonia	otitis media ^{[9]b}
Incidence rates (baseline)				
1	0.0001220	0.0000800	0.0587400	0.9547200
2	0.0001220	0.0000800	0.0587400	1.0485600
3	0.0000340	0.0000160	0.0587400	0.7446000
4	0.0000340	0.0000160	0.0587400	0.5895600
5	0.0000080	0.0000004	0.0587400	0.4875600
6	0.0000080	0.0000004	0.0287100	0.3508800
7	0.0000080	0.0000004	0.0287100	0.2488800
8	0.0000080	0.0000004	0.0287100	0.2244000
9	0.0000080	0.0000004	0.0287100	0.1489200
10	0.0000080	0.0000004	0.0287100	0.1138200
Efficacy of PnC-7				
1	82.4% ^{[10]c}	94.1% ^{[10]c}	32.2% ^{[11]d}	34% ^[9]
2	82.4%	94.1%	23.4%	34%
3–4	76.1%	100.0%	9.1%	34%
>4	35.2%	62.5%	9.1%	34%

a Pneumococcal bacteraemia and meningitis incidence rates are under-reported by a factor of 3 and 1.3, respectively.^[8]

b Percentage due to pneumococci was 35%.^[9]

c The proportion of potentially preventable cases was estimated both for unvaccinated children in the Kaiser Permanente Trial (KPT) and for Germany by multiplication of the coverage rates with the vaccine efficacy estimate from the KPT (intention-to-treat analysis).

d In the intention-to-treat analysis including all episodes after randomisation, episodes with a positive radiograph were reduced by 17.7% (mean).

included in ESPED data, since the observation ends when children leave the hospital. According to the literature, sequelae after pneumococcal meningitis occur in about 50% of cases. The difference between 23.4 and 50% is included in the analysis as late sequelae. The lethality rate of 8.3% was taken from the ESPED data.^[15] It is noteworthy that this rate is very low compared with other countries (England 16%, USA 21%).^[16] One explanation is that the late lethality rate of 3%^[17] cannot be acquired by ESPED data.

In spite of modern diagnostic possibilities and improved therapies, bacteraemia is still a life-threatening condition today. According to ESPED data, the annual lethality of about 1.5% for pneumococcal sepsis in Germany accounts for approximately 50–80 deaths across all age groups. Sequelae occur in 7.7% of cases of bacteraemia; 5% are hearing disorders.

Two to five percent of all inpatient deaths are caused by pneumonia. As this rate is predominantly based on observations from hospital care, this value may be too high for an approximation. According to the German health report, death occurs in 3–4 persons out of 100 000, which corresponds to a mortality rate of 0.08%.^[18]

Effectiveness of a Conjugate Vaccine Programme

There are two important studies on the efficacy and tolerability of the pneumococcal conjugate vaccine: the Kaiser Permanente study on invasive pneumococcal illnesses and the Finnish study on otitis media.

The Kaiser Permanente study is a randomised, controlled, double-blind study performed on more than 38 000 children.^[19] The children were vaccinated with either meningococcal conjugate vaccine (control group) or with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PnC-7), containing serotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23 F. The 7-valent pneu-

mococcal conjugate vaccine has a high immunogenicity, i.e. all children showed a good immune response after applying three doses.

Although the 7-valent conjugate vaccine is adjusted on serotypes of invasive pneumococcal infections in the USA, it has the potential to prevent a high proportion of invasive pneumococcal diseases in the under-16-year age group in Germany as well. Effectiveness on the basis of the ESPED data^[20] can be seen in table I which includes cross-reacting serotypes. The estimates for the number of potentially preventable invasive pneumococcal infection cases were 85% in the Kaiser Permanente Trial (KPT) compared with 71% in Germany.^[10]

The Finnish randomised, double-blind, otitis-media efficacy study on about 1600 children was conducted by Eskola et al.^[9] In this study, a 57% reduction in episodes of otitis media caused by serotypes contained in the vaccine was achieved. Related to all pneumococcal infections confirmed on culture (including serotypes not covered by vaccine), this gave an efficacy of 34%. Considering all cases of otitis media, i.e. including all bacterial and viral induced cases, a reduction of 6% was evident. In comparison, PnC-7 reduced otitis media by 7.8% and antibacterial prescription by 5.7% in children followed up to 3.5 years in the KPT.^[21] A higher effect was seen in the reduction of recurrent otitis media and complications (up to 16 and 15%, respectively). In addition, the chronic progress of

pneumococcal infections would decrease. In cases of otitis media, fewer paracenteses and adenoidectomies were required (reduction of 22.5%) and the inpatient admission rate decreased by 20%. In KPT, tube placements were reduced by 24%.

Recently, vaccination with the conjugate vaccine has also been investigated for pneumococcal pneumonia.^[11] The greatest impact was in the first year of life with a 32.2% reduction and a 23.4% reduction in the first 2 years, but only a 9.1% reduction in children >2 years of age.

Economic Aspects

Costs of Medical Care of Pneumococcal-Associated Infections

In German healthcare, nearly all providers are paid according to the negotiation prices and therefore all of the following costs are tariffs (see table II). It was assumed that cases of meningitis are treated exclusively in hospital. In 1998, the average length of a hospital stay was 11.6 days per case. This was estimated as 8 days in an intensive care unit costing €773 per day and 3.6 days in an ordinary ward with daily costs of €307, altogether €7340 per case in 1998 (including €51, previous outpatient care).

As severe cases of bacteraemia/sepsis require intensive care, these conditions create a considerable burden for the health insurer. In order to calcu-

Table II. Estimated cost per episode (€)

Indication/procedures	Healthcare			Additional pedagogic care (discounted)	Indirect cost (discounted)
	outpatient	inpatient	other (discounted)		
Bacteraemia	Referral included in inpatient care	7166	–	–	507
Meningitis	Referral included in inpatient care	7340	–	–	525
Hearing disorder			24 914	42 949	232 638
Deafness (cochlear implant)			89 766	38 347–88 453	72 092
Sequelae			51 129	50 013	232 638
Pneumonia	77	2424	–	–	358
Otitis media	70	2720	–	–	136
Paracentesis	490	–	–	–	136
Adenoidectomy	460	–	–	–	136
Mastoiditis	–	2710	–	–	385
Vaccination	69.02 per dose		–	–	

late the precise costs, it must be taken into account that sepsis usually is the result or complication of an existing disease and it is not always possible to differentiate between treatment of the underlying disease and the complication. In the US according to Wenzel, sepsis increases the length of hospital stay by approximately 2 weeks.^[22] The mean length of hospital stay was 11.2 days for children in Germany. Estimating 8 days in an intensive care unit, with daily costs of €773, and 3.2 days on a children's ward costing €307 per day, the total costs were about €7166 in 1998.

Within the scope of hearing disorders a specialist adds a fee-for-service of €3405 over diagnosis and check-ups every 3 months. At the present time, children receive a lump sum of €1687 from health insurance companies for bilateral hearing aids. In 2001, adults received an indemnity of between €355.45–388.58 for one-channel hearing aids (50% of those affected) and between €492.89–508.74 for both channels.^[23] Health insurance companies estimate that the maximum economic lifetime of a hearing aid is 5 years. Expenditures for repairs and maintenance of hearing aids (€588 per year) are borne from childrens' health insurance. The health insurer pays adults a lump sum for repairs (€189.18 for 6 years). Most children with hearing disability are fitted with a radio transmission/microport unit with a purchase price of €2.096 and an economic lifetime of 10 years. In addition, logopedic therapy is indicated for children with hearing disorders. An evaluation of parent questionnaires showed that children with hearing aids require logopedic therapy for an average of 5.44 years (€6654 = one weekly 45-minute session of therapy at €30.58 for 40 weeks per year).^[24] From this, total costs of €24 914 are incurred for life-long care (discounted).

In recent years, children with bilateral deafness have become a stronger indication for cochlear implant (CI). The Medical School of the University of Hannover analysed the costs of medical care of younger patients who were given a CI in the period of 1988–2000.^[25] Preliminary investigations were carried out in an inpatient department and were reflected in the calculation at €775. Costs for the

implants are the sum of lump sum cochlear implantation (€23 928) and hospital days with reduced rates for the care. In 50% of the cases of pneumococcal meningitis there is an obliteration of both ears, which makes bilateral implants necessary. A second lump sum (€11 964) was therefore included in half of the cases. A length of stay of 8.95 days results in implantation costs of €45 786. Rehabilitation takes place over a period of 2 years with care costs of €222.87 per day (information supplied by the Hannover Cochlear Implantation Centre [CIC]) and a stay of about 60 days; rehabilitation costs amount to €13 372 plus travelling expenses of €1227. There are annual check ups in the rehabilitation centre from the third year after the implantation, accounted with each day of care of €222.87 plus €102.00 travelling expenses. Medical follow-up investigations (analogous to diagnosis €56.24 in 2000 values) are usually carried out in the hospital every 3 months.

Ongoing costs per year for CI replacement parts and repairs (€562) are met by the health insurer. Logopedic therapy is carried out for children with hearing disorders. For cochlear implantations between 1988–2000, Schulze-Gattermann^[24] determined a reimplantation rate of 6%. This result may, however, represent the lower limit, since it only includes reports of CIs carried out to date. It can be assumed that at least one reimplantation will be needed within a lifetime. The 20th year of life is taken as the time of reimplantation with approximate costs of €9970 (discounted). Therefore costs of life-long care with a CI reach €89 766 (discounted).

Because of the broad spectrum of possible sequelae and late sequelae, future treatment costs have been estimated at €51 129.

In 1995, pneumonia was the cause of 174 392 cases of inpatient care. This represents 1.2% of all cases of pneumonia requiring inpatient treatment. Twenty-five percent of children under 5 years old with pneumonias were admitted to hospital^[26] with an average length of stay of 7.9 days. With daily care costs of €307, total costs of hospital admission are €2424 per case. Outpatient treatment is estimat-

ed here at €51 (in 2000 values), similar to that for otitis media (see below). In 2000, systemic antibacterials costing €25.80 on average were prescribed, giving rise to outpatient costs of approximately €77 per case.

In outpatient care of otitis media certain fees-for-service can be classified directly: codes 1556 'paracentesis as an independent service' and 1557 'insertion of grommets for middle ear drainage'. In 1998, in all age groups in Germany, approximately 135 000 paracentesis procedures and an additional 126 000 episodes of middle ear drainage with insertion of grommets were invoiced (personal communication, Dr Gerhard Brenner, Director of the Zentralinstitut Köln, a research institute of the accredited physician services). About 8% of cases of otitis media were treated with paracentesis. The costs for each outpatient operation amounted to €490 (including materials, anaesthetic, nursing care etc). About 4% of cases of otitis media in Germany are managed by adenoidectomy. In 2000, costs for an outpatient adenoidectomy amounted to €460 (pre-operative diagnostics, services provided by anaesthetists and surgeons, postoperative monitoring and diagnostics).

Further German fees-for-service such as periodic consultation fees, medical history etc cannot be classified directly from data to a diagnosis. Therefore for further analysis the ADT-panel (Abrechnungsdaträger [settlement database]) was used.^[27] In only 10% of the documented cases (1st quarter 2000) were the International Classification of Diseases – 10th Edition (ICD-10) codes H65 and H66 given as the sole diagnosis; more diagnoses were encompassed. It can be assumed that otitis media is the main diagnosis on the basis of its acute nature. If one takes a basic point value of €0.051, then the costs of outpatient care of otitis media are about €51.00 per invoiced case from a panel doctor. Reflected medical achievements are appropriate to a point value of €0.051. The German Social Court refers to this value.^[28] The majority of prescriptions are for systemic antibacterials, at an average cost of €19.14. In 2000, each episode of otitis media cost about €70 for outpatient care.

The diagnosis of otitis media is only stated for 2.7 per thousand of all hospitalised patients in Germany. With 3.0 million episodes of otitis media per year affecting the 0–10 year olds in Germany, the proportion requiring inpatient care is just 0.5%. The length of stay with purulent otitis media is 8.7 days on average.^[29] Calculated at a daily rate of €307, total costs amounted to €2669 per hospital admission in 1998, plus €51 for previous outpatient care (diagnosis and referral).

On the basis of cases, the ratio of outpatient to inpatient treatment of mastoiditis is taken as 55 : 45. The mean length of stay is 8.5 days in hospital diagnosis statistics. From this data, assuming a daily rate of €307, total costs of €2608 were obtained per hospital admission in 1998, plus €102 (assumption) for previous outpatient care. There are no data available on the extent of intensive care required in cases of mastoiditis.

Costs of the Vaccination Programme

The immunisation schedule for young children consists of three doses given at intervals of at least 4 weeks for primary immunisation. A booster dose should be given when the child is between 12–15 months old.^[30] Older children, who were not previously vaccinated, require fewer doses; a single dose is sufficient from the age of 24 months onwards. Overall the vaccine is well tolerated. Therefore, possible adverse effects of the vaccine such as pain at puncture, fever, sleepiness, irritability and reduced appetite can be ignored. The conjugate vaccine can be administered at the same time as other vaccines, so that €3.07 are sufficient for the additional costs. The pharmacy retail price is €81.99 (pack size: 10). Doctors usually obtain vaccines through supply contracts. Discounts are bargained regionally. The manufacturers expected a price of €69.02 per individual dose in 2002. For each vaccinated child, costs of €216.28 are incurred during the first year of life, and €68.49 (discounted) in the second year.

Costs of Pedagogic Care/Special Educational Needs

Additional educational promotion is necessary if children have neurological and mental sequelae and/

or hearing disorders and hearing loss, respectively, after pneumococcal infection. In Germany the costs of education of children amounted to €4448 per child per year in regular schools, €10 174 in special schools, €12 404 in integrative schools, €16 423 and €11 013 can be assumed for classes for the deaf and hard of hearing, respectively, and €22 317 in boarding schools in 1999.^[31]

The costs of pre-school education and partially residential kindergartens respectively add up to €4780 and €21 792 per child and year. When considering the costs for children with sequelae of pneumococcal infections, only the additional measures which are required for their pedagogic care/special educational needs are relevant to the decision. So in the Markov model presented here, only the differences between regular kindergartens/schools and the special types of school were taken into account.

The factor determining the level of additional costs of pedagogic care/special needs of children is the extent of demands made on special schools and kindergartens. Relevant data have been evaluated in a dissertation presented to the Medical School of the University of Hannover.^[24] In order to determine the total costs it has been assumed that, additionally to the pre-school education, children will attend pre-school kindergarten from the age of 3–6 years and then continue for a further 10 years at school. In Germany, the cumulative discounted costs for pedagogic care/schooling for a child of the age of 16 years and who does not have any hearing difficulties amounts to €42 949. For children with CI between the ages of 0–1.9 years, the average additional costs incurred are €38 347, while for children who receive the implant later (CI aged 2–3.9 years and CI aged 4–6.9 years) these amount to €75 160 and €88 453, respectively. Children with hearing aids have the highest additional costs for pedagogic care/schooling, which amount to €98 679 in 1999.

Indirect Costs

As a result of pneumococcal infections the loss of human resources on a macroeconomic level arises as one parent has to stay at home in order to look after children with pneumococcal infections, or because

of people, who should normally have worked until the age at which they can receive a pension, with an employment disability before they reach the age of employment or during their early working life, or even die. Days absent from the workplace lead to productivity losses and premature death leads to a loss of future years of employment. The reduced ability, caused by the sequelae of pneumococcal infections, is especially determined by a reduction of the earning capacity.

The human capital approach is generally used to estimate the indirect costs. The inherent potential added value of people is assessed in this approach. The equivalent current value at time zero of future expected earnings is determined as a standard for added value.

A frequently used way for calculating productivity losses is the general use of average values according to the 'Hannoverian's formula':^[32] productivity loss = days unable to work × gross income from employment/number of dependent workers × 365 days.

In 2000, salaries and wages paid in Germany amounted to €1099 billion (preliminary result). The German workforce consists of 32 961 million persons. This corresponds with a sum of €33 342 per employee.^[33] Each work day lost due to illness costs €91.35.

As stated by the German Statistics Office, 59.8% of the women aged between 15 to <65 years, with under-age children, were in gainful employment. In Germany, even the employment percentage of the mothers whose youngest child is under the age of 3 years is 50%.^[34] In the model presented, no gainful employment is assumed for mothers during the first 6 months after childbirth. Analogous to the average number of days that the child-care sickness benefit is claimed, 3 days of absence from work for one parent has been assumed for an otitis media indication. For cases which require inpatient care, the duration of productivity losses has been set corresponding to length of the hospital stay.

In order to assess the loss of working years due to premature death the model is based on 45 years of gainful employment beginning at the age of 20,

since the retirement age is 65 years for both men and women. Under these assumptions the discounted value of a person's working life at the time of birth is about €232 638.

With respect to the indirect costs for damage due to sequelae, it must be stated that in Germany the value added of a severely disabled employee lies clearly below the average value added of employees. Employees at sheltered workshops received a monthly payment of just €133.45 in 1999 (= €1601 per year). This value corresponds to approximately 5% of the per capita added value. In this case it can be neglected.

There is only insufficient information about the probability of reduction of earning capacity after pneumococcal infections. In the model given here, in analogy to the proportion of attendance at regular schools,^[24] a probability (p) of 31% has been assumed for hearing loss treated with CI in the first 2 years of life, 88% for hearing difficulties and of 50% for multiple sequelae.

Results

Markov Analysis

The Markov analysis was performed with the help of Data™ 3.5 from TreeAge Software Inc. During a timeframe of 10 years the analysis starts from the decision situation whether to vaccinate a newborn or not (see figure 1). Risk factors that could influence whether the vaccination is given – such as premature birth, known immune deficiency etc – were not introduced into the decision model.

Outcome

The number of pneumococcal episodes in Germany can be determined from the yearly incidence data. With a mean birth cohort of 700 000 persons each year, 197 children will experience pneumococcal meningitis in the first 10 years of their lives and 756 children will experience pneumococcal bacteraemia. These invasive pneumococcal infections are potentially preventable with the conjugate vaccine; in 93.4% of cases of pneumococcal

meningitis and 72.8% of cases of pneumococcal bacteraemia. In addition, the conjugate vaccine designed for invasive pneumococcal infections affects non-invasive pneumococcal infections. With a mean cohort size of 700 000 there are 43 231 pneumonias and 409 000 episodes of otitis media (see table III).

As well as prevention of pneumococcal infections, childhood deaths and sequelae following non-fatal pneumococcal infections can be avoided. In the best case, i.e. 100% acceptance rate of the vaccination, 63 deaths, 34 cases of hearing difficulties, 23 cases of deafness and 77 cases of multiple disabilities can be prevented each year.

Furthermore, it should be analysed under which conditions investments in the immunisation programme are redeemed. The question arises whether the incurred costs of the recommended immunisation schedule can be refinanced from the costs saved from the pneumococcal illnesses prevented.

Costs for medical care of pneumococcal illnesses in the first 10 years of life are approximately €553.06 per child (see table IV). With vaccination, the healthcare costs increase to €682.36, i.e. the vaccination costs of €284.76 exceed the incremental healthcare costs of about €145.46 (51.1% of vaccination costs). The clinical conditions of otitis media and pneumonia represent the greatest part of healthcare costs avoided. This result arises from the situation that a large number of episodes of otitis media and pneumonia are preventable with the conjugate vaccine.

The German public sector covers the cost of pedagogic care/special education costs. With each prevented disability, there are no more additional expenses for supplementary pedagogic education of an affected child, i.e. meningitis or bacteraemia prevented will also prevent disability. There are 156 patients disabled due to sequelae of pneumococcal infections each year. Disability in 134 patients with disability could be prevented with the conjugate vaccine, i.e. about 34 patients with hearing difficulties, 23 patients with deafness and 77 patients with disability due to multiple damage. Cost savings amount to €9.17 in special educational needs/pedagogic care per vaccinated child (see table IV).

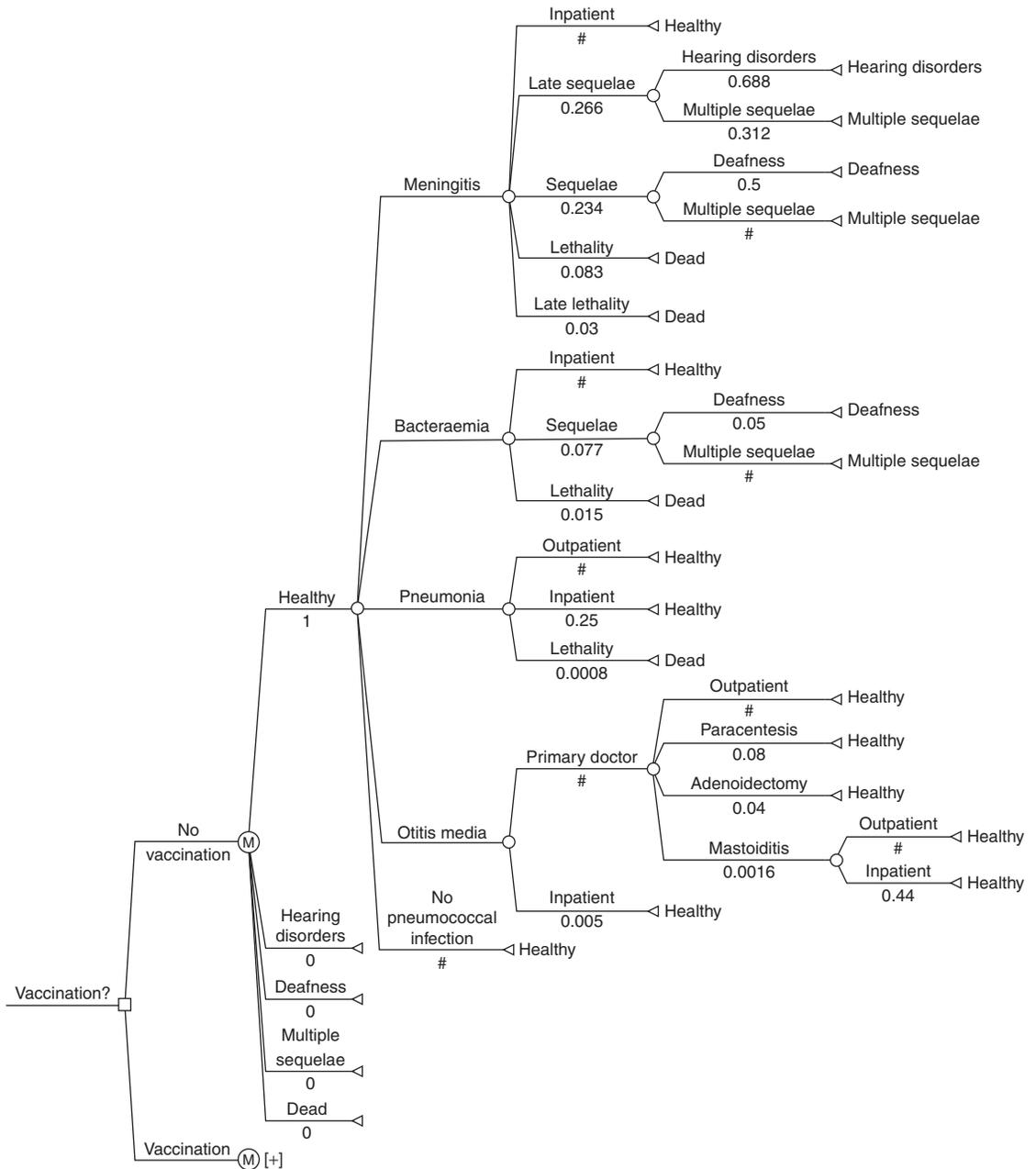


Fig. 1. Markov process. The structure of the branch 'vaccination' is identical to the upper one 'no vaccination'. Only probabilities of requiring the healthcare services of paracentesis, adenoidectomy and inpatient admission for the indication of otitis media are reduced. The squares indicate decision nodes and the circles indicate change nodes. M indicates a markov node; # indicates residual probability; [+] indicates collapsed subtree.

Table III. Outcome of vaccination with the conjugate vaccine PnC-7 in the form of preventable cases of illness. Annually in children aged 0–10 years (average cohort size of 700 000 persons)

	Total infections	Preventable:				
		cases of illness	deaths	hearing disorders	deafness	multiple sequelae
Pneumococcal meningitis	197	184	20.8	33.7	21.5	36.8
Pneumococcal bacteraemia	756	550	8.3		2.2	40.3
Pneumonia (all causes)	306 075	43 231	34.6			
Pneumococcal otitis media	1 203 416	409 161				
Total	1 510 444	453 126	63.7	33.7	23.7	77.1

The potential productivity loss through parents' absence from work, and from reduced earning capacity or premature death of the affected children, represents €480.85 per non-vaccinated child and €342.87 per vaccinated child. From society's point of view, these figures show that immunisation with the conjugate vaccine results in savings of €137.98 per vaccinated child (see table IV). Almost 67% of these savings arose due to avoidable days of parents' absence.

Table IV shows the potentially avoidable costs of healthcare, additional special educational needs/pedagogic care and the indirect costs in Germany. If the avoidable costs are set as a refinancing of the vaccination costs, from the viewpoint of society, coverage exceeds 100%. There are 450 000 episodes of illness, 134 sequelae of various sorts and 63 childhood deaths each year that could be prevented at no extra cost from a societal perspective.

From the point of view of the German compulsory health insurance, €129.30 are not refinanced per

child immunised with the conjugate vaccine. On a conservative assumption of a life expectation of 75 years (discounted), €72 866 have to be invested per life-year saved. However, this ratio portrays merely the relationship of life-years saved and of healthcare costs. There is a further gain in the form of prevented episodes of illness. In addition, each year 450 000 episodes of illness, mostly affecting young children, and the associated burden of illness can be prevented by immunisation with the conjugate vaccine. This contribution will also be balanced by lower costs of the public authorities and by indirect costs.

Sensitivity Analysis

As in any model, there are data of varying validity presented in the Markov process. A sensitivity analysis has been carried out to analyse the variation of the input values, and to determine what effects uncertain data have on the results of the Markov analysis and to discover how robust the results are with respect to variation of the data. A scenario was

Table IV. Outcome of vaccination with the conjugate vaccine PnC-7 (average costs [€] of illness per child in the first 10 years of life)

	Pneumococcal-associated illness:					total	% of vaccination costs covered by total avoidable costs
	meningitis	bacteraemia	pneumonia	otitis media	vaccination		
Unvaccinated	9.19	12.13	290.97	240.79		553.06	
Vaccinated	0.59	3.31	76.83	143.81	284.76	509.30	
Avoidable costs							
Healthcare	8.12	8.33	37.87	91.00	145.32	51.0	
Education	6.15	3.02				9.17	3.2%
Indirect costs	25.15	9.96	30.18	72.69		137.98	48.5%
Total	39.88	21.80	68.05	163.69		292.61	102.8%

constructed for each case using favourable and unfavourable values for the vaccination decision (best-case and worst-case).

Physician's work depends on parents' co-operation for follow-up immunisation with the conjugate vaccine. In the model, it was assumed that all children will receive follow-up vaccination within the appropriate timeframe. This supposition is exaggerated as it can be assumed that not all children will complete the vaccinations as intended. Therefore, a 5% reduced compliance with partial protection of 80% is assumed in the worst-case scenario for the sensitivity analysis.

Follow-up observation of long-term effectiveness of the conjugate vaccine has not been completed. It can be assumed, however, that the immune protection from the vaccination lessens with time. In the sensitivity analysis, a waning effectiveness of 10% from the fifth year post vaccination was assumed.

Using the discount rate, future values were converted to present values. The higher the discount rate, the lower the refinancing of an investment through future savings will be. The discount rate for cost was halved in the best-case scenario to 2.5% and doubled to 10% in the worst case. Since the issue of whether or not future non-monetised health consequences should be discounted raises continuing controversy,^[35] the discount rate was set at 0% in the best-case scenario.

In Germany at present, the fee-for-service for outpatient healthcare services is combined with capitation fees. In this model, a generous tariff point value of €0.051 was assumed, although the true value is considerably lower. With an even lower assumed budget, the capitation fee would fall further, e.g. to €25.56. The opposite case is also imaginable, namely that reimbursement to doctors is increased and the capitation fee rises. For the sensitivity analysis, the capitation fee for otitis media was increased or decreased by €25.56, respectively.

There is insufficient information concerning the multiple sequelae healthcare cost because of heterogeneity. For purposes of the sensitivity analysis, the basic value was both halved and doubled.

Parents' absence from work during their children's sickness constitutes the largest part of indirect costs. It can be accepted that many mothers are only working part-time to take care of their children, so that productivity losses are lower than assumed. Furthermore, it is conceivable that grandparents or other relatives take care of sick children and in times of high unemployment women may be more affected. Therefore in the sensitivity analysis the productivity losses were halved.

In the worst-case scenario, only 416 000 cases of illness are preventable instead of 450 000, and only 59 deaths instead of 63. The savings are reduced from €145.46 (51.1% of vaccination costs) from a healthcare payer's view to €128.57 (45.2% of vaccination costs). The costs of each life-year saved increase from €72 866 to €88 946. Unfavourable conditions have a moderate effect on the refinancing of vaccination costs; the coverage of vaccination costs decreases by 5.1 percentage points. The effect of unfavourable conditions on the reduction of preventable deaths is 6.3%, which also is moderate. A strong effect can be found with respect to the productivity losses; the vaccination costs' coverage decreases from 48.5 to 30.0%.

In the best-case scenario, the situation regarding preventable cases of illness does not change. On the cost side, however, savings increase to €165.21 (58% of vaccination costs). The costs per life-year saved decline from €71 866 to €17 711. This is due to the fact that the results of the Markov analysis are less sensitive to modulations of the epidemiological data, the vaccine's effectiveness and variation of direct and indirect costs. Whereas life-years saved are more sensitive to discounting.

Discussion

The results of this analysis demonstrate that pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 is cost effective in Germany. The vaccination programme is not self sustaining from the healthcare payer's view, but it is from the societal perspective. However, a lot of assumptions were included in the Markov model, which are not met appropriately by the sensitivity

analysis and may diminish the results. The lack of data about German serotypes, the distribution of pneumococcal pneumonia and otitis media and the efficacy of PnC-7 in these indications should be noted as representatives.

Positive external effects are also possible. The Markov analysis only includes proven efficacy of the conjugate vaccine from clinical trials. Even in further indications, as for example sinusitis and rhinitis, the conjugate vaccine might offer some protection; according to Wald, 30–40% of cases of non-age-dependent rhinitis/sinusitis are caused by pneumococci.^[36] If future research shows evidence that PnC-7 reduces episodes of sinusitis and rhinitis, the results may change in an economic sense.

Besides the protection of the individual against pathogens transmitted from person to person, many vaccinations usually have additional effects: they give rise to a collective protection of non-vaccinated groups, referred to as herd immunity. This effect is mainly explained by a reduction in colonisation (carriage). For example, data from the US on *Haemophilus influenzae* type B show a reduction of 18% amongst non-vaccinated 5–39 year olds.^[37]

A further positive effect of an immunisation programme with the conjugate vaccine relates to the problem of resistance. Although fewer antibacterials are used in Germany than in other countries, which is delaying the increase of resistance, the number of resistant pneumococcal strains is growing in Germany too. With the conjugate vaccine, the vicious circle of antibacterial resistance (outbreak of resistance, and resultant increased use of antibacterials, triggering new resistances) could be broken. In contrast to hindering the carrier status of vaccine serotypes, there is, however, a clearly increased colonisation with non-vaccinated serotypes. It is not yet possible to fully evaluate the potential importance of this phenomenon that forms a question for current research.

Conclusions

The multiple periods Markov model presented here examines the efficiency of a general pneumococcal vaccination recommendation for infants and

children under the age of 2 years in Germany. From the healthcare payers' perspective vaccination of infants and children under the age of 2 years results in additional cost: an investment of €72 866 is necessary per life-year saved. From the societal view, however, immunisation with the conjugate vaccine certainly does cover its costs. In addition to the measure of effectiveness – costs per life-year saved – there are other outcome measures that should not be ignored by policy makers in regard to a general vaccination recommendation. These include the 450 000 preventable episodes of illness and preventable sequelae.

Acknowledgements

The authors thank Wyeth-Pharma Germany for providing us with information about practitioners' prescription and retail prices, for organizing interdisciplinary expert meetings and for their financial support of travel expenses and translation. The authors have provided no information on conflicts of interest directly relevant to the content of this study.

References

1. Robert Koch Institut (RKI). Immunisation recommendations of the Standing Committee on Immunisation (STIKO) at Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2001. *Epidemiol Bull* 2001; 28: 203-18
2. Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000; 283 (11): 1460-8
3. Hanoveraner Consensus Group. German recommendations regarding to health-economic evaluation: revised version of the Hanoverian Consensus [in German]. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 1999; 4: A62-5
4. Adam D. Pneumococcal illnesses (meningitis, pneumonia, sepsis) in infancy from clinical view [in German]. In: Stück B, Voß H, editors. *Pneumococcal illnesses of babies and toddlers* [in German]. Marburg: Verlag im Kilian, 2001: 11-14
5. Ziebold C, von Kries R, Siedler A, et al. Epidemiology of pneumococcal disease in children in Germany. *Acta Paediatr Suppl* 2000; 89 (435): 17-21
6. Rosenblut A, Santolaya ME, Gonzalez P, et al. Bacterial and viral etiology of acute otitis media in Chilean children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (5): 501-7
7. Von Kries R, Siedler A, Schmitt HJ, et al. Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (2): 482-7
8. Siedler A. Illnesses by pneumococcus: epidemiological situation in Germany (Emphasis invasive illnesses) [in German]. In: Stück B, Voß H, editors. *Pneumococcal illnesses of babies and toddlers* [in German]. Marburg: Verlag im Kilian, 2001: 44-53

9. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001; 344 (6): 403-9
10. Von Kries R, Hermann M, Al-Lahham A, et al. Will the 7-valent pneumococcal vaccine have a similar impact on all invasive pneumococcal infections in children in Germany as in the Kaiser Permanente Trial? *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl. 2: S140-3
11. Black SB, Shinefield HR, Ling S, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Sep; 21 (9): 810-5
12. Müller-Werdan A, Werdan K. Therapy of sepsis - a position reckoning [in German]. *Arzneimitteltherapie* 1999; 4: 126
13. Schmöle-Thoma B. Efficacy and compatibility of the pneumococcal conjugate vaccines [in German]. In: Stück B, Voß H, editors. *Pneumococcal illnesses of babies and toddlers* [in German]. Marburg: Verlag im Kilian, 2001: 72-78
14. Homepage of IMS Health [online]. Available from URL: <http://www.imshealth.de> [Accessed 2003 Jan 30]
15. Adam D, Scholz H. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in children [in German]. *Klinische Padiatrie* 2001; 213 (3): 109-13
16. Baraff LJ, Lee SI, Schriger OL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12 (5): 389-94
17. Louvois J de, Bedford H, Peckham C, et al. Epidemiology of infantile meningitis: results from a five-year prospective follow-up of 1721 survivors of meningitis in the first year of life [abstract 12]. 19th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID); 2001 Mar 26-28; Istanbul
18. Statistisches Bundesamt (Federal Statistical Office), editor. *Health report for Germany* [in German]. Wiesbaden: Metzler-Poeschel, 1998: 235
19. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children: Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187-95
20. Von Kries R, Hermann M, Hachmeister A, et al. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (1): 1017-23
21. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22 (1): 10-6
22. Wenzel RP. Antiendotoxin monoclonal antibodies: a second look. *N Engl J Med* 1992; 326: 1151-2
23. Zok K. Hearing aids in competition. Channels of supply in comparison [in German]. Bonn: Research Institute of the Local Healthcare Funds (WlDO), 2001
24. Schulze-Gattermann H. Cost benefit-analysis of Cochlear implantation with children [dissertation] [in German]. Hanover: Medical School of Hanover, 2000
25. Schulze-Gattermann H, Illg A, Schoenermark M, et al. Cost-benefit analysis of pediatric cochlear implantation: German experience. *Otol Neurotol* 2002 Sep; 23 (5): 674-81
26. Ley S, Quast U. Summary of the most important results of the workshop [in German]. In: Stück B, Vob H, editors. *Pneumococcal illnesses of babies and toddlers* [in German]. Marburg: Verlag im Kilian, 2001: 83-93
27. Zi Koeln homepage. Available from URL: <http://www.zi-koeln.de> [Accessed 2003 Jan 30]
28. German Social Court. Judgement in the law case. Reference: B 6 KA 14/98 R from 1999 Aug 25
29. Federal Statistical Office Germany, editor. *Health care, Fachserie 12, Reihe 6.2, Diagnostic data of the inpatients* [in German]. Wiesbaden: Metzler-Poeschel, 1998
30. Overturf GD and Committee on Infectious Diseases. Prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis [technical report]. *Pediatrics* 2000; 106 (2): 367-76
31. Federal State Audit Court of Lower Saxony. Message to the Ministry for Women's Issues and Social Affairs of Lower Saxony, Ministry of Education and Arts of Lower Saxony, regional authorities for Central Social Functions: about the cross section check of the regional education centers [in German]. Hildesheim: Selfprint, ed. 1999
32. Schulenburg JM Graf v d, Greiner W, Schöffski O. Recommendations regarding to health-economic evaluation: Hanoverian Consensus [in German]. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 1996; 72: 485-90
33. Federal Statistical Office Germany. National accounts: important overall economic sizes and gainful employment [in German]. Wiesbaden, 2000. Available from URL: <http://www.destatis.de/basis/d/vgr/vgrtab10.htm> and from URL: <http://www.destatis.de/basis/d/erwerb/erwerstab1.htm> [Accessed 2002 Jan 30]
34. Federal Statistical Office Germany. Micro censuses 1998: labour participation of mothers. Approximately 60% of the mothers with children less than 18 years are gainfully employed [in German]. Wiesbaden, 1999. Available from URL: Available from URL: <http://www.destatis.de/presse/deutsch/pm1996/p0700031.htm> [Accessed 2002 Jan 30]
35. Lazaro A. Theoretical arguments for the discounting of health consequences. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (14): 943-61
36. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992; 326 (5): 319-23
37. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease in the US in 2000: an effect of pneumococcal conjugate vaccine? [abstract]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta (GA); 2 Emerging Infections Program, ICAAC 2001, G2041

Correspondence and offprints: Dipl.-Oek. *Christa Claes*, Institut für Versicherungsbetriebslehre, Universität Hannover, Koenigsworther Platz 1, Hannover, D-30167, Germany.

E-mail: cc@ivbl.uni-hannover.de

7.2 Publikation 2

Holler D, Claes C, Schulenburg JM. Cost-utility analysis of treating severe peripheral arterial occlusive disease. *International Journal of Angiology* 2006;14:1-9.

Der Verlag hat einer erneuten Veröffentlichung nicht zugestimmt.

7.3 Publikation 3

Tillmann HL, Kaiser T, Claes C, Schmidt RE, Manns MP, Stoll M. Differential Influence of different hepatitis viruses on quality of life in hiv positive patients. European Journal of Medical Research 2006;11:1-5.

Der erneute Abdruck dieser Publikation erfolgt mit Genehmigung des Verlags
I. Holzapfel Verlag GmbH, München.

DIFFERENTIAL INFLUENCE OF DIFFERENT HEPATITIS VIRUSES ON QUALITY OF LIFE IN HIV POSITIVE PATIENTS

H. L. Tillmann^{1,2}, T. Kaiser^{1,2}, C. Claes⁴, R. E. Schmidt³, M. P. Manns², M. Stoll³

¹Medizinische Klinik & Poliklinik II, Universität Leipzig, Germany,

²Dept. Gastroenterology, Hepatology & Endocrinology,

³Dept. Clinical Immunology, Medizinische Hochschule Hannover, Germany,

⁴Institute for Insurance Economics, University Hanover, Germany

Abstract

HIV-infected individuals are frequently co-infected with different hepatitis viruses. HCV has been associated with impaired quality of life in non-HIV infected patients. Little is known concerning the quality of life in HIV-infected individuals in relation to the different viral co-infections.

Patients and Methods: We investigated 250 patients who have answered "HIV-SELT" and EuroQoL ("EQ-5D") questionnaires assessing quality of life. Data on HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, and GBV-C-RNA were available for 191, 188, 189, 98 patients, respectively. HCV-RNA was tested in 33 of 35 anti-HCV positive patients.

Results: There was no difference in quality of life in relation to active or past HBV-infection defined by HBsAg (n = 15) and anti-HBc in the absence of HBsAg (n = 84), respectively, for both overall HIV-SELT (p = 0.66, and p = 0.43, respectively) and visual "EQ-5D" (p = 0.93 and p = 0.64, respectively). However, anti-HCV positivity (n = 35) was associated with significantly impaired quality of life (HIV-SELT overall p < 0.001). Importantly, no difference was found in relation to HCV-viraemia in anti-HCV positive patients (p = 0.77). In multivariate analysis anti-HCV positivity, employment status, HIV viral load and GBV-C were relevant to quality of life, with GBV-C being beneficial and HCV being negative.

Conclusions: While HBV seems to play no role concerning quality of life in HIV-infected patients, the flavi-viruses HCV and GBV-C display opposing influence on quality of life. As quality of life was similarly impaired in HCV-viraemic and HCV-non-viraemic anti-HCV positive patients but better in GBV-C viraemic patients, this should be taken into account in the indication case of planned interferon therapy.

Key words: HIV, HCV, hepatitis C, HBV, hepatitis B, GBV-C, Quality of life

INTRODUCTION

The flavivirus GB Virus C [1, 2] has been linked to better survival in HIV-positive patients [3, 4, 5], while the closely related flavivirus, hepatitis C virus (HCV) [6, 7], as well as the hepatitis B virus (HBV) were linked to an impaired survival in the pre-HAART era

[8, 9]. In the Post-HAART era, survival has still been reported to be severely impaired in hepatitis B virus (HBV) infected patients, while there was only moderate increased overall mortality observed in the HCV positive patients vs. the HCV negative patients within the EUROSIDA cohort [10].

Hepatitis C virus has frequently been associated with an impaired quality of life (QoL) in immunocompetent patients [11], but only few studies have looked into the relevance of HCV in relation to QoL in HIV positive patients, and furthermore, we are not aware of any study evaluating the role of present and past HBV-co-infection on QoL in HIV-positive patients.

Thus, it is of great interest to evaluate the differential influence the two hepatitis viruses, HCV and HBV, have on QoL in HIV positive patients, where two disease specific instruments have been validated in German language, the "HIV-SELT" [12] and the MOS-HIV [13].

We performed a study on QoL in HIV-positive patients, whose QoL was previously assessed in relation to GBV-C [14]. After determining HCV and HBV status, we now report on QoL in relation to hepatitis virus infections in this cohort of HIV positive patients.

PATIENTS AND METHODS

250 HIV-positive patients answered two questionnaires ("HIV-SELT"[12] and the "EQ-5D"[15]) concerning their health related QoL and their well being in 1997/1998. These two questionnaires were utilized, because they were validated instruments for HIV infected patients in the German language and which we had used before.

Patients transmission risks for HIV-infection were MSM (men who have sex with men: 56.4%), IVDU: (intravenous drug use 14.4%), hemophilia (3.6%), contaminated blood transfusion (1.6%), heterosexual exposure (13.2%), origin from endemic regions (2.8%), maternal transmission (0.8%) and unknown in 7.2%. There was a male dominance 82.4% (206/250), 110 of the patients were employed, mean values for age, HIV-viral load and CD4 cells were, 40,4 ± 10.6 years, 328.9 ± 215.4 cells, and 34234 ± 98438 Copies/mL.

The short version of "Scales for Examining Life Quality" (HIV-SELT) is comprised of 29 questions

(items) concerning six different dimensions (sub-scales) related to "Quality of Life". A higher score indicates a better health or better quality of life. In "EQ-5D", patients are asked to answer 5 questions in addition to rating their perception of their health on a visual analogue scale (VAS) from 0 to 100, where "0" is the worst and "100" is the best imaginable health. For interpretation it is important to note that lower counts indicate better health for the 5 dimensions, while higher counts indicate better health for the rating on the VAS. In addition to the self reported quality of life, the EQ-5D provides a community weighted index value (Health Index) based on the VAS method [16]. Statistical calculations were performed using SPSS 11.0. Differences between groups were calculated by the chi-square test or Fisher's exact test for categorical parameters and by the Wilcoxon's rank sum test for continuous parameters as these variable were not normally distributed. IQR are given for the results anti-HCV positive vs. anti-HCV negative. In addition, a regression analysis was performed to identify the relevant parameters in relation to quality of live for both HIV-SELT and EQ-5D. The multivariate linear regression, included age, anti-HBc, anti-HCV, HBsAg status, HIV-viral load, CD4 cell count, CDC stage of HIV disease, and durations since diagnosis of HIV infection, as well as GBV-status in a second analysis.

Age, CD4 count, HIV-viral load, duration since diagnosis of HIV infection were used as continues variables, HIV was initially not log transformed, but log transforming HIV viral load did not change the overall data.

QoL in 98 patients with known GBV-C vireamia status have previously been reported.[12] Here we now extended the analysis to include data on both HBV and HCV in relation to both HIV and GBV-C. HBsAg, anti HBc, anti-HCV, and HCV-RNA were tested by commercially available assays. Data on HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, and GBV-C-RNA were available for 191, 188, 189, 98 patients, respectively. HCV-RNA was tested in 33 of 35 anti-HCV positive patients. While patients were not aware of the GBV-C status when questioned, they were aware about their hepatitis status concerning HBsAg and anti-HCV.

RESULTS

HBsAg and anti-HBc data were available in 191 patients and were positive for 15 and 99 patients, respectively. Thus, 15 (7.9%) had active HBV co-infection and 84 (44.0%) had past HBV infection. Neither active nor past infection correlated with an impaired QoL in any of the categories. (Table 1)

This is in dramatic contrast to HCV co-infection, in which the 35 anti-HCV positive patients showed sig-

Table 1. Quality of Life in HIV Positive Patients Determined by EQ-5D and HIV-SELT in Relation to ongoing (A) or past (B) HBV-infection*.

A		HBsAg +, n = 15 mean ± SD; (median)	HBsAg -, n = 176 mean ± SD; (median)	p value #
EQ-5D	Visual Analogue Scale (VAS)	69.9 ± 18.6; (75.0)	68.6 ± 20.7; (75.0)	0.96
HIV-SELT	Actual mood	79.0 ± 23.3; (83.1)	70.5 ± 23.7; (75)	0.13
	Physical impairments	59.0 ± 22.1; (54.1)	64.2 ± 21.3; (65.9)	0.33
	Subjective feeling	55.0 ± 25.1; (58.3)	57.9 ± 26.5; (58.3)	0.63
	Basic mood	68.2 ± 23.9; (79.2)	64.8 ± 23.5; (70.8)	0.45
	Social support	72.4 ± 21.2; (75)	70.7 ± 22.7; (75)	0.84
	Life orientation	63.3 ± 17.4; (58.3)	55.1 ± 27.2; (58.3)	0.31
	Total score	66.2 ± 17.2; (70.8)	63.9 ± 18.5; (67.5)	0.66
B		Anti-HBc +*, n = 84 mean ± SD; (median)	Anti-HBc -, n = 90 mean ± SD; (median)	p value #
EQ-5D	Visual Analogue Scale (VAS)	67.6 ± 22.0; (70.0)	69.4 ± 19.7; (75.0)	0.64
HIV-SELT	Actual mood	68.7 ± 25.6; (73.4)	71.9 ± 21.8; (75.0)	0.61
	Physical impairments	62.9 ± 22.8; (62.5)	65.3 ± 19.8; (68.8)	0.53
	Subjective feeling	56.2 ± 27.1; (58.3)	59.3 ± 26.0; (66.7)	0.37
	Basic mood	63.8 ± 24.3; (70.8)	66.0 ± 23.1; (70.8)	0.67
	Social support	68.5 ± 22.4; (75.9)	72.7 ± 23.0; (75.5)	0.17
	Life orientation	54.2 ± 28.0; (54.2)	56.4 ± 26.6; (58.3)	0.64
	Total score	62.4 ± 19.8; (65.3)	65.3 ± 17.4; (68.2)	0.43

SD standard deviation, * HBsAg positive excluded, grey underlet are the more impaired values
p value according to Mann-Whitney rank-sum test

Table 2. Quality of Life in HIV Positive Patients Determined by EQ-5D and HIV-SELT in Relation to anti-HCV (A) or HCV-RNA status* (B).

A		Anti-HCV +, n = 35 mean \pm SD (median) IQR	Anti-HCV -, n = 154 mean \pm SD (median) IQR	p value #
EQ-5D	Visual Analogue Scale (VAS)	58.3 \pm 22.2 (55.0) [40.0-80.0]	71.0 \pm 19.6 (75.0) [65.0 – 85]	0.002; 0.016; 0.025
HIV-SELT	Actual mood	59.1 \pm 24.7 (62.5) [45.0-76.9]	73.9 \pm 22.9 (81.3) [61.7-91.7]	0.001; 0.001; 0.024
	Physical impairments	57.6 \pm 21.9 (58.3) [41.7-79.2]	65.0 \pm 21.1 (66.6) [50.0-79.4]	0.08; 0.68; 0.084
	Subjective feeling	48.6 \pm 26.4 (50.0) [33.3-66.7]	59.7 \pm 26.2 (75.0) [41.7-83.3]	0.023; 0.5; 0.017
	Basic mood	53.5 \pm 24.5 (58.3) [33.3-75.0]	67.9 \pm 22.4 (75.0) [57.5-83.3]	0.001, 0.002; 0.033
	Social support	60.0 \pm 25.7 (62.5) [50.0-81.3]	73.1 \pm 21.0 (75.0) [61.5-88.5]	0.005, 0.25; 0.004
	Life orientation	42.5 \pm 26.7 (41.7) [25.-58.3]	58.7 \pm 25.8 (62.5) [40.6-75.0]	0.001; 0.006; 0.017
	Total score	53.5 \pm 19.1 (54.6) [37.2-68.8]	66.4 \pm 17.4 (70.3) [55.6-78.5]	0.000; 0.01; 0.03
B		HCV-RNA +, n = 23 mean \pm SD	HCV-RNA -, n = 10, mean \pm SD	p value #
EQ-5D	Visual Analogue Scale (VAS)	59.3 \pm 23.3	55.3 \pm 20.3	0.69
HIV-SELT	Actual mood	63.2 \pm 25.4	48.7 \pm 23.8	0.11
	Physical impairments	54.9 \pm 22.0	60.8 \pm 20.8	0.52
	Subjective feeling	45.3 \pm 24.5	54.17 \pm 32.0	0.52
	Basic mood	58.7 \pm 23.6	44.2 \pm 20.6	0.10
	Social support	58.1 \pm 24.8	66.9 \pm 23.0	0.38
	Life orientation	46.4 \pm 26.5	36.3 \pm 25.9	0.38
	Total score	54.5 \pm 19.9	51.8 \pm 18.7	0.77

Grey underlet are the more impaired values

p value according to Mann-Whitney rank-sum test; 1. anti-HCV+ vs. anti-HCV-; 2. anti-HCV+ but HCV-RNA"- vs. anti-HCV-; 3. anti-HCV+ & HCV-RNA"+ vs. anti-HCV-; * HCV-RNA status was only compared in anti-HCV positives

nificantly impaired quality of life in comparison to 154 anti-HCV negative patients in all categories (Table 2a). Interestingly, presence or absence of HCV-viraemia, determined by HCV-RNA by PCR, did not play any significant role (Table 2B), and actually the difference between anti-HCV positives but RNA negatives versus the anti-HCV negatives and between the anti-HCV & HCV-RNA positives versus the anti-HCV negatives was still significant (Table 2A). That's way this work is so important in our view, as more work in this direction is needed.

Actually, there was even a trend for HCV-RNA positive patients to be less impaired in emotional roles as

indicated by lower impairment in "basic mood" and "actual mood" as well as "life orientation" (Table 2B)

As anti-HCV positive patients were more frequently unemployed this was included into a multiple regression analysis revealing two independent variables to be related to QoL. Showing that anti-HCV status ($p = 0.001$) was highly relevant, but slightly less relevant than employment ($p < 0.001$), still both parameters being highly relevant concerning the HIV-Selt score. Similar results were obtained for the EQ-5D with $p < 0.001$ for employment and $p = 0.011$ for anti-HCV.

As we previously reported that GBV-C is associated with better QoL we also included GBV-C status (22

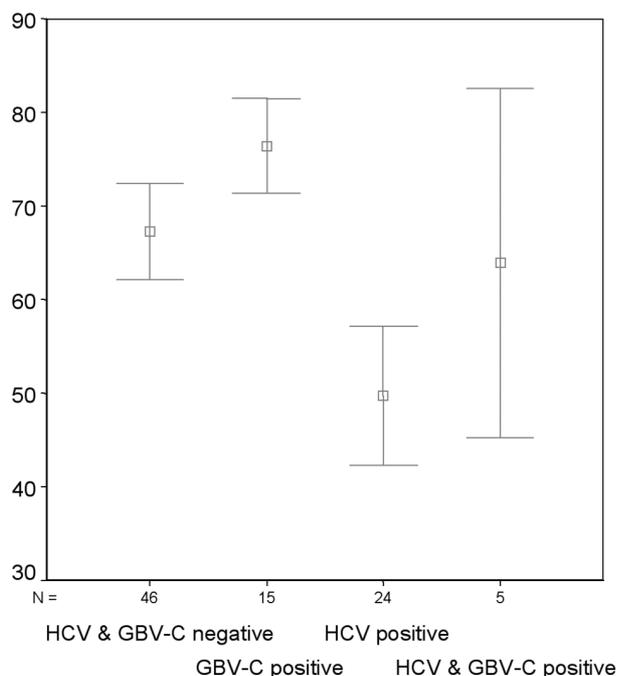


Fig. 1. Mean Score for HIV-SELT according to being negative or positive for either anti-HCV or GBV-C or both.

being viraemic and 76 being GBV-C non-viraemic) into this model, now revealing anti-HCV ($p < 0.001$) being the most relevant factor followed by employment ($p = 0.02$), HIV viral load ($p = 0.029$) and GBV-C viraemia ($p = 0.042$) for HIV-SELT. Thus confirming both the importance of GBV-C for better QoL and the importance of HCV for worse QoL in HIV positive patients, which becomes obvious if QoL is analysed according to both GBV-C-RNA & anti-HCV status (see Fig. 1). The order of relevance was different for EQ-5D, with GBV-C being the most important ($p = 0.002$) followed by both employment (0.036) and anti-HCV status ($p = 0.042$).

Age, CD4 cell count, anti-HBc, anti-HCV, HBsAg status, HIV-viral load, CD4 cell count, CDC stage of HIV disease, and durations since diagnosis were all not significantly associated with impaired QoL.

DISCUSSION

It is of interest to note that the two hepatitis viruses HBV and HCV display a differential influence on the QoL in HIV-positive patients. While HBV does not impair QoL, it shows a significant impairment on survival. HCV does probably only moderately impair overall survival, but severely affects QoL as shown in this and other studies on HCV's association with QoL in HIV positive patients [17]. In addition, we believe it cannot be excluded that HCV-infection, which impairs the ability to concentrate [18, 19], may even be causal for the lower employment rate among HCV-positive individuals. Anyhow, the finding of severe impaired QoL in relation to HCV but not HBV is well in agreement with the recently observed low frequency (less than 5%) of depression during pegylated interferon therapy for HBV [20] while depression is seen in

about 30% of HCV infected patients on pegylated interferon therapy [21, 22]. Thus our finding of the different effect of HBV and HCV on QoL in HIV-positive individuals is in accordance with the observation with non-HIV infected individuals.

Importantly, in our study there was no significant evidence that past HCV infection is associated with better QoL compared to ongoing HCV-infection. This is in contrast to most studies in non-HIV infected populations where it has been reported that patients clearing HCV due to interferon therapy have improved QoL [23, 24, 25]. HCV therapy was not widely used at the time of this study, as results usually were poor. HCV therapy is anyhow indicated only in case of liver disease and compliance, which usually lead to a dropout of more than 90% of the patients. Our results are supported by reports of "anti-D prophylaxis" infected woman [26], who cleared their HCV infection spontaneously or due to interferon therapy. Despite HCV clearance disabling impairment of QoL persisted. Our data are also in agreement with a study evaluating 93 anti-HCV positive women who showed impaired well-being compared to healthy controls but with no difference according to HCV-RNA status [27]. In addition, recent studies applying MRT-Spect to patients with presumed HCV-associated impairment of their well being, showed disturbances in the dopamine and serotonin system [28].

More research is required to understand the mechanism of how HCV infection leads to such significant impairment in patient well being irrespective of HCV clearance.

The retrospective approach used in this study has one potential advantage over future prospective studies. These questionnaires had been answered before the beneficial influence of GBV-C had been widely published in the medical [3, 4, 5] and the lay press, i.e. International Herald Tribune, and before more attention had been brought to impaired QoL in HCV infected patients. Thus, we can almost exclude that the knowledge of the GBV-C and hepatitis virus status and its correlation with QoL influenced the study outcome. This appears important, as knowledge of an infection associated with better or worse outcome might influence QoL [11].

As QoL was similarly impaired in HCV-viraemic and non-viraemic patients but better in GBV-C viraemic patients, this should be taken into account in case of planned interferon therapy, which might fail to clear HCV but clear the beneficial GBV-C.

Acknowledgement: The study as been supported by the Network of Excellence in Viral Hepatitis (Kompetenznetz Hepatitis) and the Network of Excellence in HIV (Kompetenznetz HIV) funded by the German "Bundesministerium für Bildung und Forschung".

REFERENCES

1. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, Desai SM, Mushahwar IK. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med.* 1995 Jun;1(6):564-9..
2. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, Koonin E, Gallagher M, Alter M,

- Hadziyannis S, Karayiannis P, Fung K, Nakatsuji Y, Shih JW, Young L, Piatak M Jr, Hoover C, Fernandez J, Chen S, Zou JC, Morris T, Hyams KC, Ismay S, Lifson JD, Hess G, Fong SK, Thomas H, Bradley D, Margolis H, Kim JP. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science*. 1996 Jan 26;271(5248):505-8.
3. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, Heringlake S, Ockenga J, Wilber JC, Goergen B, Detmer J, McMorro M, Stoll M, Schmidt RE, Manns MP. Infection with GB virus C infection and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):715-24.
 4. Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ, Klinzman D, Patrick KD, George SL, Stapleton JT. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):707-14.
 5. Tillmann HL, Manns MP: GB virus-C Infection in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res*. 2001 Nov;52(2):83-90. Review.
 6. Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Erker JC, Chalmers ML, Schlauder GG, Dawson GJ, Desai SM, Mushahwar IK. Sequence and genomic organisation of GBV-C: a novel member of the flaviviridae associated with human non A-E hepatitis. *J Med Virol*. 1996 Jan;48(1):60-7.
 7. Kaiser T, Tillmann HL. GB virus C infection: is there a clinical relevance for patients infected with the human immunodeficiency virus? *AIDS Rev*. 2005 Jan-Mar;7(1):3-12. Review.
 8. Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol*. 1997 Jul;27(1):18-24.
 9. Nunez M, Soriano V. Hepatitis C virus (HCV) genotypes and disease progression in HIV/HCV-coinfected patients. *J Infect Dis*. 2005 Jan 1;191(1):1-3.
 10. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, Kirk O, Phillips A, Ledergerber B, Lundgren J; EuroSIDA Study Group. Hepatitis B and Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort: Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005 Sep 15;192(6):992-1002.
 11. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C on Quality of life. *Hepatology*. 1999 Nov;30(5):1299-301.
 12. Leiberich P, Schuhmacher K, Brieger M, Averbek M, Grote-Kusch M, Schröder A, Kalden JR, Rump JA, Rubbert A, Löw P, Olbrich E. Messung der Lebensqualität bei HIV-Positiven mit einem multidimensionalen Fragebogen. *AIFO 1995*; 10:515-29
 13. Zander KJ, Palitzsch M, Kirchberger I, Poppinger J, Jägel-Guedes E, Jäger H, von Steinbüchel N, Bullinger M: HIV-Infektion und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Psychometrische Prüfung der deutschsprachigen Version des MOS-HIV Fragebogens zur Therapieerfolgskontrolle. *AIDS-Forschung 1994*; 9, 241-264,
 14. Tillmann HL, Manns MP, Claes C, Heiken H, Schmidt RE, Stoll M. GB virus C infection and quality of life in HIV-positive patients. *AIDS Care*. 2004 Aug;16(6):736-43.
 15. Claes C, Uber A, Greiner W: Der EuroQol als krankheit-sübergreifendes Indexinstrument. In: *Gesundheitsökonomische Evaluation – Grundlagen und Standortbestimmung*. Edited by Schöffski O, Glaser P, von der Schulenburg JM. Berlin – Heidelberg – New York, Springer 1998.
 16. Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, Oppe S, Badia X, Busschbach J, Buxton M, Dolan P, Kind P, Krabbe P, Ohinmaa A, Parkin D, Roset M, Sintonen H, Tsuchiya A, de Charro F. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six-country study. *Eur J Health Econ*. 2003 Sep;4(3):222-31.
 17. Fleming CA, Christiansen D, Nunes D, Heeren T, Thornton D, Horsburgh CR Jr, Koziel MJ, Graham C, Craven DE. Health-related quality of life of patients with HIV disease: impact of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 15;38(4):572-8.
 18. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 Sep;9(6):847-54.
 19. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):433-9.
 20. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, Lu ZM, Piratvisuth T, Germanidis G, Yurdaydin C, Diago M, Gurel S, Lai MY, Button P, Pluck N; Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004 Sep 16;351(12):1206-17.
 21. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
 22. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S237-44.
 23. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):209-12.
 24. McHutchison JG, Ware JE Jr, Bayliss MS, Pianko S, Albrecht JK, Cort S, Yang I, Neary MP; Hepatitis Interventional Therapy Group. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol*. 2001 Jan;34(1):140-7.
 25. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology*. 1999 Jan;29(1):264-70.
 26. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*. 2000 Jul;32(1):91-6.
 27. Coughlan B, Sheehan J, Hickey A, Crowe J. Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C virus infection. *Br J Health Psychol*. 2002 Feb;7(Pt 1):105-16.
 28. Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schuler A, Ennen JC, Ahl B, Manns MP, Boker KW. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy *J Hepatol*. 2004

Received: March 10, 2006 / Accepted: August 10, 2006

Address for correspondence:

Hans L. Tillmann, MD
 Professor of Medicine
 Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Universität Leipzig
 Philipp Rosenthal Str. 27
 D-04103 Leipzig, Germany
 Fax: ++49 431 97 12209
 Phone: ++49 431 97 12231
 e-mail: hans.tillmann@medizin.uni-leipzig.de

7.4 Publikation 4

Claes C, Schulenburg JM. Teil B Gesundheitsökonomische Begleitforschung. In: Haasen C, Verthein U (Hrsg.). Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger, Band 3, Psychosoziale Intervention - Kosten und Nutzen der Behandlung - Transfer in die Versorgung. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG; 2007:131-90.

Der erneute Abdruck dieser Publikation erfolgt mit Genehmigung der Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden.

TEIL B
Gesundheitsökonomische Begleitforschung

Christa Claes, J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung
Königsworther Platz 1
30167 Hannover
Tel.: 0511 / 762 5083 (Sekretariat)
Email: vbl@ivbl.uni-hannover.de



B Zusammenfassung

Die gesundheitsökonomische Begleitforschung widmet sich den Kosten und Effekten der heroingestützten Behandlung im Vergleich zur Methadonbehandlung im Rahmen des Modellprojekts Heroinstudie. Diese Analyse erstreckte sich auf die ersten zwölf Studienmonate.

Im Rahmen der klinischen Studie sind beide Studienbehandlungen aus Sicht der Kostenträger als auch aus gesellschaftlicher Perspektive kosteneffektiv, da beide Therapieformen die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmenden steigerten. Bei einer entsprechenden gesellschaftlichen Prioritätensetzung ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis akzeptabel. Die in der gesundheitsökonomischen Bewertung durchgeführte Sensitivitäts- und Szenarienanalyse gibt berechtigte Anhaltspunkte, dass nach Einführung der Studienbehandlung in eine Regelversorgung die heroingestützte Behandlung als auch die Methadonsubstitution aus gesellschaftlicher Sicht mittelfristig eine Kostenersparnis erbringen.

Im Rahmen des Modellprojekts konnten Daten von 1.015 Studienteilnehmenden ausgewertet werden, unabhängig davon, ob die Studienteilnehmenden über zwölf Monate in der Behandlung verblieben oder vorzeitig abbrachen. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die nachfolgenden Aussagen grundsätzlich auf die gesamte Studiengruppe.

Werden die Behandlungskosten auf alle aufgenommenen Studienteilnehmenden verteilt, so kostete die heroingestützte Behandlung in den ersten zwölf Studienmonaten pro Studienteilnehmenden 14.331 €, die Methadonbehandlung 3.314 €. Auf Grund der unterschiedlichen Haltequoten in den beiden Behandlungsgruppen, d. h. durch eine höhere Haltequote in der Heroingruppe, wurde auch berechnet, wie viel die Behandlung jener Studienteilnehmenden kostet, die sich durchgängig zwölf Monate in der Studienbehandlung befanden. Diese durchschnittlichen jährlichen Kosten der Studienbehandlung belaufen sich auf 18.060 € je Studienteilnehmenden in der heroingestützten Behandlung und 6.147 € je Studienteilnehmenden in der Methadonbehandlung. Dies beinhaltet neben der Diamorphin- bzw. Methadonbehandlung auch die psychosoziale Betreuung mit durchschnittlichen jährlichen Kosten von 1.928 € je Studienteilnehmenden. Erwartungsgemäß fällt der Hauptteil der Aufwendungen im Bereich der Personalkosten an. Die höheren Aufwendungen der heroingestützten Behandlung im Vergleich zur Methadonsubstitution sind vor allem bedingt durch die längeren Öffnungszeiten, höheren Sicherheitsmaßnahmen sowie Injektion unter ärztlicher Aufsicht. Eine Modellrechnung für eine „ideale Heroinambulanz“ gibt Hinweise, dass in der Regelversorgung gegenüber der Studienbehandlung mit Kosten zu rechnen ist, die rund 2.000 € je Patient und Jahr niedriger liegen.

Es wurde geprüft, ob durch die Studienbehandlung Kosten in anderen Bereichen der Gesundheitsversorgung eingespart werden können. Für beide

Behandlungsgruppen gilt, dass die Begleitmedikation sich nicht signifikant gegenüber dem Vorjahr unterscheidet. Allerdings verändert sich die Inanspruchnahme von Drogentherapien sowie ambulante und stationäre Behandlung (Akut- und psychiatrische Versorgung). Im Vergleich zum Vorjahreszeitraum konnte durch die heroingestützte Behandlung eine Kostenersparnis von 3.777 €, durch die Methadontherapie eine Verminderung um 1.134 € erreicht werden.

Aus Sicht der gesetzlichen Krankenkassen ist sowohl die heroingestützte Behandlung als auch die Methadonsubstitution mit hohen Kosten verbunden und beide Therapien wirken nicht kostensparend. Daran ändert auch die Finanzierung der psychosozialen Betreuung nichts, die derzeit aus kommunalen bzw. Landesmitteln bestritten wird. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist nur dann mit einer Kosten sparenden Wirkung zu rechnen, wenn alle Kosten und Nutzen mit einbezogen werden, d. h. auch eine Bewertung aus gesellschaftlicher Sicht stattfindet.

Der Vergleich des ersten Studienjahres mit dem Vorjahreszeitraum legt offen, dass die Kostenersparnisse aus gesellschaftlicher Sicht in der heroingestützten Behandlung höher ausfallen als in der Methadonbehandlung. Für die Heroingruppe wurde ein größerer Nutzen, gemessen in Geldeinheiten, aus der rückläufigen Delinquenz ermittelt. Während im ersten Behandlungsjahr die Schäden aufgrund von Delinquenz innerhalb der heroingestützten Behandlung um -3.251 € zurückgingen, erhöhten sich im Rahmen der Methadonbehandlung die delinquenzbedingten Schäden um 752 €. Ebenso nehmen die Kosten auf Grund von Inhaftierung in der heroingestützten Behandlung stärker ab als in der Methadonbehandlung (Heroin: 1.209 €; Methadon: 826 €).

Der Vergleich der Kosten resultierend aus Anklagen vor Gericht ergab einen Zuwachs in beiden Behandlungsgruppen (Heroin: 2.342 €, Methadon: 3.519 €). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass durch ein stetigeres Leben (z. B. festen Wohnsitz) polizeiliche Ermittlungen erfolgreicher verliefen. Zudem konnten gerichtliche Anklagen über Delikte, die vor Beginn der Behandlung begangen wurden, nachgeholt werden. Darüber hinaus kann vermutet werden, dass die Studienteilnehmenden über den Studienzeitraum präzisere Angaben machen konnten, als über den Vorjahreszeitraum. Die Daten zur Strafverfolgung und Polizeikontakten wurden im Rahmen des Modellprojekts nicht erhoben.

Im Rahmen der Studie ist im ersten Studienjahr ein geringer Zuwachs an Erwerbstätigkeit zu beobachten. Der volkswirtschaftliche Produktivitätsgewinn beläuft sich in der heroingestützten Behandlung auf 163 €, in der Methadonbehandlung auf 187 € pro Studienteilnehmenden und Jahr (ca. 2 Arbeitstage in Durchschnitt pro Jahr).

In der Summe, Krankheitskosten, Kosten bezüglich Delinquenz, Inhaftierung und Gerichtskosten zusammen genommen, konnten die Studienteilnehmenden der Heroingruppe Kostenersparnisse in Höhe von -5.966 €/Jahr generieren, während die Methadongruppe zusätzliche Kosten in Höhe von 2.069 €/Jahr verursachen.

Im Rahmen der Kosten-Nutzwert-Analyse wird die durch die Therapien gewonnene Lebensqualität (gemessen mit einem krankheitsunspezifischen, präferenzbasierten Indexinstrument, dem EQ-5D) mit den aufgewendeten Kosten ins

Verhältnis gesetzt. Die Analyse legt dar, dass mit den zusätzlichen Behandlungskosten in der heroingestützten Behandlung ein höheres Niveau der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden kann. Die Kosten-Nutzwert-Verhältnisse zeigen, dass in der heroingestützten Behandlung weniger Aufwendungen notwendig sind, um eine Steigerung um ein qualitätsbereinigtes Lebensjahr (QALY: Quality-Adjusted Life Years) zu erreichen als in der Methadonsubstitution (Heroin: 154.907 € je QALY; Methadon: 170.835 € je QALY).

Gemessen an der Benchmark von 50.000 € je QALY (30.000 £ je QALY), die in der Literatur als Kosten-Effektivitäts-Grenze kommuniziert wird, liegt das Kosten-Nutzwert-Verhältnis über der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft.

Wird nur das Kosten-Nutzwert-Verhältnis derjenigen Studienteilnehmenden betrachtet, die die jeweilige Behandlung durchgängig zwölf Monate durchführten, so ist die Methadonbehandlung der heroingestützten Behandlung deutlich überlegen. Betrachtet man jedoch die Studienteilnehmenden, die die jeweilige Studienbehandlung vorzeitig abbrechen, so ist das Kosten-Nutzwert-Verhältnis für die Methadonabbrecher deutlich ungünstiger. Der Erfolg der Methadonbehandlung wird offensichtlich durch einen Behandlungsabbruch komplett eliminiert. Wie auch in den klinischen Ergebnissen der Hauptstudie zeigt dies erneut, dass eine heroingestützte Behandlung dann sinnvoll und kosteneffektiv ist, wenn Patienten behandelt werden, die nicht von der Methadontherapie profitieren.

Die Erhebung weist einige Limitationen auf, da eine Reihe von Größen nur als Schätzungen in die Kostenberechnung eingehen oder nicht berücksichtigt werden konnte. Deshalb wurde mit Hilfe von Daten der Heroinstudien aus den Niederlanden und der Schweiz zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Nach Einbezug der Kosten für Polizeikontakte/Strafverfolgung sowie einer Korrektur der Anklagen vor Gericht, die die o. g. Zeitverschiebung einbezieht, verschieben sich die Kosten-Nutzwert-Verhältnisse hin zu einer Kostenersparnis beider Therapien aus gesellschaftlicher Perspektive. Um diese Aussagen zu bestätigen, wird von der gesundheitsökonomischen Begleitforschung empfohlen, die Regelversorgung in den ersten Jahren mit einer ökonomischen Evaluation zu begleiten, die insbesondere die Auswirkungen der Heroinbehandlung auf die Strafverfolgung im deutschen Kontext fokussiert.

B1. Zielsetzung und allgemeine Methodik

Das Institut für Versicherungsbetriebslehre der Leibniz Universität Hannover wurde mit der gesundheitsökonomischen Begleitforschung des bundesdeutschen Modellprojekts zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger betraut. Die gesundheitsökonomische Begleitforschung widmet sich den Kosten und Effekten der heroingestützten Behandlung im Vergleich zur Methadonbehandlung im Rahmen der Heroinstudie. Die Analyse erstreckt sich auf die ersten zwölf Studienmonate.

Ziel der klinischen Studie war nicht die Ziehung einer repräsentativen Stichprobe aus der Gruppe der Konsumenten harter Drogen, zumal Informationen über die Verteilung wichtiger Merkmale innerhalb der Grundgesamtheit nahezu unbekannt sind. Vielmehr zielte die klinische Studie auf die Bildung einer Stichprobe von Schwerstabhängigen aus zwei Stratum-Gruppen ab; und zwar vormalig wenig erfolgreich Methadonsubstituierte und bislang Nicht-Erreichte. Die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erfolgte zu weiten Teilen auf der Drogenszene. Diese Vorgehensweise garantiert jedoch keine unverzerrte Stichprobe. Alle Studienteilnehmenden leben in einem städtischen bzw. großstädtischen deutschen Umfeld. Selektiert sind die Teilnehmenden in Bezug auf die Merkmale Alter, Dauer und Schwere der Abhängigkeit und dauerhafter Wohnsitz in einem städtischen Umfeld. Von einer Selektion in Bezug auf Geschlecht und ethnische Minderheiten ist nicht auszugehen.

Im Rahmen klinischer Studien lassen sich die Ergebnisse der Behandlungsgruppen nach zwei Betrachtungsweisen unterscheiden. Eine Variante ist die Ermittlung der Ergebnisse auf Basis von Per-Protocol-Treatment (PPT). Im klinischen Studienbericht setzt sich die Per-Protocol-Stichprobe aus allen Studienteilnehmenden an der Heroinstudie des jeweiligen Studienarms (Heroinbehandlung bzw. Methadonbehandlung) zusammen, die die erste Studienphase vollständig abgeschlossen haben.

Die andere Variante umfasst die Analyse der Gruppe Intention-to-Treat (ITT). Im klinischen Studienbericht wird die Primäranalyse nach dem Intention-to-treat-Prinzip durchgeführt, wobei alle Studienteilnehmenden in die Analyse eingeschlossen werden, die randomisiert. Dieser Analyseansatz hat Konsequenzen für die Handhabung von Studienabbruchern im Rahmen der Ergebnisauswertung. Fehlende Daten am Ende des Beobachtungszeitraums werden mit den zu Studienbeginn erfassten Daten ersetzt. Hier liegt die Annahme zugrunde, dass die jeweilige Studienbehandlung bei den Studienabbruchern nicht effektiv ist.

Die gesundheitsökonomische Begleitforschung erfolgt ebenfalls auf Basis des ITT-Verfahrens. Fehlende Werte werden vornehmlich mit Daten vom Studienstart ersetzt. Ergebnisauswertungen auf Basis des PPT-Verfahrens erfolgen lediglich bei ausgewählten Fragestellungen und um auf Differenzen hinzuweisen, die aufgrund unterschiedlicher Haltequoten in den Studienarmen entstehen.

B2. Kosten der Studienbehandlung

B2.1 Zielsetzung

Die Analyse konzentriert sich zunächst auf die erste Studienphase (die ersten 12 Monate der Studienbehandlung). Die zentrale Fragestellung lautet: Was kostet die heroingestützte Behandlung eines Opiatabhängigen (Diamorphinverschreibung) im Vergleich zur Methadonsubstitution (Methadonbehandlung)? Dementsprechend sind die Kosten der Studienzentren nach Jahren, nach den Behandlungsgruppen Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung sowie nach Studienphasen abzugrenzen.

B2.2 Abgrenzung Auszahlungen, Ausgaben sowie Kosten

In Wirtschaftlichkeitsanalysen stehen Kosten den Ergebnissen gegenüber. Die Kosten bilden daher eine zentrale Größe, die für das Verständnis der Konzepte sowie deren Gestaltung und Interpretation von grundlegender Bedeutung sind. Kosten sind in der Betriebswirtschaftslehre definiert als die in Geldeinheiten bewerteten für die Erstellung betrieblicher Leistungen in Anspruch genommenen Mengen an Produktionsfaktoren (Arbeit, Boden und Kapital) sowie verbrauchten materiellen und immateriellen Vorleistungen (Waren als auch Dienstleistungen). Damit drücken Kosten einen Verzehr von Werten aus (Ressourcenverbrauch), dem eine Erstellung neuer Waren und Dienstleistungen gegenübersteht. Die Faktoren gehen demnach nicht verloren, sondern werden umgewandelt. Ob hierbei physische Güter produziert werden oder Dienstleistungen erbracht werden, ist aus dieser theoretischen Sichtweise irrelevant. Auch die verschiedenen eingehenden Produktionsfaktoren sind gleichermaßen zu berücksichtigen.

Definitionsgemäß stellen Kosten bewertete Mengen dar. Sie umfassen daher eine Mengen- (inklusive Qualitäts-) und eine Preiskomponente. Dadurch dass alle eingehenden Faktoren mit Preisen in der gleichen Einheit bewertet werden, stellen Kosten ein einheitliches Maß für alle Ressourcen dar, die in die Produktion der Güter eingehen. Diese Vorgehensweise zeichnet verantwortlich für die hohe Aussagekraft des Kostenbegriffs.

Die Ermittlung der Kosten der Studienbehandlung bedient sich der Vorgehensweise der betrieblichen Kosten- und Erlösrechnung. Zur Vermeidung von Missverständnissen ist der Kostenbegriff aus buchhalterischer Sicht von Auszahlungen, Ausgaben und Aufwendungen abzugrenzen: Während unter Einzahlungen der Zufluss liquider Mittel zu verstehen ist, bezeichnen Auszahlungen den Abfluss derselben. Finanz- und Finanzierungspläne, in denen Ein- und Auszahlungen gegenüber gestellt werden, bilden das liquiditätsorientierte

Teilsystem und dienen zur Aufrechterhaltung des finanziellen Gleichgewichts, d. h. der Zahlungsfähigkeit.

Ein- und Auszahlungen teilen sich auf in vermögenswirksame und erfolgswirksame Einnahmen und Ausgaben. Den Unterschied machen erfolgsneutrale Zahlungen aus, wie beispielsweise Eigenkapitaleinzahlungen, Tilgungszahlungen.

Zu den Erträgen und Aufwendungen zählen nur diejenigen Einnahmen und Ausgaben, die erfolgswirksam sind und in die gemäß steuer- und handelsrechtlicher Rechenschaftslegung erstellte Gewinn- und Verlustrechnung eingehen. Zudem ist eine Jahresabgrenzung vorzunehmen. So werden Investitionen durch Abschreibungen auf die Nutzungsjahre verteilt zu Aufwendungen.

Erträge und Aufwendungen werden erst zu Erlösen und Kosten, wenn diese um neutrale Positionen bereinigt werden. Neutrale Positionen umfassen periodenfremde, betriebsfremde und außerordentliche Erträge und Aufwendungen. Zudem sind kalkulatorische Größen, wie beispielsweise kalkulatorischer Unternehmerlohn und ehrenamtliche Tätigkeiten, in Kosten und Erlöse einzuschließen.

B2.3 Methodik der Kostenträgerrechnung

Zur Ermittlung der Kosten der Studienbehandlung wird im Rahmen der Heroinstudie die Methodik der Kostenträgerrechnung angewendet. Eine Diskontierung der einzelnen Jahresausgaben wurde nicht vorgenommen. Die Kosten einer Heroin- bzw. Methadonambulanz lassen sich zunächst in zwei Ausgabenblöcke aufteilen:

- Investitionen (Erstausrüstung und gegebenenfalls Neubau der Heroinambulanzen) sowie
- laufende Betriebskosten.

Mithilfe von Abschreibungssätzen lassen sich Investitionen einzelnen Nutzungsjahren zurechnen. Die Abschreibung (Absetzung für Abnutzung [AfA]) ist eine abnutzungsbedingte Wertminderung eines Wirtschaftsguts. Gemäß Einkommenssteuergesetz beträgt die lineare AfA bei Gebäuden 2 %. Berechnungsgrundlage sind die Anschaffungs- oder Herstellungskosten des Gebäudes. Nicht einbezogen wird der Wert des erschlossenen Baugrunds, auf dem das Gebäude errichtet wurde.

Zur Festlegung der Nutzungsdauer einzelner Anlagegüter lässt sich beispielsweise die Abgrenzungsverordnung heranziehen. Bei Gebrauchsgütern, wie Dienst- und Schutzkleidung, Wäsche, Glas und Porzellanartikel, Gebrauchsgüter des medizinischen Bedarfs sowie sonstige Gebrauchsgüter des Wirtschafts- und Verwaltungsbedarfs, wird eine Nutzungszeit bis maximal drei Jahren angenommen. Bei Einrichtungs- und Ausstattungsgegenständen des medizinischen und Wirtschafts- und Verwaltungsbedarfs, wie z. B. Apparate, Maschinen, Mobiliar, Datenverarbeitungsanlagen usw., wird eine Nutzungsdauer von bis zu 15 Jahren angenommen. Die meisten Einrichtungs- und Ausstattungsgegenstände haben eine betriebsgewöhnliche Nutzungsdauer von 5 bis 10 Jahren. Hier wird aufgrund der

starken Frequentierung von einer Nutzungsdauer von 5 Jahren (= lineare AfA in Höhe von 20 %) im Durchschnitt ausgegangen.

Zur Gliederung der laufenden Betriebskosten sind folgende Kostenarten gewählt worden:

- Personalkosten (ärztliches, fachmedizinisches sowie psychosoziale Betreuung unterteilt in Psychoedukation und Case Management)
- Prüfmedikation (Prüfsubstanzen Diamorphin und Methadon)
- medizinisches Verbrauchsmaterial (Spritzen, Einwegmaterial usw.)
- Laborkosten
- Raumkosten (Miete, Heizung, sonstige Nebenkosten, Reinigung, laufende Instandhaltungen usw.)
- allgemeine Verwaltungskosten (Verwaltungspersonal, Büromaterialien, Telefon sowie sonstige Kosten)
- Abschreibung für Abnutzung (wie oben beschrieben)

Die Studienzentren stellten Angaben über die verausgabten Mittel für Investitionen, die Jahresbudgets der laufenden Ausgaben (2002, 2003 und 2004) sowie den monatlichen Mitarbeiterstellen zur Verfügung, die in die Kostenträgerrechnung eingingen. Die einzelnen Kostenarten werden mit Hilfe geeigneter Schlüssel auf die Kostenträgern (hier Studienteilnehmende) umgelegt. Auf Ebene der Studienteilnehmenden ist der in Anspruch genommene Studienbehandlungstag in Studienphase 1 (Studienmonate 1 bis 12), Studienphase 2 (Studienmonate 13 bis 24) bzw. Follow-up-Phase (ab Studienmonat 25) die kleinste Verrechnungseinheit. Die Analyse der Kosten der Studienbehandlung fokussiert die Phase 1, d. h. die ersten zwölf Monate, und den Vergleich Diamorphinverschreibung versus Methadonbehandlung in Vorbereitung auf die durchzuführende inkrementelle Kosten-Effektivitätsanalyse. Wie bereits erläutert, wird eine separate Auswertung der Kosten der Phase 2 (Studienmonate 13 bis 24) bzw. Follow-up im Folgenden nicht vorgenommen.

Im Einzelnen wird die Verrechnung der unterschiedlichen Kostenarten im Rahmen der Kostenträgerrechnung wie folgt gehandhabt:

- Ärztliches Personal
Die verausgabten Jahresbudgets der einzelnen Studienzentren, getrennt nach Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung, werden anhand der monatlichen Anzahl der Mitarbeiterstellen (Personenmonate) auf die einzelnen Monate verteilt. Anschließend verteilt sich das Monatsbudget auf jeden aktiven Studienteilnehmenden im Verhältnis Anzahl aktiver Studienteilnehmende zu maximaler Kapazität des Studienzentrums. Die maximale Kapazität der einzelnen Studienzentren entspricht jeweils der erreichten Anzahl rekrutierter Studienteilnehmender (gerundet: Bonn: N = 100, Frankfurt: N = 190, Hamburg: N = 400, Hannover: N = 130, Karlsruhe: N = 50, Köln: N = 100, München: N = 60). Die Differenz, die sich aus der Gesamtanzahl der Studienteilnehmenden abzüglich tatsächlicher Studienteilnehmenden ergibt, ist als eine Minderauslastung der vorhandenen Personalkapazitäten zu interpretieren und geht nicht in die Kosten der Studienbehandlung ein. In der

Anlaufphase waren diese freien Kapazitäten insbesondere für die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erforderlich.

- **Psychosoziale Betreuung**
Die Jahresbudgets werden analog zu den Kosten des ärztlichen Personals auf die Studienteilnehmenden umgelegt; jedoch mit dem Unterschied, dass zwischen Psychoedukation und Case Management unterschieden wird und ein Personalschlüssel von 1:25 angewendet wird.
- **Fachmedizinisches Personal**
Die Jahresbudgets werden analog zu den Kosten des ärztlichen Personals auf die Studienteilnehmenden umgelegt.
- **Prüfmedikation**
Die verausgabten Mittel für die Prüfmedikationen der einzelnen Studienzentren getrennt nach Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung werden als variable Kosten zu 100 % anhand der Behandlungstage der einzelnen Studienteilnehmenden verteilt. Es wird berücksichtigt, dass sich die Studienteilnehmenden zu einem bestimmten Zeitpunkt in verschiedenen Studienphasen befinden.
- **Medizinische Verbrauchsmaterialien**
Die Jahresbudgets werden analog zu den Kosten der Prüfmedikation verteilt.
- **Laborleistungen**
Eine Abgrenzung der Ausgaben für Laborleistungen zwischen Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung erfolgt anhand der Behandlungstage in der Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung, wenn nicht bereits vom Studienzentrum angegeben. Die Jahresbudgets werden anschließend analog zu den Kosten der Prüfmedikation verteilt.
- **Raumkosten (im Wesentlichen Miete, Heizung, elektrische Energie, Reinigung und sonstige Nebenkosten)**
Die verausgabten Jahresbudgets der einzelnen Studienzentren, getrennt nach Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung, werden zu gleichen Teilen auf die Monate verteilt. Anschließend verteilt sich das Monatsbudget auf jeden aktiven Studienteilnehmenden im Verhältnis Anzahl aktiver Studienteilnehmender zu geplanter Betreuungskapazität des jeweiligen Studienzentrums (Bonn: N = 100, Frankfurt: N = 200, Hamburg: N = 460, Hannover: N = 140, Karlsruhe: N = 60, Köln: N = 100, München: N = 60). Für Studienzentren, die die Studiengruppen Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung in der gleichen Einrichtung betreuen, wird eine Abgrenzung der Kosten zwischen Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung im Verhältnis 3:1 vorgenommen. Dieses Verhältnis basiert im Wesentlichen auf die unterschiedliche Dauer der Öffnungszeiten für die beiden Behandlungsgruppen.
- **Allgemeine Verwaltungskosten**
Die Jahresbudgets werden analog zu den Raumkosten verteilt.
- **Absetzung für Abnutzung**
Die Jahresbudgets werden analog zu den Raumkosten verteilt.

B2.4 Gesamtkosten aller Studienzentren

Der Tabelle B1 sind die Gesamtkosten aller Studienzentren der Jahre 2002, 2003 und 2004 getrennt nach den Behandlungsgruppen Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung zu entnehmen. Die Angabe der Auslastung der Kapazitäten in Prozent spiegelt in der Anfangsphase die sukzessive Rekrutierung der Studienteilnehmenden wieder. Die Verbrauchsmaterialien bzw. Dienstleistungen, wie Prüfsubstanzen, medizinische Verbrauchsmaterialien und Laborkosten, sind definitionsgemäß zu 100 % verbraucht. Der weitere Rekrutierungsverlauf zeigt auf, dass die ursprünglich geplante Anzahl der Studienteilnehmenden nicht von allen Zentren erreicht wurde sowie dass die im Verlauf der Studie, insbesondere in der Methadonbehandlung, nicht alle Teilnehmenden über 12 Monate gehalten werden konnten. Zudem wechselten nach Abschluss der Phase 1 insgesamt 90 Studienteilnehmende von der Methadonbehandlung in die Gruppe Diamorphinverschreibung. Die Kosten der „Leerkapazitäten“ werden im Folgenden nicht auf die Studienteilnehmenden verrechnet. Die höhere Haltequote der Gruppe Diamorphinverschreibung sowie die Wechsel bewirken, dass das erreichte Niveau der Anzahl rekrutierter Studienteilnehmender gehalten werden konnte.

B2.5 Kosten der Studienbehandlungen Heroin (Diamorphin) versus Methadon

Erwartungsgemäß fallen die durchschnittlichen Kosten je Studienteilnehmenden nach dem ITT-Ansatz (nur Phase 1) niedriger aus als nach PPT, da die durchschnittliche Behandlungsdauer der Studienteilnehmenden in der Gruppe Diamorphinverschreibung nach ITT 290 Tage beträgt und in der Methadonbehandlung ITT 195 Tage (siehe *Tabelle B2*). Eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistet die PPT-Stichprobe. In der klinischen Studie umfasst die PPT-Stichprobe 346 Studienteilnehmende aus der Diamorphinverschreibung und 200 Teilnehmende aus der Methadonbehandlung mit jeweils 365 Behandlungstagen. Die durchschnittlichen Kosten der Studienbehandlung der Gruppe Diamorphinverschreibung betragen jährlich 18.060 € je Studienteilnehmende und für die Methadonbehandlung 6.147 € jeweils PPT mit den Basisjahren 2002 bis 2004 (siehe *Tabelle B3*).

Der Vergleich der durchschnittlichen jährlichen Kosten der Studienbehandlung je Studienteilnehmenden der PPT-Stichprobe mit den rechnerischen Jahreskosten gemäß ITT (Kosten der Studienbehandlung: Behandlungsdauer * 365 Tage) ergibt lediglich marginale Abweichungen, d. h. wenige € Differenz.

In der niederländischen Studie ermittelten die Autoren Dijkgraaf et al. Programmkosten der Methadon-plus-Heroin-Gruppe in Höhe von jährlich

durchschnittlich 17.634 € je Studienteilnehmenden (Basisjahr 2001)⁹, die sich in der Höhe lediglich wenig vom deutschen Wert unterscheiden. Gleiches gilt für den Vergleich mit den Schweizer Studien unter Berücksichtigung der zwischenzeitlichen Preisniveauveränderung der letzten Jahre. In einer betriebswirtschaftlichen Analyse der sieben Behandlungsstellen der Schweizer Studie wurden die Kosten der ärztlichen Verschreibung von Betäubungsmitteln für das Basisjahr 1995 erhoben.¹⁰ Die Kosten beliefen sich auf 51,17 CHF pro Patient und Tag (= 18.677 CHF pro Patient und Jahr).

Die Differenzen in der Kostenstruktur zwischen der Gruppe Diamorphinverschreibung und Methadonbehandlung ergeben sich aus der unterschiedlichen Verteilung der beiden Gruppen auf die Studienzentren. Unterschiede zwischen den Stratumgruppen (vormals Methadonsubstituierte versus Nichterreichte) und den beiden unterschiedlichen Formen der psychosozialen Betreuung ergeben sich aufgrund der Randomisierung definitionsgemäß nicht.

Die Kostenstruktur der Methadonbehandlung weist eine gewisse Unschärfe auf. In einigen Studienzentren wurden die Studienteilnehmenden der Methadonbehandlung durch externe Einrichtungen betreut, deren Tätigkeit pauschal vergütet wurde. In diesen Fällen konnten die Raumkosten, allgemeine Verwaltung und Abschreibung nicht separat ausgewiesen werden, sondern sind in den Personalkosten enthalten. Das heißt im Umkehrschluss, dass die Raumkosten, allgemeine Verwaltung und Abschreibung in den Durchschnittswerten der Gruppe der Methadonbehandlung unterschätzt und die Personalkosten überschätzt sind.

Die Kostenstrukturen der beiden Ansätze ITT und PPT unterscheiden sich in Bezug auf die Kostenarten nur wenig. Die Personalkosten machen in der Heroingruppe 59 % der Kosten aus und in der Methadonbehandlung 63 %. Die Laborkosten sind mit 11 % Anteil innerhalb der Gruppe Diamorphinverschreibung und mit 26 % Anteil innerhalb der Methadonbehandlung ein weiteres Schwergewicht, wengleich diese zu einem guten Teil studienprotokollbedingt sind. Die Medikamentenkosten Methadon dürften in der Methadongruppe mit 160 € unterschätzt sein. In der niederländischen Studie¹¹ fallen die durchschnittlichen jährlichen Kosten für Methadon mit 216 € um ein Drittel höher aus. Noch deutlicher ist die Abweichung im Vergleich zu einer deutschen Kostenschätzung. Der Autor Gölz¹² schätzt die durchschnittlichen jährlichen Kosten Methadon auf 867 € in einer Bandbreite von 648 € bis 1.716 € in Abhängigkeit vom Präparat und Tagesmenge. Unter der Berücksichtigung, dass ca. 15 % der in Deutschland substituierten Patienten Buprenorphin erhalten, ergeben sich gar durchschnittliche Medikamentenkosten in Höhe von durchschnittlich 1.033 €.

⁹ *Dijkgraaf M (2005).*

¹⁰ *Rossier-Affolter R (2000).*

¹¹ *Dijkgraaf M (2005).*

¹² *Gözl J (2006).*

Tabelle B1

Gesamtausgaben der Studienzentren, Auslastung der Kapazitäten

	2002	Aus- lastung %	2003	Aus- lastung %	2004	Aus- lastung %
Heroin						
Ärztliches Personal	804.202 €	19 %	2.017.617 €	62 %	1.911.116 €	79 %
Psychosoziale Betreuung	441.019 €	26 %	845.440 €	69 %	965.802 €	77 %
Med. Fachpersonal	930.316 €	23 %	2.419.335 €	62 %	2.439.131 €	77 %
Prüfsubstanzen	198.548 €	100 %	636.714 €	100 %	740.077 €	100 %
Med. Verbrauchsmaterial	51.654 €	100 %	140.886 €	100 %	145.863 €	100 %
Laborkosten	118.484 €	100 %	566.902 €	100 %	651.117 €	100 %
Raumkosten	234.444 €	18 %	356.097 €	58 %	340.878 €	69 %
Verwaltung	366.366 €	16 %	1.063.482 €	43 %	579.528 €	67 %
Absetzung für Abnutzung	149.780 €	16 %	341.189 €	53 %	341.189 €	75 %
Summe	3.294.812 €	30 %	8.387.661 €	66 %	8.114.701 €	81 %
Methadon						
Ärztliches Personal	276.595 €	31 %	652.599 €	44 %	367.665 €	24 %
Psychosoziale Betreuung	295.440 €	28 %	694.388 €	48 %	380.006 €	54 %
Med. Fachpersonal	184.289 €	17 %	277.544 €	40 %	227.501 €	18 %
Prüfsubstanzen	10.477 €	100 %	25.873 €	100 %	17.744 €	100 %
Med. Verbrauchsmaterial	1.683 €	100 %	1.476 €	100 %	1.660 €	100 %
Laborkosten	83.568 €	100 %	268.543 €	100 %	250.216 €	78 %
Raumkosten	47.411 €	14 %	75.147 €	33 %	71.388 €	17 %
Verwaltung	102.649 €	16 %	156.995 €	36 %	101.271 €	18 %
Absetzung für Abnutzung	23.938 €	18 %	29.475 €	51 %	29.475 €	27 %
Summe	1.026.050 €	32 %	2.182.041 €	52 %	1.446.926 €	41 %

Tabelle B2

Durchschnittliche Kosten der Studienbehandlung in Phase 1
(ITT, Basisjahre: 2002-2004)

	Heroin		Methadon	
	(n = 515)	Anteil	(n = 500)	Anteil
Ärztliches Personal	3.161 €	22 %	791 €	24 %
Psychosoziale Betreuung	1.536 €	11 %	974 €	29 %
Fachmedizinisches Personal	3.716 €	26 %	299 €	9 %
Prüfsubstanzen	1.780 €	12 %	86 €	3 %
Medizinisches Verbrauchsmaterial	417 €	3 %	6 €	0 %
Laborkosten	1.618 €	11 %	900 €	27 %
Raumkosten	507 €	4 %	69 €	2 %
Allgemeine Verwaltung	1.089 €	8 %	151 €	5 %
Absetzung für Abnutzung	507 €	4 %	38 €	1 %
Summe	14.331 €		3.314 €	
Ø Anzahl Behandlungstage	290		195	

Tabelle B3

Durchschnittliche jährliche Kosten der Studienbehandlung
(PPT, Basisjahre: 2002-2004)

	Heroin		Methadon	
	(n = 346)	Anteil	(n = 200)	Anteil
Ärztliches Personal	4.040 €	22 %	1.372 €	22 %
Psychosoziale Betreuung	1.951 €	11 %	1.888 €	31 %
Fachmedizinisches Personal	4.694 €	26 %	589 €	10 %
Prüfsubstanzen	2.253 €	12 %	160 €	3 %
Medizinisches Verbrauchsmaterial	524 €	3 %	14 €	0 %
Laborkosten	2.006 €	11 %	1.627 €	26 %
Raumkosten	621 €	3 %	128 €	2 %
Allgemeine Verwaltung	1.320 €	7 %	290 €	5 %
Absetzung für Abnutzung	651 €	4 %	78 €	1 %
Summe	18.060 €		6.147 €	
Ø Anzahl Behandlungstage	365		365	

B3. Krankheitskosten

B3.1 Begleitmedikation

B3.1.1 Fragestellung und Methodik

Die Begleitmedikation der Studienteilnehmenden umfasst alle medikamentösen Therapien, die neben der Studienbehandlung in Anspruch genommen werden. Wie in der gesundheitsökonomischen Evaluation wird im Folgenden getestet, ob signifikante Kostenunterschiede in der Begleitmedikation zwischen den beiden Behandlungsgruppen Heroin und Methadon bestehen.

Allgemein erhalten Teilnehmende in klinischen Studien von vielen Seiten höhere Aufmerksamkeit als in einem alltäglichen Setting. Die besondere Aufmerksamkeit könnte dazu führen, dass außerhalb der eigentlichen Studie mehr medizinische Leistungen in Anspruch genommen werden. So könnten beispielsweise Teilnehmende mit einer bisher unbehandelten HIV-Infektion eine antiretrovirale Therapie aufnehmen. Im nachfolgenden soll daher begleitend die Hypothese geprüft werden, ob die Studienteilnehmenden im Zeitverlauf verstärkt Begleitmedikation erhalten.

Die Begleitmedikation wurde im Rahmen des CRF dokumentiert. Zum Zeitpunkt T-1 und T0 ist die Begleitmedikation der Studienteilnehmenden außer Betäubungsmittel des vergangenen Monats erfasst. Im Rahmen der gesundheitsökonomischen Begleitforschung ist allen Arzneimitteln manuell die entsprechende Pharmazentralnummer (PZN), ATC-Code, Wirkstoffmenge je Einheit, Packungsinhalt sowie Apothekenverkaufspreis (Stand: 2006) zugeordnet worden. Die quantitativen Tagesdosen (DDD) der einzelnen Wirkstoffe sind der „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen“¹³ entnommen. Gegebenenfalls fehlende DDD sind mit Hilfe der Dosierungsangaben aus den Beipackzetteln ergänzt.¹⁴ Die Tagestherapiekosten in € errechnen sich aus Apothekenverkaufspreis * Packungsinhalt: DDD.

Zwischen den beiden Befragungszeitpunkten liegen durchschnittlich 37 Tage. Zu T-1 fehlen insgesamt Angaben über den Arzneimittelverbrauch von 15/1.015 Studienteilnehmenden. Bei weiteren 26/1.015 Studienteilnehmenden sind die Arzneimittelangaben unvollständig, da nicht erfasst oder aus der handschriftlichen Dokumentation nicht identifizierbar. Zum Zeitpunkt T0 fehlen Daten über den Arzneimittelverbrauch von 119/1.015 Studienteilnehmenden. Bei weiteren 40/1.015

¹³ GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) (2006).

¹⁴ Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.) (2006).

sind die Arzneimittelangaben unvollständig. Die fehlenden Daten sind nicht ersetzt worden und werden in der folgenden Analyse als fehlend interpretiert.

B3.1.3 Ergebnisse

Im Wesentlichen stellt die Begleitmedikation eine Dauermedikation der Studienteilnehmenden dar. Zu T-1 erhalten lediglich acht Studienteilnehmende ein Präparat temporär, zu T0 sind es 26 Studienteilnehmende. In der folgenden Analyse werden diese wenigen Fälle ebenfalls als Dauermedikation interpretiert.

Während sich die Behandlungsgruppen sowie Treatment-Completers (PPT) versus Abbrecher bezüglich der Begleitmedikation ja/nein nicht unterscheiden, besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den vormals Methadon-Substituierten versus Nicht-Erreichten als auch der PSE- versus CM-Gruppe. Insgesamt 69 % (63 %) der Nicht-Erreichten erhalten zu T-1 (T0) keine Begleitmedikation und 60 % (T-1) der Studienteilnehmenden in der PSE. Zum Zeitpunkt T0 ist die Inanspruchnahme in den Subgruppen PSE versus CM annähernd gleich stark. Zum Zeitpunkt T0 ist bei 17 % der Studienteilnehmenden die Begleitmedikation geändert worden.

Die Schwergewichte in den Jahrestherapiekosten sind Antibiotika, antivirale Therapeutika (hauptsächlich zur Behandlung von HIV-Infektionen) sowie Therapeutika für das Nervensystem (siehe Tabelle B4). Die übrige Begleitmedikation nimmt lediglich einen Anteil von 10 % (12%) zu T-1 (T0) ein.

Bei insgesamt 17 % der Studienteilnehmenden ist die Begleitmedikation zwischen den Zeitpunkten T-1 und T0 geändert worden. Diese Therapieänderungen zeichnen sich insbesondere in der Zunahme der Inanspruchnahme von Therapeutika für das Nervensystem aus. Die Jahrestherapiekosten sind dementsprechend zum Zeitpunkt T0 mit 935 € je Studienteilnehmenden etwas höher als zu T-1 (839 €), jedoch nicht signifikant (t-Test für gepaarte Stichproben). Im Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen unterscheiden sich die Jahrestherapiekosten weder zu T-1 noch zu T0 (zweiseitiger t-Test bei unabhängigen Stichproben: T-1 $p = 0,19$, T0 $p = 0,27$).

Die Analyse zeigt, dass der überwiegende Teil der Begleitmedikation als Dauerbehandlung erfolgt. Die Begleitmedikation der Heroingruppe ist jährlich um durchschnittlich 92,20 € teurer als zum Vorjahreszeitraum; die Begleitmedikation der Methadongruppe fällt um 53,74 € günstiger aus. Es finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Jahrestherapiekosten der beiden Behandlungsgruppen. Zudem finden sich keine signifikanten Unterschiede in den Jahrestherapiekosten im Zeitverlauf (T-1 versus T0, d. h. vor versus nach Einschluss in die Studie). Einzelne Subgruppen unterscheiden sich hinsichtlich der Jahrestherapiekosten. Diese Unterschiede bleiben zumeist im Zeitverlauf bestehen und konvergieren im Studienverlauf wenig.

Tabelle B4
Struktur der Jahrestherapiekosten

	T-1 Anteil %	T0 Anteil %
Antibiotika, systemisch	10 %	10 %
Antiretrovirale Wirkstoffe	58 %	57 %
Analgetika	3 %	1 %
Therapeutika Nervensystem	19 %	20 %
übrige Begleitmedikation	10 %	12 %
Summe	100 %	100 %

B3.2. Drogentherapien, ambulante und stationäre (psychiatrische) Behandlung

B3.2.1 Hintergrund und Methodik

Der Konsum von Suchtstoffen ist mit nachteiligen Wirkungen auf die Gesundheit verbunden, die sich in Auswirkungen auf die physische Gesundheit und Auswirkungen auf die psychische Gesundheit unterteilen lassen. Zur Ermittlung der Akutbehandlungen sowie psychiatrischer Behandlung begleitend zur Studienbehandlung wurden die Studienteilnehmenden zur Inanspruchnahme zu den Studienzeitpunkten T-1, T06 und T12 befragt.

Die Kosten einer stationären Entgiftung sowie der stationären Behandlung von Störungen durch Opioidgebrauch und Opioidabhängigkeit sind den G-DRG V2005 entnommen.¹⁵ Mit den diagnosebezogenen Fallpauschalen G-DRG werden Akutkrankenhäuser honoriert. Die Fallpauschalen basieren auf Ist-Kosten, die durch die teilnehmenden Krankenhäuser an InEK gGmbH gemeldet werden. Den Kosten einer stationären Entgiftung liegt die Fallpauschale V61Z: Drogenintoxikation und – entzug zugrunde mit durchschnittlichen Fallkosten in Höhe von 3.632,52 € sowie einer mittleren Verweildauer von 10,3 Tagen. In der Analyse wird die Kosten je Woche 2.469 € eingesetzt (3.632,52 €: 10,3 Tage * 7 Tage), um den im Fragebogen erfassten Zeiträumen zu entsprechen. Den Variablen stationäre drogenfreie Therapie sowie sonstige Klinik/Station, ist die Fallpauschale V63Z: Störungen durch Opioidgebrauch und Opioidabhängigkeit zugrunde gelegt mit durchschnittlichen Fallkosten in Höhe von 4.396,18 € und einer mittleren Verweildauer von 10,1 Tagen. Auch dieser Wert ist für die Analyse auf sieben Tage umgerechnet.

Der vollstationäre Pflegesatz in Höhe von 149,96 €/Tag (alte Bundesländer) ist einer Auswertung der Bundesarbeitsgemeinschaft der Träger Psychiatrischer Krankenhäuser entnommen.¹⁶

¹⁵ *Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (Hrsg.) (2005).*

¹⁶ *Bundesarbeitsgemeinschaft der Träger Psychiatrischer Krankenhäuser (Hrsg.) (2006).*

Die Kosten der ambulanten Substitution setzen sich zusammen aus dem Honorar für die ärztliche Behandlungsleistung in Höhe von 1.069 €/Jahr und jährlichen Laborkosten pro Patient in Höhe von 600 €/Jahr.¹⁷ Die Substitutionsmedikation ist bereits in den Jahrestherapiekosten der Begleitmedikation enthalten. Die Kosten für eine ambulante Entgiftung werden in gleicher Höhe wie die Variable ambulante Substitution angenommen. Die Kosten einer psychosozialen Betreuung belaufen sich je Patient auf 1.900 €/Jahr

Zur Schätzung der Kosten einer ambulanten drogenfreien Therapie wird die Deutsche Suchthilfestatistik für ambulante Einrichtungen herangezogen.¹⁸ Im Jahre 2004 war in den alten Bundesländern jede Einrichtung mit durchschnittlich 4,34 Fachpersonalstellen bzw. 5,28 Personalstellen besetzt. Der Mitarbeiter-Budget-Index errechnete sich mit 52.350 €/Jahr inklusive Sachkosten. Insgesamt betreute jede Einrichtung in den alten Bundesländern 354 Klienten, die durchschnittlich 15 Kontakte hatten. Wird angenommen, dass durchschnittlich ein Kontakt je Woche stattfand, so belaufen sich die Betreuungskosten je Klient auf 52 € je Woche. Die Kosten einer ambulanten psychiatrischen Betreuung werden mit 52 € je Woche angenommen; die Kosten einer therapeutischen Wohngemeinschaft, einer Tagesklinik sowie sonstiger Behandlung mit je 100 €/Tag.

Tabelle B5

Kosten unterschiedlicher Therapien je Woche

	Therapiekosten	Anmerkungen
Ambulante Entgiftung	32 €	Annahme
Stationäre Entgiftung	2.469 €	G-DRG V2005
Ambulante Substitution	32 €	hier ohne Kosten für das Substitut
Psychosoziale Betreuung (begleitend)	37 €	
Ambulante drogenfreie Therapie	52 €	Referenz: Sonntag ¹⁸
Stationäre drogenfreie Therapie	3.047 €	G-DRG V2005
Therapeutische WG (begleitend)	700 €	Annahme
Tagesklinik	700 €	Annahme
Psychiatrische Klinik	1.048 €	Referenz: BAG ¹⁶
Ambulante psychiatrische Behandlung (begleitend)	50 €	Annahme
sonstige Klinik/Station	3.047 €	Annahme: wie stationäre drogenfreie Therapie
sonstige Behandlung	700 €	Annahme

¹⁷ Götz J (2006).

¹⁸ Sonntag D (2005).

B3.2.2 Ergebnisse

Zum Zeitpunkt T-1 (T12) fehlen Angaben von 17 (87) Studienteilnehmenden. Gemäß dem ITT-Ansatz werden die fehlenden Werte zu T-1 von 15 der 17 Studienteilnehmenden mit den Daten aus T12 ersetzt. Umgekehrt werden die fehlenden Werte zu T12 von 87 Studienteilnehmenden mit Daten aus T-1 ersetzt. Die fehlenden Werte von zwei Studienteilnehmenden zu T-1 werden mit Null ersetzt (Annahme).

Aus Tabelle B6 ist die Inanspruchnahme der unterschiedlichen Therapien, insbesondere Drogentherapien, der Studienteilnehmenden in den zwölf Monaten vor Studienbeginn ersichtlich. Die beiden Behandlungsgruppen unterscheiden sich nur wenig. Deutliche Unterschiede zeigen aber die Zielgruppen vormals Methadonsubstituierte sowie Nichterreichte. Nichterreichte nahmen erheblich weniger Leistungen in Anspruch. Aus der Tabelle B7 ist die Inanspruchnahme von Therapien in den ersten zwölf Studienmonaten zu entnehmen. Erwartungsgemäß geht die Inanspruchnahme von Therapien außerhalb der Studienbehandlung zurück; in der Heroingruppe etwas stärker als in der Methadongruppe.

Die geringere Inanspruchnahme von Therapien neben der Studienmedikation zeigt auch Einfluss auf die Jahrestherapiekosten (siehe Tab. B8). Da von der Heroingruppe nur noch etwa 55 % der Studienteilnehmenden weitere Therapien in Anspruch nehmen und in der Methadongruppe immerhin noch 63 %, kann die Heroingruppe mit 3.778 € eine höhere Kostenersparnis generieren als die Methadongruppe. Die Kostenersparnis fällt damit ähnlich hoch aus wie in der Schweizer Studie. Die Autoren Frei et al.¹⁹ ermittelten seinerzeit eine Kostenersparnis in Höhe von 17,11 CHF je Patient und Tag.

¹⁹ Frei A (1998), Frei A (2001).

Tabelle B6

Inanspruchnahme Therapien T-1 (in den 12 Monaten vor Studienbeginn, ITT)

	Heroin	Methadon	MS	NE
	mittlere Anzahl Wochen			
Ambulante Entgiftung	0,3	0,3	0,2	0,3
Stationäre Entgiftung	1,6	1,5	1,8	1,4
Ambulante Substitution	23,0	22,8	43,1	4,3
Psychosoziale Betreuung (begleitend)	10,4	10,6	18,0	3,6
Ambulante drogenfreie Therapie	0,3	0,3	0,4	0,2
Stationäre drogenfreie Therapie	0,6	1,0	0,5	1,0
Therapeutische WG (begleitend)	0,8	0,7	1,3	0,2
Tagesklinik	0,0	0,1	0,0	0,0
Psychiatrische Klinik	0,2	0,1	0,1	0,1
Ambulante psychiatrische Behandlung (begleitend)	0,8	0,7	1,3	0,2
sonstige Klinik/Station	0,3	0,0	0,3	0,1
sonstige Behandlung	0,3	0,2	0,3	0,2
Summe Suchtbehandlungen	26,6	26,2	46,7	7,7
Summe begleitende Behandlungen	11,9	12,1	20,6	4,0

Tabelle B7

Inanspruchnahme Therapien T12 (in den ersten zwölf Studienmonaten, ITT)

	Heroin	Methadon	MS	NE
	mittlere Anzahl Wochen			
Ambulante Entgiftung	0,1	0,1	0,0	0,1
Stationäre Entgiftung	0,8	1,2	1,1	0,9
Ambulante Substitution	5,0	10,0	10,8	4,4
Psychosoziale Betreuung (begleitend)	in Studienbehandlung enthalten			
Ambulante drogenfreie Therapie	0,2	0,1	0,1	0,1
Stationäre drogenfreie Therapie	0,3	0,8	0,3	0,8
Therapeutische WG (begleitend)	0,8	1,0	1,2	0,6
Tagesklinik	0,0	0,0	0,0	0,0
Psychiatrische Klinik	0,1	0,2	0,1	0,2
Ambulante psychiatrische Behandlung (begleitend)	0,2	0,5	0,6	0,2
sonstige Klinik/Station	0,2	0,1	0,2	0,1
sonstige Behandlung	0,9	0,7	0,8	0,7
Summe Suchtbehandlungen	7,6	13,1	13,6	7,3
Summe begleitende Behandlungen	1,0	1,5	1,8	0,7

Tabelle B8

Jahrestherapiekosten und Kostenersparnis (ITT)

	Heroin		Methadon	
		Ø		Ø
12 Monate vor Studienbeginn	77 %	11.728 €	80 %	10.949 €
	100 %	9.041 €	100 %	8.781 €
erste 12 Studienmonate	55 %	9.511 €	70 %	10.863 €
	100 %	5.263 €	100 %	7.647 €
Kostenersparnis		3.778 €		1.134 €

B4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie deren Nutzwerte

B4.1 Fragestellung und Methodik

Der primäre ökonomische Endpunkt der gesundheitsökonomischen Evaluation basiert auf gewonnenen qualitätskorrigierten Lebensjahren, ermittelt aus der Beantwortung der Fragen im generischen Messinstrument EQ-5D während der ersten zwölf Studienmonate (T-1, T06 = sechs Monate und T12 = 12 Monate). Der EQ-5D ist das einzige krankheitsübergreifende Indexinstrument, das in der Heroinstudie eingesetzt wurde. Die übrigen in der Heroinstudie eingesetzten krankheitsspezifischen Instrumente sind nicht für den Einsatz in einer Kosten-Nutzwert-Analyse geeignet.

Der EQ-5D umfasst neben fünf Fragen zu den Dimensionen Mobilität (MO = Mobility), Selbstversorgung (SC = Self Care), allgemeinen Aktivitäten (AU = Usual Activities), körperliche Beschwerden/Schmerzen (PD = Pain or Discomfort) sowie Angst/Depression (AD = Anxiety/Depression) auf jeweils drei Level, keine, einige und extreme Probleme, eine visuelle Analogskala (VAS) von 0-100, wobei 0 den schlechtesten denkbaren und 100 den best denkbaren Gesundheitszustand repräsentieren. Werden die Antworten mit 1 = keine Probleme, 2 = einige Probleme und 3 extreme Probleme kodiert, lassen sich die Dimensionen in Form fünfstelliger Kombinationen (Gesundheitszustände) darstellen. Der Gesundheitszustand 11221 bedeutet beispielsweise, dass der Befragte weder Probleme in den Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung und Angst/Depression hat, wohl aber einige Probleme bei den Dimensionen alltägliche Tätigkeiten und körperliche Beschwerden/Schmerzen. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine sechste Frage zum aktuellen Befinden im Vergleich zum Befinden vor 12 Monaten (besser, gleich oder schlechter). Insgesamt lassen sich mit Hilfe der drei Level des EQ-5D 53 (243) Kombinationen bilden.

Ziel der nachfolgenden Ausführungen ist die Ermittlung von Nutzwerten aus den deskriptiven ED-5D-Dimensionen auf Basis eines präferenzbasierten Indexwerts generieren, der in einer Kosten-Nutzwert-Analyse verwendet werden kann. Zur Bearbeitung dieser Aufgabenstellung wird zunächst der Fragebogenrücklauf dokumentiert, eine deskriptive Auswertung des EQ-5D vorgenommen sowie der EQ-5D-Lebensqualitätsindex-Wert ermittelt.

Anschließend wird die Validität des EQ-5D anhand der Analyse der Korrelation des EQ-5D mit den ebenfalls eingesetzten Instrumenten OTI-Gesundheitsskala²⁰, SCL-90-R²¹, SOWS, Karnofsky sowie MSLQ²² untersucht. Diese Analyse dient als

²⁰ Darke (1991).

²¹ Franke (1995).

Ausgangsbasis für den Versuch einer Konstruktion der EQ-5D-Dimensionen und des ED-5D-Lebensqualitätsindex der Studienteilnehmenden aus den übrigen Studienzentren (Hannover, Frankfurt, Köln, Bonn, Karlsruhe und München).

B4.2 Ergebnisse

Das Messinstrument EQ-5D wurde von Studienteilnehmenden des Studienzentrums Hamburg ausgefüllt. Die Befragung mit dem EQ-5D erfolgte im Rahmen der externen Befragung, d. h. im Durchschnitt 7,1 Tage nach der Erhebung der übrigen genannten Instrumente.

Die Fragebögen von drei Studienteilnehmenden sind ausgeschlossen, da sie aus der klinischen Studie ebenfalls ausgeschlossen sind. Ferner ist ein Fragebogen zum Zeitpunkt T-1 und drei zum Zeitpunkt T12 wegen unvollständiger Beantwortung ausgeschlossen. Der Rücklauf zu T-1 beträgt 380 von maximal 401 randomisierten Studienteilnehmenden im Studienzentrum Hamburg, 225 zum Zeitpunkt T06 und 330 zum Zeitpunkt T12.

Zu T-1 fehlen 6 von 380 VAS, T06: 2 VAS von 225, 1 Lebensqualitätsindex-Wert, T12: 1 Lebensqualitätsindex-Wert, 6 VAS von 330 (siehe Tabelle B9). Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Befragungen ist etwas länger als sechs Monate.

Tabelle B9
Fragebogenrücklauf EQ-5D

	Anzahl		
	T-1	T06	T12
visuelle Analogskala (VAS)	374	223	323
Gesundheitsstatus und damit Lebensqualitätindex-Wert nach Ersatz fehlender Werte	380	224	329
visuelle Analogskala (VAS)	393		389
Gesundheitsstatus und damit Lebensqualitätindex-Wert	396		396
Zeitlicher Abstand in Monaten zwischen T-1 und T06 (Standardabweichung)		7,94 (2,19)	
T06 und T12 (Standardabweichung)		7,68 (1,16)	

Wie aus Tabelle B9 ersichtlich, beantworteten nicht alle Studienteilnehmenden die Fragebögen zu den verschiedenen Zeitpunkten vollständig. Fehlende Werte wurden

²² Pukrop (1999).

zunächst - wenn vorhanden - mit den Daten aus T06 ersetzt. Im zweiten Schritt wurden fehlende Daten in T12 mit T-1-Daten ersetzt, so dass danach für insgesamt 396 von 401 Studienteilnehmenden aus Hamburg der deskriptive Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D vorliegt. Die nachfolgenden Analysen konzentrieren sich auf die Zeitpunkte T-1 und T12.

Aus der Abbildung B1 ist der funktionelle Status der Studienteilnehmenden zu T-1 zu entnehmen. Von 243 möglichen Gesundheitszuständen im EQ-5D, kombiniert aus den fünf Dimensionen zu je drei Levels, belegen die Studienteilnehmenden 54 Gesundheitszustände. Insgesamt 21 % der Studienteilnehmenden geben an, dass sie keine Einschränkungen ihrer Gesundheit gemäß EQ-5D haben.

Nahezu ein Viertel der Studienteilnehmenden berichten über Einschränkungen in der Mobilität zu T-1. Über Probleme in der persönlichen Versorgung hingegen, wie beispielsweise Hygiene, Kleidung und Ernährung, berichten jedoch lediglich 6 % der Studienteilnehmenden. Demgegenüber sehen sich über 40 % in der Ausübung ihrer alltäglichen Tätigkeiten eingeschränkt, sei es durch Anforderungen im Haushalt, durch Ausbildung/Schule und/oder aufgrund der beruflichen Tätigkeit. Über 50 % der Studienteilnehmenden berichten über Schmerzen und körperliche Beschwerden als auch über Angst und Depressionen. 66 Studienteilnehmende gaben an, dass sie in mindestens einer Dimension extreme Probleme haben.

Der Autor Dolan generierte mit Hilfe britischer Time-Trade-Off-Daten aus den Antworten auf die fünf Kernfragen (Dimensions) einen bevölkerungs-präferenzbasierten Lebensqualitätsindex (LQI).²³ Diese Index-Werte werden herangezogen, um einen Vergleich mit den niederländischen Ergebnissen zu ermöglichen.²⁴

Die Ergebnisse sind der *Tabelle B10* zu entnehmen. Bezüglich des LQI-Werts unterscheiden sich die Studienteilnehmende der Behandlungsgruppen Heroin und Methadon. Eine nähere Analyse des LQI-Werts deckt eine unterschiedlich schiefe Datenverteilung auf, die sich durch eine höhere Anzahl von Ausreißern mit niedrigen LQI-Werten in der Behandlungsgruppe Methadon manifestiert. Die beiden Mediane der Behandlungsgruppen Heroin und Methadon unterscheiden sich nicht. Andererseits reagiert der Median in Kombination mit dem Ceiling-Aspekt (Deckeneffekt) des EQ-5D nicht ausreichend sensibel auf Veränderungen des LQI-Werts.

Analog generierten die Autoren Greiner et al. einen bevölkerungs-präferenzbasierten Lebensqualitätsindex (LQI) mit Hilfe deutscher Time-Trade-off-Daten.²⁵ Allgemein ist das Niveau des deutschen LQI höher als das der britischen Werte. Dennoch weisen die Ergebnisse für die Studienteilnehmenden die gleiche Tendenz im Vorher-Nachher-Vergleich als auch zwischen den Behandlungsgruppen auf.

²³ Dolan P (1997).

²⁴ Dijkgraaf M (2005).

²⁵ Greiner W (2005).

Abbildung B1

Deskriptive Darstellung der Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den einzelnen Dimensionen zu T-1 (n = 396)

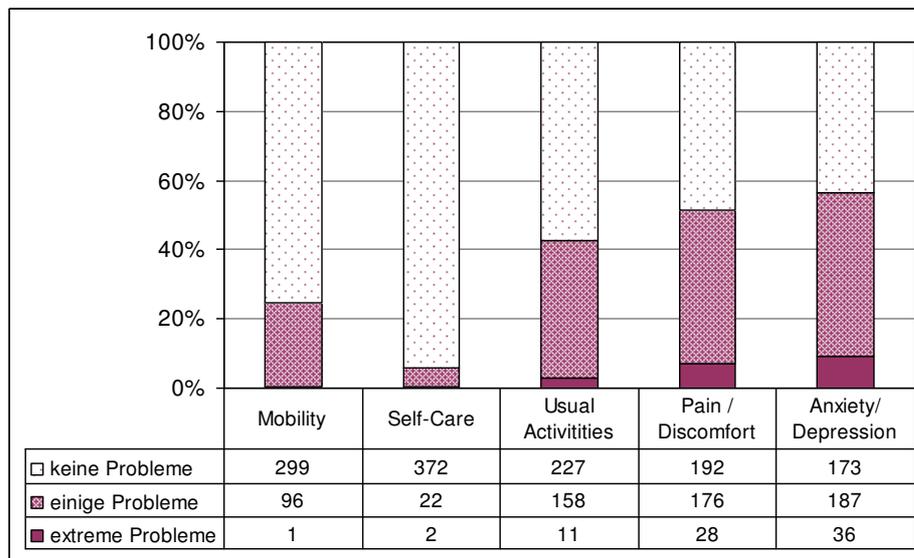


Tabelle B10

Mittelwertvergleich Lebensqualitätsindex (ITT)

	Heroin (n = 200) Mittelwert	Methadon (n = 196) Mittelwert	t- Test p =	Mann- Whitney P =	Niederländische Ergebnisse H + Me Me	
UK LQI T-1	0,739	0,686	0,050	0,219	0,740	0,731
UK LQI T12	0,793	0,718	0,004	0,035	0,813	0,742
D LQI T-1	0,859	0,814		0,245		
D LQI T12	0,893	0,830		0,015		

B4.3 Rekonstruktion des EQ-5D-Dimensionen und LQI

Von allen Studienteilnehmenden wurden im Rahmen der Heroinstudie die krankheits-spezifischen Instrumente OTI-Gesundheitsskala²⁶, SCL-90-R²⁷, SOWS²⁸, Karnofsky²⁹ sowie MSLQ³⁰ erfasst. Die T-1- sowie die T12-Daten werden hinsichtlich der Korrelation mit dem EQ-5D untersucht. Der Analyse der Korrelation liegt die Hypothese zugrunde, dass der klinische Outcome mit der Selbsteinschätzung der Studienteilnehmenden mittels den EQ-5D-Dimensionen und der VAS die gleiche Tendenz aufweisen. Der auf bevölkerungsbasierten TTO-Daten basierende LQI hingegen bildet eine krankheitsunabhängige Wertschätzung der gesundheits-bezogenen Lebensqualität ab.

Entsprechend des ordinalen Datenniveaus und des hypothetischen Zusammenhangs der Variablen wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Die Interpretation der Magnitude erfolgt entsprechend Cohen, indem ein Zusammenhang bei einem Korrelationskoeffizient von bis zu 0,3 als schwach, zwischen 0,3 und 0,5 als mittel stark und ab 0,5 als stark schwach, mittelstark und stark korreliert ausgelegt wird.³¹

Insgesamt korrelieren die EQ-5D-Dimensionen Mobilität, Selfcare und Alltägliche Tätigkeiten eher schwach mit den übrigen Instrumenten, während die EQ-5D-Dimensionen körperliche Beschwerden/Schmerz und Angst/Depression partiell stärkere Korrelationen aufweisen (die Ergebnisse werden hier nicht gezeigt). Die Korrelationen der EQ-5D-Dimensionen, der VAS und der LQI-Werte mit den Messinstrumenten OTI und Karnofsky sind zu T-1 als auch zum Zeitpunkt T12 schwach. Die Korrelationen der EQ-5D-Dimensionen, der VAS und der LQI-Werte mit dem Messinstrument SCL fallen zu T-1 als auch zum Zeitpunkt T12 im Vergleich zum OTI stärker aus. Insbesondere die EQ-5D-Dimension Angst/Depression korreliert stark mit dem SCL-Skalenwert Depressivität. Auch der SOWS korreliert stärker mit dem EQ-5D als OTI. Das Item Schmerzen korreliert mittelstark mit der EQ-5D Dimension körperliche Beschwerden/Schmerzen.

Mit einigen Items und Skalenwerten korrelieren die EQ-5D-Dimensionen gut. Zur Rekonstruktion der EQ-5D-Dimensionen der Studienteilnehmenden der Studienzentren (außer Hamburg) mit Hilfe von Trennwerte werden daher jene herangezogen, die die höchsten Korrelationskoeffizienten aufweisen (Spearman). Für die EQ-5D-Dimension Selfcare konnte keine und für die EQ-5D-Dimension Mobilität und Depressivität konnten jeweils nur ein statt zwei Trennwerte gefunden werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei der Konstruktion der EQ-5D-Dimensionen Informationen verloren gehen, da insbesondere der Antwortlevel „extreme

²⁶ Darke S (1991).

²⁷ Franke GH (1995).

²⁸ Gossop M (1990).

²⁹ Karnofsky DA(1949).

³⁰ Pukrop R (1999).

³¹ Cohen J (1988).

Probleme“ bei einigen Dimensionen nicht adäquat nachgebildet werden kann. Die Variabilität des Gesundheitsstatus innerhalb der möglichen 243 Kombinationen (11111 bis 33333) ist in der Konstruktion des EQ-5D erheblich niedriger. In der Primärdatenkohorte der Studienteilnehmenden in Hamburg ergaben sich 54 Kombinationen zu T-1 und T12. In der Konstruktion ergaben sich über alle Studienteilnehmenden lediglich 21 Kombinationen zu T-1 und 19 Kombinationen zu T12.

Mit den rekonstruierten EQ-5D-Dimensionen aller Studienteilnehmenden lassen sich die Gesundheitszustände zu T-1 und nach 12 Monaten Studiendauer bestimmen und damit der EQ-5D-Lebensqualitätsindex. Fehlende Werte zu T12 wurden mit T-1-Werten ersetzt. Alle Studienteilnehmenden aus Hamburg behalten die Primärdaten bei.

Aus der Tabelle B11 sind die durchschnittlichen EQ-5D-Lebensqualitätsindexwerte zu den Zeitpunkten T-1 und T12 zu entnehmen. Zu T-1 unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen lediglich marginal (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,405$). Nach zwölf Monaten unterscheiden sich die Behandlungsgruppen auf Basis ITT, wenngleich nicht signifikant – im Unterschied zu den Primärdaten der Studienteilnehmenden aus Hamburg. Die Rekonstruktion nivelliert die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen Heroin und Methadon und baut gleichzeitig die Verbesserung im Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb der beiden Behandlungsgruppen aus.

Tabelle B11

EQ-5D: Mittelwertvergleich LQI rekonstruiert (ITT)

	Heroin (n = 200) Mittelwert	Methadon (n = 196)	t- Test p =	Mann- Whitney P =	Niederländische Ergebnisse	
					H + Me	Me
UK LQI T-1	0,685	0,661	0,02 4	0,405	0,740	0,73 1
UK LQI T12	0,804	0,765	0,00 4	0,115	0,813	0,74 2

B4.4 Diskussion

Die Ergebnisse aus den EQ-5D-Dimensionen zeigen, dass schwerst Opioid-abhängige erhebliche Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufweisen insbesondere in den Dimensionen Alltägliche Tätigkeiten, Körperliche Beschwerden/Schmerzen sowie Angst/Depression. Dieses Bild zeigt sich auch in der Selbsteinschätzung auf der EQ-5D VAS. Die heroingestützte Behandlung kann den präferenzbasierten EQ-5D-Lebensqualitätsindex im Vergleich mit der Kontrollgruppe Methadon signifikant verbessern.

Während die EQ-5D-Dimensionen körperliche Beschwerden/Schmerzen sowie Angst/Depression und VAS sowie LQI mittelstark mit den übrigen Outcome-Instrumenten korrelieren, ist der Zusammenhang der übrigen EQ-5D-Dimensionen schwächer. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch die Autoren van der Zanden et al.³² Dennoch beurteilen sie den EQ-5D als ein geeignetes Instrument zur Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer chronisch, schwerst opioidabhängigen Population.

Mögliche Erklärungen lassen sich in drei Bereichen identifizieren:

- a) mangelnde Variabilität der Items/Skalenwerte
Die restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien der Heroinstudie verhindern eine volle Ausschöpfung der Items und Skalenwerte der Instrumente OTI-Gesundheitsskala, SCL-90-R, SOWS, sowie MSLQ innerhalb der Studienkohorte. Diese Restriktion limitiert die Berechnung der Korrelation zwischen den Instrumenten zusätzlich.
- b) Konstruktunterschiede
Eine weitere Erklärung liegt in der Tatsache, dass die unterschiedlichen Messinstrumente bei flüchtiger Inaugenscheinnahme sehr ähnlich ausfallen, aber unterschiedliche Aspekte bzw. Details einer Krankheit bzw. Gesundheitszustands messen⁸. Der EQ-5D ist ein generisches, krankheitsunspezifisches Instrument, so dass mit dem Lebensqualitätsindexwert im Vergleich zu den krankheitsspezifischen Instrumenten OTI-Gesundheitsskala, SCL-90-R, SOWS, sowie MSLQ eine präferenzbasierte Werteschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abgebildet werden kann.
- c) unterschiedliche Zeitrahmen
Der unterschiedliche Zeitrahmen kommt in zweifacher Hinsicht zum tragen. Zum einen erfolgte im Rahmen der Heroinstudie die Befragung mit dem EQ-5D im Rahmen der externen Befragung, die im Durchschnitt 7,1 Tage nach der Erhebung der anderen genannten Instrumente OTI-Gesundheitsskala, SCL-90-R, SOWS, sowie MSLQ stattfand.
Zum anderen decken die unterschiedlichen Messinstrumente unterschiedliche Zeiträume ab, welche ebenfalls die Korrelationen einschränken. Mit dem EQ-5D wird die vergangene Woche, mit der OTI-Gesundheitsskala der vergangene Monat, mit dem SCL-90-R die vergangenen sieben Tage, mit dem MSLQ die vergangenen vier Wochen und mit dem SOWS die vergangenen 24 Stunden erfasst.

Aus den aufgeführten Gründen, insbesondere aufgrund der unzureichenden Sensitivität der Trennwerte, wird daher auf den Einsatz eines rekonstruierten EQ-5D LQI im Rahmen der Gesundheitsökonomischen Evaluation der Heroinstudie verzichtet und für alle übrigen Studienteilnehmenden jeweils der durchschnittliche Wert der Hamburger Teilstichprobe angenommen - getrennt nach Heroin- und

³² van der Zanden BP (2006).

Methadongruppe. Der Einfluss des rekonstruierten EQ-5D LQI auf die Relation Kosten je QALY wird in der Sensitivitätsanalyse untersucht.

B5. Rechtliche Situation

B5.1 Drogendelinquenz

B5.1.1 Fragestellung und Methodik

Zur Bewältigung eines drogenabhängigen Lebens ist es notwendig, den hohen täglichen Geldbedarf abzudecken. Die enormen Finanzaufwendungen lassen sich in der Anfangsphase vielleicht noch mit Erwerbstätigkeit und Auflösen von Ersparnissen bewerkstelligen. Im Zeitverlauf ist der Abhängige dazu immer weniger in der Lage, so dass es fast zwangsläufig zu kriminellen Handlungen kommt. Der Begriff Drogendelinquenz wird regelmäßig dem Begriff „Drogenkriminalität“ vorgezogen, da dieser neben dem strafbewährten auch sozial schädliches Verhalten umfasst. Der Umfang der Drogendelinquenz kann unterschiedlich ausgelegt werden: zum einen als Kriminalität im Zusammenhang mit illegalen Drogen (z. B. Besitz, Erwerb, Handel, Schmuggel, direkte Beschaffungskriminalität; vom BKA als Rauschgiftkriminalität bezeichnet); zum anderen als Kriminalität von Drogenkonsumenten. Beide Definitionen sind nur bedingt deckungsgleich: Nicht jedes drogenbezogene Delikt wird von Drogenkonsumenten verursacht. Insbesondere Straftaten im Rahmen der Versorgungsdelinquenz werden auch von Nichtkonsumenten (Händler ohne eigenen Konsum) durchgeführt.

Die Gesundheitsökonomische Begleitforschung widmet sich neben der Gesundheitsversorgung der Monetarisierung der Drogendelinquenz in der ersten Studienphase (die ersten zwölf Monate der Studienbehandlung). Die zentralen Fragestellungen lauten:

- Nehmen aus gesamtgesellschaftlicher Sicht mit der Heroinbehandlung die Schäden aus der Drogendelinquenz ab? und
- Unterscheiden sich die Studienteilnehmenden der heroingestützten Behandlung bezüglich der Kosten der Drogendelinquenz von den Studienteilnehmenden der Kontrollgruppe Methadonsubstitution?

Die Studienteilnehmenden wurden in externen Interviews bezüglich des quantitativen Ausmaßes ihres delinquenten Verhaltens (SRD = self reported delinquency) befragt. Der Monetarisierung der Drogenkriminalität werden die Zeitpunkte T-1 und T12 zugrunde gelegt (Erhebung der Delinquenz während der ersten Studienphase).

Zum Zeitpunkt T-1 liegen von drei Studienteilnehmenden keine Angaben über die Deliktinzidenz während der vergangenen Monate vor. Insgesamt 108 Studienteilnehmenden beantworteten die Fragen zur Delinquenz zum Zeitpunkt T12 nur unvollständig, davon 92 Studienteilnehmende gar nicht. Bis auf sieben

Studienteilnehmende hatten alle die Behandlung vorzeitig abgebrochen. Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Studienteilnehmenden mit fehlenden Werten war in der Gruppe Diamorphinverschreibung mit 132 Tagen höher als in der Gruppe Methadonbehandlung mit 90 Tagen.

Einzelne fehlende Angaben zur Deliktinzidenz sind mit dem Wert 0 ersetzt. Zum Zeitpunkt T12 wurden bei 91 Studienteilnehmenden die Werte von T-1 übernommen. Umgekehrt wurden zum Zeitpunkt T-1 von zwei Studienteilnehmenden die Werte von T12 übernommen. Nach diesen Maßnahmen wies lediglich ein Studienteilnehmender noch fehlende Werte auf.

Allgemein lassen sich Kosten in eine quantitative Komponente, hier gemessen in Delikten bzw. Fällen, und eine „Preis“-Komponente, hier Schaden je Delikt, zerlegen. Zur Bewertung der Schäden bzw. Kosten je Fall wird die Polizeiliche Kriminalstatistik herangezogen.

Die Fallschäden bei einzelnen Straftaten bzw. Straftatgruppen sind der Polizeilichen Kriminalstatistik 2003 entnommen (siehe *Tabelle B12*).³³ Unter Schaden ist in der Polizeilichen Kriminalstatistik grundsätzlich der Geldwert (Verkehrswert) des rechtswidrig erlangten Guts zu verstehen. Bei Vermögensdelikten ist unter Schaden die Wertminderung des Vermögens zu verstehen. Da die Klassifikation der Delikte in der Befragung der Studienteilnehmenden von der in der Polizeilichen Kriminalstatistik abweicht und zudem einige Delikte in der Polizeilichen Kriminalstatistik nicht mit Schäden bewertet werden, sind von den Autoren einige Annahmen getroffen worden. Die meisten registrierten einfachen Ladendiebstähle zählten gemäß der Polizeilichen Kriminalstatistik 2003 zur Schadenskategorie unter 50 € wie auch ein großer Teil der Vermögensdelikte insbesondere Leistungerschleichungen. Bei den Vermögensdelikten fanden sich andererseits aber auch besonders große Anteile von Schadensfällen über 5.000 €. Hier wird angenommen, dass die Leistungerschleichungen bei straffälligen Drogenabhängigen einen größeren Anteil einnehmen als bei übrigen Straffälligen. Aus diesem Grunde werden die Betrugsfälle hier mit der gleichen Schadenhöhe wie Ladendiebstahl bewertet und zwar 67 € je Fall.

³³ Bundeskriminalamt (Hrsg.) (2004).

Tabelle B12
Schadenhöhe einzelner Straftat(gruppen)

Delikt	Schaden je Fall Ø	Anmerkungen
D1 Rezepte / Drogen entwendet	67 €	Bewertung wie Ladendiebstahl
D2 Drogen / Medikamente mit Gewalt genommen	67 €	Bewertung wie Ladendiebstahl
D3 Rezeptfälschung	67 €	Bewertung wie Ladendiebstahl
D4 Apothekeneinbruch	4.045 €	Bewertung wie Überfall auf Geschäfte
D5 Dealen mit weichen Drogen	10 €	Annahme
D6 Dealen mit harten Drogen	50 €	Annahme
D7 Drogeneinfuhr	200 €	Annahme
D8 Kfz-Aufbruch	582 €	
D9 Ladendiebstahl	67 €	
D10 Sachbeschädigung	500 €	Annahme
D11 Überfall auf Geschäfte	4.045 €	
D12 Diebstahl (Handtaschenraub u. ä.)	306 €	
D13 Wohnungseinbruch- diebstahl	7.685 €	
D14 Betrug	67 €	Bewertung wie Ladendiebstahl
D15 Raub/Erpressung	4519 €	Bewertung wie Betrug in PKS 2003
D16 Körperverletzung	500 €	Annahme
D17 Körperverletzung mit Waffengebrauch	1000 €	Annahme

Quelle: Bundeskriminalamt³³, wenn nicht anders angegeben.

B5.1.2 Ergebnisse und Diskussion

Die Prävalenz gibt den Anteil an Studienteilnehmenden an, die Straftaten begingen. Die Inzidenz gibt die Anzahl Delikte der Straffälligen an. Der durchschnittliche Schaden ergibt sich aus der Multiplikation von Prävalenz * Inzidenz * Schaden in € je Straftat.

Zu Studienbeginn unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen wenig. Einige Straftaten sind von nachrangiger Relevanz, wie beispielsweise Rezeptdiebstahl, Apothekeneinbrüche und Überfall auf Geschäfte. Erwartungsgemäß macht die direkte Beschaffungskriminalität einen großen Anteil an der Delinquenz aus.

In der Heroingruppe ist nach zwölf Monaten Studiendauer ein Rückgang der Delinquenz bei einer Reihe von Delikten und den damit verbundenen Schäden erkennbar (siehe Tabelle B13). Der Rückgang der Delinquenz zeigt sich zu einem darin, dass ein höherer Anteil der Studienteilnehmenden jetzt gar keine Straftaten mehr begeht. Zum anderen ist die durchschnittliche Anzahl an Straftaten ebenfalls niedriger als im Vorjahreszeitraum. Diese Situation ist jedoch nicht bei allen Variablen eindeutig, wie z. B. bei der direkten Drogenkriminalität (Rezeptdiebstahl und -fälschung). Insbesondere Drogenhandel und Diebstähle sind in beiden Behandlungsgruppen rückläufig. Eine Ausnahme bilden hier die Wohnungseinbruchdiebstähle. Hier ist sogar eine deutliche Zunahme in der Methadongruppe zu verzeichnen, die jedoch aus Einzelfällen (Ausreißer) resultieren. Bei der Heroingruppe ist ein größerer Nutzen, gemessen in Geldeinheiten, aus rückläufiger Delinquenz erkennbar.

Aus unterschiedlichen Gründen kann mit der Studienbehandlung keine Eliminierung der Delinquenz erreicht werden. So sind die Studienergebnisse auf Basis ITT ausgewertet, d. h. inklusive Studienabbrecher. Während einige Studienabbrecher in andere (Sucht-)Behandlungssettings (z. B. abstinenzorientierte, psychiatrische oder Akut-Behandlungen) wechseln, gleiten andere wieder in die Drogenszene ab. Die Analyse zeigt, dass sich die Delinquenz der PPT-Gruppe auf deutlich niedrigerem Niveau stabilisiert und sich gleichzeitig die Delinquenz der Heroingruppe günstiger entwickelt als jene der Methadongruppe.

Ferner sind die Rohdaten verzerrt. Auf die Frage zur Inzidenz wurde im externen Interview lediglich die maximale Anzahl von 99 erfasst. Damit sind insbesondere hochfrequente Deliktarten, wie z. B. Ladendiebstahl und Dealen, unterschätzt. Es ist davon auszugehen, dass quasi professionell handelnde Studienteilnehmende, diese Deliktarten nahezu täglich begehen.

Tabelle B13

Rückgang der Schäden aufgrund verminderter Delinquenz
(T-1 versus T12)

	Heroin	Methadon
Rezeptdiebstahl	11,71 €	-4,30 €
Drogenraub	-7,42 €	-6,18 €
Rezeptfälschung	-9,89 €	-11,01 €
Apothekeneinbruch	39,27 €	-64,85 €
Dealen mit weichen Drogen	116,67 €	81,59 €
Dealen mit harten Drogen	1.174,76 €	750,70 €
Drogeneinfuhr	522,33 €	390,78 €
Autoaufbruch	212,46 €	121,30 €
Ladendiebstahl	537,82 €	208,52 €
Sachbeschädigung	34,95 €	62,12 €
Überfall auf Geschäfte	-39,27 €	-64,85 €
Diebstahl	259,06 €	-17,78 €
Wohnungseinbruchdiebstahl	-179,07 €	-2.802,95 €
Betrug	147,27 €	71,57 €
Raub/Erpressung	157,95 €	163,01 €
Körperverletzung	244,66 €	297,60 €
Körperverletzung mit Waffengebrauch	27,18 €	72,14 €
Summe	-3.250,75 €	752,01 €

B5.2 Polizei-/Staatsanwaltkontakte

Zur Erfassung der Strafverfolgung wurde im externen Interview nach Polizei- und Staatsanwaltskontakten im Zusammenhang mit Straftaten gefragt. Ermittelt wurde die Lebenszeitprävalenz, das Erstalter sowie die 12-Monatsinzidenz zum Zeitpunkt T-1. Von insgesamt 27 Studienteilnehmenden fehlen diese Angaben (23 Verweigerungen und 4 fehlende Daten). Diese sind mit dem Wert Null vervollständigt.

Vor Studienbeginn unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen nur wenig. Insgesamt 53 % (52 %) der Heroin-Gruppe (Methadon-Gruppe) hatten in den 12 Monaten vor Studienbeginn Kontakt mit der Polizei- bzw. Staatsanwaltschaft in Zusammenhang mit Straftaten. Je Betroffenen sind es mehr als 5 Kontakte. Bezogen auf alle Studienteilnehmenden sind es knapp 3 Kontakte jährlich. Jene Studienteilnehmenden, die angegeben, keine Straftaten begangen zu haben, weisen durchschnittlich 1,79 Kontakte auf, während Studienteilnehmende mit Straftaten 3,9 Kontakte aufweisen. Dieses Ergebnis ist inkonsistent, da Polizeikontakte bei

nicht straffälligen Studienteilnehmenden definitionsgemäß null sein sollten bzw. im Durchschnitt nahe null liegen sollten.

Die Frage nach der 12-Monatsinzidenz nach 12 Studienmonaten ist nicht im externen Interview enthalten. Eine ökonomische Bewertung der vermiedenen Kosten aufgrund verminderter Polizei- bzw. Staatsanwaltkontakte kann nicht vorgenommen werden, da die Berechnung mittels der Variable Straffälligkeit keine zuverlässige Schätzung erlaubt.

B5.3 Anklagen vor Gericht

B5.3.1 Hintergrund und Methodik

Mit einem Rückgang der Delinquenz kann von einem Rückgang der Anklagen vor Gericht und den Verurteilungen zu Haftstrafen ausgegangen werden. Die gesundheitsökonomische Bewertung konzentriert sich auf die Anzahl Anklagen unabhängig davon, ob diese zu Verurteilungen führten oder nicht.

In den externen Interviews, Abschnitt 5 zur Rechtlichen Situation, wurden die Studienteilnehmenden zum

- Zeitpunkt T-1
zur Lebenszeitprävalenz (wegen Straftat vor Gericht ja/nein) und 12-Monatsinzidenz (Anklagen wegen Straftat vor Gericht),
- Zeitpunkt T06 und T12
zur 6-Monatsinzidenz (Anzahl Anklagen vor Gericht wegen BtM-Delikten, Beschaffungsdelikten, Gewalttaten und sonstigen Delikten) befragt.

Die Fragen zur 6-Monatsinzidenz zu den Zeitpunkten T06 und T12 bezüglich Anklagen wegen ordnungswidrigem Verhalten, Prostitution/Zuhälterei, Trunkenheit am Steuer sowie gravierenden Verkehrsdelikten sind berücksichtigt, obwohl zum Zeitpunkt T12 explizit nur Anklagen wegen Straftaten erfragt wurden. Die 6-Monatsinzidenzen T06 und T12 sind nach Ersatz der fehlenden Werte in einer Variable 12-Monatsinzidenz T12 addiert. Aus der Variable 12-Monatsinzidenz T12 wurde die Variable 12-Monatsprävalenz generiert.

B5.3.2 Fragebogenrücklauf und Ersatz fehlender Werte

Angaben zur Lebenszeitprävalenz T-1 und 12-Monatsinzidenz T-1 verweigerten 9 bzw. 25 Studienteilnehmende. Bei den 6-Monatsinzidenzen fehlen zum Zeitpunkt T06 Angaben von 306 Studienteilnehmenden und zum Zeitpunkt T12 Angaben von 148 Studienteilnehmenden.

Fehlende Werte sind wie folgt ersetzt:

- Einzelne fehlende Werte bei den spezifizierten 6-Monatsinzidenzen zu den Zeitpunkten T06 und T12 sind mit dem Wert 0 ersetzt. Dadurch vervollständigten sich die 6-Monatsinzidenzen zu T06 (T12) bei 29 (52) Studienteilnehmenden
- Falls 6-Monatsinzidenz (T06 und T12) fehlend und Lebenszeitprävalenz = 0, ist die 6-Monatsinzidenz = 0 gesetzt. Bei 13 (7) Studienteilnehmenden ist die fehlende 6-Monatsinzidenz T06 (T12) mit 0 ersetzt.
- Fehlende 6-Monatsinzidenz T06 ist = 0, falls 12-Monatsinzidenz T-1 = 0 und 6-Monatsinzidenz T12 = 0. So sind die Werte von 106 Studienteilnehmenden korrigiert.
- Fehlende 6-Monatsinzidenz T12 ist = 0, falls 12-Monatsinzidenz T-1 = 0 und 6-Monatsinzidenz T06 = 0. So sind die Werte von 13 Studienteilnehmenden korrigiert.
- Fehlende 6-Monatsinzidenz T06 = 6-Monatsinzidenz T12. Diese Ersetzung erfolgte bei 93 Studienteilnehmenden.
- Fehlende 6-Monatsinzidenz T12 = 6-Monatsinzidenz T06. Diese Ersetzung erfolgte bei 13 Studienteilnehmenden.
- Gemäß der ITT-Vorgehensweise wurden die restlichen fehlenden Werte in den Variablen 12-Monatsinzidenz und -prävalenz T12 bei 63 Studienteilnehmenden mit den entsprechenden Daten aus T-1 ersetzt. Positive Werte sind jeweils zur Hälfte den Variablen 6-Monatsinzidenzen sonstige Delikte zugeordnet.
- Bei 19 Studienteilnehmenden wird zu T-1 die 12-Monatsinzidenz und 12-Monats-prävalenz von T12 übernommen.
- Die übrigen 6 Studienteilnehmenden zu T-1 und T12 mit fehlenden Daten in 12-Monatsinzidenz und 12-Monatsprävalenz werden mit 0 ergänzt.

Die Ausgaben der öffentlichen Haushalte für das Jahr 2002 für ordentliche Gerichte und Staatsanwaltschaften betrugen 6,957 Mrd. €. ³⁴ Die Neuzugänge Gerichtsverfahren setzten sich im Jahr 2002 zusammen aus 1.856.508 Gerichtsverfahren vor Zivilgerichten, 565.348 Gerichtsverfahren vor Familiengerichten und 870.671 Gerichtsverfahren vor Strafgerichten. ³⁵ Die durchschnittlichen Kosten je Gerichtsverfahren belaufen sich auf 2.112 €. Inwieweit diese Fallkostenschätzung verzerrt ist, kann nicht beurteilt werden. Diese Schätzung stellt die best mögliche Approximation dar.

³⁴ Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (2005c).

³⁵ Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (2006).

B5.3.3 Ergebnisse und Diskussion

Bis auf gut 7 % der Studienteilnehmenden standen im Laufe ihres Lebens alle Teilnehmenden mindestens einmal vor Gericht. In den zwölf Monaten vor Studienbeginn lag dieser Anteil bei 27,5 % aller Studienteilnehmenden. Betroffene waren in diesem Zeitraum durchschnittlich 1,4mal angeklagt. Im Studienzeitraum wurde zu den Zeitpunkten T06 und T12 detailliert nach einzelnen Anklagepunkten gefragt.

Unerwarteter Weise standen die Studienteilnehmenden während der ersten 12 Monate der Studienlaufzeit häufiger vor Gericht als im Vorjahreszeitraum. Dies gilt sogar für die unterjährigen 6-Monatsinzidenzen (1. und 2. Studienhalbjahr). Es ist lediglich erkennbar, dass im 2. Halbjahr die Häufigkeit leicht rückläufig ist. Es ist hier zu vermuten, dass die Angaben der Studienteilnehmenden für den Vorjahreszeitraum nicht korrekt sind. Die Ergebnisse stehen im Kontrast zu den Ergebnissen aus der Schweizer Studie. Die Anklagen vor Gericht gingen um 73 % zurück.³⁶ Auch die Analyse der Anklagen vor Straftaten ohne Anklagen wegen ordnungswidrigem Verhalten, Prostitution/Zuhälterei sowie Trunkenheit am Steuer zeigt, dass beim überwiegenden Teil der wegen einer Straftat angeklagten Studienteilnehmenden im gleichen Jahr mindestens eine weitere Anklage anhängig ist.

Die Fragestellung ist, welche Ursachen zu diesen Ergebnissen führen. Diesbezügliche Überlegungen führen in unterschiedliche Richtungen:

- Während zu den Zeitpunkten T06 und T12 detailliert nach unterschiedlichen Anklagegründen gefragt wurde, wurde die Inzidenz im Zeitraum vor Studienbeginn im Zusammenhang mit der Lebenszeitprävalenz (Waren Sie schon mal wegen einer Straftat vor Gericht?) erfragt und zwar mit den Worten: Wenn ja, wie oft in den letzten 12 Monaten? Den Studienteilnehmenden waren gegebenenfalls die Anklagetermine nicht ausreichend präsent oder sie hatten diese aus dem Gedächtnis verdrängt.
- Auch dürften die Studienteilnehmenden ihre Lebensumstände während der Studienlaufzeit stärker reflektieren, d. h. weniger verdrängen. Dadurch könnten die Angaben über Anzahl Anklagen während des Studienzeitraums höher ausfallen als bei der Befragung vor Studienbeginn.
- Durch die Studienbehandlung inklusive der psychosozialen Betreuung führen die Studienteilnehmenden ein stetigeres Leben, d. h. sie haben einen festen Wohnsitz, sie sind zuhause häufiger anzutreffen, nehmen amtliche Termine häufiger wahr usw. Dadurch dürften polizeiliche Ermittlungen bei den Studienteilnehmenden erfolgreicher sein, als bei Abhängigen, die nicht in einer vergleichbaren Suchttherapie sind. Diese Situation könnte dazu führen, dass gerade in den ersten Monaten der Studie sich gerichtliche Anklagen häufen bzw. abgearbeitet werden.

³⁶ Gutzwiller F (2000).

Aus der Tabelle B14 sind die geschätzten Gerichtskosten zu entnehmen. Während der ersten zwölf Monate der Studienbehandlung verursachen die Studienteilnehmenden nahezu das Vierfache der Kosten im Vergleich zum Vorjahreszeitraum. Dabei ist erkennbar, dass die Kosten der Studienteilnehmenden in der Methadonbehandlung um 1.000 € höher ausfallen als bei der Heroinbehandlung.

Tabelle B14
Jährliche Gerichtskosten

		Heroin		Methadon	
		%	Ø Kosten	%	Ø Kosten
T-1	jährliche Gerichtskosten	28,9 %	3.090,04 €	26,0 %	2.940,55 €
		100,0 %	894,01 €	100,0 %	764,54 €
T12	jährliche Gerichtskosten	41,0 %	7.897,48 €	54,4 %	7.873,41 €
		100,0 %	3.235,67 €	100,0 %	4.283,24 €
Zusätzliche Gerichtskosten			2.341,66 €		3.519,70 €

B5.4 Strafvollzug

B5.4.1 Hintergrund und Methodik

Der Umfang der Inhaftierungen wurde von den Studienteilnehmenden im Rahmen der externen Interviews erfragt. Im Abschnitt 5 zur rechtlichen Situation wurde zum

- Zeitpunkt T-1 nach der Lebenszeitprävalenz (ja/nein), der Häufigkeit der Inhaftierung in den letzten 12 Monaten, der Lebenszeitinzidenz in Monaten,
- zu den Zeitpunkten T06 und T12 nach der 6-Monatsinzidenz in Monaten gefragt.
- Zusätzlich wurden die 30-Tage-Inzidenz Inhaftierung zu den Zeitpunkten T-1, T06 und T12 erfragt (Angaben in Tagen).

Die Tageshaftkosten sind in den einzelnen Bundesländern unterschiedlich, belaufen sich aber auf einen Wert zwischen 80 € und 100 €. Die Tageshaftkosten betragen gemäß Meyer im Jahre 2001 im Bundesgebiet im Durchschnitt 77,81 €. Nimmt man zu den Ausgaben die Mittel für Baumaßnahmen hinzu, so ergibt sich insgesamt, einschließlich Baukostenansatz in Höhe von 91,71 €. ³⁷

³⁷ Meyer S (2003).

B5.4.2 Fragebogenrücklauf, Datenkonsistenz und Ersatz fehlender Daten

Die Frage nach der Lebenszeitprävalenz Inhaftierung wurde zum Zeitpunkt T-1 von nahezu allen Studienteilnehmenden (bis auf vier) beantwortet. Die Beantwortung nach der Lebenszeitinzidenz Haft in Monaten ist unvollständiger, wie auch die Beantwortung der Fragen nach der Prävalenz zu den Zeitpunkten T-1, T06 und T12. Die Variablen 6-Monatsinzidenz T06 und T12 sind addiert und ergeben zusammen die Variable 12-Monatsinzidenz T12, die einen erhöhten Anteil an fehlenden Werten aufweist.

Vor der Datenauswertung wurden zunächst mit Hilfe einer Konsistenzprüfung Datenfehler eliminiert. In einem zweiten Schritt wurden fehlende durch Fortschreibung der T-1-Werte ersetzt.

Zwei Studienteilnehmende gaben einen Wert in der 30-Tage-Inzidenz zum Zeitpunkt T06 an, während der Wert 0 in der 6-Monats-Inzidenz angegeben war. Letzterer wurde auf den Wert 1 korrigiert. Sechs Studienteilnehmende gaben einen Wert in der 30-Tage-Inzidenz zum Zeitpunkt T12 an, während sich der Wert 0 in der 6-Monats-Inzidenz fand. Auch hier wurde auf den Wert 1 korrigiert. Ein Fall wurde analog zum Zeitpunkt T-1 korrigiert.

Falls die Variable Lebenszeitinzidenz zum Zeitpunkt T-1 einen Wert größer 0 beinhaltete, wurde sichergestellt, dass auch die Variable Lebenszeitprävalenz T-1 mit 1 = ja beinhaltete. Fehlende Werte der Variable Lebenszeitinzidenz T-1 wurden mit dem Wert 0 belegt, falls die Variable Lebenszeitprävalenz T-1 den Wert 0 aufwies. Dieses war bei 20 Studienteilnehmenden der Fall.

Bei allen Studienteilnehmenden mit fehlenden Angaben in der Variable Lebenszeitinzidenz zum Zeitpunkt T-1 in Verbindung mit der Antwort ja bei der Variable Lebenszeitprävalenz wurde der Durchschnittswert eingesetzt. Diese Korrektur wurde bei insgesamt 43 Studienteilnehmenden vorgenommen.

Die 12-Monatsinzidenz Inhaftierung zum Zeitpunkt T12 weist relativ viele fehlende Werte auf. Zur Vervollständigung wurde die Annahme getroffen, dass bei Belegung der 6-Monatsinzidenzen zu T06 und T12 mit 0 und niedriger Lebenszeitinzidenz der Wert 0 beträgt. Die übrigen fehlenden Werte wurden gemäß der Vorgehensweise nach ITT vom Vorjahreszeitraum übernommen. Einer Inhaftierung wurde der durchschnittliche Wert von 4,1 Monaten aus dem Studienzeitraum zugrunde gelegt.

Damit sind die Daten zur Lebenszeitinzidenz Inhaftierung in Monaten zu T-1 und T12 sowie die die 12-Monatsinzidenz T-1 und T12 in Tagen nahezu vollständig vor. Die fehlenden Werte der verbleibenden vier Studienteilnehmenden werden mit 0 ersetzt.

B5.4.3 Ergebnisse und Diskussion

Die Randomisierung innerhalb der klinischen Studie war auch in Bezug auf die Ausgangswerte Inhaftierung erfolgreich. Die Hafterfahrung zum Zeitpunkt T-1 weicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen Heroinbehandlung und Methadonbehandlung mit durchschnittlichen 31,76 bzw. 31,92 Monaten lediglich marginal voneinander ab. Dahingegen weist die Studiengruppe Methadon mit 77,2 % einen höheren Wert aus, der durch eine niedrigere durchschnittliche Haftdauer aufgehoben wird. Überraschenderweise unterscheiden sich auch die beiden Stratumgruppen vormals Methadonsubstituierte und Nichterreichte kaum. Auch hatten weibliche drogenabhängige Studienteilnehmerinnen weniger Hafterfahrungen und eine deutlich kürzere Hafterfahrungen als männliche. Dieses Ergebnis lässt sich nicht allein durch den Altersunterschied der Geschlechter erklären, wengleich weibliche Studienteilnehmerinnen im Durchschnitt zwei Jahre jünger waren.

Die 12-Monatsinzidenz zum Zeitpunkt T-1 wurde als Häufigkeit erfragt. Nicht erfragt wurde die Dauer von Inhaftierungen innerhalb der letzten 12 Monate. So sind nur die Prävalenzen der beiden Zeiträume 12 Monate vor Studienbeginn und die ersten 12 Monate der Studienbehandlung vergleichbar. Die Angaben der Studienteilnehmenden zur 12-Monats-Inzidenz wurden in Form von Anzahl Monaten und nicht in Tagen erfasst. Dadurch sind die Ergebnisse stark verzerrt. Zum einen könnten die Befragten der Meinung gewesen sein, dass die Angaben kurzer U-Haftzeiten von einem oder nur wenigen Tagen nicht relevant waren. Zum anderen lässt sich mit dem Wertemaßstab Monat der Unterschied zwischen Untersuchungshaft und Strafhaft nicht adäquat abbilden.

Die 12-Monatsprävalenz geht in der Heroinbehandlung im Vergleich zum Vorjahr stärker zurück als in der Methadonbehandlung. Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer mit 4,32 Monaten je Fall in der Heroinbehandlung bzw. 3,95 Monaten je Fall in der Methadonbehandlung ist - wie bereits erläutert - vorsichtig zu interpretieren. Zum einen kann nicht gesagt werden, ob diese beiden Ergebnisse den wahren Wert treffen. Zum anderen könnte sich der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen zufällig ergeben haben.

Die 12-Monatsprävalenz zu Studienbeginn unterscheidet sich zwischen Stratumgruppen vormals Methadonsubstituierte (20,2 %) und Nichterreichte (31,0 %) deutlich. Beide Gruppen verbesserten sich in der Studienbehandlung, wengleich die vormals Methadonsubstituierten ein deutlich niedrigeres Niveau erreichten. Der Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmenden ergibt hier kaum Unterschiede, obwohl Frauen - wie oben gezeigt - in ihrem Leben deutlich weniger Hafterfahrungen sammelten.

Auch bei der Lebenszeitprävalenz zeigte sich nach 12 Studienmonaten eine Veränderung. Erstmals wurden fünf Studienteilnehmende der Heroinbehandlung und 13 Studienteilnehmende der Methadonbehandlung im Laufe des ersten Studienjahres inhaftiert. Dieser Umstand erklärt das scheinbar widersprüchliche

Ergebnis innerhalb der Methadonbehandlung: die Lebenszeitinhaftierung sank von durchschnittlich 41,34 auf 41,08 Monate.

Die vermiedenen Jahreshaftkosten ergeben sich aus der reduzierten Prävalenz in beiden Behandlungsgruppen (siehe *Tabelle B15*). Die Studienteilnehmenden der Heroinbehandlung reduzierten die Haftprävalenz um 44 %, die Methadongruppe um 36 %. Es wird angenommen, dass im Vorjahreszeitraum wie im Studienzeitraum die durchschnittliche Haftzeit bei Studienteilnehmenden der Heroinbehandlung (Methadonbehandlung) 4,32 (3,95) Monate betrug. In der Heroinbehandlung konnten mehr Haftkosten vermieden werden als innerhalb der Methadonbehandlung.

Innerhalb der Schweizer Studie wurde die Anzahl der Hafttage um 82 % reduziert.³⁸ Diese Ergebnisse liefern Hinweise dafür, dass die durchschnittliche Länge der Haftstrafen ebenfalls durch die Studienbehandlung sinkt. Generell kann in Bezug auf die Inhaftierung nicht von einer unverzerrten Stichprobe ausgegangen werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung der Studienteilnehmenden führten dazu, dass Probanden bei bevorstehender Strafhaft nicht in die Studie eingeschlossen werden. Ein weiteres Problem ist die Zeitverzögerung, da die Ursachen einer Strafhaft im Vorjahreszeitraum liegen können.

Tabelle B15
Vermiedene Jahreshaftkosten

	Heroin		Methadon	
	%	Ø Monate	%	Ø Monate
12 Monate vor Studienbeginn	24,5 %		27,2 %	
erste 12 Monate der Studienbehandlung	13,6 %	4,32	17,3 %	3,95
Ø vermiedene Jahreshaftkosten		-1.209,54 €		-826,83 €

³⁸ Gutzwiller F (2000).

B6. Indirekte Kosten

B6.1 Hintergrund, Fragestellung und Methodik

Bedingt durch die Suchterkrankung sind die Betroffenen kaum noch in der Lage einem geregelten Tagesablauf nachzugehen. Für Schwerstabhängige dreht sich primär alles um die Beschaffung und den erneuten Drogenkonsum. Andere Inhalte, die für den Menschen vor seiner Abhängigkeit wesentlicher Bestandteil seines Lebens waren, werden sekundär und rücken am Ende vollständig in den Hintergrund. Die aus der Drogenabhängigkeit resultierende Erwerbslosigkeit hat neben dem sozialen Abstieg der Abhängigen auch für die Gesamtwirtschaft weitreichende Konsequenzen. Einerseits entstehen den Trägern der Sozialversicherungen Beitragsausfälle und dem Staat Steuerverluste. Auf der anderen Seite hat der Erwerbslose bei Bedürftigkeit Anspruch auf Sozialleistungen, die wiederum öffentliche Budgets belasten. Zudem ist davon auszugehen, dass diese Leistungen nicht ausreichen, die Kosten des Lebensunterhalts – einschließlich des Drogenkonsums – zu decken.

Durch die Heroinbehandlung entfällt die Notwendigkeit der Drogenbeschaffung. Zusätzlich wird zum einen durch die regelmäßige und verlässliche Bereitstellung der Tagesverlauf wieder strukturiert und zum anderen durch die psychosoziale Betreuung Unterstützung bei der Wiederaufnahme einer Erwerbstätigkeit gegeben. Im Folgenden soll der gesellschaftliche Nutzen der Heroinbehandlung in Bezug auf die Erwerbstätigkeit analysiert werden.

Im Rahmen der externen Interviews wurden die Studienteilnehmenden u. a. zu ihrer Arbeits- und Unterhaltssituation jeweils zu T-1 und T12 (nach zwölf Monaten) befragt. Die Beantwortung dieser Fragen wird der Bewertung der Erwerbstätigkeit zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der indirekten Kosten ist der Verlust an Ressourcen infolge von Morbidität und vorzeitiger Mortalität zu ermitteln, der sich im Ausmaß des Verlusts an menschlicher Arbeitskraft (Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit) und im Rahmen der regulären Funktionserfüllung bemisst. Diese Definition verdeutlicht, dass Transferzahlungen (z. B. Krankengeld, Lohnfortzahlung, Hinterbliebenenrenten, Steuerausfälle etc.) keine indirekten Kosten infolge von Morbidität und vorzeitiger Mortalität darstellen und ihre Berücksichtigung zu Doppelzählungen führen würde. Der zu erfassende Ressourcenverlust infolge von Morbidität erstreckt sich bei Sucht über die verringerte Erwerbstätigkeit und verringerte nicht marktmäßige Tätigkeiten. Im Modellprojekt wurden die Studienteilnehmenden zum Komplex der Erwerbstätigkeit befragt, so dass diese Daten als Grundlage für eine Bewertung der indirekten Kosten herangezogen werden können. Weitere indirekte Kosten, wie z. B. eine erhöhte Opferzahl und ein erhöhter Aufwand für den

Strafvollzug aufgrund von Drogenhandel, werden nicht in die gesundheits-ökonomische Evaluation einbezogen.

B6.2 Ergebnisse zur Beschäftigungs- und Unterhaltssituation

In der externen Befragung wurde zum Studienzeitpunkt T-1 nach der überwiegenden Erwerbstätigkeit in den letzten drei Jahren gefragt. Daten fehlten lediglich von sieben Studienteilnehmenden. Insgesamt gaben 2/3 der Studienteilnehmenden an, dass sie arbeitslos sind. Nicht einmal 25 % der Studienteilnehmenden gehen einer Erwerbstätigkeit nach. Den Status Schul- und Berufsausbildung, Haushaltstätigkeit, Rentner/ Behinderung sowie Aufenthalt in einer geschlossenen Einrichtung halten insgesamt nur 9,2 % der Studienteilnehmenden. Wie aus Tabelle B16 ersichtlich, unterscheiden sich die Studienteilnehmenden der beiden Behandlungsgruppen bezüglich der Erwerbstätigkeit kaum.

Der Vergleich mit einer älteren Stichprobe zeigt, dass sich offensichtlich in vergangenen Jahren kaum Veränderungen in der Erwerbstätigensituation von schwer Abhängigen abzeichneten. Die Struktur der Erwerbstätigkeit innerhalb der Heroinstudie ist vergleichbar mit den Werten einer älteren niedersächsischen Studie³⁹, in der 259 Abhängige zu ihrem Erwerbstätigenstatus befragt wurden.

Tabelle B16
Status Erwerbstätigkeit (T-1)

Erwerbstätigkeit	Heroin	Methadon	Gesamt	Niedersachsen
	<i>%</i>	<i>%</i>	<i>%</i>	(1994)³⁹ %
ganztags	16,4	17,8	17,1	} 22,4
Teilzeit, regelmäßig	2,1	1,2	1,7	
Teilzeit, unregelmäßig	5,5	3,2	4,4	
Schüler, Student, Azubi	1,2	1,2	1,2	6,2
Rentner, Behinderter	1,9	2,4	2,2	0,9
arbeitslos	67,8	67,5	67,7	67,6
In geschlossener Einrichtung	4,1	6,1	5,1	
Hausfrau/-mann	1,0	0,6	0,8	2,9
Gesamt	100,0	100,0	100,0	

Die Erfassung der Variable Erwerbstätigkeit zum Studienzeitpunkt T12 bezieht sich auf den Zeitraum der vergangenen zwölf Monate. Von insgesamt 100 Studienteilnehmenden fehlen die Angaben zum Status ihrer Erwerbstätigkeit. Es werden

³⁹ *Niedersächsisches Sozialministerium / Institut für Entwicklungsplanung und Strukturforschung an der Universität Hannover (1994).*

jedoch dadurch die Ergebnisse kaum verzerrt. So bleibt der Anteil der arbeitslosen Studienteilnehmenden mit 67,8 % stabil.

Augenscheinlich kam es zu einer Verschiebung von einer Vollerwerbstätigkeit zu Teilzeitarbeit. Hierbei ist aber zu beachten, dass sich die Befragung zu T-1 auf die vergangenen drei Jahre bezieht, während die Befragung zum Studienzeitpunkt T12 sich auf die vergangenen zwölf Monate bezieht. Zielführender ist a) eine Analyse der Änderung des Erwerbstätigenstatus mittels einer Kreuztabelle und b) eine Analyse der Anzahl Arbeitstage während der vergangenen 30 Tage, um eine kürzere Zeitspanne abzubilden.

Es zeigt sich, dass ein beträchtlicher Teil der Studienteilnehmenden ($n = 129$), die vormals erwerbstätig waren, arbeitslos geworden sind. Umgekehrt nahmen aber auch viele arbeitslose Studienteilnehmenden ($n = 105$) wieder eine Erwerbstätigkeit auf. Damit kann die Vermutung, dass eine einseitige Verschiebung von Vollerwerbstätigkeit zu Teilzeittätigkeit stattgefunden hat, nicht bestätigt werden.

Die Auswertung der Frage nach der Anzahl Arbeitstage während der vergangenen 30 Tage ergibt, dass zum Zeitpunkt T-1 lediglich 13 % der Studienteilnehmenden gearbeitet haben, während es zum Zeitpunkt T12 immerhin 25 % waren. Werden die fehlenden Angaben zu T12 mit T-1-Daten ersetzt, ergibt sich ein Anteil Erwerbstätigkeit von 23,8 %. Bei der Interpretation der Angabe Anzahl Arbeitstage ist zu beachten, dass diese in einer Bandbreite von 0 bis 30 Tagen erfolgte. Die korrigierten Ergebnisse unterscheiden sich nur marginal von den Rohdaten. Auch hier wird die Vermutung einer Verschiebung von Vollerwerbstätigkeit zu Teilzeittätigkeit nicht bestätigt. Der Anteil der Studienteilnehmenden mit Arbeitstagen in den vergangenen 30 Tagen zu T-1 ist mit 13,0 % in der kurzfristigen Perspektive deutlich niedriger. In der langfristigen Perspektive über einen Zeitraum von drei Jahren liegt dieser Anteil bei 23,2 %.

Als Zwischenfazit kann festgehalten werden, dass sich die Erwerbstätigkeit gemessen in Arbeitstagen während der vergangenen 30 Tage im Rahmen der Heroinstudie nach Ablauf von zwölf Studienmonaten von durchschnittlich 1,92 Tagen auf 4,06 Tagen signifikant erhöht (T-Test, $p < 0,01$).

Die niedrige Erwerbstätigenquote und der hohe Anteil von Erwerbslosen schlagen sich deutlich in den Angaben der Studienteilnehmenden über die Herkunft der Finanzierung ihres monatlichen Lebensunterhalts sowie Drogenkonsums zu Studienbeginn nieder. Während die Erwerbstätigkeit nur einen Anteil von 5 % hat, machen die sozialen Transferleistungen 24,7 % aus. Ein großer Anteil in Höhe von 50,3 % wird durch Dealen, andere illegale Aktivitäten, Prostitution und Zuhälterei finanziert. Die restlichen Einkünfte (ca. 20 %) setzen sich aus Unterstützungen durch Partner, Angehörige und Freunde, Kredit, Ersparnissen, Betteln und anderen Einkünften zusammen.

Nach zwölf Monaten Studienbehandlung benötigen die Studienteilnehmenden nur noch 60 % des Geldbetrags zu Studienbeginn. Auch hat sich die Finanzierungsstruktur des Lebensunterhalts erheblich gewandelt. Der monatliche Beitrag aus Erwerbstätigkeit ist durchschnittlich um fast 50 € höher als zu Studienbeginn. Die Höhe der monatlichen Transferleistungen ist unverändert. Die Einkünfte aus

illegalen Aktivitäten inkl. Prostitution gehen von durchschnittlichen 727 € auf 200 € zurück. Der Betrag aus den übrigen Finanzquellen sinkt auf die Hälfte der Ausgangshöhe.

B6.3 Volkswirtschaftlicher Produktivitätsgewinn

Indirekte Kosten quantifizieren den volkswirtschaftlichen Produktivitätsverlust aufgrund von Arbeitslosigkeit, krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen. Hier wird der umgekehrte Ansatz gewählt, indem die Zunahme der Erwerbstätigkeit = volkswirtschaftlichen Produktivitätsgewinn analog bewertet wird.

Zur Schätzung wird im Allgemeinen nach dem so genannten Humankapitalansatz vorgegangen. Eine häufig angewandte Variante zur Berechnung des Produktionsverlusts ist der pauschale Einsatz von Durchschnittsgrößen in Anlehnung an die Formel des „Hannoveraner Konsens“⁴⁰. Statt Bruttoeinkommen werden hier Arbeitnehmerentgelte⁴¹ zugrunde gelegt, da hier drin die Sozialversicherungsabgaben der Arbeitgeber⁴² enthalten sind. Es ergibt sich durchschnittliches Arbeitsentgelt in Höhe von 89,99 €/Tag (2004) und 32.845 €/Jahr (2004).

In der nachfolgenden Berechnung der gesamtwirtschaftlichen Nutzens aus der Zunahme der Erwerbstätigkeit bei den Studienteilnehmenden, werden die monatlichen Arbeitstage mit 89,99 €/Tag bewertet und die durchschnittliche Differenz zwischen der Befragung zu T-1 und T12 berechnet. Aus Tabelle B17 ist der durchschnittliche volkswirtschaftliche Produktivitätsgewinn je Studienteilnehmenden und Jahr zu entnehmen. Nach zwölf Studienmonaten erreichen beide Behandlungsgruppen ein vergleichbares Erwerbstätigenniveau. Die Behandlungsgruppe erlangt einen höheren jährlichen volkswirtschaftlichen, da das Ausgangsniveau der Behandlungsgruppe Methadon etwas niedriger ausfällt als das der Behandlungsgruppe Heroin.

⁴⁰ Schulenburg JM (1996).

⁴¹ Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (2005a).

⁴² Statistisches Bundesamt (Hrsg.) (2005b)

Tabelle B17

Volkswirtschaftlicher Produktivitätsgewinn (je Studienteilnehmer und Jahr)

Produktivität	Heroin		Methodon	
	<i>%</i>	Ø	<i>%</i>	Ø
T-1: nur erwerbstätige Studienteilnehmer	13,6%	1.383 €	12,3%	1.238 €
T-1: alle Studienteilnehmer	100,0%	188 €	100,0%	152 €
T12: nur erwerbstätige Studienteilnehmer	24,7%	1.421 €	22,8%	1.494 €
T12: alle Studienteilnehmer	100,0%	351 €	100,0%	341 €
jährlicher volkswirtschaftlicher Produktivitätsgewinn		163 €		187 €

B7. Wirtschaftlichkeit

B7.1 Kosten-Effektivität

Die Kosten-Effektivität ist auf Basis des ersten Studienjahres ermittelt. Der Nutzen ergibt sich in Form von Einsparungen innerhalb des ersten Studienjahres bei den übrigen Therapien (Suchttherapien, akutstationäre sowie stationäre psychiatrische Gesundheitsleistungen) und Arzneimittelverordnungen, verminderte Delinquenz, weniger Gerichtsverfahren und Inhaftierungen sowie höherer Erwerbstätigkeit im Vergleich zum Vorjahreszeitraum.

Die durchschnittlichen Kosten der Studienbehandlung belaufen sich in der Heroingruppe auf 14.331 €/Jahr (ITT) und in der Methadongruppe auf 3.314 €/Jahr (ITT). Die Studienteilnehmenden der Heroingruppe generieren Kostenersparnisse in Höhe von 5.966 €/Jahr, während die Methadongruppe zusätzliche Kosten in Höhe von 2.069 €/Jahr verursacht. Die Heroingruppe erreicht damit eine Kosten-Effektivität von 154.907 €/QALY und die Methadongruppe 170.835 €/QALY (siehe Tabelle B18).

Tabelle B18

Kosten-Effektivität der Studienbehandlungen (ITT)

	Heroin	Methadon
Kosten der Studienbehandlung (erste zwölf Studienmonate)	14.331 €	3.314 €
Kostenersparnisse aus ...		
Rückgang übriger Therapien	-3.777 €	-1.134 €
Rückgang Arzneimittelverordnungen	92 €	-54 €
Rückgang Drogendelinquenz	-3.251 €	751 €
Rückgang Gerichtsverfahren	2.342 €	3.519 €
Rückgang Inhaftierung	-1.209 €	-826 €
volkswirtschaftlicher Produktivitätsgewinn	-163 €	-187 €
gewonnene QALY	0,05400	0,03151
Kosten je QALY	154.907 €	170.835 €

B7.2 Sensitivitätsanalyse

Wie erläutert, erfolgte die Gesundheitsökonomische Evaluation der Heroinstudie auf Basis ITT. Der klinische Effekt, die Kosten und der gesellschaftliche Nutzen sind niedriger, da eine Reihe von Studienteilnehmenden die Studienbehandlung abbricht. Da die Studienbehandlungen Substitutionstherapien sind, kann sowohl der klinische Erfolg als auch der gesamtwirtschaftliche Nutzen, anders als bei Akutbehandlung, nur im Rahmen einer Dauerbehandlung nachhaltig aufrechterhalten werden. Es sollte deshalb in einer gesundheitsökonomischen Evaluation der Heroinstudie auch die PPT-Sicht eingenommen werden und die Abbrecher analysiert werden, um Entscheidungshilfe für die gesundheitspolitischen Entscheidungsträger zu geben.

Die Kosten-Effektivitäten der Studienteilnehmenden, die in der PPT-Gruppe erreicht werden können, zeigen günstigere Werte als die ITT-Bewertung. Während die Methadonbehandlung PPT kostensparend ausfällt (siehe Tabelle B19), ist die Kosten-Effektivität der Heroinbehandlung mit 122.313 € je QALY immer noch hoch, gemessen an der Benchmark von 50.000 € je QALY (30.000 £ je QALY), die gelegentlich als Kosten-Effektivitäts-Grenze in der Literatur angegeben wird.⁴³ Allerdings sind eine Reihe von möglichen Effekten nicht berücksichtigt worden, da die Daten dafür fehlen. Hierauf wird im Folgenden einzugehen sein.

Tabelle B19

Kosten-Effektivität der Studienbehandlungen (PPT)

	Heroin	Methadon
Kosten der Studienbehandlung (erste zwölf Studienmonate)	18.060 €	6.147 €
Kostenersparnisse aus .		
Rückgang übriger Therapien	-5.720,05 €	-5.569,80 €
Rückgang Begleitmedikation	58,75 €	22,69 €
Rückgang Drogendelinquenz	-4.351,05 €	-1.993,99 €
Rückgang Gerichtsverfahren	1.989,92 €	2.481,60 €
Rückgang Inhaftierung	-2.548,62 €	-2.502,12 €
volkswirtschaftlicher Produktivitätsgewinn	-121,55 €	-186,76 €
gewonnene QALY	0,060234	0,040518
Kosten je QALY	122.313 €	-191.233 €

Die Analyse der Studienabbrecher zeigt (siehe Tabelle B20), dass die Abbrecher der Heroinbehandlung eine bessere Prognose aufweisen, d. h. aus gesellschaftlicher Sicht den Behandlungserfolg stabiler halten können als die Abbrecher der

⁴³ Schulenburg JM (2004).

Methadonbehandlung. Der Erfolg der Methadonbehandlung wird offensichtlich durch einen Behandlungsabbruch komplett eliminiert. Der Ergebnisvergleich Behandlungsabbruch ja/nein wird gegebenenfalls durch fehlende Interviews zum Zeitpunkt T12 verzerrt. Da sich jedoch die fehlenden Interviews zu etwa gleichen Teilen auf beiden Behandlungsgruppen aufteilen, tritt diese Verzerrung gleichförmig in beiden Gruppen auf.

Tabelle B20

Kosten-Effektivität der Studienbehandlungen (Abbrecher)

	Heroin	Methadon
Kosten der Studienbehandlung (erste zwölf Studienmonate)	6.698,52 €	1.425,85 €
Kostenersparnisse aus		
Rückgang übriger Therapien	198,66 €	1.823,36 €
Rückgang Begleitmedikation	160,69 €	-104,69 €
Rückgang Drogendelinquenz	-998,06 €	2.588,80 €
Rückgang Gerichtsverfahren	3.061,78 €	4.209,92 €
Rückgang Inhaftierung	878,95 €	451,97 €
volkswirtschaftlicher Produktivitätsgewinn	-247,07 €	-186,93 €
gewonnene QALY	0,041231	0,025501
Kosten je QALY	236.557 €	400.309 €

In die Gesundheitsökonomische Evaluation der Heroinstudie finden Daten unterschiedlicher Validität und Herkunft Eingang. Die quantitativen Daten (Mengen) der Nutzenbewertung basieren zu weiten Teilen auf Interviewdaten. Wie bereits erläutert, weisen diese Daten einige Unzulänglichkeiten auf. Besonders hervorzuheben sind:

- die Unterschätzung der Inzidenz Delinquenz (Anzahl höher als 99 ist nicht erfasst). Dadurch dürfte die vermiedene Delinquenz im Studienzeitraum deutlich höher ausfallen.
- die offensichtliche Unterschätzung der Anzahl Gerichtstermine im Vorjahreszeitraum.
- das Fehlen der Frage nach Polizeikontakten im Studienzeitraum analog zum Vorjahreszeitraum.

Eine nähere Analyse der Kosten-Effektivität der Schweizer Heroinstudie⁴⁴ zeigt, dass die vermeidbare Strafverfolgung (vermiedene Polizeikontakte und vermiedene Haftaufenthalte) allein schon aus gesellschaftlicher Sicht die kostensparende Wirkung der Heroinbehandlung ausmacht, ohne Berücksichtigung weiterer

⁴⁴ Gutzwiller F (2000).

Einsparungen aus übrigen Bereichen. Das Niveau der Strafverfolgung ist in der deutschen Heroinstudie niedriger. Die Gründe könnten zum einen daran liegen, dass in Deutschland andere Verhältnisse vorliegen. Zum andern hat sich sowohl die Strafverfolgung als auch die Rechtsprechung in den letzten Jahren geändert. In der Niederländischen Studie⁴⁵ sind es die Schäden aus Delinquenz, die unbeteiligten Dritten (den Opfern der Kriminalität) entstehen, die die kostensparende Wirkung der Heroinbehandlung ausmachen. Letztere könnten in der niedrigen Anzahl an Studienteilnehmenden in der Substudie (n = 47) begründet sein, die eine Verzerrung der Daten nicht mit Sicherheit ausschließt. Auch sind die Studienteilnehmenden der Substudie nicht Studienteilnehmende der Hauptstudie. Vor diesem Hintergrund sollten deshalb die niederländischen Daten nicht verwendet werden, wenn zuverlässigere Daten – wie die Daten aus Deutschland oder der Schweiz – zur Verfügung stehen.

In der Sensitivitätsanalyse wird zum einem untersucht, wie das Kosten-Nutzwert-Verhältnis auf eine Reduzierung die Polizeikontakte während der Studienbehandlung um 59 %, wie in der Schweiz⁴⁶ beobachtet, reagiert. Im Schweizer Heroiprojekt fehlte jedoch eine Kontrollgruppe. Die Reduzierung der Polizeikontakte der Kontrollgruppe Methadonsubstitution wird daher mit den Daten aus den Niederlanden korrigiert. Die Polizeikontakte der niederländischen Methadongruppe fielen um 33 % höher aus als die der Heroingruppe. Dementsprechend wird in der Sensitivitätsanalyse die Reduzierung der Polizeikontakte der Methadongruppe mit 45,5 % angesetzt.

Zum anderen wird in der Sensitivitätsanalyse untersucht, wie das Kosten-Nutzwertverhältnis auf eine Reduzierung der Anklagen vor Gericht reagiert, wie diese in der Schweiz (-73 %)⁴⁶ in der Heroingruppe beobachtet wurden. Die Reduzierung der Methadongruppe wird erneut analog zur Niederländischen Studie gestaltet (-42,2 %). Zudem wird angenommen, dass zusätzlich die Kosten je Anklage mit 7.135 € zu bewertet sind (wie in den Niederlanden⁴⁷).

Zur Ermittlung der Kosten, sind die MengenkompONENTEN mit Geldeinheiten (Preisen) zu bewerten, die auf bestmögliche Schätzungen beruhen. Zum einem sind die Preise der Literatur entnommen. Zum anderen beruhen sie auf Annahmen (subjektiven Einschätzungen, Experteneinschätzungen bzw. Prognosen).

Im Rahmen einer deterministischen Sensitivitätsanalyse wird nun durch Variation einzelner Inputwerte untersucht, welchen Einfluss unsichere Daten auf die Kosten-Effektivität haben bzw. wie robust die Ergebnisse bezüglich einer Datenvariation sind. Im Rahmen der deterministischen Sensitivitätsanalyse wird der Schwerpunkt auf die besonders kritischen Inputvariablen gelegt.

Der Vergleich mit den Niederlanden⁴⁷ und der Schweiz⁴⁶ zeigt, dass die Schäden einzelner Deliktarten niedriger ausfallen (siehe Tabelle B21). Ferner wurden

⁴⁵ *Dijkgraaf M (2005).*

⁴⁶ *Gutzwiller F (2000).*

⁴⁷ *Dijkgraaf M (2005).*

Vergehen gegen Betäubungsmittelgesetze nicht bewertet. Die ökonomische Schadensbewertung mit Geldeinheiten wird dementsprechend in der Sensitivitätsanalyse reduziert.

Der durchschnittliche Tageshaftkostensatz lässt außer Acht, dass Unterschiede zwischen den Tageshaftkosten drogenabhängiger und sonstiger Häftlinge bestehen. Ein Grund könnte die Möglichkeit des Maßregelvollzugs sein. In Deutschland werden psychisch kranke Rechtsbrecher durch Gerichtsurteil nach den §§ 63 und 64 Strafgesetzbuch (StGB) im Maßregelvollzug untergebracht. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts waren am 31. März 2000 bundesweit 5.831 Menschen in Maßregelvollzugseinrichtungen untergebracht, davon 4.051 in psychiatrischen Kliniken und 1.780 in Entzugsanstalten nach § 64 Strafgesetzbuch (StGB). Von diesen 1.780 waren 816 Drogenabhängige, die übrigen 964 waren wegen Alkoholabhängigkeit untergebracht. Zum Vergleich: Im März 2000 befanden sich rund 51.000 Menschen im Strafvollzug (ohne Untersuchungshaft und Jugendstrafvollzug). Der Vergleich Deutschland mit den Niederlanden⁴⁸ und der Schweiz⁴⁹ zeigt, dass dort die Tageshaftkosten mit 145 € in den Niederlanden und mit 399 CHF in der Schweiz erheblich höher liegen. In der Sensitivitätsanalyse wird der Tageshaftkostensatz auf 145 € erhöht.

Wie im Kapitel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erläutert, wurde der EQ-5D nur von den Studienteilnehmenden aus Hamburg beantwortet. Für die übrigen Studienteilnehmenden aus den anderen Studienzentren ließ sich der EQ-5D LQI nicht adäquat aus den übrigen eingesetzten Messinstrumenten rekonstruieren. In folge dessen wurden für alle übrigen Studienteilnehmenden die durchschnittlichen Werte EQ-5D LQI angenommen (getrennt nach Heroin- und Methadongruppe). Dieses Vorgehen veranlasst die kritische Hinterfragung nach der Übertragbarkeit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einem Studienzentrum auf die anderen. Zur Beantwortung dieser Frage wird in der Sensitivitätsanalyse zunächst untersucht, welches Kosten-Nutzwert-Verhältnis sich ausschließlich für die Studienteilnehmenden aus Hamburg ergibt. Danach werden für die übrigen Studienteilnehmenden statt der Durchschnittswerte aus einem Studienzentrum die rekonstruierten EQ-5D LQI-Werte angenommen, um zu eruieren, ob sich eine wesentliche Änderung des Kosten-Nutzwert-Verhältnisses einstellt.

⁴⁸ *Dijkgraaf M (2005).*

⁴⁹ *Gutzwiller F (2000).*

Tabelle B21
Vergleich der Delinquenzschäden D, NL und CH

Variable	Deutschland 2003	Niederlande	Schweiz (1995)
Schaden je Fall			
Drogendiebstahl, Drogenraub, Rezeptfälschung	67 €		
Apothekeneinbruch	4.045 €	2.000 €	
Dealen mit weichen Drogen	10 €		
Dealen mit harten Drogen	50 €		
Drogeneinfuhr	200 €		
Kfz-Aufbruch	582 €	100 €	
Ladendiebstahl	67 €	100 €	
Automatenaufbruch			1.180 CHF
Sachbeschädigung	500 €		
Überfall auf Geschäfte	4.045 €	2.000 €	4.100 CHF
Diebstahl (Handtaschenraub u. ä.)	306 €	100 €	21 CHF
Wohnungseinbruchdiebstahl	7.685 €	2.000 €	4.100 CHF
Betrug	67 €		
Raub/Erpressung	4.519 €		
Körperverletzung	500 €		524 CHF
Körperverletzung mit Waffengebrauch	1.000 €		
Schaden, wenn Zivilbevölkerung betroffen		320 €	
Polizeikontakt (inkl. Staatsanwaltschaft)		2.438 €	
Untersuchungshaft (Tageskosten)	in Haftstrafen enthalten	in Haftstrafen enthalten	425 CHF
Anklage vor Gericht	2.112 €	7.135 €	
Bewährungsstrafe		840 €	
Haftstrafe (Tageskosten)	91,71 €	145 €	399 CHF

Der Tabelle B22 ist zu entnehmen, wie die Ausgangsdaten im Rahmen der Sensitivitätsanalyse variiert werden sowie die Ergebnisse im Überblick. Die niedrigere ökonomische Bewertung der Delinquenz verteuert die Heroinbehandlung um 17 % und verbilligt die Methadonbehandlung um 12 %. Letzteres Ergebnis resultiert daraus, dass die Delinquenz in einige Deliktarten während der Methadonbehandlung angestiegen ist. Die Berücksichtigung verminderter Polizeikontakte verbessert das Kosten-Effektivitätsverhältnis (C/E-Ratio) der Heroinbehandlung (Methadonbehandlung) um 51 % (56 %) gegenüber den Ausgangswerten. Einen ähnlich starken Effekt kann mit der Annahme erreicht werden, dass die Anklagen vor Gericht wie in der Schweiz um 73 % rückläufig sind

und die Kosten je Anklage mit 7.135 € statt 2.112 € bewertet werden. Eine Erhöhung der Tageshaftkosten um knapp 60 % hat einen relativ geringen Einfluss (11 % versus 2 %) auf das C/E-Ratio. Eine Kombination der Verringerung der Polizeikontakte sowie Anklagen vor Gericht ergibt sowohl für die Heroingruppe als auch für die Methadongruppe aus gesellschaftlicher Sicht negative Kosteneffektivitätswerte (-7.071 € per QALY versus -70.980 € per QALY). Das heißt, in dem Szenarium der präsentierten Sensitivitätsanalyse führen beide Therapien unter Anrechnung aller in € messbaren Variablen zu Ersparnissen aus gesellschaftlicher Sicht bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität für die Betroffenen.

Die Auswertung der Subgruppe der Hamburger Studienteilnehmenden zeigt, dass sich das C/E-Ratio nur wenig von der gesamten Studiengruppe unterscheidet. Die Hamburger Studiengruppe Heroinbehandlung stellt sich etwas schlechter (-14 %), die Methadonbehandlung etwas besser (+5 %). Damit weichen die Kosten und Nutzen der Hamburger Studiengruppe nur wenig vom Durchschnitt aller Studienteilnehmenden ab. Die Variation der EQ-5D LQI mittels Übernahme der rekonstruierten Indexwerte zeigt ein deutlich günstigeres CE-Ratio. Die Berechnung der Kosten je QALY stellt damit einen konservativen Ansatz dar, die eine Überschätzung des CE-Ratio wenig wahrscheinlich macht.

Tabelle B22

Variation der Ausgangsdaten im Rahmen einer deterministischen Sensitivitätsanalyse

Variable	Ausgangs- werte	Varia- tion	C/E- Ratio		C/E- Ratio	
			Heroin € je QALY	+/- %	Methadon € je QALY	+/- %
Basisanalyse	ITT		154.907		170.835	
Analyse PPT	ITT	nur PPT	122.313	+21 %	-191.233	
Analyse Abbrecher	ITT	Abbre- cher	236.557	-53 %	400.309	134 %
1. Delinquenz						
Drogendiebstahl, -raub, Rezeptfälschung	67 €	0 €				
Drogenhandel, weiche/harte Drogen	50/100 €	0 €				
Drogeneinfuhr	200 €	0 €				
(Laden-)diebstahl	67 €	100 €				
Kfz-Aufbruch	852 €	100 €				
Apothekeneinbruch	4.045 €	2.000 €				
Überfall auf Geschäfte	4.045 €	2.000 €				
Wohnungseinbruch	7.685 €	2.000 €	181.126	-17 %	149.842	+12 %
2. Polizeikontakte						
Heroingruppe		- 59,0 %				
Methadongruppe		- 45,5 %				
Kosten je Kontakt	0 €	2.438 €	76.426	+51 %	75.453	+56 %
3.a Anklagen vor Gericht						
	+ 356 %	+/- 0 %	111.537	+28 %	59.156	+65 %
3.b Anklagen vor Gericht						
Heroingruppe		- 73,0 %				
Methadongruppe		-42,2 %				
Kosten je Anklage	2.112 €	7.135 €	69.206	+55 %	33.492	+80 %
4. Tageshaftkosten						
	91,71 €	145 €	138.009	+11 %	166.992	+2 %
Kombination						
Variationen 2. + 3.b			-7.071		-70.980	
Studienzentren	alle	nur HH	176.891	-14 %	161.437	+5 %
EQ-5D LQI		rekon- struierte Werte	73.160	+53 %	66.353	+61 %

B7.3 Studienprotokoll-bedingte Kosten

B7.3.1 Hintergrund und Fragestellung

Durch die Behandlung der Studienteilnehmenden im Rahmen einer Arzneimittelstudie wird ein künstlicher Raum geschaffen. Zum einen werden die Studienteilnehmenden selektiert und zum anderen erfolgen gemäß Studienprotokoll zahlreiche Leistungen, auf die bei einer späteren Implementierung in das bestehende Versorgungsgeschehen ohne Effektivitätsverluste verzichtet werden kann (studienprotokoll-bedingte Kosten). Nachfolgend werden die ökonomisch relevanten Aspekte dieser Implementierung anhand einer exemplarischen Musterambulanz fokussiert. Die Analyse beschränkt sich auf die Heroinbehandlung, d. h. die Behandlungsgruppe Methadon wird hier nicht betrachtet.

B7.3.2 Ausstattung und jährliche Kosten einer Musterambulanz

Die Heroinambulanzen der Heroinstudie werden i. d. R. als selbständige Einheiten von unterschiedlichen Trägern geführt. Denkbar sind kommunale oder universitäre Träger als auch Träger der Wohlfahrtspflege. Die Lage der Heroinambulanz sollte zentral und mit öffentlichen Verkehrsmitteln gut erreichbar sein, so dass gemischt-gewerbliche Lagen gut geeignet sind. Die räumliche Nähe zu einem Rettungsdienst, zu einem Krankenhaus oder einer ähnlichen Einrichtung ermöglicht schnelle Hilfe in Notfällen. Eine Ambulanz bildet eine in sich abgeschlossene Einheit mit separatem Eingang. Eine Anordnung der Ambulanzräumlichkeiten über zwei Etagen oder in zwei Trakten ist sinnvoll. Die untere Etage bzw. der eine Trakt setzt sich zusammen aus dem Eingangsbereich, einem Empfang, einem großen Aufenthaltsraum, mit direkt angrenzenden Sanitärräumen (Männer/Frauen), einem direkt angrenzendem kombinierten Arzt-/Notfallraum, einem abgeschlossenen Injektionsraum mit integriertem Ausgabeschalter. Der Aufenthaltsraum muss vom Empfang aus komplett einsehbar sein und keine toten Winkel aufweisen. Gleiches gilt für den Injektionsraum, der von der Ausgabe aus komplett überwachbar sein muss. Der Einlass in die Ambulanz sollte nur videoüberwacht erfolgen. Die obere Etage/der zweite Trakt umfasst 2 Arztzimmer, 3 Räume für die psychosozialen Betreuung, ein Gruppen-/seminarraum, ein Mitarbeitersozialraum, Mitarbeitertoiletten und evtl. Teeküche. Ein sorgfältig konzipiertes Videoüberwachungs- und Alarmsystem, welches die Arbeit der Ambulanzmitarbeiter unterstützt, ersetzt den Einsatz von speziellem Sicherheitspersonal. Vor Aufnahme des Ambulanzbetriebs sind daher meist Umbaumaßnahmen unumgänglich und umfassen regelmäßig die Installation einer Sicherheitsanlage sowie die spezielle Ausgestaltung des Ausgabe- und Injektionsraums. Je nachdem, welche örtlichen Bedingungen vorgefunden wurden, investierten die Studienzentren mindestens 200.000 bis 300.000 € in Umbau und

Erstausrüstung. Einige Studienzentren investierten mehr, da ein Neubau erforderlich war. Daraus ergibt sich eine jährliche Abschreibungssumme von ca. 37.500 € (siehe Tabelle B23). Die Ausgaben für Miete, Nebenkosten, Heizung, Strom, Instandhaltung sowie Reinigung sind in der Position Raumkosten zusammengefasst, die mit jährlichen 75.000 € zu veranschlagen sind. Die Raumkosten können je nach Lage der Ambulanz in einem großstädtischen Umfeld mit einem höheren Mietpreisniveau durchaus höher ausfallen.

Die Betreuungskapazität einer Heroinambulanz wird vom Engpass Ausgabe- und Injektionsraum sowie den Öffnungszeiten determiniert. Eine Ambulanz öffnet zur Diamorphintherapie dreimal am Tag an sieben Tagen in der Woche. Morgens und abends fällt die Öffnungszeit mit 1 bis 2 Stunden länger aus als am Mittag. Berufstätige Patienten werden bevorzugt behandelt, indem sie morgens und abends 30 Minuten vor bzw. nach den übrigen Patienten kommen dürfen. Erfahrungen innerhalb der Heroinstudie zeigen, dass sich innerhalb einer solchen Ambulanz maximal 75 Patienten betreuen lassen. Weniger als 75 Patienten würden die Räumlichkeiten suboptimal auslasten. Bei mehr als 75 Patienten würde die ordnungsgemäße ärztliche Überwachung bzw. den Diamorphinkonsum unter Aufsicht gefährden. Das Konzept der Heroinambulanzen resultiert in sprungfixen Kosten: Wird innerhalb einer Kommune eine höhere Versorgungskapazität benötigt, sind weitere Ambulanzeinheiten zu eröffnen.

Die Personalausstattung einer Heroinambulanz setzt sich zusammen aus ärztlichem und fachmedizinischem Kräften sowie der psychosozialen Betreuung. Die Ambulanzleitung kann einer der betreuenden Ärzte wahrnehmen, wenngleich andere Optionen auch möglich sind. Die Personalkosten einer Teilzeitverwaltungskraft sind in den unten aufgeführten Verwaltungskosten enthalten. Sicherheitspersonal ist nicht vorgesehen. Die Kosten eines so genannten overheads beim Träger der Ambulanz sind nicht berücksichtigt.

Die psychosoziale Betreuung kann grundsätzlich auch außerhalb der Ambulanz innerhalb einer anderen Einrichtung stattfinden. Die Personalschlüssel, die hier zugrunde gelegt werden, basieren auf Erfahrungswerten aus der Heroinstudie. Beim ärztlichen Personal wurde ein Personalschlüssel zwischen 10 und 20 Patienten je Arzt und zwischen 6 und 10 Patienten je Mitarbeiter bei den fachmedizinischen Kräften erreicht. In der Musterambulanz werden die höchsten erreichten Werte angenommen. Die psychosoziale Betreuung wurde in der Heroinstudie mit einem Personalschlüssel von 25 Patienten auf einen Mitarbeiter durchgeführt. Die jährlichen Kosten für eine Vollzeitstelle fallen je nach Region und Qualifizierung der Mitarbeiter unterschiedlich hoch aus. Für die Musterambulanz wurde der durchschnittliche Wert aus der Heroinstudie angesetzt.

Der Kostenblock der administrativen Kosten (Verwaltung) macht jährlich weitere 75.000 € aus. Diese umfassen eine Teilzeitverwaltungskraft, Telefon, Porto, Bürobedarf und so weiter.

Im Gegensatz zu den bisherigen fixen Kosten ist der Verbrauch an Diamorphin, medizinischen Verbrauchsmaterial sowie die Laborkosten variabel, d. h. abhängig von der Zahl der zu betreuten Personen. In der Heroinstudie verbrauchten die

Studienteilnehmenden durchschnittlich 2.500 € an Diamorphin und medizinischen Verbrauchsmaterialien.

Eine Einsparungsreserve liegt in den Laborkosten. Generell lässt sich feststellen, dass die Laborkosten zwischen Studienzentren eine hohe Bandbreite aufweisen. Die höchsten Laborkosten liegen um das doppelte höher als jene des preisgünstigsten Studienzentrums. Hier scheint dementsprechend Verhandlungsspielraum bei den Laborleistungsanbietern zu bestehen. Zudem können nach Einschätzung ausgewählter Prüffärzte teure Speziallabors in der Regelversorgung entfallen oder zumindest stark eingeschränkt werden. Dadurch ließen sich ca. 50 % der Laborkosten gegenüber der Heroinstudie einsparen. Damit würden jährlich Laborkosten in Höhe von 1.000 € je Patient anfallen.

Die Gesamtkosten einer Heroinambulanz zur Betreuung von 75 Patienten addieren sich jährlich auf 1,2 Millionen €, d. h. je Betreutem fallen 16.000 € an.

Tabelle B23

Kosten einer Muster-Heroinambulanz

Kostenstelle		Jährliche Kosten	%
ärztliches Personal	3,75 Stellen	262.500 €	22 %
Psychosoziale Betreuung	3 Stellen	150.000 €	13 %
med. Fachpersonal	7,5 Stellen	337.500 €	28 %
Diamorphin und med. Verbrauchsmaterial		187.500 €	16 %
Laborkosten		75.000 €	6 %
Raumkosten		75.000 €	6 %
Verwaltung		75.000 €	6 %
Abschreibung		37.500 €	3 %
jährliche Kosten einer Heroinambulanz		1.200.000 €	100 %
durchschnittliche Kosten je Patient/Jahr		16.000 €	

B7.3.3 Ergebnisse und Diskussion

Erwartungsgemäß dominieren die Personalkosten die Kosten der Heroinbehandlung mit einem Anteil von 63 %. Die variablen Kosten (Diamorphin, medizinisches Verbrauchsmaterial und Laborkosten) machen mit 22 % den zweitgrößten Kostenblock aus. Der dritte große Kostenblock umfasst die übrigen Kosten mit einem Anteil von 16 %, in denen die Raumkosten, die allgemeinen Verwaltungskosten sowie die Absetzung für Abnutzung enthalten sind. Die absolute Höhe dieser Kosten ist stark von den örtlichen Gegebenheiten abhängig, wie beispielsweise örtliches Mietpreisniveau, notwendige Umbaukosten u. ä.

Ein Vergleich mit der niederländischen Heroinstudie zeigt, dass die deutschen Kosten je Patient jährlich um 700 € höher ausfallen⁵⁰. Hier ist zu beachten, dass die obige Kostenschätzung eine psychosoziale Betreuung der Patienten (13 % der Kosten) umfasst sowie Laborleistungen (6 % der Kosten). Andererseits ist in den niederländischen Kosten Sicherheitspersonal (11 % der Kosten) eingeschlossen.

Im Vergleich zu den Studienbehandlungskosten fallen die Kosten je Patient in der beschriebenen Musterheroinambulanz jährlich um ca. 2.000 € niedriger aus. Das zeigt einerseits, dass die es relativ gut gelungen ist, die Kosten der Studienbehandlung um die studienprotokollbedingten Kosten zu bereinigen. Andererseits zeigt das Ergebnis, dass eine weitere Ausschöpfung von Wirtschaftlichkeitsreserven kaum noch möglich ist, ohne dass diese zu Lasten der Versorgungsqualität geht.

⁵⁰ *van den Brink W (2002).*

B8. Literatur

- Bundesarbeitsgemeinschaft der Träger Psychiatrischer Krankenhäuser (Hrsg.), Psychiatrie im Bundesvergleich Auswertung der Budgetvereinbarungen 2004 sowie weiterer Kennziffern der psychiatrischen Krankenhäuser aus dem Bundesgebiet als interner Krankenhausvergleich gem. § 5 BpflV, 2006.
- Bundeskriminalamt (Hrsg.), Die Kriminalität in der Bundesrepublik Deutschland - Polizeiliche Kriminalstatistik für das Jahr 2003, Wiesbaden 2004.
- Cohen, Jacob, Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences, New Jersey 1988.
- Darke, Shane / Ward, Jeff / Zador, Deborah / Swift, Gary, A scale for estimating the health status of opioid users, British Journal of Addiction 1991, 86, S. 1317-1322.
- Dijkgraaf, Marcel G. W. / van der Zanden, Bart P. / de Borgie, Corianne A. J. M. / Blanken, Peter / van Ree, Jan M. / van den Brink, Wim, Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials, British Medical Journal 2005, 330(7503), S. 1297-1300A.
- Dolan, Paul, Modelling valuations for EuroQol health states, Medical Care 1997; 35(11), S. 1095-1108.
- Franke, Gabriele Helga, SCL-90-R, Die Symptom-Checkliste von Derogatis. Deutsche Version. Göttingen 1995: Beltz-Test.
- Frei, Andreas / Steffen, Thomas / Gasser, Monika / Kümmerle, Ulrike / Stierli, Metascha / Dobler-Mikola, Anja / Gutzwiller, Felix / Uchtenhagen, Ambros / Forschungsteam PROVE, Gesundheitsökonomische Bewertung der Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln (PROVE), Sozial- und Präventivmedizin 1998, 43, S. 185-194.
- Frei, Andreas, Ökonomische Evaluation des Schweizer Projekts zur ärztlich kontrollierten Heroinverschreibung, Psychiatrische Praxis 2001, Sonderheft 1, S. S41-S44.
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiAO), Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2006, Bonn 2006.
- Gözl, Jörg, Direkte medizinische Kosten für 1 Jahr Heroinkonsum im Vergleich mit den Kosten für 1 Jahr Substitutionsbehandlung, Berlin 2006 (unveröffentlicht).
- Gossop, Michael, The development of a Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS), Addictive Behaviours 1990, 15, S. 487-490.
- Greiner, Wolfgang / Claes, Christa / van Busschbach, Jan J. / Schulenburg, Johann-Matthias Graf von der, Validating the EQ-5D with time trade off for the German population, European Journal of Health Economics 2005 [Epub ahead of print].
- Gutzwiller, Felix / Steffen, Thomas (Hrsg.), Cost-Benefit Analysis of Heroin Maintenance Treatment, Medical prescription of narcotics, Karger, Freiburg i.B. 2000.
- Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (Hrsg.), G-DRG 2006, URL: <http://www.g-drg.de/>.
- Karnofsky, David A. / Burchenal, Joseph H., The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod, Colin Munro (Hrsg.), Evaluation of chemotherapeutic agents, New York, Columbia University Press 1949, S. 199-205.

- Meyer, Susanne, Die Tageshaftkosten der deutschen Strafvollzugsanstalten: Ein Überblick, Darmstadt Discussion Papers No. 121, 2003, URL: http://www.bwl.tu-darmstadt.de/vwl/forsch/veroeff/papers/ddpie_121.pdf.
- Niedersächsisches Sozialministerium / Institut für Entwicklungsplanung und Strukturforschung an der Universität Hannover, Methadon-gestützte Psycho-/Sozialtherapie für Heroinabhängige. Zwischenbericht der wissenschaftlichen Begleitforschung. In: Niedersächsisches Sozialministerium (Hrsg.), Berichte zur Suchtkrankenhilfe 1994.
- Pukrop, Ralf / Möller, Hans Jürgen / Saß, Henning / Sauer, Heinrich / Klosterkötter, Joachim / Czernik, Adelheid / Krausz, Michael / Stieglitz, Rolf-Dieter / Lambert, Martin / Matthies H. / Schaub, Annette / Woschnik M. / Wulfinghoff, Franz / Steinmeyer, Eckhard Michael, Das Konstrukt Lebensqualität, Metaanalytische Validierung und die Entwicklung eines modularen Erhebungssystems [Quality of life. Construct validation and the development of a modular system], Nervenarzt 1999, 70, S. 41-53.
- Rossier-Affolter, Roger, Cost Analysis on the Medical Prescription of Narcotics - Final Report. In: Gutzwiller, Felix / Steffen, Thomas (Hrsg.), Cost-Benefit Analysis of Heroin Maintenance Treatment, Medical prescription of narcotics, Karger, Freiburg i.B. 2000, S. 9-35.
- Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.), Rote Liste, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), Aulendorf, Editio-Cantor-Verlag 2006.
- Schulenburg, Johann-Matthias Graf von der / Greiner, Wolfgang / Schöffski, Oliver, Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - Hannoveraner Konsens, Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1996, 72, S. 485-490.
- Schulenburg, Johann-Matthias Graf von der / Blanke, Michael (Hrsg.), Rationing of Medical Services in Europe: An Empirical Study. Amsterdam 2004.
- Sonntag, Dilek / Bauer, Christina / Welsch, Karin, Deutsche Suchthilfestatistik 2004 für ambulante Einrichtungen, Sucht 2005, 51(Sonderheft 2), S6-S38.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Gerichtsverfahren 2003, Wiesbaden 2006 (aktualisiert), URL: <http://www.destatis.de/basis/d/recht/rechts1.php>.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Arbeitnehmerentgelt und Bruttolöhne und -gehälter im Inland, Wiesbaden 2005a, URL: <http://www.destatis.de/basis/d/vgr/vgrtab8.php>.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Einwohner, Erwerbstätige und Arbeitnehmer nach Wirtschaftsbereichen, Wiesbaden 2005b, URL: <http://www.destatis.de/basis/d/vgr/vgrtab10.php>.
- Statistisches Bundesamt (Hrsg.), Öffentliche Finanzen. Rechnungsergebnisse des öffentlichen Gesamthaushalts für das Jahr 2002, Fachserie 14 / Reihe 3.1, Wiesbaden 2005c.
- van den Brink, Wim / Hendriks, Vincent M. / Blanken, Peter / Huijsman, Ineke A. / van Ree, Jan M., Medical co-prescription of heroin. Two randomized controlled trials, Utrecht 2002.
- van der Zanden, Bart P. / Dijkgraaf, Marcel G. W. / Blanken, Peter / de Borge, Corianne A. J. M. / van Ree, Jan M. / van den Brink, Wim, Validity of the EQ-5D as a generic health outcome instrument in a her-oin-dependent population, Drug Alcohol Depend, 2006; 82(2), S. 111-118.

7.5 Publikation 5

Claes C, Mittendorf T, Grond M, Schulenburg JM. Inkrementelle Kosten-Effektivität von Dipyridamol + Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention bei ischämischem nicht-kardialembolischen Schlaganfall. *Medizinische Klinik* 2008;103(11):778-87.

Der erneute Abdruck dieser Publikation erfolgt mit Genehmigung des Verlags Urban & Vogel GmbH, München.

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

Inkrementelle Kosteneffektivität von Dipyridamol + Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention bei ischämischem nichtkardioembolischem Schlaganfall

Christa Claes¹, Thomas Mittendorf¹, Martin Grond², Johann-Matthias Graf von der Schulenburg¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund und Ziel:** Die Sekundärprävention nach Schlaganfall zielt auf die Vermeidung eines erneuten Schlaganfalls ab, wobei die Gabe von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS) Behandlungsstandard ist. Aus Sicht der Kostenträger stellt sich die Frage, ob die Kombination von Dipyridamol + Acetylsalicylsäure (Dip + ASS) kosteneffektiver ist als eine Monotherapie mit ASS.

□ **Methodik:** In einer epidemiologischen Modellierung wird in einer Querschnittsbetrachtung der deutschen Bevölkerung der Effekt zweier Strategien der Sekundärprävention mit Dip + ASS (Gabe von Dip + ASS für 12 Monate bzw. zeitlich unbegrenzt) mit ASS verglichen.

□ **Ergebnisse:** Die Modellberechnung ergibt folgende Schätzwerte: Die Anzahl erstmaliger ischämischer Schlaganfälle wird in Deutschland jährlich auf 130 000 zuzüglich 34 000 Rezidive geschätzt. Bei 580 000 Deutschen liegt der ischämische Schlaganfall > 12 Monate zurück, wovon 135 000 bereits ein Rezidiv erlitten. Jährlich versterben fast 89 000 Deutsche an den Folgen eines ischämischen Schlaganfalls. Wäre Dip + ASS bereits jetzt Standard in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls, wären im Jahre 2005 fast 7 500 Deutsche noch am Leben. Für ein gerettetes Lebensjahr sind von Seiten der Kostenträger für die Sekundärprävention mit Dip + ASS ca. 33 000 Euro zusätzlich aufzubringen. Beschränkt sich die Sekundärprävention mit Dip + ASS auf die ersten 12 Monate nach Schlaganfall, d.h. auf die Zeit mit dem höchsten Rezidivrisiko, ergibt sich eine inkrementelle Kosteneffektivität von ca. 7 000 Euro je gerettetes Lebensjahr.

□ **Schlussfolgerung:** Die Sekundärprävention mit Dip + ASS ist kosteneffektiv und liegt im Rahmen der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft. Dennoch ist sowohl aus Patienten- als auch aus Kostenträgerperspektive eine zeitliche Begrenzung der Sekundärprävention mit Dip + ASS auf die ersten 12 Monate nach Schlaganfall durchaus sinnvoll.

Schlüsselwörter: Schlaganfall · Dipyridamol · Sekundärprävention · Prävalenz · Inkrementelle Kosteneffektivität

Med Klin 2008;103:778–87.
DOI 10.1007/s00063-008-1122-z

Hintergrund und Fragestellung

Aufgrund des demographischen Wandels erhalten die Versorgung und die Folgen von Schlaganfällen zunehmende Bedeutung in der Diskussion über die Wirtschaftlichkeit von Primär- und Sekundärpräventionen [1]. Schlaganfälle (englisch „stroke“) sind plötzlich auftretende Durchblutungsstörungen im Gehirn, die zu etwa 80% ischämischer und zu etwa 20% hämorrhagischer Natur sind. Im Verlauf des 1. Jahres verstirbt ca. ein Drittel der Schlaganfallpatienten, und 16% der überlebenden Patienten erleiden innerhalb des 1. Jahres einen weiteren Schlaganfall (Rezidiv) [2].

In Anlehnung an die Kostenanalyse von Kolominsky-Rabas et al. [3] zeigt Abbildung 1 schematisch den Kostenverlauf eines Schlaganfalls. In das 1. Quartal fallen die Akutversorgung im Krankenhaus und ggf. die stationäre Rehabilitation. In der Folgezeit sinken die Kosten rasch auf einen Sockelbetrag für die ambulante Versorgung sowie Leistungen bei Pflegebedürftigkeit. Ein Rezidiv erfordert zunächst erneut eine akutstationäre Versorgung wie auch ggf. eine stationäre Rehabilitation. Bei verkürzter Restlebenserwartung fallen die Versorgungskosten wieder auf den Sockelbetrag, da zwischen den Kosten der akuten Versorgung eines Ersts Schlaganfalls und eines Rezidivs keine signifikanten Unterschiede bestehen [4].

Der Schwerpunkt der Sekundärprävention liegt in der Regulierung der Blutgerinnung mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH), wobei die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) Standard ist. Metaanalysen ergeben je nach Schlaganfall, Subtyp, Berechnungsmodus und Einschlusskriterien eine RRR (relative Risikoreduktion) von 13–30% für einen kombinierten vaskulären Endpunkt (Herzinfarkt,

¹Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Leibniz Universität Hannover,

²Kreis Krankenhaus Siegen.

Schlaganfall und vaskulärer Tod) [5–7] und 18% für den Endpunkt Schlaganfall [8–10]. Dipyridamol (Dip) ist eine weitere relevante Substanz in der Sekundärprävention des Schlaganfalls. In der ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) [11] ergab die Kombinationsbehandlung Dip (2×200 mg in retardierter Form) + ASS (2×25 mg) für den Endpunkt Schlaganfall eine 37%ige RRR im Vergleich zu Placebo, während Dip allein zu einer RRR von 16% führte [11]. Die später durchgeführte ESPRIT-Studie [7] bestätigte die Ergebnisse der ESPS-2, wenngleich ASS in der Kombination von Dip + ASS nicht in einer fixen Dosierung, sondern in Dosierungen von 25–325 mg zum Einsatz kam.

Aus Sicht der Kostenträger stellt sich nunmehr die Frage, ob die Kombinationstherapie Dip + ASS kosteneffektiver ist als eine Monotherapie mit ASS. Diesem Entscheidungsproblem wird mittels einer Analyse zweier Therapiestrategien nachgegangen. Während die erste Strategie Dip + ASS ohne zeitliche Limitation (komplette Lebenszeit nach einem ischämischen nichtkardioembolischen Schlaganfall) umfasst, wird der Therapiezeitraum in der zweiten Strategie auf die ersten 12 Monate beschränkt.

Methodik

Die Sekundärprävention bei Schlaganfall mit TAH wird mittels eines entscheidungsanalytischen Modells mit den ökonomischen Endpunkten verhinderte Rezidive und gewonnene Lebensjahre evaluiert, indem der zusätzliche klinische Nutzen sowie die zusätzlichen Kosten der Kombinationstherapie mit Dip + ASS im Vergleich zu ASS ermittelt werden. Die Evaluation konzentriert sich auf die Perspektive der Krankenkassen sowie der Pflegekassen. Aus Gründen der Vereinfachung wird vernachlässigt, dass Überschneidungen in der Kostenträgerschaft mit der Gesetzlichen Rentenversicherung im Bereich der stationären Rehabilitation bestehen.

Ein Markov-Modell strukturiert den Krankheitsverlauf als eine Abfolge von Gesundheitszuständen (Erstschlaganfall, Folgezustand nach einem Schlaganfall, Rezidiv, Folgezustand nach Rezidiv und Tod), indem es eine hy-

ABSTRACT

Incremental Cost-Effectiveness of Dipyridamole + Acetylsalicylic Acid in Secondary Prevention of Ischemic Noncardioembolic Stroke

□ Background and Purpose: The aim of secondary prevention in stroke is to avoid restrokes. The current standard treatment in Germany is a lifelong therapy with low-dose acetylsalicylic acid (ASA). As the incidence of restrokes remains relatively high from a health-care payer's perspective, the question arises, whether the combination of dipyridamole + acetylsalicylic acid (Dip + ASA) is cost-effective in comparison with a therapy based on ASA only.

□ Methods: A decision-analytic cross-sectional epidemiologic steady-state model of the German population compares the effects of two strategies of secondary prevention with Dip + ASA (12 months vs. open end) and with ASA monotherapy.

□ Results: The model predicts the following estimates: the annual incidence of initial ischemic strokes in Germany is estimated at 130,000 plus an extra 34,000 restrokes (base year 2005). Additionally, there are 580,000 people that experienced a stroke > 12 months earlier, of whom 135,000 had a restroke. Every year, nearly 89,000 Germans die of the consequences of an ischemic stroke. If Dip + ASA would have been the standard therapy in secondary prevention of ischemic stroke, an additional 7,500 persons could have been saved in 2005. Statutory health insurance would have to spend 33,000 Euro for every additional life year gained with Dip + ASA as secondary prevention strategy. If secondary prevention with Dip + ASA would be limited to the first 12 months after an initial stroke, which is the time of the highest risk for a restroke, the incremental cost-effectiveness ratio is about 7,000 Euro per life year gained. The results proved to be robust in sensitivity analyses.

□ Conclusion: Secondary prevention with Dip + ASA is cost-effective in comparison to treatment with ASA in monotherapy, because its incremental cost-effectiveness ratio is within common ranges of social willingness to pay. From the standpoint of the patient as well as the health-care payer, focusing on the first 12 months after the initial incident for intensified preventive drug treatment with Dip + ASA should be valuable from a medical as well as a health-economic perspective.

Key Words: Stroke · Dipyridamole · Secondary prevention · Cost-effectiveness · Germany

Med Klin 2008;103:778–87.
DOI 10.1007/s00063-008-1122-z

pothetische Kohorte durch gleich lange Zyklen führt. Der Basiszyklus beträgt hier 12 Monate. Modellbedingt realisiert sich das Risiko eines Schlaganfalls jeweils am 31. 12. eines jeden Jahres, so dass theoretisch am 1. 1. die Behandlung beginnt. Im 1. Jahr nach einem Schlaganfall sind Rezidive und Sterblichkeit zeitlich zusätzlich aufgeteilt (30 Tage, 6 und 12 Monate nach Schlaganfall). Am Ende des 1. Jahres gehen Überlebende in den chronischen Status Post-Stroke bzw. Post-Restroke

über, wobei sich anschließend Rezidive und die Sterblichkeit einmal jährlich realisieren können.

In Markov-Modellen werden herkömmlicherweise hypothetische Kohorten im Längsschnitt betrachtet. Das Risiko eines Schlaganfalls und dessen Prognose sind jedoch stark altersabhängig, so dass das vorliegende Markov-Modell die deutsche Bevölkerung in der Altersstruktur des Jahres 2005 in einer Querschnittsbetrachtung untersucht. Zudem wird in einem sog. Stea-

geteilt (s. Abbildung 2). In den Modellarmen erhalten die hypothetischen Altersjahrgänge gleich nach dem initialen Ereignis neben einem Risikofaktorenmanagement TAH. Ein ggf. aufgrund von Unverträglichkeiten notwendiger Therapiewechsel oder -abbruch wird nicht berücksichtigt. Das Modell wurde mit der Software Data Pro 2006 der Firma Treeage berechnet.

Modellinput

Die zahlenmäßige Belegung der Altersjahrgänge entspricht der des Stichtags 31. 12. 2005 [12]. Die Inzidenzen basieren auf Daten aus einem deutschen Schlaganfallregister [13] (s. Tabelle 1). Die epidemiologischen Daten der vergangenen Jahre schließen den Behandlungsstandard ASS ein, so dass „quasi“ ein natürlicher Krankheitsverlauf ohne TAH-Therapie mit aktuellen Daten nicht nachgebildet werden kann. Einen ersten Schlaganfall überleben in der Akutphase etwa 80–85% der Betroffenen [14, 15]. Im deutschen Schlaganfallregister betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren 64% [13]. Jüngere Menschen überleben einen Schlaganfall deutlich länger als ältere Menschen, so dass diese Durchschnittswerte die Modellberechnung erheblich verzerren würden. In das Modell gehen aus diesem Grunde die altersspezifischen Überlebensraten aus dem Oxfordshire Community Stroke Project [16] ein (s. Tabelle 1). Eine neuere Studie zeigt, dass zwischenzeitlich durch eine bessere medizinische Versorgung die Letalität um 15% geringer ausfällt [17], welche im Modell berücksichtigt ist. Zur Vervollständigung sind zwei Annahmen notwendig.

Zum einen wird angenommen, dass in Anlehnung an Dennis et al. [16] in den Folgejahren nach Schlaganfall die jährliche Letalitätsrate konstant ist. Zudem wird angenommen, dass die Letalität der < 45-Jährigen der Letalität der Altersgruppe 45–64 Jahre entspricht.

Die Mortalität geht in das Modell entsprechend der Sterbeziffer getrennt nach Männern und Frauen [12] ein und berücksichtigt, dass die Letalität die Mortalität der Schlaganfallpatienten reduziert. Hankey et al. fanden eine erhöhte Letalität nach Rezidiv von 25% innerhalb der ersten 28 Tage [18]. Die Letalität wird modifiziert auf die Situation nach einem Rezidiv übertragen, indem im 1. Monat nach Schlaganfall 25% der Betroffenen versterben.

Lovett et al. [19] ermittelten ein Rezidivrisiko von 4,2% im 1. Monat und von 4,8% im 2.–6. Monat nach einem Schlaganfall. Das Rezidivrisiko im Register von Perth betrug im 2. Halbjahr nach einem Schlaganfall 4,1% [18]. Für die Folgejahre ermittelten Hankey et al. Rezidivraten von 3%. Die 2-Jahres-Rückfallrate des Modells ist damit nahezu identisch mit der 2-Jahres-Rezidivrate im deutschen Schlaganfallregister (15%) [13].

In der ESPS-1 konnte Dip + ASS gegenüber Placebo das Schlaganfallrisiko in 2 Jahren um 38,1% senken [20]. Die neuere ESPS-2 ergibt bei Dip + ASS eine RRR von 37% und bei ASS von 18% [11, 21]. Gegenüber ASS bewirkt Dip + ASS somit rechnerisch eine RRR von 23%.

In Deutschland erhalten fast alle Schlaganfallpatienten eine stationäre Akutversorgung (98%) [3]. Im Modell wird vereinfachend angenommen, dass

alle Schlaganfallpatienten (100%) eine stationäre Akutversorgung erhalten. Aus Tabelle 2 sind die bei Schlaganfall (ohne transitorische ischämische Attacke [TIA]) abrechenbaren German Diagnosis Related Groups (G-DRG) [22] sowie deren Fallkosten [23] zu entnehmen, die auf Basis der Ist-Kosten der teilnehmenden Krankenhäuser des Jahres 2005 berechnet sind. Im Modell wird angenommen, dass ein durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt 7 000 Euro kostet. Bei Betroffenen, die innerhalb von 30 Tagen versterben, werden Kosten für stationäre Behandlungen in Höhe von 2 500 Euro angenommen.

Gemäß Häussler & Mall [24] erhalten Schlaganfallpatienten der Altersgruppe bis 64 Jahre nach der Akutversorgung zu 53%, die Altersgruppe 65–74 Jahre zu 42,9% und die Altersgruppe > 75 Jahre zu 15,6% stationäre Rehabilitationsleistungen, die durchschnittlich 32 Tage andauern [25]. Bei einem angenommenen Tagespflegesatz in Höhe von 250 Euro ergeben sich daraus Kosten in Höhe von 8 000 Euro je Fall. Im 1. Jahr nach Schlaganfall nehmen gemäß Häussler & Mall ca. 80% der Betroffenen ambulante Rehabilitation (45–90 min je Woche) in Anspruch, davon 93% > 6 Monate [26]. Im Modell wird angenommen, dass sich der zeitliche Aufwand bei Pflegebedürftigen auf 60 min wöchentlich beläuft. In den Folgejahren wird der Anteil auf 50% der Pflegebedürftigen gesenkt. Der durchschnittliche Kostensatz beträgt in Anlehnung an die Landesvergütungsvereinbarungen 0,80 Euro/min.

Inklusive der Arzneimittelverordnungen fallen im 1. Jahr ambulante

Tabelle 1. Inzidenz ischämischer Schlaganfälle sowie Letalität.

Alter	< 35 Jahre	35–44 Jahre	45–54 Jahre	55–64 Jahre	65–74 Jahre	75–84 Jahre	≥ 85 Jahre
Inzidenz	0,000039	0,000096	0,000628	0,001474	0,004081	0,008879	0,011532
Deutschland 1994–1998 [13]							
Letalität nach Schlaganfall [16] mit Korrektur der Letalität um 15% Rückgang [17]							
1. Monat				0,116	0,095	0,168	0,274
2.–6. Monat		Wie 45- bis 54-Jährige (Annahme)		0,024	0,047	0,089	0,319
7.–12. Monat				0,024	0,037	0,056	0,191
Folgejahre (Annahme)				0,040	0,090	0,160	0,160

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

ärztliche Leistungen in einer durchschnittlichen Höhe von 3 287 Euro (Männer 3 250 Euro, Frauen 3 319 Euro) [3] und 2 863 Euro in den Folgejahren an. In Anlehnung an Kolominsky-Rabas et al. [3] wird im Modell angenommen, dass die Kosten in den ersten Monaten nach Schlaganfall höher ausfallen (Monate 2–6: 370 Euro monatlich, anschließend 120 Euro monatlich). Die Kosten der TAH sind dem Arzneimittelverordnungs-Report 2006 [27] entnommen (ASS 0,04 Euro, Dip + ASS 1,43 Euro). Im Modell beschränkt sich die Sekundärprävention mit Dip + ASS auf 75% aller ischämischen Schlaganfälle, d.h. ohne kardiale Embolien.

Die Pflegebedürftigkeit nach Schlaganfall ist stark altersabhängig. So fanden Häussler & Mall [24], dass Betroffene 12 Monate nach Schlaganfall im Alter bis 64 Jahre zu 15,8%, im Alter von 65–74 Jahren zu 28,5% und im Alter > 75 Jahre zu 34,6% pflegebedürftig waren. Diese Ergebnisse zum Pflegerisiko wie auch die von Hankey & Warlow (35%) [28] fallen niedriger aus als jene aus dem Erlanger Schlaganfallregister (60%) [29]. Zur Gewährleistung einer vorsichtigen Schätzung geht das Risiko der Pflegebedürftigkeit altersspezifisch gemäß Häussler & Mall [24] in das Modell ein. Der Grad der Pflegebedürftigkeit (Pflegestufen) ist entsprechend der Struktur in der Sozialen Pflegeversicherung im Jahr 2005 [30] gestaltet (s. Tabelle 3). Eine altersspezifische Modifizierung der Pflegestufen wird nicht vorgenommen, da solche Graduierungen in der Pflegeversicherung nicht erkennbar sind. Sonstige Ausgaben der Pflegeversicherung sind per Aufschlag (8,8%) berücksichtigt [30]. Bestmann [31] analysierte Hilfsmittelverordnungen bei Pflegebedürftigen (468,34 Euro je Patient). In das Modell gehen einmalig je Betroffenen Hilfsmittel in Höhe von 500 Euro ein. Die jährlichen Pflegekosten in Höhe von 6 150 Euro sind auf Basis der erläuterten Struktur geschätzt.

Im Fall eines Rezidivs erhöht sich die Pflegebedürftigkeit. Aus eigener Erfahrung eines Mitautors wechseln ca. 3% der Betroffenen, die zuvor in häuslicher Pflege waren, in die stationäre Pflege. Unter der Annahme, dass 10% der zuvor nicht pflegebedürftigen Be-

troffenen nun pflegebedürftig werden, erhöhen sich die jährlichen Kosten in der Pflegeversicherung bei Rezidiven auf durchschnittlich 6 700 Euro (+ 10%). Spieler et al. fanden nach Re-

zidiv keine signifikante Erhöhung der Pflegekosten (Durchschnitt: 17%) [4].

Im Rahmen einer deterministischen Sensitivitätsanalyse wird durch Variation einzelner Parameter untersucht,

Tabelle 2. German Refined Diagnosis Related Groups 2007. G-DRG: German Diagnosis Related Groups.

G-DRG	Beschreibung	Fallkosten (Euro)	Modellannahme (Euro)	
B36A	Intensivstation	45 582	7 000	
B36B		28 316		
B70A	Apoplexie	7 503		
B70B		6 144		
B70C		4 570		
B70D		4 500		
B70E	3 209	2 500		
B70F	Apoplexie, Tod			2 010
B70G	1 589			
B70H	Apoplexie, 1 Tag	713		
B42A	Früh-Reha	10 451	7 000	
B42B		8 805		
B44A	Geriatrische Früh-Reha	10 221		
B44B		7 948		
B44C		6 486		
B44D		5 809		
B39A	Komplexbehandlung > 72 h	14 844		
B39B		9 960		
B39C		8 381		

Tabelle 3. Teilhabe an Pflege nach Schlaganfall und Leistungen der Pflegeversicherung.

Pflegebedürftigkeit (1 Jahr nach Schlaganfall)	58,1%		
	Häusliche Pflege	Pflegesach- leistungen	Stationäre Pflege
Inanspruchnahme von Pflegeleistungen (%)	32,7	41,3	26,0
Davon in			
• Pflegestufe I	61	51	36
• Pflegestufe II	31	37	43
• Pflegestufe III	8	12	21
Leistungen (Euro)			
• Pflegestufe I	205	384	1 023
• Pflegestufe II	410	921	1 279
• Pflegestufe III	665	1 432	1 432
• Härtefälle (maximal 3% bzw. 5% der Fälle)		1 918	1 688

Tabelle 4. Ischämischer Schlaganfall – Anzahl der Betroffenen gemäß Modell (2005). Post-Restroke: Folgejahre nach einem Schlaganfallrezidiv; Post-Stroke: Folgejahre nach Schlaganfall.

	Schlaganfall			
	Gesamt	Davon		
		Erstereignisse	Post-Stroke	Post-Restroke
Gesamt	708 359	129 305	444 956	134 099
Davon				
Männer	296 101	52 895	186 854	56 353
Frauen	412 258	76 410	258 102	77 746

welchen Einfluss unsichere Daten auf das Ergebnis des Modells haben bzw. wie robust die Ergebnisse bezüglich einer Datenvariation sind.

Um den Effekt der alternden deutschen Bevölkerung zu erfassen, werden dem Modell die Daten der 11. Bevölkerungsvorausberechnung [32] zugrunde gelegt, und zwar auf Basis des Szenarios eines positiven Zuwanderungssaldos von jährlich 100 000 Personen, einer weiterhin konstanten Geburtenhäufigkeit von 1,4 und einer Lebenserwartung von 83,5 Jahren bei Männern bzw. 88 Jahren bei Frauen.

Im Rahmen der Umstellung der Honorierung von Krankenhausleistungen auf Fallpauschalen nehmen bislang noch nicht alle Krankenhäuser am Mel-

desystem teil, so dass die Fallpauschalen sich zukünftig noch verändern dürften. In der Sensitivitätsanalyse werden daher die stationären Kosten um $\pm 25\%$ variiert.

Über die Kosten der Pflegebedürftigkeit nach einem Rezidiv liegen kaum verlässliche Daten vor. In der Sensitivitätsanalyse werden diese um 50% erhöht.

In den klinischen Studien zur Sekundärprävention bei Schlaganfall ist bei vielen Probanden wertvolle Zeit (bis zu 6 Monate) verstrichen, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden. Da die Rezidivrate kurz nach dem Indexereignis besonders hoch ist, ist eine höhere Wirksamkeit zu erwarten, wenn die Sekundärprävention unmittelbar nach dem Schlaganfall aufgenommen wird. Zur Abschätzung dieses Einflusses wird die Effektivität von Dip + ASS in der Sensitivitätsanalyse verdoppelt.

Ein weiterer Einflussfaktor ist die Dauer der Sekundärprävention. In der ESPS-2 wurden die Studienteilnehmer über 2 Jahre behandelt [11]. Diesen Vorgaben wird in der Sensitivitätsanalyse entsprochen.

Der wesentliche Nachteil der Therapie mit Dip + ASS ist das häufige Auftreten von Kopfschmerzen, die in der ESPS-2 bei ca. 8% der Patienten zu einem Therapieabbruch führten [11]. In ESPRIT betrug die Abbruchrate sogar 33% und war meist durch Kopfschmerzen bedingt [7]. Der letzte extreme Wert geht in die Sensitivitätsanalyse ein, so dass die Kosten einer nicht verbrauchten Arzneimittelverpackung (100 Stück) entstehen, dies jedoch ohne präventive Wirkung.

Ergebnisse

Die dem Modell zugrundeliegende Bevölkerung setzt sich aus den 82,4 Mio. Deutschen in der Altersstruktur des Jahres 2005 zusammen. Die Anzahl ischämischer Schlaganfälle lässt sich mit dem Modell jährlich auf knapp 130 000 berechnen, die Anzahl der Rezidive auf ca. 34 000. Im Jahre 2005 betrug die tatsächliche Anzahl der Krankenhausentlassungen 184 000 Personen [33]. Während das Modell die Anzahl der Ereignisse bei Männern um gut 20 000 Fälle unterschätzt, stimmt die Anzahl bei Frauen nahezu überein. Über die Gründe der Unterschätzung bei Männern kann an dieser Stelle lediglich spekuliert werden, zumal die Inzidenzen dem deutschen Schlaganfallregister entnommen sind.

Zusätzlich zu den Erstereignissen befanden sich nach den Modellberechnungen 445 000 Deutsche im chronischen Zustand Post-Stroke sowie weitere 134 000 Deutsche im Zustand Post-Stroke (s. Tabelle 4). Die Anzahl der Frauen fällt höher aus als die der Männer, da die höheren Altersjahrgänge der Frauen zahlenmäßig deutlich stärker belegt sind.

Die Anzahl der Sterbefälle infolge von Schlaganfall und Schlaganfallrezidiv beläuft sich im Modell auf jährlich etwa 89 000 (s. Tabelle 5). Weitere ca. 27 800 Schlaganfallpatienten versterben an anderen Ursachen. Nach einem Erstereignis versterben fast 28 500 Betroffene und weitere etwa 4 600 Betroffene nach einem Rezidiv in den ersten 12 Monaten. Die meisten Sterbefälle ereignen sich im Modell in den Folgejahren nach Schlaganfall mit 56 000 Fällen jährlich.

Im Vergleich mit der Gesundheitsberichterstattung des Bundes fällt die Anzahl der Sterbefälle im Modell ähnlich hoch aus, wenn die Diagnosen ICD I63 und I64 zusammenfasst werden [34]. In der nationalen Sterbefallstatistik scheinen jedoch Sterbefälle in den Folgejahren nach Schlaganfall mit anderen Todesursachen kodiert bzw. überlagert zu sein. In den ersten 24 Monaten überleben gemäß Modell 70,9% der Männer und 65,8% der Frauen. Das Schlaganfallregister Erlangen weist für diesen Zeitraum eine Überlebensrate von 64% aus [13], so dass das Modell hier eine vorsichtige Schätzung darstellt.

Tabelle 5. Ischämischer Schlaganfall – jährliche Sterbefälle gemäß Markov-Modell (2005). Post-Restroke: Folgejahre nach einem Schlaganfallrezidiv; Post-Stroke: Folgejahre nach Schlaganfall.

Sterbefälle	Gesamt
Letalität	88 935
Akuter Schlaganfall	
• Nach Erstereignis	28 453
• Direkt nach Rezidiv	4 610
Post-Stroke	
• Ohne Rezidiv	41 421
• Nach Rezidiv	558
Post-Restroke	
• Ohne weiteres Rezidiv	13 893
Mortalität	27 783

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

Tabelle 6. Wirksamkeit (Fallzahlen pro Jahr) von Dip + ASS versus ASS anhand des Modells. ASS: Acetylsalicylsäure; Dip: Dipyridamol; Post-Stroke: Folgejahre nach einem Schlaganfallrezidiv; Post-Stroke: Folgejahre nach Schlaganfall.

	Wirkstoff	Effektivität	Erstereignis Stroke	Post-Stroke	Post-Stroke	Gesamt
Deutschland	ASS	Basisfall	129 305	444 956	134 099	708 360
	Dip + ASS	23%	129 305	471 155	115 274	715 734
Inkrementell	(Dip + ASS vs. ASS)			26 199	-18 825	7 375

Ausgehend von jährlich 129 000 ischämischen Erstereignissen in Deutschland zeigt das Modell (s. Tabelle 6), dass sich mit Dip + ASS die Wahrscheinlichkeit des Verbleibs im Status „Post-Stroke“ erhöht (ca. 26 000 Personen), während die Anzahl der Personen im Status „Post-Restroke“ um 19 000 zurückgeht. Die Differenz stellt die Wirksamkeit von Dip + ASS dar. Ohne Dip + ASS geht ein Teil der Betroffenen nach einem Rezidiv (ca. 19 000 Personen) in das Stadium „Post-Restroke“ über, und ein anderer Teil (ca. 7 000 Personen) verstirbt durch die Übersterblichkeit nach einem Rezidiv.

Die Anzahl der Sterbefälle nach Rezidiv geht erwartungsgemäß um insgesamt 3 132 Sterbefälle zurück (s. Tabelle 7). In den Stadien des akuten Schlaganfalls (1. Jahr) und Post-Stroke hingegen steigt die Anzahl der Sterbefälle, da sich unter Dip + ASS mehr Personen in diesen Stadien befinden als unter ASS. In der Summe reduziert sich die Letalität unter Dip + ASS pro Jahr um 520 Fälle. Aufgrund des hohen Alters der Schlaganfallpatienten versterben aber von diesen Überlebenden jährlich 333 an anderen Ursachen.

Die Lebenszeit-Krankheitskosten unter ASS betragen bei männlichen Betroffenen ohne Rezidiv 25 229 Euro und bei Frauen 27 032 Euro mit einer Restlebenserwartung von 4,54 Jahren (Männer) und 4,75 Jahren (Frauen). Mit Rezidiv betragen die Krankheitskosten bei Männern 33 253 Euro mit einer Restlebenserwartung von 4,44 Jahren und bei Frauen 35 655 Euro mit einer Restlebenserwartung von 4,63 Jahren. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen ergeben sich im Modell ausschließlich aus der geringeren Sterblichkeit der Frauen in jüngeren Jahren.

Die Sekundärprävention mit Dip + ASS eines männlichen Betroffenen kostet in der Behandlungsstrategie I (Gabe der Medikation über die gesamte Lebenszeit) insgesamt 1 698 Euro, während Behandlungskosten in anderen Bereichen in Höhe von 254 Euro vermeidbar sind. Die letztgenannten Einsparungen ergeben sich in den Kostenkategorien Akutbehandlung und Rehabilitation. Andererseits erhöhen sich durch die verlängerte Lebenszeit unter der Behandlungsop-

tion die Kosten in der primärärztlichen Versorgung und der Pflege. Mit Dip + ASS verlängert sich die durchschnittliche Lebenszeit je verhindertes Rezidiv bei Männern (Frauen) um 284 (313) Tage. Es ergibt sich eine inkrementelle Kosteneffektivität für Männer (Frauen) von 33 243 Euro (32 854 Euro) je gewonnenes Lebensjahr (s. Tabelle 8). Die Kosten je verhindertes Rezidiv belaufen sich bei Männern (Frauen) auf 25 866 Euro (25 563 Euro).

Tabelle 7. Jährliche Sterbefälle gemäß Modell: Dip + ASS versus ASS. ASS: Acetylsalicylsäure; Dip: Dipyridamol; Post-Stroke: Folgejahre nach einem Schlaganfallrezidiv; Post-Stroke: Folgejahre nach Schlaganfall.

	Stroke + Post-Stroke	Restroke + Post-Restroke	Mortalität
ASS	69 874	19 061	27 783
Dip + ASS	72 486	15 929	28 116
Differenz	2 612	-3 132	333

Tabelle 8. Inkrementelle Kosteneffektivität von Dip + ASS. ASS: Acetylsalicylsäure; Dip: Dipyridamol.

	Männer	Frauen
Behandlungsstrategie I		
Lebenszeitverlängerung je verhindertes Rezidiv (Tage)	284	313
Kosten je verhindertes Rezidiv (Euro)	25 866	25 563
Inkrementelle Kosteneffektivität (Kosten je gerettetes Lebensjahr in Euro)	33 243	32 854
Behandlungsstrategie II (Dip + ASS nur im 1. Jahr nach Schlaganfall)		
Lebenszeitverlängerung je verhindertes Rezidiv (Tage)	385	366
Kosten je verhindertes Rezidiv (Euro)	7 250	6 763
Inkrementelle Kosteneffektivität (Kosten je gerettetes Lebensjahr in Euro)	6 873	6 745

Tabelle 9. Sensitivitätsanalyse. ASS: Acetylsalicylsäure; Dip: Dipyridamol; G-DRG: German Diagnosis Related Groups.

	Basisfall	Datenvariation	Inkrementelle Kosteneffektivität Männer (Euro)
Basisanalyse	Behandlungsstrategie II		6 873
Bevölkerung	2005	Altersstruktur 2010	7 046
		Altersstruktur 2020	7 035
		Altersstruktur 2030	7 132
		Altersstruktur 2050	7 223
G-DRG-Fallpauschale	7 000 Euro	+ 25%	6 533
		- 25%	7 697
Kosten der Pflegebedürftigkeit nach Restroke	6 700 Euro	+ 50%	6 682
Wirksamkeit Dip + ASS	23%	46%	2 687
Behandlungszeitraum	1 Jahr	2 Jahre	12 833
Therapieabbrüche bei Dip + ASS	0%	33%	9 555

Die Behandlungsstrategie II (nur 12 Monate mit Dip + ASS zu behandeln) lässt die Relation der Kosten der Sekundärprävention zu den Ersparnissen günstiger ausfallen. Gegenüber einer Dauertherapie fallen die Kosten für Dip + ASS nur für 1 Jahr an. Dadurch verbessert sich die inkrementelle Kosteneffektivität bei Männern (Frauen) auf eine Relation von 6 873 Euro (6 745 Euro) je gewonnenes Lebensjahr.

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die inkrementelle Kosteneffektivität auf Variation der Variablen bis auf drei Ausnahmen vergleichsweise wenig reagiert (s. Tabelle 9). Die Änderung der Altersstruktur hat lediglich einen marginalen Einfluss auf die inkrementelle Kosteneffektivität. Eine Veränderung der Honorierung von Krankenhausleistungen um $\pm 25\%$ hat einen moderaten Einfluss auf die Kosteneffektivität in Höhe von ungefähr $\pm 10\%$. Auch auf die Variation der Pflegekosten reagiert die Kosteneffektivität wenig. Eine optimale zeitliche Ausnutzung des Therapieeffekts von Dip + ASS hingegen führt zu einer überproportionalen Verbesserung der Kosteneffektivität. Eine Verlängerung der Behandlungsdauer von 12 auf 24 Monate zeigt, dass sich die inkrementelle Kosteneffektivität von Dip + ASS von 6 873 Euro auf 12 833 Euro je gewonnenes Lebensjahr verschlechtert. Therapie-

abbrüche wirken sich ebenfalls ungünstig auf die Kosteneffektivität aus, insbesondere aufgrund der Kosten nicht verbrauchter Arzneimittelpackungen. Sämtliche Ergebnisse liegen jedoch weit innerhalb international anerkannter Schwellenwerte.

DISKUSSION

Es gibt nur wenig verlässliche Daten über die Anzahl der Deutschen, die sich im chronischen Gesundheitszustand nach einem oder mehreren Schlaganfällen befinden. Diese Informationen über die aktuelle Anzahl der Betroffenen, insbesondere der Überlebenden, haben aus Sicht der Kostenträger in Deutschland dennoch eine immense Bedeutung. Die Prävalenz bei Schlaganfallpatienten beläuft sich gemäß den Modellergebnissen in Deutschland auf knapp 1 Mio. Menschen nach Korrektur der Fallzahlunterschätzung innerhalb der männlichen Modellkohorte und nach Einschluss der Schlaganfälle hämorrhagischer Natur. Einen ähnlich hohen Wert ermittelten Wiesner et al. [35] auf Basis des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. Obwohl die Größe der Bevölkerung in den nächsten 3 Dekaden rückläufig sein wird, erhöht sich die Prävalenz gemäß Modell in den nächsten 5 Jahren um weitere 100 000 Betroffene. Danach wird das Prävalenzniveau von 1,1 Mio.

einige Jahre konstant bleiben und anschließend bis 2030 (2050) auf 1,3 Mio. (1,4 Mio.) ansteigen.

Im Vergleich fallen die Lebenszeitkosten im Modell niedriger aus als in der Kostenanalyse von Kolominsky-Rabas et al. [3]. Hierzu muss beachtet werden, dass in der genannten Publikation nur Überlebende der ersten 12 Monate nach Schlaganfall berücksichtigt und dass im vorliegenden Modell auch Verstorbene eingeschlossen sind. Obgleich Angaben über die Repräsentativität in der Stichprobe von Kolominsky-Rabas et al. [3] fehlen, bestätigen die Ergebnisse die vorsichtige Schätzung innerhalb des Modells. Ferner erklärt die höhere Restlebenserwartung in der Kostenanalyse von Kolominsky-Rabas et al. [3] (Männer 8,6 Jahre, Frauen 6,3 Jahre) partiell den Unterschied in den Lebenszeitkosten nach Schlaganfall.

Die Analyse der Wirksamkeit zeigt, dass Dip + ASS den größten Effekt im 1. Jahr nach Schlaganfall erzielt, da in dieser Phase die Rezidivrate besonders hoch ist. Im weiteren zeitlichen Verlauf des Schlaganfalls nivellieren die rückläufige Rezidivrate und die unterliegende Übersterblichkeit der Schlaganfallpatienten die Effekte der Sekundärprävention. Die Lebenszeitverlängerung je verhindertes Rezidiv ist in der Behandlungsstrategie II (Dip + ASS nur im 1. Jahr) sogar höher als in der

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

Dauertherapie. Dieses Modellergebnis macht es nachvollziehbar, dass in klinischen Studien bei Verwendung von mit Todesfällen kombinierten Endpunkten häufig sehr hohe Fallzahlen zur Messung signifikanter Unterschiede notwendig sind. Zudem haben die Modellergebnisse gezeigt, dass auch die Kosteneffektivität sensibel auf die Therapiedauer der Sekundärprävention reagiert. Autoren anderer gesundheitsökonomischer Evaluationen schenken diesem Aspekt nur wenig Beachtung. Soweit nachvollziehbar, adaptierten Chambers et al. [36], Matchar et al. [37] und Shah & Gondek [38] den Behandlungszeitraum von 2 Jahren aus ESPS-2, während andere Autoren längere Behandlungszeiträume analysierten (Marissal & Selke [39] und Sarasin et al. [40]).

Fokussiert die Sekundärprävention mit Dip + ASS die ersten 12 Monate nach Schlaganfall, ergibt sich dadurch die kosteneffektivste Behandlungsstrategie. Auch aus Sicht der Betroffenen ist dies eine sinnvolle Vorgehensweise, da die Belastung durch Therapiemaßnahmen verringert wird. Zudem lässt die Compliance in der Regel im Zeitverlauf nach, so dass zeitnahe Sekundärpräventionsmaßnahmen von Seiten der Patienten gründlicher befolgt werden.

Insgesamt betrachtet zeigt sich die Kosteneffektivität robust in Bezug auf die Variation relevanter Einflussfaktoren. Die Sensibilitätsanalyse belegt, dass die inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation mit Ausnahme der Effektivität von Dip + ASS wenig auf Variation der Inputvariablen reagiert.

Beim Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Autoren ist nicht nur zu beachten, dass sich die Behandlungszeiträume unterscheiden. Es unterscheiden sich auch die Zielgruppen (alle Betroffenen nach Schlaganfall oder TIA [28, 39, 40], nur Hochrisikogruppen [40], bestimmte Altersgruppen [37, 40], nur Überlebende, z.B. 30 Tage [36, 38]), die Studienperspektiven (die Krankenkasse [28, 37, 38, 40] oder die Gesellschaft [39]) und die bewerteten Endpunkte (vermiedene Rezidive [28, 38, 39], gewonnene Lebensjahre [36] oder „quality-adjusted life years“, QALY, [37, 40]). Die vorliegende Modellierung zeigt aber, dass im Fall der Sekundärprävention bei

Schlaganfall die Größen „Kosten je verhindertes Rezidiv“, „je gewonnenes Lebensjahr“ und „je QALY“ eng beieinanderliegen. Alle gesundheitsökonomischen Evaluationen gemeinsam zeigen, dass die Sekundärprävention mit Dip + ASS kostensparend ist oder innerhalb der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft liegt.

Einschränkungen der Interpretation der Kosteneffektivität ergeben sich aus der Modellkonstruktion, die zwar ein Abbild der Realität geben soll, aber Vereinfachungen erfordert. Im Modell sind mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie auch Therapieabbrüche nicht berücksichtigt, so dass sich die Kosteneffektivität im Vergleich zur Realität günstiger darstellt. Ein weiterer Aspekt ergibt sich aus der Übertragung der Wirksamkeit aus der klinischen Studie auf Deutschland. In der klinischen Studie weisen die Studienteilnehmer aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien eine andere Risikostruktur auf, die zu einer Ergebnisverzerrung führen könnte.

SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die inkrementelle Kosteneffektivität der Sekundärprävention mit Dip + ASS in Dauertherapie (Männer 33 243 Euro und Frauen 32 854 Euro je gerettetes Lebensjahr) im Rahmen der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft liegt, wenn von einem Schwellenwert von 50 000 Euro ausgegangen wird, der in der Literatur vielfach genannt wird. Eine zeitliche Begrenzung der Sekundärprävention mit Dip + ASS auf die ersten 12 Monate nach Schlaganfall ist sowohl aus Patienten- als auch aus Kostenträgerperspektive sinnvoll.

Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss, Hrsg. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 10: Clopidogrel vom 18. Januar 2007. Siegburg: Gemeinsamer Bundesausschuss (<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/373/>), abgerufen am 8. 10. 2008).
2. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, et al. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2004;35:731–5.
3. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006;37:1179–83.

4. Spieler JF, De PG, Amarenco P. Cost of a recurrent vs. cost of first-ever stroke over an 18-month period. *Eur J Neurol* 2003;10:621–4.
5. Algra A, van Gijn J, Algra A, et al. Secondary prevention after cerebral ischaemia of presumed arterial origin: is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:557–9.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
7. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–73.
8. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255.
9. Diener HC. Use of acetylsalicylic acid in secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract Suppl* 1998;97:12–5.
10. Diener HC. Stroke prevention: anti-platelet and anti-thrombotic therapy. *Neurol Clin* 2000;19:343–55.
11. Diener HC, Cuhna L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
12. Statistisches Bundesamt Deutschland, Hrsg. Periodeosterbetaefeln für Deutschland 2004/2006 (<http://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.ds?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1021890>), abgerufen am 8. 10. 2008).
13. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735–40.
14. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559–66.
15. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Yatsu FM, ed. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone, 1992:3–27.
16. Dennis MS, Burn JPS, Sandercock PAG, et al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993;24:796–800.
17. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a Report from the American Heart Association Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:85–151.
18. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998;29:2491–500.
19. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569–73.
20. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal endpoints. *Lancet* 1987;2:1351–4.
21. Diener HC, Forbes C, Riekkinen PJ, et al. European Stroke Prevention Study 2: efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997;151:Suppl:S1–77.
22. InEK gGmbH, Hrsg. Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2007 (Fallpauschalenvereinbarung 2007 – FPV 2007). Siegburg: InEK (http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2007), abgerufen am 8. 10. 2008).
23. InEK gGmbH, Hrsg. Abschlussbericht zur Weiterentwicklung des G-DRG-Systems für das Jahr 2007 (G-DRG V2005/2007 Report-Browser). Siegburg: InEK (http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2007), abgerufen am 8. 10. 2008).
24. Häußler B, Mall W. Schlaganfallversorgung in Rheinland-Pfalz, Teil 2: Analyse von Behandlungs-

- verlaufen. Mainz: Ministerium für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz, 1995.
25. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Pflegeetage bei stationären Behandlungen zur medizinischen Rehabilitation und sonstige Leistungen zur Teilhabe in der GRV (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 Haupt-Untergruppen 1. Diagnose, Rentenversicherungsträger (<http://www.gbe-bund.de>, abgerufen am 8. 10. 2008).
 26. Häussler B, Mall W. Schlaganfallversorgung in Rheinland-Pfalz, Teil 1: Bestandsaufnahme der Versorgungsstruktur. Mainz: Ministerium für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz, 1993.
 27. Hein L, Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paf-frath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2006. Heidelberg: Springer, 2006:423–38.
 28. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457–63.
 29. Erlanger Schlaganfall Register, Hrsg. Versorgungs- und Pflegesituation nach Schlaganfall (<http://schlag-anfall-info.org/>, abgerufen am 8. 10. 2008).
 30. Statistisches Bundesamt, Hrsg. Pflegestatistik 2005, Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung, Deutschlandergebnisse. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2007.
 31. Bestmann A. Umfang und Kosten von Hilfsmittelverordnungen im internationalen Vergleich. *Orthopädie-Technik* 2001;2:114–7.
 32. Eisenmenger M, Pöttsch O, Sommer B. Ergebnisse der 11. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Annahmen und Ergebnisse. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2006.
 33. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Pflegeetage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10 (<http://www.gbe-bund.de>, abgerufen am 8. 10. 2008).
 34. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Anzahl der Sterbefälle (ab 1998, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10) (<http://www.gbe-bund.de>, abgerufen am 8. 10. 2008).
 35. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998. *Gesundheitswesen* 1999;61:Sonderheft 2:79–84.
 36. Chambers M, Hutton J, Gladman J. Cost-effectiveness analysis of antiplatelet therapy in the prevention of recurrent stroke in the UK. Aspirin, dipyridamole and aspirin-dipyridamole. *Pharmacoeconomics* 1999;16:577–93.
 37. Matchar DB, Samsa GP, Liu S. Cost-effectiveness of antiplatelet agents in secondary stroke prevention: the limits of certainty. *Value Health* 2005;8:572–80.
 38. Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000;22:362–70.
 39. Marissal JP, Selke B. Economic assessment of the secondary prevention of ischaemic stroke with dipyridamole plus aspirin (Aggrenox/Asasantin) in France. *Pharmacoeconomics* 2004;22:661–70.
 40. Sarasin FP, Gaspoz JM, Bounameaux H. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med* 2000;160:2773–8.

Korrespondenzanschrift
Dipl.-Ök. Christa Claes
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie
Leibniz Universität Hannover
Königswohrter Platz 1
30167 Hannover
Telefon (+49/511) 762-5167
Fax -5081
E-Mail: cc@ivbl.uni-hannover.de

7.6 Publikation 6

Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Gesundheitsökonomische Modellierung der allergenspezifischen Immuntherapie bei saisonaler allergischer Rhinitis aus Sicht der Kostenträger. *Allergo Journal* 2009;18:60-70.

Der erneute Abdruck dieser Publikation erfolgt mit Genehmigung des Verlags Urban & Vogel GmbH, München.

Gesundheitsökonomische Modellierung der allergenspezifischen Immuntherapie bei saisonaler allergischer Rhinitis aus Sicht der Kostenträger

CHRISTA CLAES, THOMAS MITTENDORF, JOHANN-MATTHIAS GRAF VON DER SCHULENBURG

Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Hannover

Health economic modeling of allergen-specific immunotherapy in seasonal allergic rhinitis from a health care payer's perspective

Schlüsselwörter
Allergenspezifische Immuntherapie – Kosteneffektivität

Zusammenfassung

Hintergrund: Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT) ist die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen. Die in der Praxis gängigen Applikationsformen lassen sich in die subkutane Langzeit-Immuntherapie (Langzeit-SCIT), die subkutane Kurzzeit-Immuntherapie (Kurzzeit-SCIT) mit und ohne Fortsetzungsbehandlung und die sublinguale Immuntherapie (SLIT) unterteilen. Eine Alternative innerhalb der Kurzzeit-SCIT ist die Therapie mit einem adjuvansunterstützten Allergoid (Allergoid + Monophosphoryl-Lipid A [MPL]), welches präseasonal mit vier Spritzen im wöchentlichen Abstand verabreicht wird. Aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung stellt sich nunmehr die Frage, welche Applikationsform im Hinblick auf die Gesamtkosten sinnvoll ist.

Methoden: In einem Markov-Modell werden die direkten Kosten hypothetischer Kinderkohorten in einer Basisanalyse über drei Jahre mit und ohne Immuntherapie bei saisonaler allergischer Rhinitis verfolgt. In weiteren Langzeitszenarien über 15 Jahre stehen die langfristige Wirksamkeit, die Therapietreue sowie die präventiven Effekte der SIT sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen im Fokus der Analyse.

Ergebnisse: In einer Therapiezeit von drei Jahren belaufen sich die durchschnittlichen direkten Kosten der Alternativen SLIT, Langzeit-SCIT, Kurzzeit-SCIT mit Fortsetzungshandlung (ohne Fortsetzungsbehandlung) bzw. Allergoid + MPL auf 4.269 €, 2.584 €, 2.523 € (1.553 €) bzw. 2.080 €. Zu Therapiebeginn fallen die Kosten der SIT mit dem Allergoid + MPL höher aus, aber spätestens ab der 20., 23. bzw. 27. Therapiewoche übersteigt der sprunghafte Kostenverlauf der Kurzzeit-SCIT mit Fortsetzungsbehandlung, der SLIT bzw. der Langzeit-SCIT die SIT mit dem Allergoid + MPL. Abgeleitet aus den Modellergebnissen der Langzeitszenarien ergibt sich eine Reihe von Einflussfaktoren, bei denen sowohl die Kurzzeit-SCIT als auch das Allergoid + MPL vorteilhaft gegenüber den übrigen Verabreichungsvarianten erscheinen, insbesondere in Bezug auf Nachhaltigkeit und Therapieabbruch. Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass einige Einflussfaktoren zwar einen Einfluss auf das Kostenniveau haben, generell aber nicht relevant für das relative Ergebnis der unterschiedlichen Verabreichungsvarianten zueinander sind.

Schlussfolgerung: Der Packungspreis eines Präparates lässt keine Rückschlüsse auf die Wirtschaftlichkeit einzelner Applikationsformen zu. Wenn gleich die Wahl der Applikationsform auch von der Erfahrung des Arztes, den Umständen der Behandlung oder dem Patienten abhängig ist, stellen sich sowohl die Kurzzeit-SCIT als auch das Allergoid + MPL bei der Analyse der Gesamtkosten im Verhältnis günstig dar und dominieren die anderen Applikationsvarianten der SIT.

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Christa Claes
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität
Königswohrther Platz 1
30167 Hannover
E-Mail: cc@ivbl.uni-hannover.de

Eingang/Reviewed

31. März 2008

Annahme/Accepted

20. Oktober 2008

Summary

Background: The allergen-specific immunotherapy is the only causal therapy of allergen-induced diseases. Widely used application forms can be differentiated in subcutaneous immunotherapy (long-term SCIT), and in sublingual immunotherapy (SLIT). Another alternative is the short-term SCIT with or without maintenance injections or the short-term SCIT with an adjuvant-supported allergoid (allergoid + monophosphoryl lipid A [MPL]), which is given preseasonally via four injections in weekly intervals. Regarding the total costs and those from the perspective of German sickness funds, the question arises, which form of application is the best choice under economic aspects.

Methods: In a Markov model, direct cost of hypothetical pediatric cohorts suffering from seasonal allergic rhinitis are followed in a base-case analysis over three years with and without an allergen-specific immunotherapy in different application forms. In addition, several long-term scenarios over a time frame of 15 years focus on long-term effectiveness, adherence and preventive effects of an allergen-specific immunotherapy in children as well as in adults.

Results: Under three years of therapy, average direct costs of SLIT, long-term SCIT, short-term SCIT

including maintenance injections (without maintenance injections), and allergoid + MPL sum up to 4,269 €, 2,584 €, 2,523 € (1,553 €), and 2,080 €, respectively. Direct costs in the allergoid + MPL arm are higher at the beginning of therapy; but after week 20, 23, and 27, respectively, direct costs of short-term SCIT including maintenance injections, SLIT and long-term SCIT exceed the costs of allergoid + MPL. Results derived from the different long-term scenarios support short-term SCIT and allergoid + MPL to have additional favorable outcomes regarding sustainability and adherence to the therapy. Sensitivity analyses show that some factors have an influence on total costs, but no change was observed in the relative relationship between different application forms.

Conclusion: The retail price of single units of a drug alone does not allow for drawing conclusions about the cost-effectiveness of different application forms. Hence, the total direct costs have to be considered. Albeit the choice of the application form depends on the physician's experience as well as individual patient characteristics, short-term SCIT and allergoid + MPL seem to be more beneficial, dominating other application forms of immunotherapy.

Key words

Allergen-specific immunotherapy – cost-effectiveness analysis

Einleitung

Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT, synonym Hyposensibilisierung) ist die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen, z. B. der saisonalen allergischen Rhinitis (SAR). Alternativ steht den Betroffenen nur die symptomatische Therapie zur Verfügung, zumal eine Allergenkarrenz bei SAR aufgrund der Allgegenwärtigkeit von Pollen meist nur schwer umsetzbar ist. Entsprechend der Applikationsform unterscheidet man die subkutane (SCIT) und die sublinguale (SLIT) Immuntherapie. Die SCIT wird zusätzlich entsprechend der Dauer der Therapiezyklen nach Langzeit-SCIT und Kurzzeit-SCIT unterschieden. Die SLIT wird als optionale Therapie vor allem dann eingesetzt, wenn Kontraindikationen für die SCIT bestehen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über einige Präparate.

Bei der SCIT werden nicht modifizierte Allergene als wässrige oder physikalisch modifizierte (Depot-)Extrakte sowie chemisch modifizierte Extrakte (Allergoide) eingesetzt. Native Allergene werden in der Regel als Langzeit-SCIT angewandt, wobei nach einer Dosissteigerungsphase ganzjährig Injektionen im Abstand von vier bis sechs Wochen folgen. Dabei werden die Injektionen bei Pollenallergenen während der Pollenflugsaison entweder unterbrochen oder mit reduzierter Dosis weitergeführt. Im Gegensatz dazu wird die Kurzzeit-SCIT nach der Dosissteigerungsphase nur für einen vom jeweiligen Hersteller definierten Zeitraum vor Beginn der Pollenflugsaison gegeben. Die Wirksamkeit der Applikation über diesen kürzeren Zeitraum wird dabei meist durch die Anwendung von Allergoiden geleistet. Dennoch bieten die Hersteller für die Kurzzeit-SCIT-Präparate auch Fortsetzungsbehandlungen an, über deren Einsatz die behandelnden Ärzte individuell entscheiden. Somit kann je nach Präparat nicht nur die Gesamtdauer der jährlichen Therapie, sondern auch die Phase der Dosissteigerung bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis deutlich differieren.

Eine Alternative zur Langzeit-SCIT bzw. Kurzzeit-SCIT mit und ohne Fortsetzungsbehandlung ist die Kurzzeit-SCIT mit einem adjuvansunterstützten Allergoid. Das nochmals verkürzte Therapie-

Verwendete Abkürzungen

EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
MPL	Monophosphoryl-Lipid A
SAR	Saisonale allergische Rhinitis
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SIT	Allergenspezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie

Tabelle 1. Arzneimittelkosten ausgewählter SIT-Präparate^a

	Präparat	Apothekenverkaufspreis 2008 [12]	Zeitbedarf GB	Zeitbedarf GB +FB (Zirkaangaben)	Behandlungsfrequenz der FB	Anmerkungen ^f	
Kurzzeit-SCIT	ALK ^g	GB	€ 298,64	7 Wochen		1 GB/Jahr + 2 × FB bei Bedarf	
		FB	€ 273,88		8 Monate ^b		1–4 Wochen ^b
	Allergovit [®]	GB	€ 316,06	7 Wochen			1 GB/Jahr + FB bei Bedarf
		FB	€ 290,32		7 Monate ^b	2–4 Wochen ^b	
PURETHAL [®]	GB	€ 276,35	5 Wochen			1 GB/Jahr + FB bei Bedarf	
	FB	€ 276,35		8 Monate ^b	4 Wochen		
Allergoid + MPL	POLLINEX [®]	€ 545,39	3 Wochen	3 Wochen		1 Packung/Jahr	
	Quattro			(keine FB)	–		
Langzeit-SCIT	DEPIGOID [®]	GB	€ 288,69	3 Wochen		GB + FB/Jahr, keine Reduktion bei Pollenflug	
		FB	€ 420,11		12 Monate ^b		4–6 Wochen ^b
	ALK Depot SQ	GB	€ 334,57	10 Wochen			GB + FB/Jahr, Reduktion bei Pollenflug (je 3 Monate mit 20%)
		FB	€ 265,76	(nur Pollen)	10 Monate ^b	4–8 Wochen ^b	
	Novo-Helisen [®] Depot	GB	€ 289,10	6 Wochen			GB + FB/Jahr, Reduktion bei Pollenflug (je 3 Monate mit 20%)
		FB	€ 343,03	(nur Pollen)	12 Monate ^b	4 Wochen	
SLIT	Staloral	GB	€ 245,68	10 Tage		–	
		FB	€ 245,68		12 Monate		Täglich
	SLITone [®]	€ 314,47	0	12 Monate	Täglich	–	
	GRAZAX [®]	€ 372,45	0	7 Monate	Täglich	7 Monate/Jahr	

^aAngaben in Anlehnung an [7], S. 6–7, jedoch nur für die in Deutschland gängigsten Präparate

^bModellannahme: Behandlungsfrequenz der FB 4 Wochen

^cGesamte Therapiedauer: 3 Jahre

FB, Fortsetzungsbehandlung; GB, Grundbehandlung

schema wird präseasonal mit vier Injektionen im wöchentlichen Abstand durchgeführt. Die verkürzte Therapiezeit wird durch die Kombination eines Allergoids mit dem Adjuvans Monophosphoryl-Lipid A (Allergoid + MPL) ermöglicht. MPL ist ein „toll-like“-Rezeptor-Agonist, dessen immunstimulierende Eigenschaften und die daraus resultierende verstärkende Wirkung auf die Immunantwort in der aktuellen Leitlinie dargelegt werden [10].

Im Gegensatz zur SCIT verabreicht sich der Patient bei der SLIT selbst täglich eine bestimmte Dosis einer Allergenlösung oder eine Allergentablette unter die Zunge (sublingual), die dort zur Resorption durch die Mundschleimhaut für einige Minuten verbleiben soll.

Leitliniengemäß [10] soll die Dauer der gesamten SIT mindestens drei aufeinanderfolgende Jahre betragen. Wenn Injektionen über diesen Zeitraum alle vier bis sechs Wochen erfolgen, wie es bei der Langzeit-SCIT üblich ist, werden sowohl dem Patienten als auch dem Arzt ein erhebliches Maß an Zeit, Disziplin und Durchhaltevermögen abgefordert.

In den vergangenen Jahren wurden vermehrt Fragen nach der Vorteilhaftigkeit der unterschiedlichen Therapieregime gestellt. Dabei wurde die Kurzzeit-SCIT vielfach dahin gehend kritisiert, dass

die Kosten einer einzelnen Verschreibung höher seien als jene bei der Langzeit-SCIT. Aus Sicht einer Krankenkasse kann dieses Argument aber nicht allein entscheidend sein. Vielmehr stellt sich die Frage, welche Therapiealternative im Hinblick auf die Gesamtkosten einer Therapie am sinnvollsten ist.

Nachfolgend soll anhand der Modellierung einer hypothetischen Kohorte von Kindern (ab fünf Jahren) analysiert werden, ob in der Indikation SAR die erheblich kürzere Behandlungsdauer der Kurzzeit-SCIT aus Sicht der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung zu einer äquivalenten oder sogar besseren Kosteneffektivität führen kann. Hierbei sollen die Budgetwirkungen verschiedener Alternativen untersucht werden. Die Modellierung konzentriert sich entsprechend der Zielindikation auf Pollenallergene und auf die Durchführung der SIT in der ambulanten Praxis bei niedergelassenen Ärzten.

Methoden

Im vorliegenden Markov-Modell durchlaufen jeweils hypothetische Kohorten mit fünfjährigen Kindern als Modellstartpunkt die unterschiedlichen Verabreichungsvarianten. Primärer Fokus der Untersuchung liegt dabei auf der Wirkung unterschiedlicher Therapieregime auf die Kostenentwicklung, indem

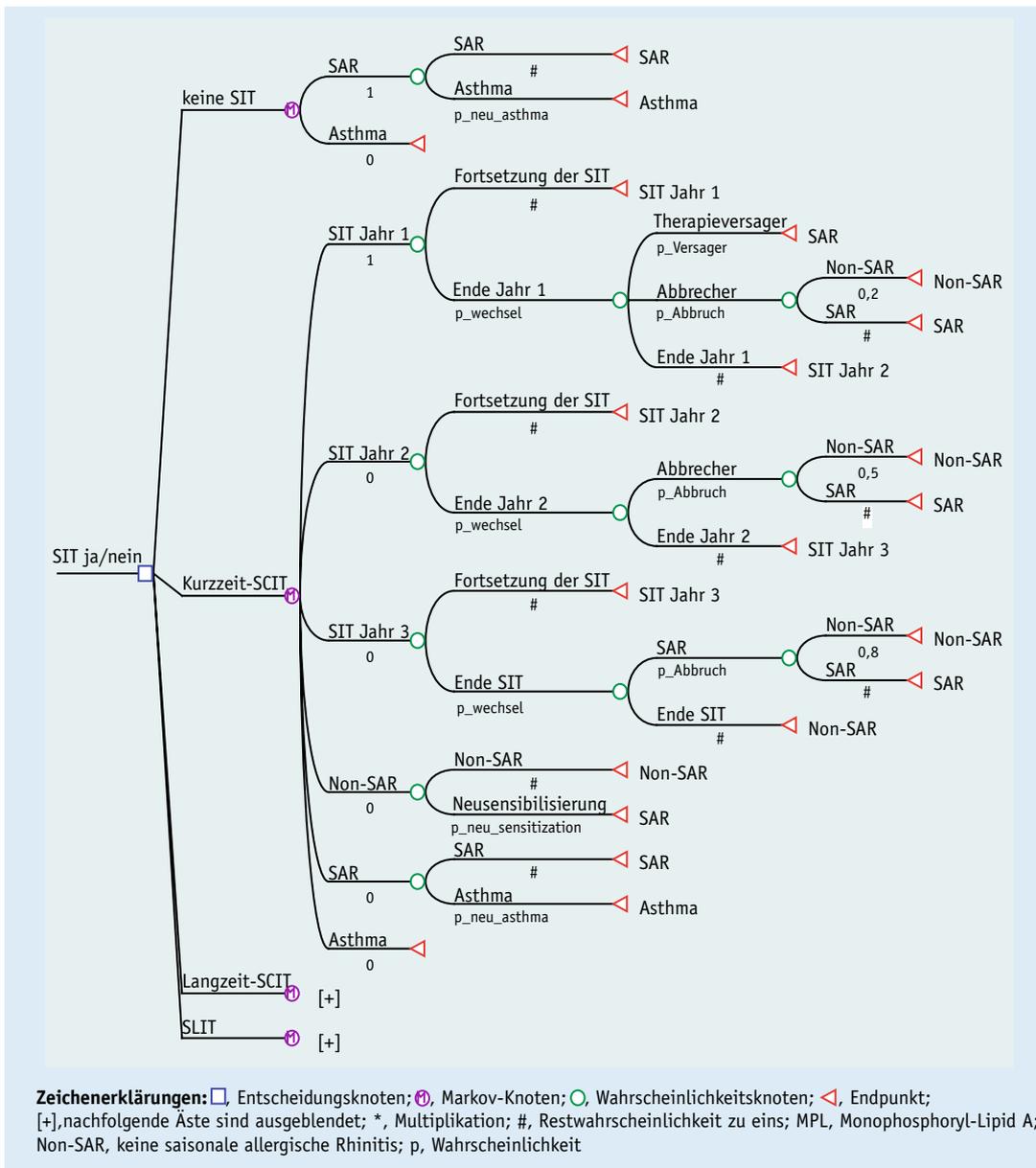


Abbildung 1. Darstellung des Markov-Modells

die Wirksamkeit der einzelnen Therapieoptionen im Basismodell über einen Therapiezeitraum von drei Jahren konservativ als identisch angenommen wird. Auch die Raten der Therapieabbrecher sowie die Raten der Compliance werden zunächst gleich null gesetzt bzw. als vollständig angenommen. Die Überprüfung des Einflusses unterschiedlicher Annahmen in diesen Bereichen erfolgt in weiteren Szenarien, die anschließend diskutiert werden. Alle zukünftigen Kosten werden gemäß dem Hannoveraner Konsens [17] mit 5% diskontiert.

Im Markov-Modell können die Betroffenen nach drei Jahren, d. h. nach Therapieende, vom Zustand „SAR“ in „Non-SAR“ übergehen. Die Mo-

dellzykluslänge beträgt jeweils eine Woche, die kleinste gemeinsame Zeitspanne der Verabreichungsvarianten. Zur Analyse der kurzfristigen Wirksamkeit erstreckt sich die Modelllaufzeit auf 156 Wochen, so dass im Basisfall die Ergebnisse nach dreijähriger Therapie miteinander verglichen werden können. In den weiteren Szenarien wird die langfristige Wirksamkeit der SIT bei Kindern über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Jahren (780 Wochen) evaluiert, um aus Sicht der Krankenkasse die Folgekosten über das Modell abbilden zu können. Eine Skizze des Markov-Modells findet sich in Abbildung 1. Das abgebildete Markov-Modell enthält bereits die Erweiterungen der unterschiedlichen Szenarien, die im

Basismodell zunächst inaktiv sind. Die Berechnungen wurden mit der Software Data Pro 2006 der Firma Treeage durchgeführt.

Wirksamkeit der SIT (kurz- und langfristig)

Die Wirksamkeit der SIT ist mit vielen Studien belegt worden, für die bereits eine Cochrane-Bewertung vorliegt [2]. Die Basisanalyse geht zunächst von der gleichen Wirksamkeit der unterschiedlichen Verabreichungsvarianten, d. h. 100% aus. Calderon et al. [2] schlossen in die Cochrane-Collaboration-Studie zur SCIT bei allergischer Rhinitis fast 2.900 Studienteilnehmer ein, die individuell eine sehr unterschiedliche Anzahl an Injektionen erhielten. Unter SCIT verbesserten sich bei den meisten Studienteilnehmern die allergischen Symptome, und der Medikamentenverbrauch ging zurück. In einer jüngst veröffentlichten Pressemitteilung bestätigt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [6] diese Ergebnisse nach eingehender Prüfung aktueller Forschungsarbeiten zu Allergien.

Eine wichtige Erfolgsgröße ist die Nachhaltigkeit der SIT. Dabei ist vor allem das Risiko eines Etagenwechsels zu berücksichtigen. Unter Etagenwechsel wird eine Ausweitung der klinischen Symptomatik und der immunologisch-histologischen Schleimhautveränderungen von den oberen (Nasenschleimhaut) auf die unteren Atemwege (Bronchien, Bronchiolen) verstanden. Dies tritt nach gängiger Auffassung bei 20–50% aller unbehandelten Patienten mit SAR innerhalb von fünf bis 15 Jahren auf [11]. Somit kann die SAR als Vorstufe eines exogen-allergischen Asthma bronchiale betrachtet werden. Es gibt Evidenz, dass eine SIT geeignet ist, diesen Etagenwechsel zu verhindern. So zeigt die „Preventive-Allergy-Treatment“ (PAT)-Studie [8], dass die Patienten der Kontrollgruppe mehr Asthmasymptome (43,3% innerhalb von fünf Jahren) entwickelten als die SIT-Patienten (20% innerhalb von fünf Jahren) [9].

Eng et al. [4] untersuchten in einer Nachbeobachtung Kinder nach Beendigung einer SIT über einen Zeitraum von zwölf Jahren. In der SIT-Gruppe wurde eine allmähliche Abnahme der Therapiewirksamkeit um 58% in den zwölf Jahren nach Beendigung der SIT beobachtet. Zudem können Patienten, die nicht oder nur teilweise auf die Therapie ansprechen oder die Therapie abbrechen, Folgeerkrankungen bis zum allergischen Asthma entwickeln.

In der Modellierung wird ein Nachhaltigkeitsszenario mit 780 Wochenzyklen (= 15 Jahre) nachgebildet, in dem sich die Übergangswahrscheinlichkeiten (Neusensibilisierung und Etagenwechsel) gleichmäßig über den Zeitverlauf verteilen. In dem Nachhaltigkeitsszenario der Kinder wird nach einer dreijährigen SIT eine Neusensibilisierungsrate

(Übergang von „Non-SAR“ [keine SAR] zu SAR) von 58% [4] in zwölf Jahren modelliert. Gleichzeitig wird im Arm ohne SIT von Anfang an ein Etagenwechsel (Übergang von SAR zu Asthma) von 43,3% [9] sowie nach einer SIT ein Etagenwechsel in insgesamt 20% der Fälle [9] innerhalb von fünf Jahren modelliert. Im weiteren Zeitverlauf wird angenommen, dass sich der Etagenwechsel in allen Armen auf 2% jährlich reduziert.

Dateninput

Allergiediagnostik

Voraussetzung für eine erfolgreiche Immuntherapie ist eine exakte Diagnostik, die im Wesentlichen die Schritte Anamnese und Allergietestung umfasst. Zur aktuellen Abrechnungspraxis im Rahmen der SIT wurden niedergelassene Fachärzte befragt. Die Abrechnung der Testung selbst erfolgt dabei in der Regel über eine allergologisch-diagnostische Komplexpauschale. Gegebenenfalls sind zusätzlich ein rhinomanometrischer und/oder ein bronchialer Provokationstest erforderlich.

In Tabelle 2 findet sich eine Übersicht der Allergiediagnostik im ambulanten Bereich in Deutschland inklusive einer Kostenschätzung. Die Honorierung ärztlicher Leistungen, die von Patienten der Gesetzlichen Krankenversicherung in Anspruch genommen werden, erfolgt bei niedergelassenen Allergologen gemäß EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab). Als Punktwert wird 0,05 € zugrunde gelegt, der in der Sensitivitätsanalyse variiert wird. Je nach Fachrichtung, aber auch nach Ausprägung und Lokalisation der allergischen Reaktionen bei den Betroffenen variieren die Kosten der Allergiediagnostik zwischen 88,65 € (einfacher Durchschnitt der Fachrichtungen Dermatologie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde) und 191,40 € (Tab. 2). Der erste Wert geht in die Basisanalyse ein, der zweite wird in der Sensitivitätsanalyse untersucht. Unter der Voraussetzung, dass sich mit der Diagnostik die Zielallergene zuverlässig bestimmen lassen, sind die Kosten der Diagnostik für die Kosteneffektivität einer anschließenden SIT irrelevant, zumal diese für Patienten mit jeweils ähnlichen Krankheitsmerkmalen gleich hoch ausfallen dürften.

Therapiealternativen im Modell

Auf dem deutschen Markt steht eine Reihe von Präparaten zur SIT zur Verfügung, die sich je nach Verabreichungsvariante in der Kurzzeit-SCIT mit oder ohne Fortsetzungsbehandlung, Langzeit-SCIT oder SLIT einsetzen lassen.

Tabelle 1 listet die unterschiedlichen Therapiealternativen auf, die entsprechend der jeweiligen Fachinformation im Modell zur Anwendung kommen. Hierbei sei erwähnt, dass sich in der Dosierung im Praxisalltag Spielräume ergeben können, je nach-

dem, wie viele Anwendungen vom behandelnden Arzt durchgeführt werden.

Entsprechend der gewählten Fragestellung bleiben Präparate mit Insektengift- und Hausstaubmilbenallergenen sowie Testpräparate unberücksichtigt. Der Therapiezyklus des Allergoids + MPL erstreckt sich über einen Zeitraum von drei Wochen, wobei die Injektionen im wöchentlichen Abstand verabreicht werden. Nach der Aufdosierung werden die Kurzzeit-SCIT und die Langzeit-SCIT je nach Präparat in einem Abstand von vier bis sechs Wochen verabreicht. Im Modell wird zur Vereinfachung angenommen, dass die Fortsetzungsbehandlungen im Abstand von jeweils vier Wochen erfolgen. In Abhängigkeit vom Präparat und vom Packungsinhalt variieren die Anzahl der möglichen Applikationen und damit die Länge der Jahrestherapiezyklen. Im Modell wird davon ausgegangen, dass die Packungen jeweils aufgebraucht werden.

Während der SIT fallen ärztliche Leistungen in Form der Verabreichung der Injektionen und der Nachbeobachtung sowie je Quartal eine ärztliche Grundpauschale an (Tab. 2). Letztere wird im Modell jeweils am Anfang eines Quartals wirksam. Im Modell wird angenommen, dass die SIT im Quartal nach der Diagnosestellung begonnen wird. Die ärztliche Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie die regelmäßigen Vorstellungen des Patienten beim behandelnden Arzt im Rahmen der SLIT werden von der Grundpauschale abgedeckt.

Krankheitskosten bei SAR-Patienten

Ein weiterer Kostenbereich erstreckt sich über die Kosten möglicher Folgeerkrankungen. Davon betroffen sind Patienten, die auf die Therapie nicht oder nur teilweise ansprechen oder die Therapie ungeachtet der Gründe abbrechen. Diese Kosten sind aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung in Verbindung mit den Medikamentenkosten ebenfalls

von Interesse, fallen jedoch erst im weiteren Zeitverlauf an, weswegen diese in den verschiedenen längerfristigen Szenarien aufgegriffen werden, nicht jedoch im Basisfall. Schramm et al. [16] analysierten die Krankheitskosten u. a. bei Kindern mit SAR und/oder Asthma. Die mit den Langzeiteffekten verbundenen direkten Kosten belaufen sich bei Kindern mit SAR jährlich auf 660 € und bei Asthma auf 1.165 €, wobei hier bei Asthma vom Schweregrad 3 ausgegangen wird. Davon entfallen bei Kindern 24% und bei Erwachsenen 52% auf Medikation. Greiner et al. [5] zeigten, dass sich mit einer SIT etwa 50% der Medikation einsparen lassen. Während im Arm ohne SIT die vollen direkten Krankheitskosten anfallen, wird angenommen, dass während einer SIT neben der Grundpauschale keine weiteren ärztlichen Leistungen notwendig werden und dass sich die Kosten der übrigen Medikation auf die Hälfte reduzieren (Kinder: 79 €, Erwachsene: 148 €).

Sensitivitätsanalysen und unterschiedliche Szenarien

Über ein gesundheitsökonomisches Modell werden immer Daten unterschiedlicher Herkunft miteinander kombiniert und integriert. Der Modellinput ist hier konservativ geschätzt, wobei ein Teil aufgrund der Datenlage auf Prognosen basiert. Um die Unsicherheit in Bezug auf die Inputparameter ermessen zu können, wird im Rahmen einer deterministischen Sensitivitätsanalyse durch Variation einzelner Inputwerte untersucht, welchen Einfluss einzelne Variablen auf das Modellergebnis nehmen bzw. wie robust die Modellergebnisse bezüglich einer Variation der Variablen unter sonst gleichen Bedingungen reagieren.

Im Basismodell wird davon ausgegangen, dass alle Patienten über drei Jahre therapiert werden können. Diese Annahme ist sicher in der Realität nicht immer gegeben. Zum einen gibt es eine bestimmte Anzahl von Patienten, die nicht auf die SIT anspre-

Tabelle 2. Direkte Kosten der Allergiediagnostik und der ärztlichen Leistungen im Rahmen einer SIT

	EBM-Ziffer	Punktzahl	Anzahl	Kosten (Punktwert € 0,05)
Allergiediagnostik				
Grundpauschale (Versicherte zwischen 6 und 59 Jahren)	9211	478 ^a	1	€ 23,90
Allergologisch-diagnostischer Komplex zur Diagnostik	30111	1.295	1	€ 64,75
Optional:				
— Rhinomanometrischer Provokationstest	30120	185	(1)	(€ 9,25)
— Bronchialer Provokationstest	30122	1.870	(1)	(€ 93,50)
Kosten der Allergiediagnostik				€ 88,65
				(€ 191,40)
Ärztliche Leistungen während der SIT				
Grundpauschale, wie oben angegeben (je Quartal)	9211	560	1	€ 23,90
Hyposensibilisierungsbehandlung (Desensibilisierung durch subkutane Allergeninjektion[en], je Applikation)	30130	265	1	€ 13,25

^aEinfacher Mittelwert aus den Grundpauschalen für die Fachrichtungen Dermatologie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (2008)

Tabelle 3. **Übergangswahrscheinlichkeiten bei Therapieabbruch (Annahmen)**

Therapiezyklus		Allergoid + MPL Abbruchwahrscheinlichkeit	Übrige SIT	Allergoid + MPL Wirksamkeit	Übrige SIT
1	Therapieversagen	0,10		0,0	
	Nach der GB	0,02	0,02	0,3	0,1
	Nach der FB	-	0,02	-	0,3
2	Nach der GB	0,02	0,02	0,6	0,4
	Nach der FB	-	0,02	-	0,6
3	Nach der GB	-	0,02	1,0	0,8
	Nach der FB	-	-	-	1,0

FB, Fortsetzungsbehandlung; GB, Grundbehandlung

chen. Zum anderen wird der eine oder andere Patient die SIT im Laufe der Zeit aus anderen Gründen abbrechen. Im letzten Szenario werden daher die Einflüsse von Therapieabbrüchen auf die direkten Kosten untersucht. Die Abbruchquoten sind zu Beginn der SIT höher (Annahme: 10%), weil zu diesem Zeitpunkt vor allem die Therapieversager abbrechen. Im weiteren Verlauf wird eine konstante Abbruchrate von 2% angenommen, und zwar jeweils zu den Zeitpunkten nach der Grundbehandlung (d. h., die Fortsetzungsbehandlung wird nicht angetreten) oder nach einem Therapiezyklus (d. h., der neue Therapiezyklus im Folgejahr wird nicht begonnen). Je länger die Patienten die SIT in Anspruch nehmen, umso höher ist die Erfolgsquote. Tabelle 3 sind die im Modell verwendeten Übergangswahrscheinlichkeiten zu entnehmen.

Über die Nachhaltigkeit der SIT bei Erwachsenen ist wenig bekannt. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse werden in einem Nachhaltigkeitsszenario bei Erwachsenen die Übergangswahrscheinlichkeiten der Kinder übernommen, jedoch mit konservativen Annahmen, d. h. mit um die Hälfte reduzierten Werten. Die mit den Langzeiteffekten verbundenen

direkten Kosten belaufen sich bei Erwachsenen mit SAR jährlich auf 569 € und bei Asthma (Schweregrad 3) auf 858 € [16]. Davon entfallen bei Erwachsenen 52% auf die Medikation. Dieser Anteil lässt sich durch eine SIT um etwa die Hälfte reduzieren [5], damit reduzieren sich die Kosten der Medikation auf 148 € pro Jahr.

Die Kurzzeit-SCIT wird in der Basisanalyse zunächst ohne Fortsetzungsbehandlung berechnet. In einem zweiten Schritt wird die Fortsetzungsbehandlung in die Modellierung einbezogen. Die Kosten im Rahmen der Bewertung der ärztlichen Leistungen werden variiert, indem der EBM-Punktwert auf 0,04 € und 0,06 € gesetzt wird. Der Hannoveraner Konsens [17] empfiehlt zudem, die Ergebnisse mit höheren und niedrigeren Diskontierungsraten (0% und 10%) zu überprüfen.

Modellergebnisse

Basisanalyse

Die Modellergebnisse aus der Basisanalyse der direkten Kosten über einen Therapiezeitraum von drei Jahren aus Sicht einer Krankenkasse sind Abbildung 2 und Tabelle 4 zu entnehmen. Wenngleich im Arm

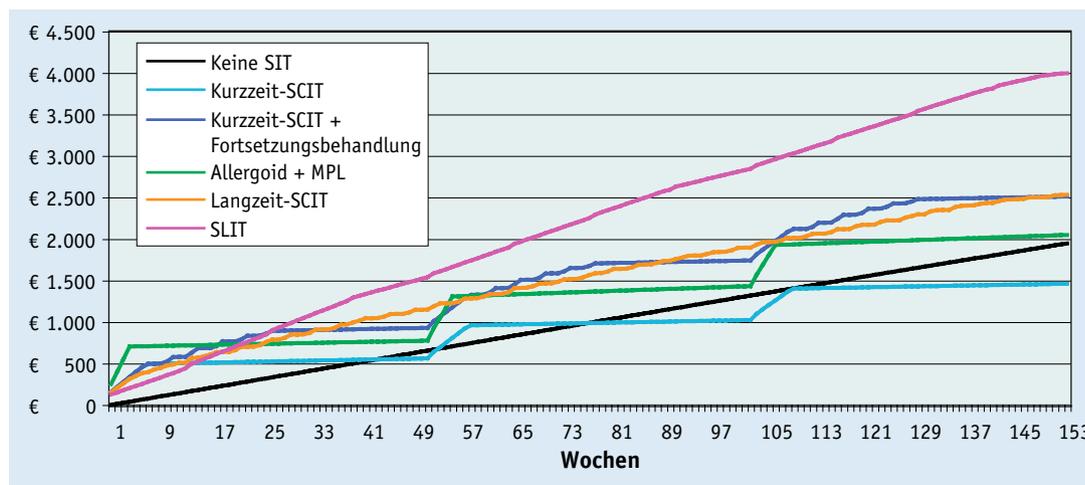


Abbildung 2. **Direkte Kosten im Vergleich der Verabreichungsvarianten über drei Jahre (Basismodell)**

Tabelle 4. Modellergebnisse und Sensitivitätsanalyse

	Keine SIT	Kurzzeit-SCIT	Allergoid + MPL	Langzeit-SCIT	SLIT
Basismodell (Kinder)					
Verbleib nach 3 Jahren					
Keine SAR	–	100%	100%	100%	100%
SAR	86,1%	–	–	–	–
Asthma	13,9%	–	–	–	–
Direkte Kosten ^a (mit Fortsetzungsbehandlung)	€ 1.946	€ 1.553 (€ 2.523)	€ 2.080	€ 2.584	€ 4.269
Sensitivitätsanalysen					
EBM-Punktwert (Kinder)					
€ 0,04	€ 1.946	€ 1.416	€ 2.027	€ 2.444	€ 4.231
€ 0,06	€ 1.946	€ 1.550	€ 2.155	€ 2.814	€ 4.395
Diskontsatz (Kinder)					
0%	€ 2.094	€ 1.550	€ 2.188	€ 2.747	€ 4.577
10%	€ 1.811	€ 1.400	€ 1.980	€ 2.437	€ 3.989
Allergiediagnostik (Kinder)					
Kosten € 191,40	€ 1.946	€ 1.575	€ 2.182	€ 2.687	€ 4.371
Nachhaltigkeit (Kinder)					
Verbleib nach 15 Jahren					
Keine SAR	–		42,4%		
SAR	62,1%		49,8%		
Asthma	37,9%		7,8%		
Direkte Kosten ^a	€ 8.071	€ 2.890	€ 3.499	€ 4.004	€ 5.690
Abbrecher und Nachhaltigkeit (Kinder)					
Verbleib nach 15 Jahren					
Keine SAR	–	36,1%	37,2%		36,1%
SAR	62,1%	52,6%	52,1%		52,6%
Asthma	37,9%	11,3%	10,7%		11,3%
Direkte Kosten ^a	€ 8.071	€ 3.468	€ 4.026	€ 4.619	€ 6.086
Abbrecher und Nachhaltigkeit (Erwachsene)					
Verbleib nach 15 Jahren					
Keine SAR	–	55,6%	57,2%		55,6%
SAR	68,4%	38,8%	37,7%		38,8%
Asthma	31,6%	5,6%	5,1%		5,6%
Direkte Kosten ^a	€ 6.607	€ 2.808	€ 3.382	€ 3.814	€ 5.423

^aDie direkten Kosten errechnen sich jeweils als einfacher Durchschnitt der eingeschlossenen Präparate.

ohne SIT von einer saisonalen Kostenstruktur ausgegangen werden kann, ist diese hier linear dargestellt. Die Versorgung der Patienten in diesem Arm (symptomatische Therapie) führt zu Kosten in Höhe von 1.946 € (Tab. 4), wobei 13,9% der Kinder bereits einen Etagenwechsel hin zu Asthma erlitten haben. Die SLIT ist dabei mit durchschnittlichen direkten Kosten von 4.269 € am kostenintensivsten. Die dreijährigen direkten Kosten im Langzeit-SCIT-Arm (durchschnittliche Kosten: 2.584 €) wie auch die Kurzzeit-SCIT mit Fortsetzungsbehandlung (durchschnittliche Kosten: 2.523 €) bilden das Mittelfeld. Die Therapie mit Allergoid + MPL und die Kurzzeit-SCIT stellen mit durchschnittlichen direkten Kosten in Höhe von 2.080 € bzw. 1.553 € über drei Jahre die kostengünstigsten Varianten dar. Aufgrund des höheren Arzneimittelpreises sind die

Kosten der SIT mit Allergoid + MPL zu Behandlungsbeginn höher. Spätestens ab der 20., 23. bzw. 27. Therapiewoche im ersten Therapiezyklus liegt der sprungfixe Kostenverlauf unterhalb der Präparate der Kurzzeit-SCIT mit Fortsetzungsbehandlung, der SLIT und der Langzeit-SCIT (Abb. 2). Sowohl im zweiten als auch im dritten Therapiezyklus wiederholt sich dieses intertemporäre Ergebnis.

Szenarioanalysen

Die Höhe des EBM-Punktwertes hat einen unmittelbaren Einfluss auf die direkten Kosten. Im Rahmen der SIT-Varianten mit längeren Jahrestherapiezyklen nehmen die Patienten mehr ärztliche Leistungen in Anspruch. Bei einem höheren (niedrigeren) EBM-Punktwert verteuert (verbilligt) sich daher die Langzeit-SCIT überproportional gegenü-

ber der Kurzzeit-SCIT. Dennoch ist der Einfluss des EBM-Punktwert-Effekts lediglich moderat (Tab. 4). Zudem ist die SCIT etwas stärker betroffen als die SLIT, da jede Applikation mit zusätzlichen abrechenbaren ärztlichen Leistungen verbunden ist. Die durchgeführte Variation des EBM-Punktwertes in der hier gewählten Brandbreite wirkt sich verständlicherweise auf das Niveau der Kosten aus, hat aber keinen Einfluss auf das relative Verhältnis der Verabreichungsalternativen zueinander und damit keinen Einfluss auf die Entscheidung über die Durchführung und Kostenerstattung einer Alternative.

Die Anwendung unterschiedlicher Diskontierungsraten auf zukünftige Werte hat im Basismodell aufgrund der kurzen Zeitdauer von drei Jahren wenig Einfluss auf die Kosten (Tab. 4). Im Nachhaltigkeitsmodell ist dieser Einfluss zwar stärker, aber dennoch ändert sich das Verhältnis der verschiedenen Applikationsformen zueinander auch hier nicht grundsätzlich, da bei allen Präparaten von gleichen Verläufen der langfristigen Wirksamkeit ausgegangen wird.

Im Nachhaltigkeitszenario entwickeln 37,9% der Kinder im Arm ohne SIT nach 15 Jahren Asthma, während die übrigen bei SAR verbleiben, wenn dabei von Spontanheilungen abgesehen wird. In den Armen mit SIT hingegen können nach 15 Jahren insgesamt 42,4% der Kinder den Therapieerfolg halten (Tab. 4). Insgesamt 49,8% der Kinder entwickeln erneut eine SAR und weitere 7,8% Asthma. Die Krankheitskosten der Kinder im Arm ohne SIT summieren sich in 15 Jahren auf 8.071 €. In den Armen mit SIT fallen die direkten Kosten inklusive der SIT deutlich niedriger aus: In der Langzeit-SCIT liegen diese im Durchschnitt bei 4.004 €, bei der SLIT bei 5.690 €, bei Allergoid + MPL bei 3.499 € und bei der Kurzzeit-SCIT bei 2.890 €.

Die Modellierung möglicher Therapieabbrüche in Verbindung mit der Nachhaltigkeit zeigt, dass die Kurzzeit-SCIT sowohl der Langzeit-SCIT als auch der SLIT überlegen ist. Bei der Kurzzeit-SCIT steigen die direkten Kosten absolut im Vergleich zum Nachhaltigkeitszenario weniger stark an als bei den übrigen SIT-Varianten. Bei Therapieabbrüchen findet zum einen eine Verschwendung von Arzneimitteln statt, wenn die angebrochenen Packungen nicht vollständig aufgebraucht werden. Zum anderen ist der Therapieerfolg gefährdet. Die Kurzzeit-SCIT mit wenigen Injektionen bietet hier den Vorteil, dass sich der Therapieerfolg innerhalb der Jahrestherapiezyklen in einer kürzeren Zeit einstellt. So sind beim Allergoid + MPL nach 15 Jahren mit 37,2% mehr Patienten ohne SAR als bei den übrigen Therapieformen, wo lediglich 36,1% noch ohne SAR sind.

Das Nachhaltigkeitszenario inklusive Therapieabbrüchen bei Erwachsenen zeigt erwartungsge-

mäß analoge Ergebnisse im Vergleich mit Kindern. Die Krankheitskosten bei Erwachsenen sind insgesamt geringer, da sie hier von vornherein niedriger ausfallen [16] und zusätzlich gemäß den Annahmen die Nachhaltigkeit der SIT stärker ist.

Diskussion

Die gesundheitsökonomische Analyse zeigt, dass sowohl die Kurzzeit-SCIT (ohne Fortsetzungsbehandlung) als auch die Therapie mit Allergoid + MPL über einen Therapiezeitraum von drei Jahren den übrigen Verabreichungsvarianten (SLIT, Langzeit-SCIT und Kurzzeit-SCIT mit Fortsetzungsbehandlung) auf der Kostenseite überlegen sind. Bei den Präparaten der Kurzzeit-SCIT ist zu berücksichtigen, dass ein bestimmter Anteil der Patienten nach der Grundbehandlung eine Fortsetzungsbehandlung erhält und dass damit die Therapiekosten ähnlich hoch ausfallen wie bei der Langzeit-SCIT.

Die Sensitivitätsanalyse zeigt zudem, dass viele Einflussfaktoren (EBM-Punktwert, Diskontierung) zwar einen Einfluss auf das Kostenniveau haben, generell aber nicht relevant für das relative Verhältnis der unterschiedlichen Verabreichungsvarianten zueinander sind. Abgeleitet aus den Modellergebnissen (Tab. 4) ergibt sich eine Reihe von Einflussfaktoren, bei denen sich Allergoid + MPL besser darstellt als die übrigen Verabreichungsvarianten (Nachhaltigkeit und Therapieabbruch). Zu diesem Ergebnis kommt es, weil Patienten im Allergoid + MPL-Arm den Therapiezyklus mit vier Injektionen schneller abschließen können als Patienten, die andere Verabreichungsformen anwenden.

Zunächst stellt sich jedoch die Frage, welche weiteren Informationen bis dato zur Frage der Kosteneffektivität einzelner Alternativen in der Literatur vorliegen. Eine jüngst publizierte Übersichtsarbeit von Mösges et al. fand insgesamt fünf gesundheitsökonomische Analysen der SIT [13]. Donahue et al. [3] untersuchten die Inanspruchnahme von SCIT bei Versicherten einer US-amerikanischen „Health Maintenance Organization“. Die jährlichen Kosten der SCIT betragen bei Versicherten mit vollständiger Therapie 598 US-\$ und bei unvollständiger SCIT 247 US-\$. In einer Modellierung von Schädlich und Brecht [15] ergab sich acht Jahre nach Beginn der SCIT eine Kostenersparnis zwischen 332 € und 608 €. Greiner et al. [5] beobachteten in den ersten drei Jahren nach einer SCIT einen Rückgang der jährlichen Krankheitskosten pro Studienteilnehmer von 393 € auf 189 €. Eine Analyse von 253 dänischen Patienten [14] ergab, dass erst durch die Berücksichtigung indirekter Kosten eine SCIT kostensparend wird. Im Rahmen einer multinationalen gesundheitsökonomischen Evaluation der SLIT ermittelten die Autoren für ausgewählte europäische Länder Kosten je qualitätsadjustiertes Lebensjahr zwischen 12.930 €

und 18.263 €. Nicht zuletzt ermittelten Berto et al. [1] für eine italienische Patientenkohorte eine direkte inkrementelle Kosteneffektivität der SLIT zu Kosten zwischen 626 € und 789 €. Sämtliche Ergebnisse sind jedoch vorsichtig zu interpretieren, da die Datengrundlage vielfach nicht eindeutig nachvollziehbar ist. Alle genannten Evaluationen vergleichen die SIT allein mit der symptomatischen Therapie. Die vorliegende Analyse zeigt jedoch, dass die Applikationsform einen starken Einfluss auf die Kosteneffektivität der SIT hat und somit nicht vernachlässigt werden darf. Insofern wird eine Informationslücke durch den vergleichenden Charakter der vorliegenden Studie geschlossen.

Da eine gesundheitsökonomische Evaluation immer nur ein vereinfachtes Abbild der Realität erfassen kann, bleiben auch in der vorliegenden Studie einige Aspekte unberücksichtigt. Das vorliegende Modell schließt bis auf Pollen alle übrigen Allergene aus, ebenso weitere Zielindikationen sowie die Behandlung von Risikopatienten, die gegebenenfalls einer stationären Behandlung bedürfen. Die Standardisierung des Therapieverlaufs im Modell führt dazu, dass weder weitere perenniale, individuelle Therapievarianten, welche behandelnde Ärzte gegebenenfalls auf Basis persönlicher Erfahrungen entwickelt haben, noch nasale Applikationsformen Berücksichtigung finden. Ferner liegen kaum Daten über Abbruchquoten und die Wirksamkeit unvollständig verabreichter SIT vor, so dass deren Einflüsse auf die Kosten nicht in der Basisanalyse und lediglich tendenziell in einer Sensitivitätsanalyse analysiert werden konnten. Gleiches gilt für die Progression der SAR zu Asthma mit unterschiedlichen Schweregraden (ohne SIT wie auch nach einer SIT). Insbesondere schweres Asthma zeichnet sich durch hohe Krankheitskosten aus [16], was im Rahmen der SIT entscheidungsrelevant ist. Insgesamt führt diese Vorgehensweise bei der vorliegenden Modellierung zu einer konservativen, d. h. vorsichtigen Schätzung der Wirtschaftlichkeit der SIT.

Aus Sicht behandelnder niedergelassener Ärzte stehen unter Umständen nicht die gesamten Behandlungskosten der verschiedenen Verabreichungsvarianten im Interessenfokus, sondern primär die reinen Packungspreise. Hierbei hat das Allergoid + MPL einen negativen Effekt auf die Betrachtung des Arzneimittelbudgets im Quartal. Bei Patienten, die eine SCIT mit möglichst wenigen Injektionen präferieren (z. B. aufgrund beruflicher Einbindung, Spritzenangst), greift dieser Denkansatz zu kurz. Dies gilt zudem nicht nur aus der Perspektive des Arztes, sondern – bezogen auf die reinen Medikamentenkosten – auch der Krankenkasse. Da bei längeren Therapieoptionen eine Vielzahl von Behandlungsterminen anfällt, können einerseits Kosten vermieden und andererseits betriebswirtschaftliche

Freiräume in der zeitlichen Auslastung der Arztpraxis geschaffen werden. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Kosten der SIT im Verlauf der Behandlung bei Folge Rezepten zuungunsten der Langzeit-SCIT kippen können.

Die Berechnungen in dieser Modellierung werden unter der Annahme getroffen, dass die miteinander parallel verglichenen Therapien in ihrer Wirksamkeit identisch sind. Vergleicht man vorliegende Arbeiten zu verschiedenen Therapien, kann dieses Verfahren gewählt und als konservativ eingeschätzt werden. Hierdurch wird es ermöglicht, eine weitere Komponente in der gesundheitsökonomischen Evaluation, die Einbindung des medizinischen Erfolges, aus der Evaluation auszublenden, da eine Kosten-Nutzen-Abwägung keine Rolle spielt und im Vergleich ausschließlich auf die Kosten abgestellt werden kann.

Die Compliance bei der Therapietreue, nicht nur der Patienten, sondern auch der behandelnden Ärzte bei der Umsetzung, wird zwar in einem Szenario variiert, dies aber für alle Therapieoptionen gleichermaßen. Es werden bei einzelnen Therapien keine Vorteile in der Compliance unterstellt. Dies gilt, konservativ interpretiert, vielleicht nicht in der gesamten Patientenpopulation, jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit für einzelne Subpopulationen mit spezifischen Merkmalen.

In der Frage der Compliance sollte eine breitere Forschung im täglichen Versorgungsalltag initiiert werden, um Vorteile bei der Therapietreue, die sich unmittelbar in bessere medizinische Erfolge übersetzen lässt, evaluieren zu können. Hierdurch könnte die vorliegende Untersuchung ergänzt und dem realen Versorgungsalltag in Deutschland noch genauer angepasst werden.

Schlussfolgerung

Als Kernaussage kann festgehalten werden, dass der Einsatz der alternativen Applikationsvarianten der SIT von der Behandlungserfahrung des Arztes, den Umständen der Behandlung oder dem Patienten abhängig ist und somit eine vordergründige Behauptung der Unwirtschaftlichkeit, die allein auf dem Packungspreis eines Präparates fußt, so nicht eindeutig für einzelne Therapien getroffen werden kann. Im Gegenteil, gerade Allergoid + MPL wie auch die Kurzzeit-SCIT stellen sich bei der Berücksichtigung der Gesamtkosten günstig dar und sind den anderen Verabreichungsvarianten der SIT, stark konservativ ausgedrückt, in mehrfacher Hinsicht nicht unterlegen.

Erklärung zum Interessenkonflikt

Diese Studie wurde durch nicht zweckgebundene Forschungsmittel der Firma Bencard Allergie GmbH, München, unterstützt.

Literatur

1. Berto P, Passalacqua G, Crimi N, Frati F, Ortolani C, Senna G, Canonica GW. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 615–21
2. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD001936
3. Donahue JG, Greineder DK, Connor-Lacke L, Canning CF, Platt R. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 339–47
4. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198–201
5. Greiner W, Schulenburg JM Graf von der, Gillissen A. Kosten und Nutzen der Hyposensibilisierung bei allergischem Asthma und Rhinitis. *Gesundh Ökon Qual Manag* 2002; 7: 179–86
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allergien: Können Immuntherapie-Injektionen Heuschnupfen und andere Formen allergischer Rhinitis lindern? Köln: IQWiG, 2008 (www.gesundheitsinformation.de/allergien-koennen-immuntherapie-injektionen-heuschnupfen-und-andere.474.379.de.html, abgerufen am 20.06.2008)
7. Interessengemeinschaft Allergenvermeidung (IGAV). Allergie-Impfung. Der Ursache einer Allergie den Kampf ansagen. Wien: IGAV, 2006 (www.allergenvermeidung.org/download/IGAV-Allergie-Impfung-Folder-300dpi.pdf, abgerufen am 28.03.2008)
8. Jacobsen L. Preventive allergy treatment. Symposium of Specific Allergy, Elsinore, Denmark, September 01–03, 1994
9. Jacobsen L, Dreborg S, Moller C, Valovirta E, Wahn U, Urbanek R, Niggemann B, Koller D, Halken S, Høst A, Løwenstein H. Preventive Allergy Treatment (PAT) by use of specific immunotherapy (SIT). *Allergy* 1995; 50 (Suppl 26) 50
10. Kleine-Tebbe J, Bergmann K-C, Friedrichs F, Fuchs T, Jung K, Klimek L, Kühr J, Lässig W, Lepp U, Niggemann B, Rakoski J, Rebien W, Renz H, Saloga J, Simon J, Sitter H, Virchow C, Worm M. Die spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen, Leitlinie der DGAKI, ÄDA und GPA. *Allergo J* 2006; 15: 56–74
11. Klimek L. Die allergenspezifische Immuntherapie (Hypo-sensibilisierung). Teil 1. Grundlagen und subkutane Applikation. *HNO* 2000; 48: 59–67
12. Lauer-Fischer GmbH, Hrsg. Große Deutsche Spezialitäten-Taxe „Lauer-Taxe“. Fürth: Lauer-Fischer (www.lauer-fischer.de, abgerufen am 15.12.2007)
13. Mösges R, Köberlein J, Schog S. Was kostet die Hyposensibilisierung? *Allergo J* 2007; 16: 586–90
14. Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Dahl R. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 296–302
15. Schädlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 37–52
16. Schramm B, Ehlken B, Smala A, Quednau K, Berger K, Nowak D. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 2003; 21: 116–22
17. Schulenburg JM Graf von der, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schöffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C, und die Mitglieder des Hannoveraner Konsens. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundh Ökon Qual Manag* 2007; 12: 285–90

Publikation 7

Claes C, Reinert RR, Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *European Journal of Health Economics* 2009;10(1):25-38.

Der erneute Abdruck dieser Publikation erfolgt mit Genehmigung des Verlags Springer-Verlag GmbH, Heidelberg.

Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects

Christa Claes  Ralf René Reinert 
Johann-Matthias Graf von der Schulenburg

Received: 14 December 2006 / Accepted: 31 May 2007 / Published online: 1 April 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract

Background In Germany the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) has been recommended as a general infant vaccination since 2006. Data from similar programmes in the USA have reported a reduction of pneumococcal diseases in both vaccinated and unvaccinated populations, suggesting herd immunity effects. This study analyses the cost-effectiveness of a general vaccination with PCV7 in Germany based on these findings.

Methods A Markov model adapts efficacy and herd immunity data to the German population. Further main model inputs are incidence, vaccination uptake, serotype distribution, case fatality rates, and vaccination and health-care costs.

Results A general vaccination with PCV7 would avoid about 232,000 pneumococcal infections and 1,879 premature deaths per year in Germany. From the health-care payer's perspective, direct cost savings would outweigh vaccination expenditures by a ratio of 1:1.16. The sensitivity analysis shows that these estimates are quite conservative.

Conclusion Based on the health-economic evaluation, the authors recommend the continuation of the general recommendation of PCV7 according to the 3 + 1 schedule within the German Statutory Health Insurance.

Keywords Pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) · Herd immunity · Pneumococcal disease · Germany

Introduction

Streptococcus pneumoniae is one of the most commonly encountered agents of invasive and non-invasive infections. Risk is particularly high in the elderly, the very young and those with a weakened immune system. Asymptomatic carriage is common and age-related: over 60% of children carried *S. pneumoniae* in their nasopharynx by their 3rd year of life; the rate of colonisation falls to 25–35% in school children and students and to 6% in adults who live in households without children [31]. Pneumococcal-related diseases start as local infections of the respiratory tract and can progress to bacteraemia, sepsis, or meningitis. Infections show a seasonal distribution: most invasive pneumococcal infections occur between October and March [38].

Ninety-one pneumococcal serotypes defined by the capsular polysaccharide have been identified [42]. A small group of virulent serotypes is responsible for the majority of invasive infections, and most cases are caused by only one single serotype. An earlier pneumococcal infection does not give immune protection against further pneumococcal infections with other serotypes.

In February 2001 the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) received market approval in Europe [15]. PCV7 is a pneumococcal conjugate vaccine indicated for use in infants from 2 months up to 2 years and previously unvaccinated children with higher risks from 2 to 5 years. PCV7 protects against seven serotypes commonly associated with invasive diseases: 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C, and 6B. Effective since 1 July 2001, the German

C. Claes (✉) · J.-M. G. von der Schulenburg
Centre for Health Economics and Health System Research,
Leibniz University of Hannover, Hannover, Germany
e-mail: cc@ivbl.uni-hannover.de

R. R. Reinert
Institute of Medical Microbiology,
National Reference Centre for Streptococci,
University Hospital RWTH Aachen, Aachen, Germany

Standing Commission on Vaccination (STIKO) recommended the vaccination for children at increased risk for pneumococcal-related diseases. This recommendation was broadened further in July 2006 to all children under the age of 2 [72].

With the latest German Health-Care Reform Act (Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der Gesetzlichen Krankenversicherung) in 2007 [26], all vaccination programmes that were recommended by the STIKO in the past were included within the standard benefit package of the German Statutory Health Insurance [26] starting in July 2007. The highest decision-making body of the self-governing statutory health insurance scheme that defines mandatory treatments and the extent of reimbursement is the Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA). They usually base their decisions on recommendations from the STIKO. As all vaccinations recommended by the STIKO became standard benefits, also vaccination with PCV7 was included in the package. However, the G-BA made an amendment that they reserve the right to re-evaluate PCV7 at a later time [25].

A first economic evaluation of a universal vaccination programme in Germany was published in 2003 [14]. Subsequent data from the US [75, 76] have found reductions in the rate of invasive pneumococcal disease (IPD) exceeding vaccination uptake, suggesting that widespread use of PCV7 has led to herd immunity effects. Therefore, the previous German model from 2003 [14] was extended to reflect potential benefits from herd immunity in Germany.

This analysis evaluates costs and economic consequences of scenarios with all children receiving vaccination with PCV7 compared to no vaccination in Germany.

Methods

Model structure

A Markov model has been developed to analyse cost-effectiveness of no pneumococcal vaccination (branch A) compared to a general vaccination programme for all newborn children (branch B) in Germany. The primary health benefit outcomes are life years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALY). The model takes the perspectives of the German Statutory Health Insurance, which covers about 90% of the population, and a societal view. The timeframe of the model covers 99 cycles with a cycle length of 1 year.

In branch A, incidence rates as well as the German population structure in 2005 were used to compute annual cases of four pneumococcal-related diseases in Germany: meningitis, sepsis, pneumonia, and acute otitis media (AOM). The model combines incidence rates with resource

usage and unit costs to estimate annual health-care costs attributable to pneumococcal infections in Germany.

Branch B examines a steady state in which all children are recommended to receive vaccination using the recommended four-dose schedule with older children already being immunised. The model structure does not illustrate the initiation and implementation of a vaccination programme over time. Instead it portrays a steady state, in which all children are vaccinated (or not), and the theoretical vaccination programme has been in place for years (or not). Experience from the US shows that a steady state can be achieved within 3 or 4 years after introduction of a general vaccination programme [74]. Vaccination of German elderly is not considered in this model since the vaccination rate with the approved 23-valent polysaccharide vaccine has been constant (5–7%) during the last years [57].

The analysis has been conducted using DATA version TreeAge Pro 2006. The model structure is shown in (Fig. 1).

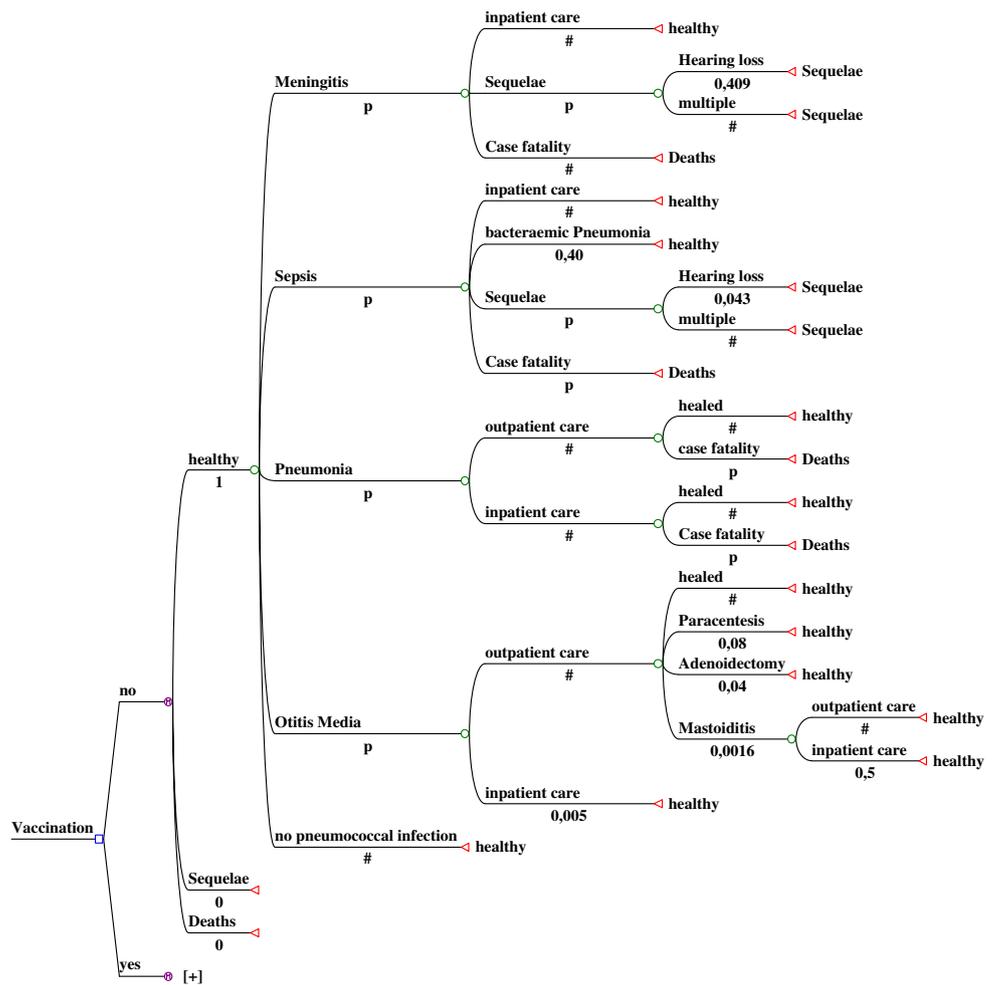
Incidence rates and epidemiology outcomes

The incidence rate of paediatric IPD used in the model is the average annual rate as reported in the Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) surveillance system. Data for the period 1997–2003 were available for modelling purposes [38, 39]. According to that source, cases of sepsis are divided into septicaemia (60%) and bacteraemic pneumonia (40%). Data on the incidence of adult IPD are less comprehensive: surveillance data from North-Rhine Westphalian hospitals reported by the German National Reference Centre for *Streptococci* (NRZ) has been used as the best available data source [56]. In addition, there is evidence that in these cases there is an underreporting [56] of underlying causalities (with a factor of 2.7) since there is no routine use of blood cultures for pathogen analysis in Germany [61]. The incidence of community-acquired pneumonia (CAP) is based on diagnosis data from prescription indices recorded by IMS Health [32]. Specific German AOM incidence rates are not available. Instead, Finnish incidence data were incorporated within the model [20]. Incidence data built into the model are summarised in Table 1.

Outcomes

The model considered case fatality resulting from IPD and pneumonia, and sequelae resulting from IPD. ESPED data report a case fatality rate of 7.5% in paediatric patients with pneumococcal meningitis in Germany [39]. Furthermore, 20.6% of patients experience sequelae [39], of whom 40.5% experience hearing disabilities and hearing losses.

Fig. 1 Markov model



In the model late sequelae are assumed to be 29.4% since ESPED focusses only on acute sequelae.

Among paediatric patients with pneumococcal sepsis, case fatality rates are reported to be 2% and multiple sequelae occur in 3.8% of all cases, of whom 7.7% reported disability or hearing loss [39]. The case fatality rate of IPD in adults is estimated to be 20% in those aged under 65 and 30% in those aged 65 years and over [2, 5, 22].

A conservative assumption was made in the estimation of case fatality rates in pneumonia: within the model in outpatient care, no deaths occur in adults under 55 years old, and the case fatality rate in adults older than 55 years is assumed to be 0.5%. German hospital statistics report an average case fatality rate for hospitalised CAP of 10.1% (2005) [69]. No additional case fatality has been included for AOM as invasive infections originating from AOM are already captured as IPD [64].

Life years lost due to premature death were estimated with German life tables from 2001/2003 [18] and the population structure of 2005 taking data of the Federal Statistical Office in Germany [68]. Patients who suffered

pneumococcal-related sequelae are assumed to have a reduced life expectancy of 65 years.

Effectiveness and herd immunity of PCV7

Effectiveness in Germany is estimated taking into account vaccine efficacy, German serotype distribution of IPD and pneumonia, and herd immunity. Basis of individual effectiveness in paediatric IPD is the German serotype coverage of PCV7, including cross-reactive serotypes 6A/6B derived from ESPED data covering 1997–1998 (Table 1) [39]. In the US study, vaccine efficacy was reported with 97.4% against susceptible IPD in fully vaccinated individuals [8]. IPD was reduced by 94% in the target population, due to an uptake of 83% [8]. Surveillance data from the US reported the vaccination uptake in usual care to be 68% in 2003 [3] and showed a reduction in IPD in the target population by 92% [74]. Hence, within the model it is conservatively assumed that an uptake rate of 70% would be achievable in Germany. A recent analysis of vaccination uptake in Germany testifies high acceptance of the basic immunisation in

Table 1 Incidences, efficacy, serotype coverage, and herd immunity

	Age	Incidence		Serotype Coverage	uptake	Effectiveness		
pneumococcal meningitis	0- <2	0.000975 [39]	92.0 % [74]	70,3 % [39]	70 % (**)	45,3 %		
	2- <5	0.000221 [39]		72,0 % [39]		46,3 %		
	5- <15	0.000078 [39]		40,7 % [39]		26,2 %		
pneumococcal sepsis	0- <2	0.003360 [39]	6.0 % [9]	68,6 % [39]	70 % (**)	44,2 %		
	2- <5	0.000970 [39]		76,2 % [39]		49,1 %		
	5- <15	0.000240 [39]		28,6 % [39]		18,4 %		
community acquired pneumonia	0- <1	0.726440 [32]	6.0 % [20]	60 % (**)	70 % (**)	5,4 %		
	2- <5	0.144010 [32]						
	5- <10	0.597460 [32]						
	10- <15	0.258480 [32]						
otitis media	0	1.181915 [20]	6.0 % [20]	60 % (**)	70 % (**)	5,4 %		
	1	1.298086 [20]						
	2	0.921793 [20]						
	3	0.729858 [20]						
	4	0.603447 [20]						
	5	0.434379 [20]						
	6	0.308106 [20]						
	7	0.277800 [20]						
	8	0.184359 [20]						
9	0.146677 [20]							
invasive pneumococcal diseases	0- <5	see above	68 % [55]	60 % (**)	70 % (**)	40,8 %		
	5- <15	see above	38 % [55]			22,8 %		
	15- <45	0.0000675 *) [56]	47 % [55]			60 % [56]	32,9 %	
	45- <65	0.0002295 *) [56]	20 % [55]			70 % [56]	14,0 %	
	65- <75	0.0006507 *) [56]	36 % [55]			80 % [56]	28,8 %	
	75- < 85	0.0002781 *) [56]						
	85+	0.0006777 *) [56]						
community acquired pneumonia	0- <5	see above	5.8 % [55]	60.0 % (**)	70 % (**)	3,5 %		
	5- <15	see above	5.0 % [55]			3,0 %		
	15- <45	0.008886 [32]	6.0 % [55]			3,6 %		
	45- <65	0.014044 [32]	3.0 % [55]			1,8 %		
	65- <75	0.022095 [32]	5.0 % [55]			60.0 % (**)	70 % (**)	3,0 %
	75+	0.036347 [32]						
	85+							
			Efficacy					
			Effectiveness					
			Herd Immunity					

* Inclusive underreporting factor: 2.7

** assumption

the 1st life year, but shows deficits in uptake of the booster vaccination in the 2nd life year [53]. This may also be applicable for PCV7 due to its similar vaccination scheme.

Up to the age of 16, PCV7 on average reduces pneumococcal pneumonias by 17.7% as well as 6% of all clinically diagnosed pneumonias [9]. The latter value is incorporated into the model linked to the incidences based on clinical diagnoses. Effectiveness against AOM has been taken from a large randomised study conducted in Finland that found a reduction of 57% in vaccine serotype-related otitis media episodes [20] and 6% in overall AOM. Again, taking a conservative approach, the lowest reported rate of 6% was used.

PCV7 has also an impact on the severity of pneumococcal diseases, which results in less utilisation of health-care services. In the NCKP study the number of paracentesis decreases (23.2%, intention-to-treat) [23]. This effect is adjusted with the decrease of incidence. In the US PCV7 has been available for vaccination of children under 2 years old since 2000. In surveillance data covering a

population of over 16 million, a decline in IPD in adults between 20 and 41% (period 1998–2003) depending on age groups [74] has been found. In the target population for PCV7 vaccination, IPD fell by 53% in infants under 2 months (i.e. before the first vaccination) and by 51% in children between the ages of 5 and 17. In addition, a reduction of 27% in pneumococcal pneumonia across all age groups has been reported [74]. Data from a comprehensive Kaiser Permanente Study confirm these results [4, 7].

Recently, different authors demonstrated evidence of herd immunity in peer-reviewed publications [41, 55, 76] as well as conference proceedings [4, 74]. This model uses herd immunity data from the most recent publications (Table 1) [55]. By transferring that data to a German model, one has to consider that the serotype distribution differs from that in the US. The effective range of herd immunity in adults therefore is estimated considering different distributions of serotype coverage in the US (1998/1999) [76] and Germany (July 2001–June 2003) [56]. As a

Table 2 Utilisation of medical benefits and their costs

		Utilisation (%)		Costs per case (2005) in €	Reference	QALY losses [54]
Direct cost						
Meningitis	Children	Inpatient	100	10,015	72% Ø G-DRG B72A-B + 28% Ø G-DRG A06A-C, A07A-D, A09A-F, A11A-F, A13A-F [34]	0.76
Sepsis	Children	Inpatient	100	7,197	87% Ø G-DRG T60B, T60D + 13% Ø G-DRG A06A-C, A07A-D, A09A-F, A11A-F, A13A-F [34]	0.21
IPD	Adults	Inpatient	100	6,954	87% Ø G-DRG T60A-C und T60E + 13% Ø G-DRG A06A-C, A07A-D, A09A-F, A11A-F, A13A-F [34]	0.01 ^a
	Adults, lethal	Inpatient		1,433	G-DRG T60F [34]	0.01 ^a
Hearing loss				90,000	Schulze-Gattermann [66, 67]	First year: 0.46
Neurological sequelae				50,000	Assumption	Per year: 0.10
Pneumonia	0–<5 years	Inpatient	11.3	4,980	89% Ø G-DRG E77A-D + 11% Ø G-DRG A06A-C, A07A-D, A09A-F, A11A-F, A13A-F, E40A-B [34]	0.19
	5–<55 years		7.8			0.01 ^a
	55–<64 years		16.6			0.01 ^a
	65 + years		34.5			0.01 ^a
Otitis media	Children (0–10 years)	Outpatient	Others	74	Assumption	0.01 ^a
		Inpatient	5	1,270	Ø G-DRG D62Z, D63Z, D13Z, D06A-B [34]	0.36
Paracentesis		Outpatient	83	70	IMS and Zentralinstitut [32, 78]	0.01 ^a
		Outpatient	8	500	Expert estimation	0.01 ^a
Indirect cost						
Children (0–12 years)		Inpatient	1 week	Ø 345	According to Hannoveraner Konsens [65]	
Adults (20–61 years)		Inpatient	3 weeks	Ø 1,333		
Children (0–12 years)		Outpatient	3 days	Ø 148		
Adults (20–61 years)		Outpatient	1 week	Ø 444		

^a Rounded

result of that, the effective range of herd immunity in paediatric IPD and CAP is assumed to be 60%. A declining effect is not modelled, since herd immunity can be expected to close this gap in individual immunity.

Health-care cost and quality-adjusted life years

One health economic outcome is QALY, which is literature based (Table 2) [54]. The model covers costs of purchasing and administration of the vaccine, costs for treating infections, costs of long-term sequelae of meningitis, and indirect costs.

All patients with IPD and children under 2 years of age with pneumococcal pneumonia require hospital treatment. The hospitalisation of all other cases is estimated based on national hospital statistic [69]. The rate of hospitalisation is 14.1% for children <5 years, 6.9% in those aged 5–54 years, 14% in those aged 55–64 years, and 38.4% in

those over 65, which is consistent with data from the US [37]. Eight percent of all patients with otitis media are treated with a paracentesis (reflecting German treatment reality based on expert opinion).

As Germany has a DRG system, inpatient lump-sum payments in cases of IPD and CAP are estimated as weighted average values from the German-DRG 2007 scheme (2005) [34]. The G-DRG 2007 distinguishes between cases with artificial respiration, which therefore have to be considered in the average costs. According to the literature about 13% of adults with IPD [33] and 11% with CAP [36] need artificial respiration during inpatient care.

The costs of outpatient treatment of AOM is based on average outpatient remuneration figures from the literature [78] plus drug prescription costs [32]. The costs of outpatient care of pneumonia are assumed to be similar to outpatient care of otitis media. The treatment costs of

paracentesis were estimated by an expert panel. Complications of AOM are assumed to include 8% of patients treated with paracentesis at a cost of €490 (materials, anaesthetic, and nursing care). Inpatient treatment of otitis media is rare in Germany (0.5%), and costs of €1,340 per admission have been used [34].

The lifetime discounted cost of bilateral deafness is estimated to be €90,000 [66, 67], assuming that 50% of cases of pneumococcal meningitis require cochlear implants and that on average one repeated implantation is needed over a patient's lifespan (assumption). The life-long costs of other sequelae were estimated to be €50,000. All prices are based on the year 2005 or are price-level adjusted.

Indirect costs

Indirect costs quantify the social loss due to pneumococcal-related absence from work, decreased productivity or premature death. In the evaluation of PCV7 indirect costs result from parents' absence from work taking care of their sick child and from persons, who would have normally worked up to retirement, who suffer a reduction in earning capacity or a premature death from a pneumococcal disease. In the context of herd immunity, the model includes pneumococcal-related absence from work and loss of future working years in the sub-population of working age (between 20 and 60 years old). In Markov models it is usually necessary to discount future values to reflect that costs and benefits occur at different times. The special construction of the presented Markov model as a steady-state model allows for ignoring discounting – with the exception of loss of future life incomes linked to pneumococcal-related sequelae and deaths.

Estimation of indirect costs follows the human capital approach on the basis of the Hannoveraner Konsens [65]. The German per capital income in 2005 was €32,894 per year (€90.12 per day) [71]. In accordance with the micro census of the Federal Statistical Office, 74.7% of the females with children were gainfully employed in the year 2005 [70]. It is assumed that women do not work in the first 6 months. It was assumed that a pneumococcal-related inpatient treatment of a child younger than 12 years of age caused 7 days of parental work absence, whereas an outpatient treatment caused only 3 days. Having a child of up to 12 years in outpatient care, parents miss 3 days at work and 1 week in inpatient care (assumption). Adults between 20 and 61 years of age lose 3 weeks at work when they suffer from a pneumococcal disease. The loss of future years in gainful work due to premature death is calculated by subtracting the death age from 61, since the average male (female) started his retirement in 2005 at the age of 60.7 (61) [17]. Therefore, the discounted (5%) life income of a 20-year-old person in gainful work is €422,131.

PCV7 vaccination

The recommended immunisation schedule for young children consists of three doses given at intervals of at least 4 weeks and a booster dose between 12 and 15 months of age [51]. In 2005 the pharmacy retail price per dose was €62.42 [58] and the remuneration for vaccine administration was €6.86 (on average) [29]. An uptake rate of 70% was assumed. The model does not consider expenditures for immunisation of older age groups that might take place when the vaccine is introduced in the model. Altogether the vaccine is well tolerated, so that neither less serious side effects such as pain and skin irritations nor severe side effects are included.

Sensitivity analysis

A deterministic sensitivity analysis is carried out to explore robustness of results to variation in the input data. In future decades it is expected for Germany that birth cohorts will decrease, but the number of elderly will increase. To test how this affects the results, the analysis has been repeated using official estimates for the population structure in 2030 and 2050 [19].

While paediatric pneumococcal-related meningitis in Germany arises in similar frequency as in other European countries, the incidence of pneumococcal-related sepsis turned out to be substantially lower. Rüggeberg et al. [61] show that bacteriemic pneumonias were clearly underreported in a German hospital sample looking at pneumococcal sepsis. A mandatory analysis of pathogens via blood cultures in inpatient pneumonias would increase the incidence of pneumococcal sepsis. Thus, a study from the US reported that a 2.2-fold higher incidence of pneumococcal sepsis was based on improved diagnosis by a 2.3-fold higher number of blood cultures [11]. Therefore, in sensitivity analyses the incidence of adult IPD is increased by the factor 4 instead of 2.7 in the base case.

A recent study taking data from the German Community Acquired Pneumonia Network (CAPNETZ) [63] estimates 680,000 annual cases of CAP in German adults. Although an underestimation can be expected, the incidence is varied in the sensitivity analysis due to data adjusting the rate of the hospitalisation. In most European countries value-added tax is either not applicable or reduced for reimbursable medications or prescriptions. Exceptions are Germany, Norway, Austria, and the Slovakian Republic [12]. To avoid a bias Wisloff et al. [77] and Salo et al. [62] took the net vaccine price. To guarantee the comparability in the sensitivity analysis a similar approach is chosen. The vaccine price is set at €53.81 for each dose (2005 without value-added tax) [59]. In the base case analysis the vaccine price is calculated for 2005 including 16% value-added tax.

In the sensitivity analysis the vaccine price is also computed including 19% value-added tax as it was raised in 2007 (€64.63).

On the European level there is an ongoing discussion about the vaccination scheme. The 2 + 1 scheme has been approved by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. In the absence of reliable clinical data supportive of the 2 + 1 scheme, only a sensitivity analysis with the 2 + 1 scheme is modelled assuming the same uptake, effectiveness, and herd immunity as under the 3 + 1 scheme. Nevertheless, both direct and indirect effects of a 2 + 1 vaccination programme can deviate substantially from what has been found for the four-dose schedule.

The attainable uptake rate of vaccination is a result of the national situation and respective efforts made to promote prevention measures. In the base case an uptake of 70% is assumed. Under favourable conditions it would be possible to reach higher uptake rates in Germany, so that uptake rates of 80% as well as of 90% with an efficacy of 92 and 94%, respectively, are examined in the sensitivity analysis.

The evidence of herd immunity is based on two different samples. On the one hand this effect was observed in the NCKP study and on the other hand in the data of the ABCS [74, 76]. The first is used in the base case and the second is analyzed in the sensitivity analysis. In the model the effectiveness is modelled with incidences of pneumococcal diseases in accordance with the clinical studies. Apart from the proven influence on the number of infections PCV7 also influences the course of related diseases. Grijalva et al. [27] elicited the hospitalisation of CAP in the US by comparison of hospitalisation with CAP as the first diagnosis from a national hospital sample (Nationwide Inpatient Sample) of the years 1997–1998 versus the years 2001–2004. In another study Grijalva et al. [28] also analysed diagnosis data about otitis media (all causes) from the same source of hospitals with diagnosis data of outpatient physicians (National Ambulatory Medical Care Survey).

Hospitalisation of pneumococcal CAP decreased at a substantially stronger rate than expected, around 65% in the age group 0 to 1 years old and 73, 46, 30, 11, and 20% in the age groups 2–4, 5–17, 18–39, 40–64, and 65+ years. The diagnosis of pneumococcal CAP is methodically demanding and uncertain. So the authors confirm these results with an analysis of data with CAP of all causes (age groups 0–1, 2–4, 5–17, 18–39, 40–64, and 65+ years: –39, –17, –18, –26, –19, and –15% respectively). Therefore, in the sensitivity analysis the effectiveness of PCV7 in hospitalisation of CAP (all causes) is modelled with the smaller German serotype coverage (60% of the US figures). Additionally, it is assumed that PCV7 did not change the number of cases of CAP in outpatient treatment due to the results of Grijalva et al. [28], who found a decrease in the demand of outpatient services in paediatric otitis media, but not in CAP.

Since the start of the German G-DRG system, the cost of an average admission tends to fall with sample expansion. A comparison of the DRG payments of pneumococcal-related diseases reveals strong fluctuations, since the relative calculation of respective DRGs changes from year to year. To quantify these effects, the DRG lump-sum compensation of IPD and CAP is calculated within the sensitivity analysis without artificial respiration. Besides a break-even DRG lump sum determined for CAP is calculated in the sensitivity analysis.

Results

First, the number of cases in Germany was estimated in the model via combining incidences and the population structure in 2005 (Table 3). It should be noted that CAP and otitis media cases estimated are all cause related and not only resulting from pneumococcal infections. The proportion of the adult population in IPD overall is 95% and in

Table 3 Annual and avoidable pneumococcal-related cases in Germany

	Pneumococcal meningitis	Pneumococcal sepsis/adult IPD	CAP (all causes)	Otitis media ^a (all causes)	Total
Annual cases					
Episodes	255	16,363	1,604,038	4,426,784	
Premature deaths	19	3,954	29,590	–	
Sequelae	128	34	–	–	
Avoidable episodes	133	4,188	57,008	171,051	232,380
Children <16 years	133	448	27,565	171,051	199,196
Adult	–	3,741	29,443	–	33,184
Avoidable deaths	10	1,000	859	–	1,869
Children <16 years	10	9	16	–	35
Adult	–	991	843	–	1,834
Avoidable sequelae	66	17	–	–	83

^a Only children aged 0–10 years

CAP 65%, respectively. The sequelae after IPD, in particular after pneumococcal meningitis, come to about 160 children annually. The total number of 12,850 pneumococcal deaths comes mainly from adult patients.

With an estimated uptake of 70%, the number of pneumococcal infections can be reduced by about 232,000 per year (Table 3). For an interpretation of the 4% preventable episodes, one has to consider that CAP and otitis media cases are all cause related. An estimated 35 paediatric premature deaths and 1,834 adult premature deaths per year could be prevented. Additionally, 83 cases of paediatric sequelae after IPD could be avoided.

Estimated expenditures for the vaccination programme within the German Statutory Health Insurance would be up to €133 million per year using the recommended 3 + 1 schedule with an estimated uptake of 70%. From the health-care payers perspective, cost savings would outweigh expenditure by a ratio of 1:1.16.

Altogether €0.77 of each € spent for the vaccination programme directly would be refinanced by savings in direct health-care costs for avoided cases in children and €0.39 from adult herd immunity effects coming also from a reduction in direct health-care costs in that group. The vaccination approach applied within the model reduces total cost and leads in addition to gains in life years, resulting in a negative cost-effectiveness ratio (−€640 per life year gained and −€567 per QALY), therefore leading to dominance of the vaccination programme. The reduction in indirect costs caused by vaccination adds up to a cost-benefit ratio of 2.29 and to −€5,189 per LYG and −€4,594 per QALY, further increasing the dominance ratio (Table 4).

Table 4 Cost-effectiveness- and cost-utility ratios for PCV7

	Total	Children	Adult
Costs per life-year gained			
• Perspective of German health-care payers	−€640 (Dominance)		
• Societal perspective	−€5,189 (Dominance)		
Costs per QALY			
• Perspective of German health-care payers	−€567 (Dominance)		
• Societal perspective	−€4,594 (Dominance)		
Cost-benefit ratio			
• Perspective of German health-care payers	1.16		
IPD		0.07	0.09
Pneumonia (all causes)		0.51	0.29
Otitis media (all causes) ^a		0.20	0.00
• Societal perspective	2.29		

^a Only children aged 0–10 years

Results of different sensitivity analyses are presented in Table 5, further confirming that the model's findings are robust to variations in input parameters. An aging German population and a disproportionately high decline in hospitalisation due to pneumonias will have a favourable effect on the cost-effectiveness of PCV7 from the perspective of the health insurer. The likely underestimation of IPD and also a possible overestimation of CAP within the base case model have only a moderate effect on the cost-effectiveness ratio. As expected, different vaccination schemes, the price of the vaccine and variations of the uptake have an effect on the cost-effectiveness. Using alternative herd

Table 5 Results from sensitivity analyses from the perspective of health-care payers

	Cost per LYG in €	Cost per QALY in €	Cost-benefit ratio
Base case	−640	−567	1.16
German population 2030 (76.7 million)	−1,076	−945	1.36
German population 2050	−1,394	−1,282	1.51
Underreporting factor = 4 in adult IPD	−704	−639	1.22
Total cases of CAP in adults (680,000 per year, Schnoor et al. [63])	−390	−318	1.09
Vaccination costs without VAT (€242.68)	−1,140	−1,010	1.32
Vaccination costs 2007 (€285.96)	−512	−453	1.12
Vaccination scheme 2 + 1 (€207.84)	−1,646	−1,458	1.55
Uptake: 80% (92% efficacy)	−188	−165	1.04
Uptake: 90% (94% efficacy)	220	192	0.96
Herd immunity IPD due to CDC 2004	−536	−481	1.13
Hospitalisation of CAP effect due to Grijalva et al. 2007 [27]	−4,225	−3,739	2.05
Average DRG lump sum CAP: €2,430	869	769	0.78
Average Ø DRG lump sum CAP: €3,900 (1.43-fold of an average hospital admission in 2005)	0	0	1.00
Average Ø DRG lump sum of adult IPD: €3,991 (with artificial respiration)	−525	−465	1.13

immunity figures derived from the Active Bacterial Core Surveillance leads to a similar cost-effectiveness ratio as using the data from the Northern California Kaiser Permanente [55] for the analysis.

Variations of the effect of PCV7 on inpatient utilisation leads to marginally different results compared to the data taken from the clinical studies. The publication of Grijalva et al. [27] has its strength in representing a large secondary data set as well as its close-to-reality illustration of the health service. Every prevented stay in a hospital ward leads to direct cost savings. Furthermore, the results of Grijalva et al. [28] also show that the decrease in inpatient service does not necessarily trigger an intensified use of outpatient services.

The costs of inpatient care for pneumonias have a moderate effect on the cost-effectiveness. This particularly applies to CAP. The average G-DRG lump sum payment not including cases with artificial respiration brings the cost-benefit ratio near the value of 1. However, in this case a problem within the remuneration system is reflected, namely that these specific G-DRG payments underestimate the financial burden of hospitalisation in pneumonia. The break-even of the G-DRG lump sum for pneumonia is 1.42 times higher than the German-wide average cost of the G-DRG in 2005.

Discussion

For the first time, this economic evaluation included cost and benefits of herd immunity in Germany. General vaccination was found to substantially reduce the burden of pneumococcal diseases. The costs of vaccination would be completely refinanced by reductions in direct health-care costs. The savings due to the herd immunity effects and avoidable inpatient treatment that can be expected in the context of pneumococcal pneumonia make a substantial contribution to this result. However, it has to be noted that the individual and collective effectiveness of PCV7 in CAP as well as the incidence of CAP are associated with a higher uncertainty compared to the other investigated pneumococcal diseases. Support and validation of the model results to a certain extent can be found in the research of Grijalva et al. [27]. Hospitalisation rates in pneumonia decrease more strongly than would be expected from clinical trial results in PCV7, since hospitalisation is determined by the number of cases and by the disease severity level.

Uncertainty in health-economic modelling results from different evidence levels applicable to the underlying data and input variables, but also from interim changes in available data. In particular new therapy options trigger the scientific interest and lead to an increased research activity

in a wide spectrum of research questions. Hence, the knowledge base constantly expands, as also can be observed in PCV7. To reflect this, different scenarios must be incorporated into a model. In this case, it could be shown in different sensitivity analyses that the cost-effectiveness ratio only slightly varies under different conservative scenarios.

The model reduces the complexity imminent in everyday life, leading to a number of limitations. *S. pneumoniae* causes a wide range of infections, including sinusitis, endocarditis, arthritis, osteomyelitis, and peritonitis [60]. However, due to a lack of reliable incidence data, the potential impact of vaccination on these infections is not considered. In addition, the model does not consider costs that may arise to the public sector due to special educational needs that children with sequelae to meningitis might have. Other authors have shown previously that avoiding the latter cost factors may lead to an offset of 3.2% of vaccination costs [14].

Like in all other published health-economic evaluations of PCV7, the present model uses a deterministic instead of a dynamic approach, so that transmission of *S. pneumoniae* from a human to another human as well as nasopharyngeal carriage is not modelled. Also, we did not include any impact on antibiotic resistance that might result from reduced cases and nasopharyngeal carriage. The vaccine PCV7 might undoubtedly have a favourable influence on the future development of antibiotic resistance, since with implementation of PCV7 there would be fewer people with carriage, and the circulation of *S. pneumoniae* would be reduced. As a result, the lack of specific data for these issues leads to an underestimation of the cost-effectiveness within the model. As the model resulted in a dominance of the vaccination programme, the inclusion could only widen the cost-saving ratio. On the other hand, a possible serotype replacement discussed in the literature could lead to an over-estimation of the cost-effectiveness. Analysis of US data sets about effectiveness of PCV7 in everyday life point out that this effect is present, but absolute numbers that could be incorporated in the model are inconclusive. In future re-evaluations serotype replacement should be an important aspect that should not be neglected.

This model only considers average infection rates across the overall annual birth cohort. However, risk factors are not equally distributed. In the literature risk factors for pneumococcal diseases are present in approximately 81,000 of a birth cohort per year [35]. The cost-effectiveness of giving a PCV7 vaccination only to those at risk has been estimated to be €38,222 per life year gained [44]. Hence, looking at the results of this study, considering herd immunity may enhance the cost-effectiveness of universal vaccination.

Table 6 Cost effectiveness from a health-care payers view and the budget impact

	Cost-effectiveness				Budget impact (Cost savings in relation to vaccination costs)							
	Author	HI	per LYG	per QALY	per DALY	IPD	CAP	OM	unfounded	HI IPD	HI CAP	unfounded
1	Lloyd [44]	3 + 1	x	€164		24.2 %			75.8 %	69.4 %		6.3 %
2	Wisloff [77]	3 + 1	x	€58,000	€37,000	18.2 %			81.8 %	41.5 %		40.3 %
3	Ray [55]	3 + 1	x	USD 7,500		2.8 %			97.2 %	18.9 %		78.3 %
4	Beutels [6]	3 + 1			€16,304	12.4 %	6.4 %	6.2 %	75.0 %	58.5 %	N. r.	16.5 %
		2 + 1			€9,869	9.9 %	5.7 %	5.6 %	78.8 %	55.6 %	N. r.	23.2 %
5	Salo [62]	3 + 1			€45,038	1.7 %	14.5 %	36.4 %	47.3 %			
6	Marchetti [45]	3			€38,286	2.6 %	9.6 %	7.5 %	80.3 %			
7	Navas [50]	3 + 1			€80,291	22.8 %			77.2 %			
8	McIntosh[46]	3 + 1	x	GBP 4,360						0.1 %	2.1 %	59.3 %
9	Asensi [1]	3 + 1			€22,500	7.4 %	25.1 %	3.2 %	64.3 %			
10	Butler [13]	3 + 1			AUD 121,100	9.0 %	4.8 %	7.6 %	78.5 %			
11	Ford [24]	3 + 1	x	Cost saving						6.4 %	37.4 %	0.5 %
12	Melegaro [48]	3	x		(€7,720)	4.3 %			95.7 %	76.4 %	12.0 %	19.3 %
13	Bos [10]	3 + 1			€79,500	23.1 %			76.9 %			
14	Claes [14]	3 + 1			€72,866	5.8 %	13.3 %	32.0 %	49.0 %			
15	de Wals [16]	3			CAD 125,000	18.9 %			81.1 %			
16	Moore [49]	3 + 1			CAD 42,000	2.9 %	3.3 %	2.8 %	91.0 %			
17	Lebel [40]	3 + 1			CAD 29,287	2.4 %	13.6 %	39.7 %	44.3 %			
18	Ess [21]	3 + 1			CHF 39,300	9.8 %			90.2 %			
20	McIntosh [47]	3 + 1			GBP 31,512	38.5 %			61.5 %			
21	Hueston [30]	3				3.1 %			96.9 %			
22	Lieu [43]	3 + 1			USD 176,000	40.0 %			60.0 %			
23	Weycker [73]	3 + 1					31.4 %		68.6 %			

Note: Estimations and/or derivatives from authors' data.

AUD Australian dollar, CAD Canadian dollar, CAP community-acquired pneumonia, CHF Swiss francs, DALY disability-adjusted life years, GBP British pound, HI herd immunity, IPD invasive pneumococcal diseases, LYG life year gained, N.r. not reported, OM otitis media, USD US dollar

Occurrence of IPD, especially in children, is well documented, but data on the incidence of CAP and otitis media are not available. Therefore, incidence rates had to be extrapolated from secondary data sources. The model did not adjust for reduction in vaccine efficacy over time. This effect is unlikely to be substantial, as children are at their highest risk in the years immediately following the vaccination, and herd immunity will continue to support individual immunisation. Serotype replacement has been reported in AOM [52] and therefore has already been considered in the model. Replacement data of IPD are limited. In the model, serotype replacement in IPD is accounted for among non-vaccinated individuals (herd immunity), but not among the vaccine's target age groups. Cost of adverse events has also been excluded as only limited information is available [8].

A number of previous economic evaluations have been conducted in 12 different countries: Australia [13], Belgium [6], Germany [14, 44], Finland [62], Italy [45], Canada [16, 24, 40, 49], the Netherlands [10], Norway [77], Spain [1, 50], Switzerland [21], the UK [46–48], and the USA [30, 43, 55, 73]. All studies comprise a decision-analytic model. Five studies use a 2 + 1 vaccination schedule while incorporating a vaccine effectiveness that is comparable to the 3 + 1 vaccination schedule. In this context it needs to be stated that there is no evidence of equivalent reduction in pneumococcal carriage or herd immunity.

All hypothetical target cohorts differ from the study populations of the two primary studies, and only a few authors had access to primary epidemiological data sources about incidences of pneumococcal-related diseases, case fatality rates, rates of sequelae, and serotype structure. Although the incorporated efficacy data in all publications were derived from the two primary studies, results varied substantially. In papers published before mid-2003, herd immunity could not be considered due to lack of evidence. In some publications incidences are mixed with utilisation data. Furthermore, the variation of utilisation data were not subject to any sensitivity analyses. Ten evaluations chose a cost-utility-analysis approach. QALY or disability-adjusted life years (DALY) values are literature-based. In one study the authors conducted their own elicitation of preference-based health-related quality-of-life utility values [54]. All relevant direct medical costs, except treatment costs for sequelae, were considered. Cost estimates were given either through an expert panel and/or an analysis of secondary data (e.g. billing, health insurance, and hospital data). All authors combined data on prices and costs per unit with assumptions or estimates. Indirect costs were considered in 11 publications covering loss of working time by parents by using the friction cost approach. Six articles measure indirect costs via the human capital

approach reflecting productivity losses due to premature deaths. Adverse vaccination effects are included in only a few publications. Discounting of future costs (with rates of 3–6%) and outcomes (with rates of 0–6%) were chosen by nearly all authors.

All publications confirm that with the introduction of PCV7, morbidity will decrease. The incremental cost-effectiveness ratios were close to or exceeded common societal willingness-to-pay thresholds. With consideration of herd immunity effects, the cost-effectiveness ratio moves closely forward to cost neutrality. The immune protection of individuals leads to an average refinancing of vaccination costs by 25.2%. Including herd immunity this refinancing effect increases by an additional 47.3% (Table 6).

Conclusion

Direct cost savings resulting from an implementation of a universal vaccination programme would be sufficient to offset total direct health-care costs of the vaccination programme. Additionally, herd immunity effects resulting from a vaccination of children can provide protection of the elderly. Sensitivity analyses showed that the result is based on conservative estimates and is robust with respect to expected changes. At first sight, a reduction in the number of vaccine shots may result in a positive effect on the cost-effectiveness ratio of PCV7. However, before changes are considered, it will be critical to analyse effectiveness data and to assess specific differences in countries applying the 2 + 1 scheme (e.g. public support for vaccine uptake and maintenance of vaccination rates). Otherwise, there will be a risk of thwarting the current German PCV7 programme.

Acknowledgments The authors would like to thank the members of the German Advisory Board Prevenar[®] PCV7 for their valuable comments.

Competing interest This study was supported by an unrestricted educational grant from Wyeth Pharma, Münster, Germany.

References

- Asensi, F., De Jose, M., Lorente, M., Moraga, F., Ciuryla, V., Arikian, S., Casciano, R., Vento, M.: A pharmacoeconomic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value. Health*. **7**, 36–51 (2004)
- Balk, R.A.: Severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Clin*. **16**, 179–192 (2000)
- Barker, L., Luman, E., Zhao, Z., Smith, P., Linkins, R., Santoli, J., Rodewald, L., McCauley, M.: National, state, and urban area vaccination coverage levels among children aged 19–35 months—United States, 2001. *Morb. Mortal. Wkly. Rep*. **51**, 664–666 (2002)

4. Baxter, R., Black, S., Shinefield, H., Fireman, B.: Impact of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) on antibiotic resistance within Northern California Kaiser Permanente (NCKP) (abstract). In: 41st Annual Meeting of IDSA, San Diego, 9–12 October 2003
5. Bernard, G.R., Vincent, J.L., Laterre, P.F., LaRosa, S.P., Dhainaut, J.F., Lopez-Rodriguez, A., Steingrub, J.S., Garber, G.E., Helderbrand, J.D., Ely, E.W., Fisher, C.J. Jr.: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **344**, 699–709 (2001)
6. Beutels, P., Van Damme, P., Oosterhuis-Kafeja, F.: Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. *Health Technol. Assess. (HTA)*. Brussels (2006)
7. Black, S.: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *J. Pediatr.* **143**, 688–689 (2003)
8. Black, S., Shinefield, H., Fireman, B., Lewis, E., Ray, P., Hansen, J.R., Elvin, L., Ensor, K.M., Hackell, J., Siber, G., Malinoski, F., Madore, D., Chang, I., Kohberger, R., Watson, W., Austrian, R., Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group: efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **19**, 187–195 (2000)
9. Black, S.B., Shinefield, H.R., Ling, S., Hansen, J., Fireman, B., Spring, D., Noyes, J., Lewis, E., Ray, P., Lee, J., Hackell, J.: Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **21**, 810–815 (2002)
10. Bos, J.M., Rumke, H., Welte, R., Postma, M.J.: Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin. Ther.* **25**, 2614–2630 (2003)
11. Breiman, R.F., Spika, J.S., Navarro, V.J., Darden, P.M., Darby, C.P.: Pneumococcal bacteremia in Charleston county, South Carolina. A decade later. *Arch. Intern. Med.* **150**, 1401–1405 (1990)
12. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) (Hrsg.): *Pharma-Daten 2006*, 36. überarbeitete Auflage. Berlin (2006)
13. Butler, J.R., McIntyre, P., MacIntyre, C.R., Gilmour, R., Howarth, A.L., Sander, B.: The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine* **22**, 1138–1149 (2004)
14. Claes, C., Schulenburg, J.M. Graf von der.: Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* **21**, 587–600 (2003)
15. Committee for Proprietary Medicinal Products: European Public Assessment Report (EPAR). Prevenar. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm>. Accessed 10 Jan 2008
16. De Wals, P., Petit, G., Erickson, L.J., Guay, M., Tam, T., Law, B., Framarin, A.: Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine* **21**, 3757–3764 (2003)
17. Deutsche Rentenversicherung Bund (Hrsg.): *Rentenversicherung in Zahlen 2007*. Berlin (2007)
18. Eisenmenger, M.: Sterbetafel 2001/2003. *Wirtschaft und Statistik* **5**, 463–478 (2005)
19. Eisenmenger, M., Poetzsch O., Sommer B.: 11. Koordinierte Bevölkerungs-Vorausberechnung. *Annahmen und Ergebnisse*, Wiesbaden (2006)
20. Eskola, J., Kilpi, T., Palmu, A., Jokinen, J., Haapakoski, J., Herva, E., Takala, A., Käyhty, H., Karma, P., Kohberger, R., Siber, G., Mäkelä, P.H.: Finnish Otitis Media Study Group: efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N. Engl. J. Med.* **344**, 403–409 (2001)
21. Ess, S.M., Schaad, U.B., Gervaix, A., Pinosch, S., Szucs, T.D.: Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* **21**, 3273–3281 (2003)
22. Fedson, D.S., Musher, D.M.: Pneumococcal vaccine. In: Plotkin, S.A., Mortimer, E Jr. (eds.) *Vaccine*, 2nd edn pp. 517–564. Saunders, Philadelphia (1994)
23. Fireman, B., Black, S.B., Shinefield, H.R., Lee, J., Lewis, E., Ray, P.: Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **22**, 10–16 (2003)
24. Ford, M.W., Grace, E., Wand, E.C.: The clinical and economic impact of pneumococcal conjugate vaccine associated herd immunity in Canada. *J. Med. Econ.* **7**, 85–92 (2004)
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (Hrsg.): *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie über Schutzimpfungen nach § 20 d Abs. 1. SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie / SiR): Regelung des Anspruches der Versicherten auf Leistungen für Schutzimpfungen gemäß § 29 Abs. 1 Satz 2 Nr. 15 SGB V vom 21. Juni 2007*. URL: http://www.g-ba.de/cms/front_content.php?idcat=56 (Accessed 10 Jan 2008)
26. Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz — GKV-WSG) vom 26. März 2007. *Bundesgesetzblatt Teil 1 Nr. 11*, 378–473 (2007)
27. Grijalva, C.G., Nuorti, J.P., Arbogast, P.G., Martin, S.W., Edwards, K.M., Griffin, M.R.: Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* **369**, 1179–1186 (2007)
28. Grijalva, C.G., Poehling, K.A., Nuorti, J.P., Zhu, Y., Martin, S.W., Edwards, K.M., Griffin, M.R.: National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* **118**, 865–873 (2006)
29. Hallauer, J.F.: Aktueller Stand de Pneumokokkenerkrankungen in Deutschland und der Nutzung der konjugierten Pneumokokkenvakzine. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* **11**, 43–55 (2006)
30. Hueston, W.J., Mainous, A.G. III, Brauer, N.: Predicting cost-benefits before programs are started: looking at conjugate vaccine for invasive pneumococcal infections. *J. Community. Health.* **25**, 23–33 (2000)
31. Hülße, C., Ley, S., Stück, B.: *Ärztemerkblatt Pneumokokken*. Verlag im Kilian, Marburg (1999)
32. IMS Health Deutschland: *Verschreibungsindex für Pharmazeutika (VIP)*. URL: <http://www.imshealth.de> (Accessed 10 Jan 2008)
33. Inran, M.N., Leng, P.H., Yang, S., Kurup, A., Eng, P.: Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia. *Ann. Acad. Med. Singapore.* **34**, 426–431 (2005)
34. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH (InEK): *G-DRG-System 2007, Reportbrowser 2005/2007*. URL: <http://www.g-drg.de> (Accessed 10 Jan 2008)
35. Kalies, K., Hermann, M., Schmitt, H.J., Kries, R.V.: Prävention invasiver Pneumokokken Infektionen im Kindersalter. Welche Impfstrategie ist zu empfehlen? *Kinderärztliche Praxis.* **72**, 90–98 (2001)
36. Kalin, M., Ortqvist, A., Almela, M., Aufwerber, E., Dwyer, R., Henriques, B., Jorup, C., Julander, I., Marrie, T.J., Mufson, M.A., Riquelme, R., Thalme, A., Torres, A., Woodhead, M.A.: Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J. Infect. Dis.* **182**, 840–847 (2000)
37. Kaplan, V., Angus, D.C., Griffin, M.F., Clermont, G., Scott, W.R., Linde-Zwirble, W.T.: Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care

- and outcome in the United States. *Am.J. Respir. Crit. Care Med.* **165**, 766–772 (2002)
38. von Kries, R., Siedler, A., Schmitt, H.J., Reinert, R.R.: Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. *Clin. Infect. Dis.* **31**, 482–487 (2000)
 39. von Kries, R., Toschke, A.M., Siedler, A., Reinert, R.R.: Population-based nationwide study on invasive pneumococcal infections among children in Germany (1997–2003). (2005)
 40. Lebel, M.H., Kellner, J.D., Ford-Jones, E.L., Hvidsten, K., Wang, E.C., Ciuryla, V., Arikian, S., Casciano, R.: A pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Clin. Infect. Dis.* **36**, 259–268 (2003)
 41. Lexau, C.A., Lynfield, R., Danila, R., Pilishvili, T., Facklam, R., Farley, M.M., Harrison, L.H., Schaffner, W., Reingold, A., Bennett, N.M., Hadler, J., Cieslak, P.R., Whitney, C.G.: Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *J. Am. Med. Assoc.* **294**, 2043–2051 (2005)
 42. Ley, S., Stück, B.: Pneumokokken-Infektionen: Ältere Menschen. *Immunologie & Impfen.* **2**, 128–133 (1999)
 43. Lieu, T.A., Ray, G.T., Black, S.B., Butler, J.C., Klein, J.O., Breiman, R.F., Miller, M.A., Shinefield, H.R.: Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *J. Am. Med. Assoc.* **283**, 1460–1468 (2000)
 44. Lloyd, A., Patel, N., Scott, D.A., Runge, C., Claes, C., Rose, M.: Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *Eur. J. Health. Econ.* [Epub ahead of print] (2007)
 45. Marchetti, M., Colombo, G.L.: Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine* **23**, 4565–4576 (2005)
 46. McIntosh, E.D., Conway, P., Willingham, J., Hollingsworth, R., Lloyd, A.: Pneumococcal pneumonia in the UK—how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine* **23**, 1739–1745 (2005)
 47. McIntosh, E.D., Conway, P., Willingham, J., Lloyd, A.: The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* **21**, 2564–2572 (2003)
 48. Melegaro, A., Edmunds, W.J.: Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* **22**, 4203–4214 (2004)
 49. Moore, D., Bigham, M., Patrick, D.: Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia. *Can. Commun. Dis. Rep.* **29**, 97–104 (2003)
 50. Navas, E., Salleras, L., Gisbert, R., Dominguez, A., Timoner, E., Ibanez, D., Prat, A.: Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). *Vaccine* **23**, 2342–2348 (2005)
 51. Overturf, G.D., American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* **106**, 367–376 (2000)
 52. Pelton, S.I.: Acute otitis media in the era of effective pneumococcal conjugate vaccine: will new pathogens emerge? *Vaccine* **19**, S96–S99 (2000)
 53. Poethko-Müller, C., Kuhnert, R., Schlaud, M.: Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt — Gesundheitsforschung — Gesundheitsschutz* **50**, 851–862 (2007)
 54. Prosser, L.A., Ray, G.T., O'Brien, M., Kleinman, K., Santoli, J., Lieu, T.A.: Preferences and willingness to pay for health states prevented by pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* **113**, 283–290 (2004)
 55. Ray, G.T., Whitney, C.G., Fireman, B.H., Ciuryla, V., Black, S.B.: Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **25**, 494–501 (2006)
 56. Reinert, R.R., Haupts, S., van der Linden, M., Heeg, C., Cil, M.Y., Al-Lahham, A., Fedson, D.S.: Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001–2003. *Clin. Microbiol. Infect.* **11**, 985–991 (2005)
 57. Robert Koch Institut (RKI): Zur Impfung gegen Pneumokokken-Infektionen. *Epidemiol. Bull.* **12**, 97–99 (2000)
 58. Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.): Rote Liste. Arzneimittelinformationen für Deutschland (einschließlich EG-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Frankfurt (2005)
 59. Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.): Rote Liste online. Arzneimittelinformationen für Deutschland (einschließlich EG-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). URL: <http://www.rote-liste.de> (Accessed 10 Jan 2008)
 60. Ryan, K.J., Ray, C.G., Sherris, J.C.: (eds.): Sherris Medical Microbiology: an introduction to infectious diseases. McGraw-Hill, Cincinnati (2004)
 61. Rüggeberg, J.U., Ketteler, K., MacKenzie, C.R., von Kries, R., Reinert, R.R., Schrotten, H.: Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. *Infection* **32**, 78–81 (2004)
 62. Salo, H., Sintonen, H., Pekka Nuorti, J., Linna, M., Nohynek, H., Verho, J., Kilpi, T.: Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand. J. Infect. Dis.* **37**, 821–832 (2005)
 63. Schnoor, M., Hedicke, J., Dalhoff, K., Raspe, H., Schafer, T.: Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *J. Infect.* **55**, 233–239 (2007)
 64. Scholz, H.: Akute Otitis media — Krankheitsbild und Behandlung im Kindesalter. In: Stück B., von Voss H. (eds.) *Pneumokokken-Erkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern*, pp. 15–22. Verlag im Kilian, Marburg (2001)
 65. Schulenburg, J.M. Graf von der, Greiner, W., Jost, F., Klusen, N., Kubin, M., Leidl, R., Mittendorf, T., Rebscher, H., Schöffski, O., Vauth, C., Volmer, T., Wahler, S., Wasem, J., Weber, C., und die Mitglieder des Hannoveraner Konsens. *Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation — dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* **12**, 285–290 (2007)
 66. Schulze-Gattermann, H.: Kosten-Nutzen-Analyse der Cochlea-Implantation bei Kindern. Dissertation, Medizinische Hochschule Hannover (2000)
 67. Schulze-Gattermann, H., Illg, A., Schoenermark, M., Lenarz, T., Lesinski-Schiedat, A.: Cost-benefit analysis of pediatric cochlear implantation: German experience. *Otol. Neurotol.* **23**, 674–681 (2002)
 68. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit. URL: <http://www.destatis.de> (Accessed 10 Jan 2008)
 69. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Behandlungsort ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Pflegetage, durchschnittliche Verweildauer. Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10. URL: <http://www.gbe-bund.de> (Accessed 10 Jan 2008)
 70. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Leben und Arbeiten in Deutschland. Sonderheft 2: Vereinbarkeit von Familie und Beruf. Ergebnisse des Mikrozensus 2005. Wiesbaden (2006)
 71. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): Statistisches Jahrbuch 2006. Für die Bundesrepublik Deutschland. Wiesbaden (2006)

72. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO): Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch Institut, Stand: Juli 2006. *Epidemiol. Bull.* 235–254 (2006)
73. Weycker, D., Richardson, E., Oster, G.: Childhood vaccination against pneumococcal otitis media and pneumonia: an analysis of benefits and costs. *Am. J. Manage. Care.* 6, S526–S535 (2000)
74. Whitney, C.G.: Effect of pneumococcal conjugate vaccine on invasive disease in the U.S. (abstract). 4th international symposium on pneumococci and pneumococcal diseases, Helsinki 9–13 May 2004
75. Whitney, C.G.: Impact of conjugate pneumococcal vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 24, 729–730 (2005)
76. Whitney, C.G., Farley, M.M., Hadler, J., Harrison, L.H., Bennett, N.M., Lynfield, R., Reingold, A., Cieslak, P.R., Pilishvili, T., Jackson, D., Facklam, R.R., Jorgensen, J.H., Schuchat, A.: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 348, 1737–1746 (2003)
77. Wisloff, T., Abrahamsen, T.G., Bergsaker, M.A., Lovoll, O., Moller, P., Pedersen, M.K., Kristiansen, I.S.: Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program. *Vaccine* 24, 5690–5699 (2006)
78. Zentralinstitut (ZI): Abrechnungsdatentraeger-Panel (ADT-Panel). URL: <http://www.zi-berlin.de> (Accessed 10 Jan 2008)

7.8 Publikation 8

Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Persistenz und Frequenz von Verordnungen im Bereich der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie (SCIT) bei GKV-Patienten in Deutschland. *Medizinische Klinik* 2009;104(7):536-542.

Der erneute Abdruck dieser Publikation erfolgt mit Genehmigung des Verlags Urban & Vogel GmbH, München.

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

Persistenz und Frequenz von Verordnungen im Bereich der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie (SCIT) bei GKV-Patienten in Deutschland

Christa Claes, Thomas Mittendorf, J.-Matthias Graf von der Schulenburg¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund und Ziel:** Leitliniengemäß soll die Dauer der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie (SCIT) mindestens 3 aufeinanderfolgende Jahre betragen. Der Therapietreue kommt daher eine besondere Bedeutung zu, wenngleich deren Messung eine methodische Herausforderung darstellt. Ziel dieser Studie ist es, die Persistenz (Wiederaufnahme der SCIT in den Folgejahren) und die Frequenz (Anzahl der Verordnungen) innerhalb eines Therapiejahres mit Hilfe von Sekundärdaten zu analysieren.

□ **Methodik:** Aus einer regionalen Verordnungsdatenbank wurden alle Versicherten eingeschlossen, die zwischen dem 1. 1. 2003 und 30. 6. 2006 mindestens eine Verordnung ausgewählter Allergenpräparate als SCIT erhielten. Anhand der durchschnittlichen Anzahl von Verordnungen je Therapiejahr wurde geprüft, ob eine Kurzzeit-SCIT in der Persistenz besser abschneidet als eine Langzeit-SCIT.

□ **Ergebnisse:** Der Durchschnitt der Verordnungen im 1. (2.; 3.) Therapiejahr stellt sich ambivalent dar: bei der Langzeit-SCIT 1,50 (1,31; 1,28), Kurzzeit-SCIT 1,30 (1,42; 1,42) und beim verkürzten Therapieschema mit einem adjuvansunterstützten Allergoid 1,10 (1,12; 1,14). Die Persistenzrate ist im Laufe der beiden nachfolgenden Therapiejahre rückläufig. Insgesamt nehmen 45% der SCIT-Patienten die Therapie im 2. Jahr wieder auf; im 3. Jahr sind dies noch 24%. Die Persistenzraten scheinen zu einem gewissen Grad von der Verabreichungsform abhängig zu sein.

□ **Schlussfolgerung:** Die Analyse der Routinedaten deckt auf, dass Therapietreue eine leitliniengemäße Behandlung im Versorgungsalltag gefährdet, und dies weitaus stärker als bisher in der Literatur angenommen. Zudem zeigen die Ergebnisse, dass die Abgrenzung zwischen der Langzeit-SCIT und der Kurzzeit-SCIT mit einer Ausnahme unscharf scheint. Fortsetzungsbehandlungen werden nicht nur bei der Langzeit-SCIT eingesetzt, sondern auch häufig bei jenen Präparaten der Kurzzeit-SCIT, für die auch eine Fortsetzungsbehandlung erhältlich ist. Die Analyse gibt erste Hinweise darauf, dass kürzere Therapieschemata in Bezug auf die Wiederaufnahme der SCIT in den Therapiejahren 2 und 3 von Vorteil sind.

Schlüsselwörter: Therapietreue · Allergenspezifische Immuntherapie · Sekundärdatenanalyse

Med Klin 2009;104:536–42.
DOI 10.1007/s00063-009-1113-8

Hintergrund und Fragestellung

Die allergenspezifische Immuntherapie (SIT, Synonym Hyposensibilisierung) ist die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen, z.B. der saisonalen allergischen Rhinitis. Eine wichtige Erfolgsgröße der SIT ist die Nachhaltigkeit, insbesondere der präventive Effekt in Form der Verhinderung eines Etagenwechsels. Unter Etagenwechsel wird eine Ausweitung der Symptomatik bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis von den oberen (Nasenschleimhaut) auf die unteren Atemwege (Bronchien, Bronchiolen) verstanden. Die PAT-Studie (Preventive Allergy Treatment) zeigt, dass die Patienten einer Kontrollgruppe mehr Asthmasymptome (43,3% innerhalb von 5 Jahren) entwickelten als die SIT-Patienten (20% innerhalb von 5 Jahren) [6].

Die in der Praxis gängigen Applikationsformen der SIT mit nativen Allergenen oder Allergoiden lassen sich in die subkutane (SCIT) versus sublinguale (SLIT) sowie Langzeit- versus Kurzzeittherapie unterscheiden. Als Alternative bietet sich das im Vergleich zu den übrigen Applikationsformen nochmals verkürzte Therapieschema mit einem adjuvansunterstützten (Monophosphoryllipid A) Allergoid (Allergoid + MPL) an, welches präseasonal mit vier Spritzen im wöchentlichen Abstand verabreicht werden kann.

Leitliniengemäß [7] soll die Dauer der SIT mindestens 3 aufeinanderfolgende Jahre betragen, so dass der Therapieerfolg nicht nur von der Wirksamkeit der Präparate, sondern auch von der Therapietreue abhängt. Für Therapietreue werden in der Literatur verschiedene Begriffe benutzt. Der Begriff der Compliance wird in der Medizin am häufigsten für die Bereitschaft des Patienten, den Anordnungen des Arztes Folge zu leisten, bzw. für kon-

¹ Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover.

ABSTRACT

Persistence and Frequency of Prescriptions of Subcutaneous Allergen-Specific Immunotherapy (SCIT) Prescribed within the German Statutory Health Insurance

□ **Background and Purpose:** In accordance with guidelines subcutaneous allergen-specific immunotherapy (SCIT) should be continued for at least 3 consecutive years, which makes compliance to an issue of special importance. Measuring this compliance poses a methodological challenge. The aim of this study is to analyze persistence (reuptake of SCIT in the following years) and frequency (mean number of prescriptions) with the help of secondary data.

□ **Methods:** The sample, which was taken from a regional prescription database, includes all members of the German statutory health insurance, who received at least one prescription of selected allergen extracts between January 1, 2003 and June 30, 2006. In addition to persistence, average prescriptions for each year of therapy were used to compare long-term SCIT and short-term SCIT. Based on mean number of prescriptions per year, it was examined whether persistence is higher in short-term than in long-term SCIT.

□ **Results:** Mean number of prescriptions is significantly different in the 1st (2nd; 3rd) year of therapy: 1.50 (1.31; 1.28) prescriptions for long-term SCIT, 1.30 (1.42; 1.42) prescriptions for short-term SCIT, and 1.10 (1.12; 1.14) prescriptions for a shortened therapy regimen with an adjuvant-supported allergoid. As presented, persistence is decreasing. Altogether 45% of SCIT patients continue therapy in the 2nd year. In the 3rd year of therapy, there are only 24% of patients remaining. Persistence rates to a certain degree seem to be dependent on the application form.

□ **Conclusion:** The analysis of this secondary dataset has found that nonpersistence may jeopardize the therapy according to guidelines to a greater extent than expected from the literature. Except for one allergen extract the differentiation between long-term and short-term SCIT seems diffuse. Packages for consecutive treatment are used not only in long-term SCIT, but also in short-term SCIT regimens, if they are available. The analysis provides first hints that a shorter therapy regimen supports persistence of SCIT during the 2nd and 3rd year of therapy.

Key Words: Compliance · Allergen-specific immunotherapy · Analysis of secondary data

Med Klin 2009;104:536–42.
DOI 10.1007/s00063-009-1113-8

sequentes Einhalten therapeutischer Anweisungen verwendet. Im angelsächsischen Sprachraum ist der Begriff „compliance“ durch „adherence“ ersetzt worden. Der Begriff der Persistenz hingegen steht für die Regelmäßigkeit der Verabreichung, d.h. die Beibehaltung der Therapie über einen längeren Zeitraum von mehreren Monaten oder Jahren.

Ursachen der Therapietreue

Therapietreue ist nicht notwendigerweise eine bewusste Entscheidung,

vielmehr beeinflussen individuelle Patienteneinstellungen, kulturelle Werte, mentale Fähigkeiten, das Krankheits- und Risikobewusstsein, soziale oder ärztliche Unterstützung sowie die kommunikativen und erzieherischen Kompetenzen der behandelnden Ärzte, die Art der Therapie, der Therapieplan und finanzielle Anforderungen entscheidend die Therapietreue. Die fünf von Blackwell [2] identifizierten medizinischen Basisfaktoren (Krankheit, Patient, Arzt, Therapieplan und Gesundheitssystem) lassen sich auch auf den speziellen Fall der SIT übertragen.

Die Krankheitsbilder der polleninduzierten Varianten der Rhinokonjunktivitis und des Asthmas sind durch asymptomatische Phasen geprägt. In den Aufbauphasen der SIT verlängern sich in einigen Fällen die symptomatischen Phasen, wenn direkt nach der Saison die Therapie aufgenommen wird. Die Patienten sind daher mit Therapie zunächst schlechter gestellt als ohne Therapie, was aus individueller Sicht das Vertrauen in den zukünftigen Therapieerfolg gefährdet. Andererseits gefährdet eine Symptombesserung in der Aufbauphase die Therapietreue, wenn Patienten eine kurzfristige Gewöhnung an das verabreichte Allergen fälschlicherweise als nachhaltige Besserung auslegen.

Viele patientenseitige Einflussfaktoren auf die Therapietreue sind eher krankheitsunabhängig, wie beispielsweise das Bildungsniveau. Als Ausnahmen lassen sich hier die Einstellung der Patienten insbesondere gegenüber ihrer allergischen Krankheit und das Alter identifizieren. So ist bei der Rhinitis die Therapietreue verhältnismäßig stark gefährdet, da Rhinitis in der Wahrnehmung vieler Patienten keine Krankheit darstellt, sondern eher eine lästige Beschwerde. Das Alter ist ein relevanter Einflussfaktor, da die Gruppe der Teenager einen überproportionalen Anteil der Betroffenen ausmacht. Der Umgang mit dieser Altersgruppe stellt für die behandelnden Ärzte eine spezielle Herausforderung dar.

Die ärztlichen Bemühungen zur Förderung der Therapietreue bei SIT (Patientenaufklärung und Motivation) unterscheiden sich grundsätzlich nicht von denen anderer chronischer Erkrankungen. Allerdings mangelt es an einem generellen Konsens über die Vorgehensweise. So ist für die Therapietreue ausschlaggebend, auf den einzelnen Patienten einzugehen und die Besonderheiten der jeweiligen Applikationsform der SIT zu berücksichtigen.

Der Therapieplan der SIT ist in Bezug auf die Therapietreue eine Herausforderung und somit ein wesentlicher Risikofaktor, dessen Spektrum vom Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen über ein komplexes und zudem langwieriges Applikationsschema bis zu einem möglicherweise verzögerten Wirkungseintritt reicht. Der inhärente Heilungsprozess unter einer

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

Tabelle 1. Eingeschlossene Präparate sowie Reichweite. FB: Fortsetzungsbehandlung; GB: Grundbehandlung; MPL: Monophosphoryllipid A; SCIT: subkutane spezifische Immuntherapie.

Applikationsform	Präparat	Inhalt (ml)	Anzahl Injektionen	Zeitbedarf GB (Wochen)	Behandlungsfrequenz der FB (Wochen)	Anmerkungen ^a	
Langzeit-SCIT	DEPIGROID®	GB	1,5 + 2,5	5	3	GB + FB/Jahr,	
		FB	2 × 2,5	5		4–6	keine Reduktion bei Pollenflug
	ALK-depot SQ	GB	4 × 5	11	10		GB + FB/Jahr, Reduktion bei
		FB	1 × 5	5	(nur Pollen)	4–8	Pollenflug (je 3 Monate auf 20%)
Novo-Helisen®	Depot	GB	3 × 4,5	16	6		GB + FB/Jahr, Reduktion bei
		FB	1 × 9	10	(nur Pollen)	4	Pollenflug (je 3 Monate auf 20%)
Kurzzeit-SCIT	Allergovit®	GB	2 × 3,0	7	7		1 GB/Jahr + FB bei Bedarf
		FB	1 × 3,0	5		2–4	
	PURETHAL®	GB	1 × 3,0	6	5		1 GB/Jahr + FB bei Bedarf
		FB	1 × 3,0	6		4	
Allergoid + MPL	POLLINEX® Quattro	4 × 1,5	4	3	–	1 Packung/Jahr	

^agesamte Therapiedauer: immer 3 Jahre

SIT ist zwar sukzessiv, kann aber zunächst mit temporären Verschlimmerungen verbunden sein.

In Anbetracht dieser Umstände erzielt eine sorgfältig vorbereitete und verabreichte SIT keine unmittelbare Wirkung [18], weshalb der Therapieplan als prädestinierter Zielfaktor bezeichnet wird, um die Therapietreue zu fördern.

Kostenintensive und langfristige Therapien sind im Gesundheitssystem bevorzugte Ziele von Kostenregulierungsmaßnahmen jeglicher Art. Je höher andererseits die finanziellen [5] und sonstigen Anforderungen an den Patienten sind und je schlechter der Zugang zu speziellen Gesundheitsleistungen ist, desto stärker ist die Therapietreue gefährdet. Dies gilt neben vielen Therapien auch für die SIT, zumal die konservative Therapiealternative mit symptomatisch wirkenden Antiallergika und/oder Cortisonen ein niedriges Preisniveau hat.

Die Therapietreue kann im Hinblick auf den Therapieplan eine ganze Reihe von Unzulänglichkeiten bei der Verabreichung von Arzneimitteln umfassen. Dies schließt falsche Dosierungen, zeitliche Variationen und Versäumnisse ein. Der Therapieabbruch

als eine extreme Form der Therapietreue steht in vielen Fällen im ursächlichen Zusammenhang mit dem Nichtansprechen auf die Therapie oder dem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Dieser Umstand erklärt teilweise, dass Patienten in frühen Phasen häufiger therapieuntreu werden als in der Folgezeit [3, 12]. Die verschiedenen Formen der Therapieuntreue lassen sich chronologisch in drei Phasen der Entstehung gliedern:

1. Phase der Akzeptanz zum Zeitpunkt der initialen Konsultation bzw. Therapie,
2. korrekte Dosierung (Einhaltung des Therapieschemas/-plans) und
3. Persistenz der Therapie.

Messung der Therapietreue

Die Messung der Therapietreue ist eine besondere Schwierigkeit bei der Bewertung. Zu den direkten Verfahren zählen die unmittelbare Beobachtung des Patienten, die Messung von Medikamentenspiegeln oder chemischen (oder anderen) Markern und die Befragung der Patienten. Zu den indirekten Verfahren gehören z.B. ein manuelles Zählen der eingenommenen Medikation, elektronische Zählverfahren

sowie die Analyse von Sekundärdaten, wie beispielsweise Verordnungsdaten.

Die unmittelbare Patientenbeobachtung setzt voraus, dass sich der Patient unter ständiger Aufsicht befindet. Aufgrund dessen ist diese Methode eher ein Instrument im Rahmen klinischer Studien, da sie unter Alltagsbedingungen kaum umsetzbar ist.

Als Messmethode der Therapietreue können direkte Befragungen der Patienten, der behandelnden Ärzte bzw. Vertreter anderer involvierter Gesundheitsberufe zum Einsatz kommen. Wenngleich diese Verfahren in den Handlungsablauf eingreifen, sind sie unerlässlich, wenn die Gründe für die Therapieuntreue im Mittelpunkt des Interesses stehen. Hinsichtlich der Genauigkeit der Ergebnisse bestehen dennoch gewisse Unsicherheiten.

Indirekte Verfahren sammeln Informationen über die Therapietreue, ohne direkt in den Behandlungsablauf einzugreifen. Manuelles Zählen von Medikamenten und verschiedene elektronische Aufzeichnungsverfahren gestatten eine Überwachung der Entnahme aus Arzneimittelbehältnissen. Diese Vorgehensweise ist verhältnismäßig aufwendig, und eine Unsicherheit über

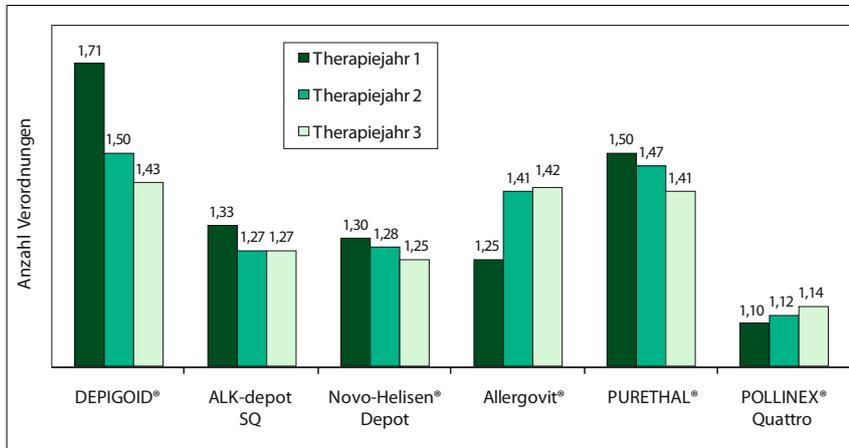


Abbildung 1. Durchschnittliche Anzahl an Verordnungen der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie bei ausgewählten Allergenpräparaten über einen Zeitraum von 3 Therapiejahren (nur persistente Versicherte).

die tatsächliche Anzahl der Applikationen bleibt bestehen.

Mit der Analyse bereits vorhandener Sekundärdaten, die zu einem anderen Zweck routinemäßig erhoben wurden, lassen sich schnell große Stichproben generieren. Dieses Verfahren ist kostengünstig und bildet die Versorgungsrealität des Einzugsbereichs der Daten gut ab. Von Nachteil ist bei Sekundärdatenanalysen, dass der Mangel relevanter patienten- wie auch krankheitsspezifischer Parameter die statistische Analyse limitiert.

Fragestellung

Sowohl die Frequenz der Applikationen als auch die Persistenz sind entscheidende Voraussetzungen für den Therapieerfolg einer SIT. Die obige Darstellung deckt eine ganze Reihe methodenspezifischer Vor- und Nachteile der verschiedenen Messverfahren auf. Daneben können mit einer Methode allein nicht alle Formen der Therapieuntreue gleichzeitig und vollständig erfasst werden. Gegen direkte Messverfahren spricht vor allem, dass diese in das Verhalten der Beteiligten (Patienten wie auch behandelnde Ärzte) eingreifen und es dadurch verändern und verzerren.

Die nachfolgende Analyse stellt in einem Versorgungsforschungsansatz unter Verwendung von Sekundärdaten vor allem auf die Persistenz der SCIT ab. Es wird die Hypothese getestet, ob die Persistenz von der Applikationsfre-

quenz der SCIT (Langzeit-SCIT vs. Kurzzeit-SCIT) abhängt.

Methodik

Im Rahmen einer Vollerhebung wurden aus einer regionalen Verordnungsabrechnungsdatenbank alle gesetzlich Krankenversicherten eingeschlossen, die zwischen dem 1. 1. 2003 und dem 30. 6. 2006 mindestens eine Verordnung mit der ATC-(Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-)Klassifikation V01AA (Allergenextrakte) erhielten. Die einzelnen Präparate lassen sich anhand der Pharmazentralnummer eindeutig zuordnen. Die nachfolgende Auswertung schließt die gängigsten Präparate ein, d.h. jene mit einem Marktanteil von > 5%. Entsprechend der Fragestellung wurden SLIT- und Testpräparate wie auch das Präparat ALK 7[®] aufgrund einer zwischenzeitlich neu eingeführten Fortsetzungsoption ausgeschlossen.

Alle eingeschlossenen Präparate wurden von den Autoren den Applikationsformen (Langzeit- und Kurzzeit-SCIT sowie Allergoid + MPL) zugeordnet (s. Tabelle 1). Die Ergiebigkeit bzw. Reichweite einzelner Packungen lässt sich in der Anzahl der Injektionen gemäß Fachinformation berechnen.

Das Therapiejahr der SCIT mit Pollenpräparaten weicht vom Kalenderjahr ab, da vorwiegend präseasonal behandelt wird. Für die statistische Analyse wird angenommen, dass das

Therapiejahr am 1. 7. eines jeden Jahres beginnt und am 30. 6. des Folgejahres endet. Bei allen Versicherten, die keine Verordnung im Zeitraum 1. 1. bis 30. 6. 2003 und mindestens eine Verordnung im Zeitraum 1. 7. 2003 bis 30. 6. 2004 aufwiesen, wurden die Verordnungen entsprechend auf die Therapiejahre 1 = 1. 7. 2003 bis 30. 6. 2004, 2 = 1. 7. 2004 bis 30. 6. 2005 und 3 = 1. 7. 2005 bis 30. 6. 2006 kumuliert zugewiesen. Bei allen Versicherten, die keine Verordnung im Zeitraum 1. 1. 2003 bis 30. 6. 2004 bzw. 1. 1. 2003 bis 30. 6. 2005 aufwiesen, wurde analog verfahren. Entsprechend dem Zeithorizont der Stichprobe beträgt die Nachbeobachtungszeit 2 Therapiejahre, 1 Therapiejahr bzw. 0 Therapiejahre.

Anschließend konnte die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen je Therapiejahr auf die Hypothese getestet werden, ob bestimmte Applikationsformen (Langzeit-SCIT vs. Kurzzeit-SCIT) eine höhere Persistenzrate bewirken.

Ergebnisse

In die Analyse wurden knapp 110 000 Versicherte mit mindestens einer Verordnung ausgewählter SCIT-Präparate (ALK-depot SQ, Allergovit[®], DEPIGROID[®], Novo-Helisen[®] Depot, POLLINEX[®] Quattro bzw. PURETHAL[®]) eingeschlossen. Von insgesamt ca. 43 000 (34 000 bzw. 33 000) Versicherungsnehmern lagen 3 (2 bzw. 1) Beobachtungsjahr(e) vor. Etwa 107 000 Versicherungsnehmer wurden von der Analyse ausgeschlossen, da entweder der Therapiestart vor dem 1. 7. 2003 lag bzw. nicht eindeutig nachvollzogen werden konnte, wann die SCIT begonnen wurde (n = 46 000), oder deren verordnete Präparate nicht in die Analyse eingeschlossen waren (n = 61 000).

In Abbildung 1 ist die Compliance, gemessen anhand der durchschnittlichen Anzahl der Verordnungen je persistenten Versicherten im 1., 2. und 3. Therapiejahr, dargestellt. Tabelle 2 kann sowohl die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen als auch die Persistenz je Applikationsform entnommen werden.

Die ausgewählten Präparate unterscheiden sich deutlich bezüglich der

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

durchschnittlichen Anzahl der Verordnungen (s. Abbildung 1). Die Ergebnisse der beiden Präparate Allergovit® und POLLINEX® Quattro mit steigenden durchschnittlichen Werten in den Therapiejahren 2 und 3 muten zunächst ungewöhnlich an. Die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen bei POLLINEX® Quattro mit Werten von > 1 weist darauf hin, dass zwischen den Therapiejahren weniger als 12 volle Monate liegen könnten. Beim Präparat Allergovit® hingegen könnten darüber hinaus in den Therapiejahren statt der Grundbehandlung mit 1 × 6 ml Inhalt u.U. zwei Verordnungen mit Fortsetzungsbehandlungen je 3 ml ausgestellt worden sein.

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieschemata fällt die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen bei der Langzeit-SCIT im Vergleich zur Kurzzeit-SCIT im Therapiejahr 1 signifikant höher aus, wenngleich die absolute Differenz relativ klein ist. In den Therapiejahren 2 und 3 kehrt sich dieses Verhältnis überraschenderweise zugunsten der Kurzzeit-SCIT um.

Die Persistenzrate ist im Laufe der beiden nachfolgenden Therapiejahre rückläufig. So nehmen beispielsweise bei der Langzeit-SCIT von 100 Versicherten im 2. Therapiejahr nur noch 44 die SCIT wieder auf. Im 3. Therapiejahr sind dann nur noch 26 von den ursprünglich 100 Versicherten in Therapie. Die Persistenzraten scheinen zu einem gewissen Grad von der Verabreichungsform abhängig zu sein, wenngleich sich die Werte der Langzeit-SCIT und Kurzzeit-SCIT im 3. Therapiejahr ambivalent darstellen. Aufgrund des verkürzten Therapieschemas ohne Fortsetzungsbehandlung nimmt das Allergoid + MPL eine Sonderstellung ein. Mindestens 10% der Patienten starten das Therapiejahr 2 oder 3 vor Ablauf von jeweils 12 Monaten. Im Umkehrschluss dürfte die Persistenz daher um 10 Prozentpunkte höher als ausfallen als dargestellt.

DISKUSSION

Aus einer rein formal-statistischen Perspektive fällt die Anzahl der durchschnittlichen Verordnungen der Langzeit-SCIT höher aus als die durchschnittliche Anzahl der Verordnungen bei der Kurzzeit-SCIT. Dennoch bleibt

Tabelle 2. Persistenzraten und Compliance der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie über einen Zeitraum von 3 Therapiejahren (ermittelt aus Daten einer Verordnungsabrechnungsdatenbank). MPL: Monophosphoryllipid A; SCIT: subkutane spezifische Immuntherapie.

	Therapiejahr 1	Therapiejahr 2	Therapiejahr 3
Persistenzrate (Wiederaufnahme im Folgejahr)			
Langzeit-SCIT	100%	44%	26%
Kurzzeit-SCIT	100%	46%	23%
Allergoid + MPL	100%	47%	26%
Compliance , gemessen in durchschnittlichen Verordnungen je Therapiejahr (nur persistente Patienten)			
Langzeit-SCIT	1,50	1,31	1,28
Kurzzeit-SCIT	1,30	1,42	1,42
Allergoid + MPL	1,10	1,12	1,14

die Differenz hinter der theoretisch auf Basis der Fachinformationen zu erwartenden Höhe zurück. Auch zeigen die Ergebnisse, dass die Abgrenzung zwischen der Langzeit-SCIT und der Kurzzeit-SCIT in der Versorgungsrealität unscharf und fließend scheint. Fortsetzungsbehandlungen werden nicht nur bei Patienten der Langzeit-SCIT eingesetzt, sondern häufig auch bei jenen Patienten, bei denen Präparate der Kurzzeit-SCIT zum Einsatz kommen, für die auch eine Fortsetzungsbehandlung erhältlich ist.

Aufgrund der erörterten Umstände bleibt der Nachweis der Abhängigkeit der Persistenzrate von der Applikationsform problematisch. Beim Allergoid + MPL ist ein günstiger Einfluss eines verkürzten Therapieschemas auf die Persistenzrate noch am ehesten anzunehmen, da weder eine Fortsetzungsbehandlung in Form einer separaten Packung verfügbar ist, deren Einsatz in der Fachinformation vorgesehen ist, noch optional die Anwendung einer zweiten Packung erörtert wird.

Die gefundenen Persistenzraten liegen zudem noch unterhalb des Niveaus, welches Donahue et. al. [5] in einer Sekundärdatenanalyse ähnlichen Designs mit Versicherten einer Health Maintenance Organization (HMO) in den USA fanden. Von allen Versicherten dieser HMO mit der Diagnose Asthma oder Rhinitis nahmen ca. 2% eine SIT in Anspruch, wovon aber nur 33% die 3-jährige Therapie vollständig beendeten. Das Ergebnis ist zudem vor

dem Hintergrund zu sehen, dass in den USA Versicherte finanziell stärker durch Zuzahlungen und Selbstbeteiligungen herangezogen werden; so gaben insgesamt 54% der Befragten die finanzielle Belastung als Hauptgrund für einen Therapieabbruch an.

Die Interpretation der Ergebnisse unterliegt einigen Einschränkungen. Zum einen geht ein Teil der erfassten Non-Compliance auf den Umstand zurück, dass Versicherte aus dem geographischen Einzugsbereich der Datenbank weggezogen sein könnten. Aufgrund der hohen Anzahl der Beobachtungen sollte dies jedoch nur die absolute Anzahl der Verordnungen, nicht aber das Verhältnis der Präparate untereinander betreffen. Zum anderen kann vielen Fragestellungen und Einflussfaktoren aufgrund der Datenherkunft (Verordnungsdaten aus der Apothekenabrechnung) nicht nachgegangen werden, da die vorliegenden Sekundärdaten nicht mit Patientenmerkmalen, wie beispielsweise Diagnosen, Versichertenstatus, Alter usw., verknüpft sind. Für eine solche Analyse wären Krankenkassendaten erforderlich.

Dennoch lässt eine Analyse von Verordnungsdaten, unabhängig von der Vollständigkeit der Patientenmerkmale, keine Aussagen darüber zu, ob die Applikationen der SCIT im vorgeschriebenen Zeitrahmen, in der korrekten Dosierung und zudem komplett erfolgen. Hierzu ist eine Befragung der behandelnden Ärzte und/oder Patienten notwendig. Die Schätzung der Com-

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

pliance stellt sich dadurch in der vorliegenden Analyse konservativ dar, d.h. eher besser als in der Wirklichkeit.

In der Literatur finden sich einige internationale und nationale Untersuchungen, die sich der Compliance bei SIT widmen, entweder in randomisierten, kontrollierten, klinischen Stu-

dien oder in naturalistischen Settings. Tabelle 3 gibt eine Literaturübersicht zur Compliance bei SIT.

Erste Belege aus der Literatur für die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Compliance bei der SIT finden sich Anfang der 90er Jahre. Bis auf wenige Ausnahmen (Sennekamp &

Walter 1998 [16], Bergmann et al. 2000 [1] und Pajno et al. 2005 [13]) werteten die Autoren die Compliance einzelner Studienzentren aus. Die ersten Publikationen weisen eine Compliance von ca. 50% aus. Entweder wurde den behandelnden Ärzten im Zeitverlauf die Schlüsselrolle der Compliance bei der

Tabelle 3. Literaturübersicht zur Therapietreue im Rahmen der allergenspezifischen Immuntherapie. NA: nicht angegeben, NLIT: nasale Immuntherapie; PPT; „per protocol treatment“; RIT: Rush-Immuntherapie; SCIT: subkutane Immuntherapie; SIT: spezifische Immuntherapie; SLIT: sublinguale Immuntherapie.

Autoren	Therapie	Setting	Land, Jahr, n	Ergebnisse
Cohn & Pizzi 1993 [4]	SCIT	Ein Facharzt in einer Klinikambulanz	USA, 01/1989–06/1991, n = 217	Compliance: 50%
Lower et al. 1993 [9]	SCIT	Ein medizinisches Zentrum	USA, Jahr: NA, n = 325 Kinder	Compliance: 54,5%
Rhodes 1999 [14]	SCIT	Eine Klinik	USA, 1982–1996, n = 1 033	3-Jahres-Compliance: 88%
Tinkelman et al. 1995 [17]	SCIT (ohne Insektenallergene)	Eine Privatpraxis (10 Ärzte)	USA, 10/1991–03/1993, n = 13 157	Compliance: interne Patienten: 89,2%, externe Patienten: 65,2%
Ruiz et al. 1997 [15] (in spanischer Sprache)	SIT	Eine Privatpraxis	Mexiko, Jahr: NA., n = 247	Compliance: 62%
Sennekamp & Walter 1998 [16]	SCIT	Eine Facharztpraxis und Bestelldaten eines Herstellers	Deutschland, 1982–1998, n = 192 (Praxis), Deutschland, Jahr: NA, n = 196 (Hersteller)	Compliance: Facharzt: 78%, Hausarzt: 48%
Bergmann et al. 2000 [1]	SCIT Gräser + Roggen	106 Facharztpraxen	Deutschland, 1997, n = 1 257	12-Monats-Compliance: Fachärzte: 93,2%
More & Hagan 2002 [11]	RIT	Ein medizinisches Zentrum	USA, 2000, n = 381	Compliance: SCIT: 80,0%, RIT: 48,4%
Marogna et al. 2004 [10]	SLIT vs. konservative Therapie	Allergieabteilung eines Krankenhauses	Italien, Jahr: NA, n = 319 SLIT, n = 170 Kontrolle	Ausfallrate: SLIT: 15,04%, Kontrollgruppe: 12,94%, Compliance: SLIT: 90% (PPT)
Lombardi et al. 2004 [8]	SLIT	Ein medizinisches Zentrum	Norditalien, 11/2003, n = 86	Compliance: 97,3%
Pajno et al. 2005 [13]	SCIT, SLIT und NLIT	Eine Klinikambulanz und eine Privatpraxis	Südtalien, 1998–2003, n = 2 774 Kinder	3-Jahres-Compliance: SCIT: 89,1%, SLIT: 78,5%, NLIT: 26,8%

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

SIT bewusst, wodurch sie ihre Anstrengungen, diese zu verbessern, verstärken, oder das Studiendesign, welches den nachfolgenden Publikationen zugrunde liegt, ließ keine objektive und unbeeinflusste Erfassung der Compliance zu. Jüngere Publikationen zeigen erheblich höhere Complianzeraten, die bei der SCIT bis an die 90% heranreichen. Zu diesem Ergebnis kommt auch die Publikation von Pajno et al. [13] aus dem Jahre 2005. Die eigentliche Compliance (Einhaltung des Therapieplans) wurde dabei um ein „allgemeines Panelsterben“ korrigiert. Unter einem allgemeinen Panelsterben lassen sich all jene Studienteilnehmer subsumieren, die sich geographisch verändern (Umzüge), die an einer anderen Diagnose erkranken, die sich nicht mit einer SIT vereinbaren lässt, sowie Versterbende.

Deutliche Unterschiede zeigen die Vergleiche von Facharztpraxen/-zentren mit Allgemeinarztpraxen. Selbst wenn die SIT zunächst von einem Facharzt eingeleitet wird, ist die Weiterbehandlung nach den beobachteten Daten beim Hausarzt in ca. 45% der Fälle nicht gewährleistet [17]. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass die Durchführung der SIT durch einen Arzt ohne Allergologie als Fachgebiet keine gute Basis für die Compliance ist. Eine Auswertung von Verordnungsdaten ergab, dass in diesen Fällen die Compliance gerade 50% erreicht [16].

Der Vergleich unterschiedlicher Verabreichungsformen der SIT resultiert in ambivalenten Ergebnissen. Während zwei Studien [10, 13] eine Compliance bei SLIT von ca. 80% finden, verzeichnen Lombardi et al. 2004 [8] eine Compliance von 97,3%. Letzteres Ergebnis ist jedoch allein schon aufgrund eines immer vorhandenen allgemeinen Panelsterbens anzuzweifeln, so dass sich daraus – entgegen der Meinung der Autoren – keine Superiorität der SLIT gegenüber der SCIT ableiten lassen kann. Leider finden sich bis dato in der Literatur keine Analysen zur Compliance bei Kurzzeit-SCIT, so dass die hier vorgenommene Analyse einen wichtigen Erkenntnisbeitrag liefert.

Aufgrund der Ergebnisse aus der vorliegenden Sekundärdatenanalyse mit Apothekenabrechnungsdaten wäre es wünschenswert, weitere Forschung

unter Einbindung von Diagnosedaten sowie sozioökonomischen Patientenmerkmalen und von den behandelnden Ärzten im Versorgungsalltag dokumentierten Leistungsdaten durchzuführen, um die verschiedenen Optionen der SCIT im deutschen Versorgungssetting miteinander im Hinblick auf ihre ökonomische Effektivität vergleichend analysieren zu können.

SCHLUSSEFOLGERUNG

Die Analyse der Verordnungsdaten deutet darauf hin, dass sich ein großer Teil der Versicherten innerhalb eines Therapiejahres non-compliant verhält und/oder dass die behandelnden Ärzte in der Therapie von den Fachinformationen abweichen und das Verabreichungsschema variieren. Therapieuntreue gefährdet im Versorgungsalltag eine leitliniengemäße Behandlung, und dies in einem anscheinend stärkeren Ausmaß als bisher in der Literatur angenommen. Die Analyse gibt erste Hinweise darauf, dass kürzere Therapieregime in Bezug auf die Wiederaufnahme der SCIT in den Therapiejahren 2 und 3 von Vorteil sind.

Fazit für die Praxis

Die allergenspezifische Immuntherapie ist die einzige kausale Therapie allergischer Erkrankungen, die überdies präventiv einem Etagenwechsel der Symptomatik entgegenwirkt. Die Sekundärdatenanalyse der Verordnungen weist darauf hin, dass Therapieuntreue sich zur Achillesferse der SCIT entwickeln könnte, insbesondere wenn Non-Compliance eine leitliniengemäße Behandlung im Versorgungsalltag und damit die Wirksamkeit der SCIT gefährdet. Von Seiten der behandelnden Ärzte sollte verstärkt darauf geachtet werden, dass Patienten ihre einmal begonnene SCIT im 2. und 3. Therapiejahr wieder aufnehmen. Verkürzte Therapieregime könnten hierbei wichtige argumentative Hilfestellung leisten. Eine geringere Anzahl von Applikationen lässt sich leichter in der persönlichen Terminplanung unterbringen.

Interessenkonflikt

Diese Studie wurde durch nicht zweckgebundene Forschungsmittel der Firma Bencard Allergie GmbH unterstützt.

Literatur

- Bergmann KC, Wolf H, Schnitker J, et al. LQC-Studiengruppe. Lebensqualität und Compliance von Patienten bei der spezifischen Immuntherapie mit Gräser- und Roggenallergenen (LQC-Studie). *Allergo J* 2000;9:480–8.
- Blackwell B. Drug therapy: patient compliance. *N Engl J Med* 1973;289:249–52.
- Caro JJ, Speckman JL, Salas M, et al. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999;160:41–6.
- Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:734–7.
- Donahue JG, Greineder DK, Connor-Lacke L, et al. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:339–47.
- Jacobsen L, Dreborg S, Moller C, et al. Preventive allergy treatment (PAT) by use of specific immunotherapy (SIT). *Allergy* 1995;50:50.
- Klein-Tebbe J, Bergmann K-C, Friedrichs F, et al. Die spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinie der DGAKI, ÄDA und GPA. *Allergo J* 2006;15:56–74.
- Lombardi C, Gani F, Landi M, et al. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1219–20.
- Lower T, Henry J, Mandik L, et al. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;70:480–2.
- Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205–10.
- More DR, Hagan LL. Factors affecting compliance with allergen immunotherapy at a military medical center. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:391–4.
- Oster G, Borok GM, Menzin J, et al. Cholesterol-Reduction Intervention Study (CRIS): a randomized trial to assess effectiveness and costs in clinical practice. *Arch Intern Med* 1996;156:731–9.
- Pajno GB, Vita D, Caminiti L, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1380–1.
- Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:281–6.
- Ruiz FJ, Jimenez A, Coccoletzi J, et al. [Compliance with and abandonment of immunotherapy.] *Rev Allerg Mex* 1997;44:42–4.
- Sennekamp J, Walter S. Patienten-Compliance bei der Hyposensibilisierung. *Allergo J* 1998;7:20–2.
- Tinkelman D, Smith F, Cole WQ III, et al. Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:241–6.
- Wynn SR. Immunotherapy compliance – a shot in the dark? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:195–7.

Korrespondenzanschrift

Dipl.-Ök. Christa Claes
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität
Hannover
Königswoerther Platz 1
30167 Hannover
Telefon (+49/511) 762-5167
Fax -5081
E-Mail: cc@ivbl.uni-hannover.de

7.9 Publikation 9

Stoll M, Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Pharmakoökonomische Bewertung von Darunavir/r zur Therapie behandlungserfahrener HIV-Patienten. MMW-Fortschritte der Medizin Originalia 2009;151(II):97-103.

Der erneute Abdruck dieser Publikation erfolgt mit Genehmigung des Verlags Urban & Vogel GmbH, München.

Pharmakoökonomische Bewertung von Darunavir/r zur Therapie behandlungserfahrener HIV-Patienten

Von M. Stoll, C. Claes, T. Mittendorf, J.-M. Graf von der Schulenburg

In der Versorgung von mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV) Infizierten ist das auf dem Wirkprinzip der antiretroviralen Medikamente beruhende, rationale und primäre Therapieziel die nachhaltige Reduktion der Plasma-HIV-RNA unter die Nachweisgrenze. Dies ist für therapie-naive Patienten fast immer eine Erfolg versprechende Strategie, zumal für die Dreifachkombinationen inzwischen 25 hochaktive antiretrovirale Substanzen zur Auswahl stehen. Bei behandlungserfahrenen HIV-Infizierten mit Mehrklassenresistenz sind die Erfolgsaussichten spürbar limitiert. Erschwert wird eine rationale Therapieentscheidung jedoch dadurch, dass pharmakoökonomische Studien zur Kosteneffektivität der antiretroviralen Therapie (ART) rar sind und im nationalen Rahmen, d. h. für Deutschland, ohnehin kaum Daten zur Pharmakoökonomie der ART vorliegen [4, 21].

Fragestellung

Auf Grundlage der POWER-1- und -2-Studien [8, 14] wurde Anfang 2007 in Deutschland der Proteaseinhibitor

einer nächsten Generation Darunavir (DRV) (Prezista®) für die Behandlung mehrfach antiretroviral vorbehandelter HIV-Infizierter zugelassen. Empfohlen wird die mit niedrig dosiertem Ritonavir (r) geboosterte Dosierung von zweimal täglich 600/100 mg [5]. Für eine rationale Therapieentscheidung sind neben Vorhersageparametern für die virologische, immu-

nologische und klinische Wirksamkeit auch pharmakoökonomische Überlegungen zu berücksichtigen. Letzterer Fragestellung wird im Folgenden im Rahmen einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung nachgegangen.

ZUSAMMENFASSUNG

Seit Anfang des Jahres 2007 ist in Deutschland geboostertes Darunavir (DRV/r) als Proteaseinhibitor einer nächsten Generation zugelassen, zunächst nur für die Behandlung mehrfach antiretroviral vorbehandelter HIV-Infizierter und seit Anfang 2009 auch in der Erstlinientherapie. In einer Evaluation wird der Frage nachgegangen, ob aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung die Therapiekombination mit DRV/r bei vorbehandelten Patienten kosteneffektiver ist als eine Therapiekombination mit einem anderen geboosterten Proteaseinhibitor (CPI/r). In einem Entscheidungsbaum werden die Wirksamkeiten aus den gepoolten Phase-II/III-POWER-1- und -2-Studien und die entsprechenden Arzneimittelkosten (Deutschland 2008) miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die für den Kontrollarm unter CPI/r-Therapie ermittelten jähr-

lichen Arzneimittelkosten liegen mit durchschnittlich 34 562 Euro lediglich geringfügig unterhalb der Kosten im DRV/r-Arm mit 35 379 Euro. Hingegen kostet eine erfolgreiche Suppression der Plasma-HIV-RNA (< 50 Kopien/ml) im Kontrollarm je Jahr 345 623 Euro und liegt damit weit über den Kosten im DRV/r-Arm, die je Jahr 76 911 Euro betragen. Aufgrund der vergleichsweise geringen Zusatzkosten für den Zugewinn an Effektivität, definiert als Anteil der HIV-Patienten mit Plasma-HIV-RNA < 50 Kopien/ml, kann DRV/r bei HIV-Infizierten mit Mehrklassenresistenz damit als kosteneffektive Alternative angesehen werden.

Schlüsselwörter: HIV-Infektion – Antiretrovirale Therapie – Inkrementelle Kosteneffektivität – Proteaseinhibitor – Darunavir (DRV)

Prof. Dr. med. Matthias Stoll, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover; Dipl.-Ök. Christa Claes, Dr. Thomas Mittendorf, Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg, Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Leibniz-Universität Hannover

Diese Studie wurde durch nicht zweckgebundene Forschungsmittel der Janssen-Cilag GmbH unterstützt.

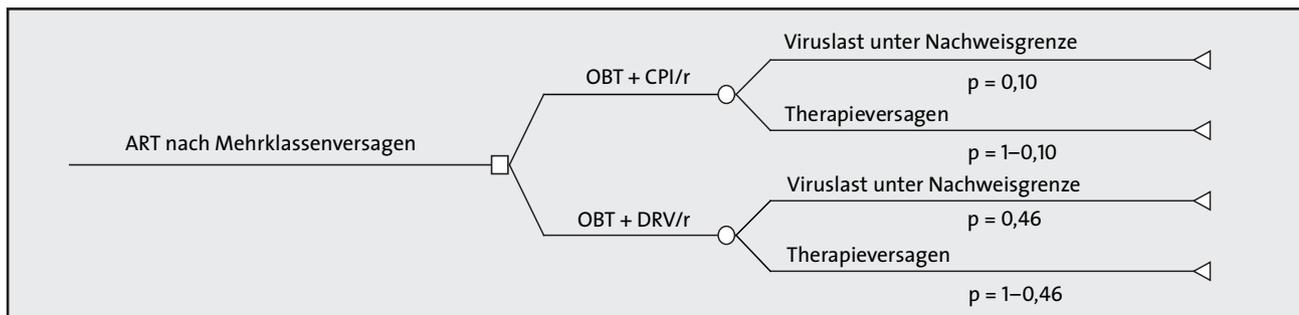


Abb. 1: Entscheidungsbaum Darunavir (DRV/r) versus CPI/r; ART = antiretrovirale Therapie, CPI/r = geboosterter Proteaseinhibitor, DRV/r = mit Ritonavir geboostertes DRV, OBT = optimierte Backgroundtherapie, p = Wahrscheinlichkeit, □ = Entscheidungsknoten, ○ = Wahrscheinlichkeitsknoten, ◁ = Endpunkt.

Methodik

In einem Entscheidungsbaum (Basismodell siehe Abb. 1) werden bei Patienten mit antiretroviraler Mehrklassenerfahrung sowohl die Therapiekosten als auch die Wirksamkeit einer optimierten Backgroundtherapie (OBT) mit DRV/r mit einem anderen geboosterten Proteaseinhibitor (CPI/r) verglichen. Entscheidungsbäume werden zur Darstellung von Entscheidungsprozessen und zur Synthese klinischer und ökonomischer Konsequenzen medizinischer Interventionen unter Unsicherheit eingesetzt. Entscheidungssituationen werden als Quadrate dargestellt, wobei die Zweige für die relevanten Alternativen stehen. Kreise bezeichnen Zufallsknoten, denen Wahrscheinlichkeiten zugeordnet sind. Hier wurde der Entscheidungsbaum der Autoren Hill et al. [11] an deutsche Verhältnisse angepasst. Die Berechnungen wurden mit der Software Data Pro 2006 der Firma Treeage durchgeführt.

Klinische Parameter

Veränderungen des virologischen Surrogatmarkers gehen den immunologischen Surrogatmarkern und der klinischen Krankheitsprogression weit voraus, sodass der HI-Plasmavirämie als frühzeitiger Indikator eine herausragende, gewissermaßen seismografische Bedeutung bei der Beurteilung des gesamten Therapieerfolgs zukommt [7]. Auch die aus

Patientensicht wichtigen immunologischen (Anstieg der CD4⁺-Zellzahl) und klinischen Endpunkte (Verringerung von Morbidität und Mortalität) basieren auf der virologischen Wirksamkeit der ART.

Zur Baseline waren die beiden Studiengruppen der POWER-Studien [5, 8, 14] hinsichtlich der Viruslast und der Helferzellzahl vergleichbar. Für die gepoolte Analyse wurden allein die Patienten aus dem als optimal wirksame Dosis ermittelten Studienarm (DRV: 600 mg plus Ritonavir 100 mg, n = 131) im Vergleich zur Kontrollgruppe (CPI/r; n = 124) ausgewertet [5]. Nach 48 Wochen war die Viruslast bei 46% (10%) der Studienteilnehmer der DRV/r-Gruppe (CPI/r-Gruppe) unterhalb der Nachweisgrenze [5].

Ökonomische Inputparameter

Die pharmakoökonomische Analyse vergleicht durchschnittliche ART-Kosten je erfolgreich behandelten Patienten (Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze nach 48 Wochen) der gepoolten Studien POWER 1 und 2 [5]. Der Kostenermittlung liegen deutsche Apothekenabgabepreise (2008, ohne Rabatt, inklusive 19% Mehrwertsteuer, siehe Tab. 1) [16] zugrunde. In der Basisanalyse wird davon ausgegangen, dass die gewählte ART über einen Zeitraum von zwölf Monaten verabreicht wird. Potenzielle Unterschiede in der Ver-

träglichkeit oder im Risiko für opportunistische Infektionen bleiben unberücksichtigt.

Sensitivitätsanalyse

Gemessen an den immunologischen Surrogatmarkern bei Studienbeginn war bei den Teilnehmern der POWER-1-Studie die Infektion als weniger weit fortgeschritten anzusehen als bei den Teilnehmern der Schwesterstudie POWER 2. In einer Sensitivitätsanalyse wird der Frage nachgegangen, wie sich die Kosteneffektivität bei HIV-Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium im Vergleich zu weniger fortgeschrittenen Patienten verhält.

Die Basisanalyse bildet das Studiendesign der klinischen Studie ab unter der Annahme, dass für alle HIV-Patienten das entsprechende Therapieregime über einen Zeitraum von 48 Wochen beibehalten wird, ohne Therapieabbrüche oder Regimewechsel. Im Versorgungsalltag hingegen ist ein Therapiewechsel angezeigt, wenn sich intolerable akute Nebenwirkungen zeigen, es zu Langzeittoxizitäten oder virologischem Versagen kommt. Insbesondere bei nicht ausreichender Virussuppression und/oder einem Wiederanstieg der Plasmavirämie sollte zügig umgestellt werden, um eine Resistenzentwicklung zu verhindern. In der Sensitivitätsanalyse wird davon ausgegangen, dass bei nicht ausreichender Virussuppression nach 24

Tabelle 1: Jahreskosten der antiretroviralen Arzneimittel (Apothekenabgabepreise 2008 [16])

Wirkstoff	Dosis in mg	Frequenz	Anzahl je Tag	Anzahl je Packung	mg je Einheit	Preis 2008 je Packung in €	Jahreskosten in €
Nukleosidanaloga							
Lamivudin	300	OD	1	30	300	304,95	3 710,23
Lamivudin	150	BID	2	60	150	304,95	3 710,23
Emtricitabin	200	OD	1	30	200	300,42	3 655,11
Zidovudin	600	BID	2	60	300	351,93	4 281,82
Didanosin	400	OD	1	60	400	716,65	4 359,62
Tenofovir	245	OD	1	30	245	501,74	6 104,50
Stavudin	80	BID	2	56	40	307,97	4 014,61
Abacavir	600	BID	2	60	300	437,23	5 319,63
Proteaseinhibitor, geboostert (CPI/r)							
Atazanavir/r	300/100	OD	2+1	60*	150	811,46	10 545,78
Fosamprenavir/r	700/100	BID	2+2	60*	700	618,72	8 873,78
Indinavir/r	800/100	BID	4+2	180*	400	372,54	4 367,74
Saquinavir	1000/100	BID	4+2	120*	500	598,57	8 628,63
Lopinavir/r	400/100	BID	4	120**	200/50	811,46	9 872,76
Nelfinavir	1250	BID	10	300	250	518,95	6 313,89
Tipranavir/r	500/200	BID	4+4	120*	250	970,43	14 498,95
Darunavir/r	600/100	BID	4+2	120*	300/50	867,14	11 896,23
Entryinhibitor							
Enfuvirtid	90	BID	2	60	90	2 112,75	25 705,13
Chemokinrezeptor-(CCR5-)Inhibitor							
Maraviroc	150 oder 300	BID	2	60	150 oder 300	1 101,00***	13 395,50
Integraseinhibitor							
Raltegravir	400	BID	2	60	400	1 062,03	12 921,37
Booster							
Ritonavir				336	100	619,54	
OD = einmal täglich, BID = zweimal täglich; *zusätzlich: Ritonavir-Kapsel(n) à 100 mg (336 Kapseln/Packung), bei der Preisberechnung berücksichtigt; **Fixkombination mit Ritonavir; ***identischer Preis für 150 und für 300 mg Tabletten							

Wochen die ART abgebrochen oder auf ein anderes Regime umgestellt wird.

Vor der Umstellung auf eine neue OBT (ohne Enfuvirtid) mit einem neuen Proteaseinhibitor ist ein Resistenztest (360 Euro) notwendig. Die Jahrestherapiekosten für die OBT (ohne Enfuvirtid) werden in der Sensitivitätsanalyse in ähnlicher Höhe angenommen wie in der Basisanalyse (12 000 Euro). Bei Therapieversagern aus der Interventionsgruppe kommen im Modell die neueren Substanzen Raltegravir (Isentress®) mit einem Therapieerfolg von 50,5% [19], Ma-

raviroc (Celsentri®) mit einem Therapieerfolg von 72,1% [3] oder der Proteaseinhibitor Tipranavir (Aptivus®) mit einem Therapieerfolg von 32,8% [9] infrage. Therapieversager aus der Kontrollgruppe erhalten im gewählten Modell eine neue Hintergrundtherapie mit DRV/r.

Sowohl die Wirksamkeit der Therapieregime als auch die Jahrestherapiekosten der DRV/r- und der CPI/r-Studiengruppe unterliegen einer Streuung. Im Rahmen einer Monte-Carlo-Simulation mit 100 000 Stichprobenziehungen wird angenommen, dass die Wirksamkeit der Studienme-

dikation binomial verteilt ist (DRV/r: $p = 0,46$ und $n = 110$, CPI/r: $p = 0,10$ und $n = 120$). Die Jahrestherapiekosten der Studienmedikation sind hingegen individuell je Teilnehmer mithilfe der Primärdaten aus den Studien POWER 1 und 2 und den deutschen Apothekenabgabepreisen 2008 (siehe Tab. 1) berechnet.

ERGEBNISSE

Jahreskosten

Die für den Kontrollarm unter CPI/r-Therapie ermittelten jährlichen

Tabelle 2: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse

	Kostenwirksamkeit (Kosten der antiretroviralen Therapie je erfolgreicher Suppression €/Jahr)	
	Kontrollgruppe (% Therapieerfolg)	Darunavirbasierte ART (% Therapieerfolg)
Basisanalyse	€ 345 623 (10%)	€ 76 911 (46%)
POWER 1 (weniger fortgeschrittene HIV-Infizierte)	€ 215 541 (16%)	€ 65 264 (52%)
POWER 2 (fortgeschrittene HIV-Infizierte)	€ 433 007 (8%)	€ 96 958 (38%)
Nur Studienteilnehmer ohne Enfuvirtid	€ 232 776 (10%)	€ 53 678 (44%)
Nur Studienteilnehmer mit Enfuvirtid	€ 459 282 (11%)	€ 83 786 (58%)
Abbruch bei Therapieversagern nach 24 Wochen	€ 190 091 (10%)	€ 56 145 (46%)
Abbruch bei Therapieversagern nach 12 Wochen	€ 112 327 (10%)	€ 45 762 (46%)
Wechsel auf Raltegravir nach 24 Wochen		€ 67 888 (50,5% [19])
Wechsel auf Maraviroc nach 24 Wochen		€ 55 636 (72,1% [3])
Wechsel auf Tipranavir nach 24 Wochen		€ 60 124 (32,8% [9])
Kontrollgruppe, Wechsel auf DRV/r nach 24 Wochen	€ 113 777 (51,4%)	

Arzneimittelkosten liegen mit durchschnittlich 34 562 Euro lediglich 2,3% unterhalb der Kosten im DRV/r-Arm mit 35 379 Euro (siehe Abb. 2). Dieser Unterschied ist im Wesentlichen auf die um 6,3% höheren Kosten für den Proteaseinhibitoranteil im DRV/r-Arm zurückzuführen. Demgegenüber unterscheiden sich die Kosten der OBT inklusive Enfuvirtid beider Gruppen kaum.

Kostenwirksamkeit

Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit ist die DRV/r-basierte Thera-

pie kosteneffektiver. Während eine erfolgreiche Suppression der Plasma-HIV-RNA (< 50 Kopien/ml) im Kontrollarm je Jahr 345 623 Euro (= € 34 562/10%) kostet, betragen diese Kosten im DRV/r-Arm je Jahr lediglich 76 911 Euro (= € 35 379/46%). Bei den Teilnehmern der POWER-1-Studie ist die DRV/r-basierte ART-Kombination mit Kosten je erfolgreicher Suppression von 65 264 Euro je Jahr kosteneffektiver als bei weiter fortgeschrittener Krankheit (wie z. B. in der POWER-2-Studie) mit 96 958 Euro je Jahr (siehe Tab.

2). Dementsprechend fallen auch die Kosten je erfolgreicher Suppression der weniger weit fortgeschrittenen Studienteilnehmer der POWER-1-Studie im Kontrollarm mit 215 514 Euro je Jahr niedriger aus als bei weiter fortgeschrittenen Teilnehmern in der POWER-2-Studie mit 433 007 Euro je Jahr. Die Monte-Carlo-Analyse zeigt, dass die DRV/r-Gruppe in 48% der Fälle nicht nur eine höhere Effektivität im Vergleich zur CPI/r-Gruppe aufweist, sondern auch noch niedrigere Jahrestherapiekosten verursacht (siehe Abb. 3).

Tabelle 3: Wirksamkeit und Zusatzkosten in randomisierten, kontrollierten Studien zur antiretroviralen Therapie behandlungserfahrener Patienten (nach [11])

Studie	Studienbehandlungen	Viruslast	Kostenunterschied
		Reduktion log ₁₀ nach 24 Wochen	in US\$
CONTEXT [18]	fAPV versus LPV/r	0,16	261
BMS-045 [12]	ATV/r versus LPV/r	0,00	1 913
CAESAR [1]	3TC/ZDV versus ZDV	-0,40	3 562
RESIST 2 [2]	TPV/r versus Kontroll-PI	-0,50	5 510
CNA-3021 [13]	ABC/NRTI versus NRTI	-0,56	4 787
Gilead 907 [20]	TDF/OBT versus OBT	-0,58	5 384
RESIST 1 [9]	TPV/r versus Kontroll-PI	-0,60	5 510
TORO 2 [17]	Enfuvirtid/OBT versus OBT	-0,78	22 537
TORO 1 [15]	Enfuvirtid/OBT versus OBT	-0,94	22 537
POWER 1 & 2 [5]	OBT/DRV/r versus OBT/Kontroll-PI	-1,41	427

3TC = Lamivudin, ABC = Abacavir, ATV = Atazanavir, DRV = Darunavir, fAPV = Fosamprenavir, Kontroll-PI = Kontroll-Proteaseinhibitoren, LPV/r = Lopinavir, geboostert mit Ritonavir, NRTI = Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, OBT = Optimierte Background-Therapie, PI = Proteaseinhibitor, TDF = Tenofovir, TPV = Tipranavir, ZDV = Zidovudin

DISKUSSION

Teilweise kostengünstiger

Die Analyse zeigt, dass die DRV/r-basierte ART bei therapieerfahrenen HIV-Patienten die übrigen ART-Alternativen dominiert und teilweise sogar kostengünstiger ist. Von einer Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse kann ausgegangen werden, da der Mix an Therapieregimen sich auch in Deutschland hätte realisieren können. Die Sensitivitätsanalyse zeigt zudem, dass DRV/r diese Vorrangstellung in unterschiedlichen Szenarien, die näher an der Versorgungsrealität gestaltet sind, bei gleich bleibendem oder gar besserem Versorgungsumfang weiter ausbauen kann. Selbst mit dem Einsatz neuer Wirkstoffe bei Therapiewechsel hält dieser Vorsprung und gleichzeitig können mehr Betroffene erfolgreich behandelt werden. Der gleichzeitige Einsatz von Enfuvirtid im Rahmen der ART zeigt sich in dieser Analyse auch unter ökonomischen Gesichtspunkten ambivalent. Eine höhere klinische Wirksamkeit geht zulasten der Kosteneffektivität. Nur scheinbar in Widerspruch zur Evidenz aus einer Versorgungsstudie [6], dass weiter fortgeschrittene HIV-Patienten gemessen in Lebenszeitverlängerung stärker von einer proteaseinhibitorbasierten ART profitieren als weniger fortgeschrittene, zeigt sich bei den intensiv vorbehandelten Patienten der POWER-Studien, dass diese bei noch nicht sehr weit fortgeschrittenem Therapieversagen stärker vom DRV-basierten Regime profitieren. Zur Beurteilung einer Kosteneffektivität von DRV/r in der antiretroviralen Erstlinienbehandlung sind allerdings zusätzliche Studien erforderlich, da in den POWER-Studien allein vorbehandelte Patienten untersucht wurden.

Wirksamkeit und Zusatzkosten

Verglichen mit anderen antiretroviralen Medikamenten, die bei vorbehandelten HIV-Patienten in kontrol-

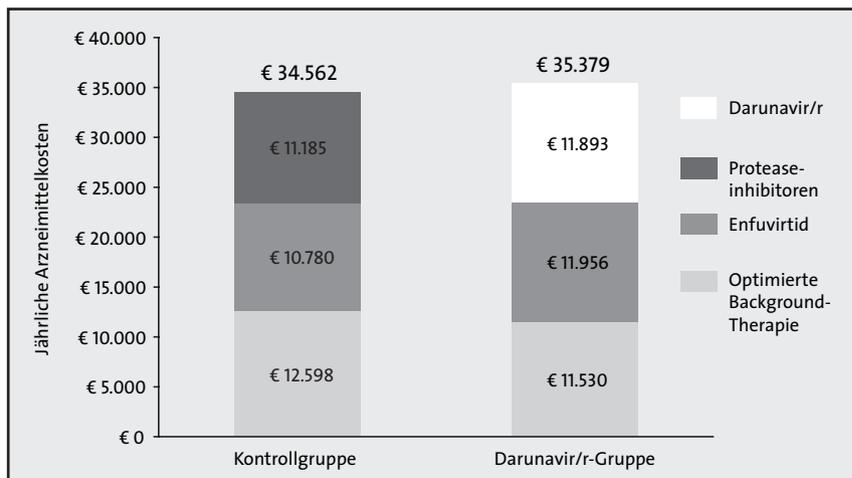


Abb. 2: Jahresarzneimittelkosten der antiretroviralen Therapie auf Grundlage der gepoolten 48-Wochen-Analyse der Studien POWER 1 und 2.

lierten Studien geprüft wurden, zeichnet sich DRV/r in einer Übersichtsarbeit [11] durch eine hohe Wirksamkeit zu vergleichsweise geringen zusätzlichen Kosten aus (siehe Tab. 3). Die inkrementellen Therapiekosten für die Abnahme der Viruslast um $0,5 \log_{10}$ -Stufen wurden in einem ursprünglich für die landesspezifische US-amerikanische und britische Perspektive entwickelten Kosteneffektivitätsmodell untersucht [10]. Für die Analyse wurden die Daten aus elf Studien mit mehr als 4000 behandlungserfahrenen HIV-Infizierten ausgewertet, die mit Ausnahme der mit Enfuvirtid behandelten Patienten in den beiden TORO-Studien [15, 17] bereits Erfahrungen mit einem anderen Vertreter der jeweils untersuchten Wirkstoffklasse hatten. Bei dieser Gegenüberstellung ist zu beachten, dass ein direkter Vergleich zwischen diesen Studien methodisch nicht zulässig und auch nicht intendiert ist. Mit der Gegenüberstellung inkrementeller Kosten ist es allerdings möglich, einen Eindruck über die pharmakoökonomische Bedeutung einer Therapiestrategie zu vermitteln, die dem jeweils untersuchten Studienkonzept folgt.

Die 24-wöchige Behandlung mit einem DRV/r-basierten ART-Regime

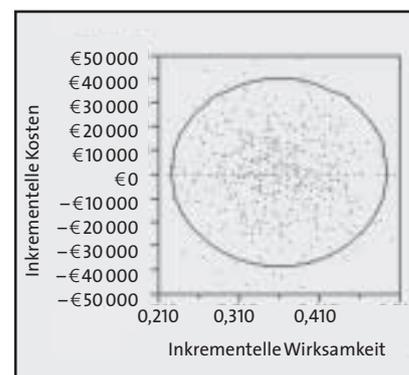


Abb. 3: Streudiagramm: inkrementelle Kosteneffektivität mittels einer Monte-Carlo-Analyse (100 000 Ziehungen). Anmerkung: Die Linie in der Abbildung zeigt die 95%-Ellipse.

reduzierte die HI-Viruslast um $1,90 \log_{10}$ -Stufen, verglichen mit einer Abnahme um $0,49 \log_{10}$ -Stufen in der Kontrollgruppe. Der resultierende Behandlungsvorteil von $-1,41 \log_{10}$ -Stufen war größer als in den hier aufgeführten Vergleichsstudien mit anderen ART-Kombinationen und ging zudem mit einem höheren Anstieg der CD4⁺-Zellzahl einher. Dementsprechend sind die inkrementellen Kosten durch DRV/r deutlich niedriger als bei allen anderen wirksamen antiretroviralen Therapien. Lediglich geboostertes Fosamprenavir verursachte in der CONTEXT-Studie [18] geringere

inkrementelle Kosten, war aber nicht kosteneffektiv, da es im Vergleich zur Kontrollgruppe weder stärker die Viruslast reduzierte noch einen signifikanten CD4⁺-T-Zell-Zuwachs bewirkte.

Limitationen

Die Interpretation der Kostenwirksamkeit in dieser Arbeit unterliegt einigen Limitationen. Die allgemeinen Einschränkungen beim Dateneinput ergeben sich vor allem aufgrund des Studiendesigns, welches von der Versorgungsrealität abweicht. Dazu gehört die Selektion der Studienteilnehmer, z. B. in Bezug auf Komorbiditäten. Die klinischen Studien lassen zudem keine Rückschlüsse auf die Nachhaltigkeit der ART zu, sodass keine Aussagen über die Resistenzbildung und Lebenszeitverlängerung gemacht werden können. Weitere Limitationen bestehen in den spezifischen Selektionskriterien klinischer Studien zur antiretroviralen Therapie vorbehandelter Patienten. Die POWER-Studien fokussierten jeweils Patienten mit spezifischen Kriterien im Hinblick auf eine genotypische Resistenztestung. Zudem bringt es die rasche Entwicklung neuer antiretroviraler Substanzen mit sich, dass in „historischen“ Studien „suboptimale“ Standards eingesetzt wurden, weil – notwendigerweise – noch nicht verfügbare Substanzen außen vor blieben.

Potenzielle Kosteneinsparungen nicht berücksichtigt

Von ökonomischer Seite lässt sich anführen, dass hier lediglich die Arzneimittelkosten in der Analyse berücksichtigt sind. Die Vernachlässigung potenzieller Kosteneinsparungen in der Behandlung opportunistischer Erkrankungen und in der stationären Versorgung von HIV-Patienten stellt für die hier gemachte Analyse eine eher konservative Vorgehensweise dar. Die Einsparungen sind umso hö-

her, je wirksamer die ART ist. Dadurch werden wirksamere ART-Regime aus ökonomischer Sicht in diesem Ansatz ungünstiger beurteilt als schwächere.

Schlussfolgerung

Bei HIV-Infizierten mit Mehrklassenerfahrung hat geboostertes Darunavir (DRV/r) eine gute virologische Wirksamkeit und scheint kosteneffektiv. Dies zeigen die beiden randomisierten klinischen Studien POWER 1 und 2 sowie die Kosten-Effektivitäts-Analyse, die hier auf der Grundlage der beiden POWER-Studien mit Arzneimittelkosten des deutschen Gesundheitswesens erstellt wurde. Wie für andere neue Substanzen in anderen Studien an intensiv vorbehandelten HIV-infizierten Patienten zeigte sich auch für DRV/r, dass der Einsatz nicht zu spät erfolgen sollte: Ökonomisch betrachtet ist der neue Proteaseinhibitor bei Patienten mit weniger weit fortgeschrittener Erkrankung kosteneffektiver als bei Patienten mit niedrigeren CD4⁺-Ausgangswerten. Aufgrund der vergleichsweise geringen Zusatzkosten für den Zugewinn an Effektivität, definiert als Anteil der HIV-Patienten mit Plasma-HIV-RNA < 50 Kopien/ml, kann DRV/r bei HIV-Infizierten mit Mehrklassenresistenz als kosteneffektivere Alternative angesehen werden.

Summary: Pharmacoeconomic evaluation of darunavir/r for treatment-experienced HIV-infected patients

Since 2007 darunavir (DRV/r) has been licensed in Germany as a new boosted protease inhibitor of the next generation – primarily for antiretroviral treatment in triple class experienced HIV positive individuals and meanwhile in addition as well for first-line therapy. This economic evaluation elicits the issue whether an optimized background therapy (OBT) with DRV/r in triple-class experienced patients is more cost-effective than an OBT with another boosted protease inhibitor (CPI/r) from the perspective of the German health insurance scheme. In a decision tree the 48-week efficacy data from the pooled Phase II/III POWER 1+2 trials are combined with annual medication costs (2008 German retail prices).

Results: The annual prescription costs of OBT + CPI/r are with € 34,562 only marginally lower than the average cost of OBT + DRV/r which add up to € 35,379. A successful suppression of the viral load (plas-

ma-HIV-RNA < 50 copies/ml) in the control group costs € 345,623 per year being significantly higher than the cost in the DRV/r-group with an average of € 76,911 per year. Since there are only small additional expenses required to gain a higher effect defined as proportion of patients with HIV RNA < 50 copies/ml, DRV/r can be seen as a more cost effective option in treating HIV patients with pre-existing HIV multiple class drug resistance.

Keywords: HIV – Antiretroviral therapy – Incremental cost effectiveness – Protease inhibitor – Darunavir

LITERATUR

1. CAESAR Coordinating Committee: Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loricidine to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet* 349 (1997), 1413–1421.
2. Cahn, P. E., Gatell, J. M., Squires, K., et al.: Atazanavir – a once-daily HIV protease inhibitor that does not cause dyslipidemia in newly treated patients: results from two randomized clinical trials. *J. Int. Assoc. Physicians AIDS Care* 3 (2004), 92–98.
3. Carter, N. J., Keating, G. M.: Maraviroc. *Drugs* 67 (2007), 2277–2288.
4. Claes, C., Schulte, E., Körner, T., et al.: Indirekte Kosten bei HIV-Positiven. In: Brockmeyer, N. H., Brodt, R., Hoffmann, K., et al. (Hrsg.): HIV-Infekt, Epidemiologie – Prävention – Pathogenese – Diagnostik – Therapie – Psycho-Soziologie. Springer, Berlin/Heidelberg/NY 2000, 180–188.
5. Clotet, B., Bellos, N., Molina, J. M., et al.: Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 369 (2007), 1169–1178.
6. Duggan, M. G., Evans, W. N.: Estimating the Impact of Medical Innovation: A Case Study of HIV Antiretroviral Treatments. *Forum for Health Economics & Policy* 11 (2008), 1–43.
7. Hammer, S. M., Eron, J. J., Jr., Reiss, P., et al.: Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *J. Am. Med. Assoc.* 300 (2008), 555–570.
8. Haubrich, R., Berger, D., Chigliade, P., et al.: Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS* 21 (2007), F11–F18.
9. Hicks, C. B., Cahn, P., Cooper, D. A., et al.: Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet* 368 (2006), 466–475.
10. Hill, A. M., Smith, C.: Analysis of cost of full virologic suppression for treatment-experienced, HIV-infected patients. Conference Abstract number: MOPE0679. 2006.
11. Hill, A. M., Smith, C.: Analysis of treatment costs for HIV RNA reductions and CD4 increases for darunavir versus other antiretrovirals in treatment-experienced, HIV-infected patients. *HIV Clin. Trials* 8 (2007), 121–131.
12. Johnson, M., Grinsztejn, B., Rodriguez, C., et al.: Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 19 (2005), 685–694.
13. Katlama, C., Clotet, B., Plettenberg, A., et al.: The role of abacavir (ABC, 1592) in antiretroviral therapy-

experienced patients: results from a randomized, double-blind, trial. CNA3002 European Study Team. *AIDS* 14 (2000), 781–789.

14. Katlama, C., Esposito, R., Gatell, J. M., et al.: Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS* 21 (2007), 395–402.

15. Lalezari, J. P., Henry, K., O’Hearn, M., et al.: Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N. Engl. J. Med.* 348 (2003), 2175–2185.

16. Lauer-Fischer GmbH (Hrsg.): Große Deutsche Spezialitäten-Steuer „Lauer-Steuer“. <http://www.lauer-fischer.de> 2008.

17. Lazzarin, A., Clotet, B., Cooper, D., et al.: Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N. Engl. J. Med.* 348 (2003), 2186–2195.

18. MacManus, S., Yates, P. J., Elston, R. C., White, S., Richards, N., Snowden, W.: GW433908/ritonavir once daily in antiretroviral therapy-naive HIV-infected patients: absence of protease resistance at 48 weeks. *AIDS* 18 (2004), 651–655.

19. Markowitz, M., Nguyen, B. Y., Gotuzzo, E., et al.: Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 46 (2007), 125–133.

20. Squires, K., Pozniak, A. L., Pierone, G., Jr., et al.: Tenofovir disoproxil fumarate in nucleoside-resistant HIV-1 infection: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 139 (2003), 313–320.

21. Stoll, M., Claes, C., Schulte, E., Graf von der Schulenburg JM, Schmidt, R. E.: Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after

the introduction of HAART. *Eur. J. Med. Res.* 7 (2002), 463–471.

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Matthias Stoll

Klinik für Immunologie und

Rheumatologie

Zentrum Innere Medizin

Medizinische Hochschule Hannover

Carl-Neuberg-Str. 1

D-30625 Hannover

Tel.: 0511 532 9672

E-Mail: Stoll.Matthias@mh-hannover.de

8. Quellen- und Literaturverzeichnis

- (1) Berrino F. Role of prevention: cost-effectiveness of prevention. *Annals of Oncology* 2004;15(Supplement 4):iv245-iv248.
- (2) Bos JM, Beutels P, Annemans L, Postma MJ. Valuing prevention through economic evaluation: some considerations regarding the choice of discount model for health effects with focus on infectious diseases. *Pharmacoeconomics* 2004;22(18):1171-9.
- (3) Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* 2000;17:479-500.
- (4) Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Medical Decision Making* 2003 Jan;23(1):76-82.
- (5) Brügger U, Federspiel B, Horrisberger B, Kreuzer E. Ökonomische Beurteilung von Gesundheitsförderung und Prävention. 2004.
- (6) Claes C, Mittendorf T, Grond M, Schulenburg JM. Inkrementelle Kosten-Effektivität von Dipyridamol + Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention bei ischämischem nicht-kardialembolischem Schlaganfall. *Medizinische Klinik* 2008;103(11):778-87.
- (7) Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Gesundheitsökonomische Modellierung der allergenspezifischen Immuntherapie bei saisonaler allergischer Rhinitis aus Sicht der Kostenträger. *Allergo Journal* 2009;18:60-70.
- (8) Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Persistenz und Frequenz von Verordnungen im Bereich der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie (SCIT) bei GKV-Patienten in Deutschland. *Medizinische Klinik* 2009;104(7):536-42.
- (9) Claes C, Schulenburg JM. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany. *Pharmacoeconomics* 2003;21(8):587-600.
- (10) Claes C, Schulenburg JM. Teil B Gesundheitsökonomische Begleitforschung. In: Haasen C, Verthein U, editors. *Das bundesdeutsche Modellprojekt zur heroingestützten Behandlung Opiatabhängiger, Band 3, Psychosoziale Intervention - Kosten und Nutzen der Behandlung - Transfer in die Versorgung*. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft GmbH & Co. KG; 2007. p. 131-90.
- (11) Claes C, Reinert RR, Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *European Journal of Health Economics* 2009 Feb;10(1):25-38.
- (12) Claxton K. Exploring Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis. *Pharmacoeconomics* 2008;26(9):781-98.

- (13) Cohen D. Health Promotion and Cost-Effectiveness. *Health Promotion International* 1994;9(4):281-7.
- (14) Cohen DR. Utility Model of Preventive Behavior. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1984;38(1):61-5.
- (15) Cohen DR, Henderson JB. *Health, Prevention and Economics*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 1-175.
- (16) Collee JG. Prophylactic immunization. In: Greenwood D, Slack RCB, Peutherer JF, editors. *Medical microbiology*. 14th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1992. p. 791-801.
- (17) Corso PS, Thacker SB, Koplan JP. The value of prevention: experiences of a public health agency. *Medical Decision Making* 2002 Sep;22(5 Suppl):S11-S16.
- (18) Cribb A, Haycox A. Economic analysis of the evaluation of health promotion. *Community Medicine* 1989;11:299-305.
- (19) Drummond M. Funding processes for new vaccines: the need for greater understanding of the economic issues. *Journal of Public Health* 2008;16:261-5.
- (20) Drummond M, Chevat C, Lothgren M. Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine* 2007 Aug 10;25(32):5945-57.
- (21) Drummond M, O'Brien B, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 1997.
- (22) Fogel RW. Economic growth, population theory, and physiology: The bearing of long-term process on the making of economic policy. *American Economic Review* 1994;84(3):369-95.
- (23) Garber A. Advances in cost-effectiveness analysis of health interventions. In: Culyer AJ, Newhouse JP, editors. *Handbook of Health Economics*. Amsterdam: Elsevier; 2000.
- (24) Goldsmith I, Hutchison B, Hurley J. *Economic evaluation across the four faces of prevention: A Canadian perspective*. Ottawa; 2004.
- (25) Goodin RE. Discounting discounting. *Journal of Public Policy* 1982;2:53-72.
- (26) Grosse SD, Teutsch SM, Haddix AC. Lessons from cost-effectiveness research for United States public health policy. *Annual Review of Public Health* 2007;28:365-91.
- (27) Hale J. What contribution can health economics make to health promotion? *Health Promotion International* 2000 Dec;15(4):341-8.
- (28) Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999 Oct 23;354(9188):1457-63.

- (29) Holler D, Claes C, Schulenburg JM. Cost-utility analysis of treating severe peripheral arterial occlusive disease. *International Journal of Angiology* 2006;14:1-9.
- (30) Johannesson M, Meltzer D, Oconor RM. Incorporating future costs in medical cost-effectiveness analysis: Implications for the cost-effectiveness of the treatment of hypertension. *Medical Decision Making* 1997 Oct;17(4):382-9.
- (31) Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics* 2008;26(3):191-215.
- (32) König HH, Riedel-Heller S. Economic aspects of prevention. *Internist* 2008 Feb;49(2):146-53.
- (33) Kowalski C, Steinhausen S, Pfaff H, Janßen C. Sozioökonomische Ungleichheit erfordert zielgruppenspezifische Präventionsprogramme. *Public Health Forum* 2008;16(59):29.e1-29.e3.
- (34) Lindgren P. Modeling the economics of prevention. Stockholm: Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet; 2005.
- (35) Maynard A. Economic evaluation techniques in healthcare: reinventing the wheel? *Pharmacoeconomics* 1997;11:115-8.
- (36) Meltzer D. Accounting for future costs in medical cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics* 1997;16(1):33-64.
- (37) Nutbeam D. Evaluating health promotion - progress, problems and solutions. *Health Promotion International* 1998 Mar;13(1):27-44.
- (38) Parsonage M, Neuburger H. Discounting and health benefits. *Health Economics* 1992;1:71-9.
- (39) Phelps CE. *Health Economics*. New York: Harper-Collins; 1992.
- (40) Pickett G, Bridgers WF. Prevention, declining mortality rates, and the cost of Medicare. *American Journal of Preventive Medicine* 1987;3(2):76-80.
- (41) Pinkerton SD, Holtgrave DR. How HIV treatment advances affect the cost-effectiveness of prevention. *Medical Decision Making* 2000 Jan;20(1):89-94.
- (42) Rappange DR, Brouwer WB, Hoogenveen RT, van Baal PH. Healthcare Costs and Obesity Prevention. Drug Costs and Other Sector-Specific Consequences. *Pharmacoeconomics* 2009;27(12):1031-44.
- (43) Rappange DR, Brouwer WB, Rutten FF, van Baal PH. Lifestyle intervention: from cost savings to value for money. *Journal of Public Health* 2009 Aug 7.
- (44) Roll S, Keil T, Rosenfeld S, Willich SN. Number needed to treat: Definition, Interpretation und Relevanz. *Gesundheitswesen* 2009;71:694-701.

- (45) Rosen M, Lindholm L. The neglected effects of lifestyle interventions in cost-effectiveness analysis. *Health Promotion International* 1992;7:163-9.
- (46) Russell L. *Is Prevention Better Than Cure?* Washington, DC: The Brookings Institution; 1986.
- (47) Russell L. *Educated Guesses: Making Policy about Medical Screening Tests.* Berkeley and Los Angeles, CA: University of California Press; 1994.
- (48) Russell LB. How treatment advances affect prevention's cost-effectiveness: implications for the funding of medical research. *Medical Decision Making* 2000 Jul;20(3):352-4.
- (49) Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit. Gutachten 2000/2001. Band 1: Zielbildung, Prävention, Nutzerorientierung und Partizipation. Baden-Baden: Nomos; 2002.
- (50) Schöffski O, Schulenburg JMH. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, 3. Auflage. Berlin u. a.: Springer; 2008.
- (51) Schulenburg JM, Greiner W. *Gesundheitsökonomik*, 2 Auflage. Tübingen: Mohr Siebeck; 2007.
- (52) Schulenburg JM, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, et al. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation. Dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2007;12:285-90.
- (53) Schulenburg J-M. *Versicherungsökonomik. Ein Leitfadens für Studium und Praxis.* Karlsruhe: VVW; 2005.
- (54) Schwappach DL, Boluarte TA, Suhrcke M. The economics of primary prevention of cardiovascular disease - a systematic review of economic evaluations. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2007;5:5.
- (55) Shiell A, Hawe P. Health promotion community development and the tyranny of individualism. *Health Economics* 1996 May;5(3):241-7.
- (56) Siebert U. Die Bewertung der Kosteneffektivität von Impfungen unter Berücksichtigung von Public Health Aspekten. *Public Health Forum* 2009;17(2):9.e1-9.e3.
- (57) Statistisches Bundesamt (Hrsg.). *Gesundheitsausgaben in Deutschland in Mio. €.* Gliederungsmerkmale: Jahre, Art der Einrichtung, Art der Leistung, Ausgabenträger (2007). http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921_xwdevkit/xwd_init?gbeisgbetol/xs_start_neu/397945713/67233783 2009 [aufgerufen am: 9.12.2009];
- (58) Stoll M, Claes C, Mittendorf T, Schulenburg JM. Pharmakoökonomische Bewertung von Darunavir/r zur Therapie behandlungserfahrener HIV-Patienten. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalia* 2009;151(II):97-103.

- (59) Suhrcke M. Economic Aspects of Prevention: An International Perspective. *Gesundheitswesen* 2009 Oct;71(10):610-6.
- (60) Teutsch SM, Harris JR. Introduction. In: Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS, editors. *Prevention Effectiveness - A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation*. second edition ed. Oxford: University Press; 2003. p. 1-10.
- (61) Tillmann HL, Kaiser T, Claes C, Schmidt RE, Manns MP, Stoll M. Differential Influence of different hepatitis viruses on quality of life in hiv positive patients. *European Journal of Medical Research* 2006;11:1-5.
- (62) Tolley GS, Kenkel DS, Fabian R. *Valuing Health for Policy: An Economic Approach*. Chicago: University of Chicago Press; 1994.
- (63) Tolley K, Buck D, Godfrey C. Health promotion and health economics. *Health Education Research* 1996 Sep;11(3):361-4.
- (64) Ubel PA, Spranca MD, Dekay ML, Hershey JC, Asch DA. Public preferences for prevention versus cure: what if an ounce of prevention is worth only an ounce of cure? *Medical Decision Making* 1998 Apr;18(2):141-8.
- (65) van Baal PH, Feenstra T, Hoogenveen R, et al. Unrelated medical care in life years gained and the cost utility of primary prevention: in search of a 'perfect' cost-utility ratio. *Health Economics* 2007;16:421-33.
- (66) Wasem J. Evaluation of prevention: a challenge for economists. *International Journal of Public Health* 2007;52(6):337-8.
- (67) Weinstein MC. The costs of prevention. *Journal of General Internal Medicine* 1990 Sep;5(5 Suppl):S89-S92.
- (68) Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998. *Gesundheitswesen* 1999;61(2):S79-S84.
- (69) Williams A. Welfare economics and health status measurement. In: van der Gaag J, Perlman M, editors. *Health, Economics and Health Economics*. North Holland: 1981. p. 159-70.