

J. Wasem¹ · G. Sroczynski^{2,3} · P. Aidelburger^{1,4} · B. Buchberger¹ · F. Hessel¹
A. Conrads-Frank² · A. Peters-Blöching⁹ · B. M. Kurth⁵ · J. B. Wong⁶ · S. Rossol⁷
U. Siebert^{2,3,8}

¹ Universität Duisburg-Essen · ² Harvard Medical School, Boston · ³ Ludwig-Maximilians-Universität München · ⁴ CAREM GmbH, Egling · ⁵ Robert Koch-Institut, Berlin · ⁶ Tufts University School of Medicine, Boston · ⁷ Klinikum Rüsselsheim

⁸ Universität für Gesundheitswissenschaften, Hall in Tirol

⁹ Ludwig-Maximilians-Universität München

Gesundheitsökonomische Aspekte chronischer Infektionskrankheiten am Beispiel der chronischen Hepatitis C

Hintergrund

Mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) sind weltweit etwa 170 Mio. Menschen infiziert, in Westeuropa ca. 5 Mio. [1]. In Deutschland wird die HCV-Prävalenz auf 0,5% geschätzt (ca. 400.000 Fälle) [2]. Die Inzidenz neuer HCV-Infektionen durch Bluttransfusionen wurde seit der Einführung entsprechender Tests bei Blut und Blutprodukten nach der Entdeckung des Virus im Jahr 1988 entscheidend gesenkt. Dennoch treten weiterhin HCV-Neuinfektionen insbesondere bei intravenös injizierenden Drogenkonsumenten als Folge des Spritzenaustausches auf. Ein erheblicher Anteil der prävalenten HCV-Fälle wurde bereits vor Einführung der routinemäßigen Bluttests infiziert. Sie tragen ein erhöhtes Risiko für die Ausprägung einer Leberzirrhose, fortgeschrittener Komplikationen oder eines Leberzellkarzinoms. Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen der Infektion und dem Auftreten schwerwiegender Krankheitssymptome wird der Gipfel HCV-bedingter chronischer Lebererkrankungen erst in einigen Jahren erreicht werden. Amerikanischen Schätzungen zufolge werden die Kosten für HCV-bedingte Erkrankungen in den nächsten 10–20 Jahren weiterhin steigen und sich die auf HCV

zurückzuführenden Todesfälle verdoppeln oder verdreifachen [3]. Wegen der ausgeprägten genetischen Variabilität des Hepatitis-C-Virus gibt es gegen die Hepatitis C im Gegensatz zur Hepatitis A und B noch keine wirksame Schutzimpfung.

Die medizinischen und ökonomischen Effekte einer potenziellen HCV-Schutzimpfung wurden in einer kanadischen Studie [4] untersucht. Eine Simulation mittels Markov-Modell (s. unten) zeigte, dass bei einer Hochrisikokohorte von intravenös injizierenden Drogenkonsumenten, die zum Zeitpunkt der Impfung HIV- und HCV-negativ waren, durch eine Impfung in 248 von 1000 Fällen eine HCV-Infektion und in 89 von 1000 Fällen ein HCV-bedingter Todesfall vermieden werden könnten. Zusätzlich würde eine Impfung in dieser Kohorte die durch HCV entstehenden Kosten senken. In einer Population mit durchschnittlichem Risiko (in dieser Studie alle 12-jährigen Schulkinder) wäre eine HCV-Impfung zwar nicht Kosten sparend, aber immer noch kosteneffektiv.

Entscheidungsanalytische Modelle

Entscheidungsanalytische Markov-Modelle (■ **Abb. 1**) sind mathematische Modelle, die für komplexe Zusammenhänge –

wie in diesem Beispiel für eine chronische Erkrankung – entwickelt werden. Sie bilden eine Erkrankung als einzelne Gesundheitszustände im zeitlichen Verlauf ab und enthalten eine endliche Zahl sich gegenseitig ausschließender Gesundheitszustände, die von Patienten durchlaufen werden können. Die Zeit ist in gleich große Intervalle eingeteilt, in denen bestimmte Übergänge in einen anderen Gesundheitszustand mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten möglich sind. Die Modellparameter wie Übergangswahrscheinlichkeiten, Nutzwerte und Kosten werden auf der Grundlage der aktuellen Evidenz bestimmt und in das Modell eingesetzt. Zur Bestimmung und zum Vergleich erwarteter klinischer und ökonomischer Konsequenzen verschiedener medizinischer Verfahren durchläuft eine hypothetische Kohorte von Patienten die verschiedenen Gesundheitszustände in einer Computersimulation, wobei Lebensjahre, qualitätskorrigierte Lebensjahre und Kosten summiert und für verschiedene Interventionsstrategien miteinander verglichen werden können [5].

Unter Berücksichtigung der Heterogenität der nationalen HCV-Population hinsichtlich zusätzlicher Erkrankungen und Koinfektionen (z. B. HIV-Infektion, extra-

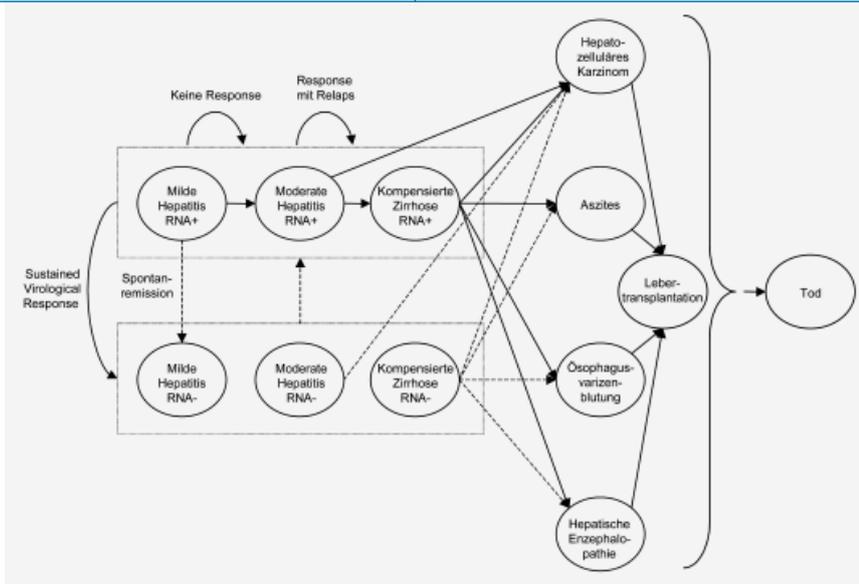


Abb. 1 ▲ Vereinfachte Darstellung des Markov-Modells (natürlicher Erkrankungsverlauf ohne Komorbiditäten und Risikofaktoren). Gestrichelte Linien stellen Übergänge mit reduzierter Wahrscheinlichkeit dar

hepatische Erkrankungen etc.) und durch Einbindung diesbezüglicher nationaler klinischer, epidemiologischer und ökonomischer Daten entstehen so genannte Health-Policy-Modelle, die wichtige Zielgrößen für die Versorgungsplanung und Politikberatung projizieren können.

Methoden

Entscheidungsanalytischer Ansatz

Auf der Basis eines bereits veröffentlichten entscheidungsanalytischen Markov-Modells zur chronischen Hepatitis C [6, 7], das als German Hepatitis C Model (GEHMO) für den Kontext des deutschen Gesundheitssystems weiterentwickelt wurde [8, 9, 10, 11, 12], wurde das German Hepatitis C Health Policy Model um die Heterogenität der deutschen HCV-Population erweitert. Berücksichtigt wurden insbesondere folgende Komponenten: Koinfektionen (HIV/HCV-Koinfektion, HBV/HCV-Koinfektion), mit HCV assoziierte Erkrankungen aufgrund gemeinsamer Risikofaktoren (Hämophilie, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Konsum intravenös injizierter Drogen), weitere extrahepatische Manifestationen als Folge der HCV-Infektion (Kryoglobulinämie, Thyreoiditis, Sjögren-Syndrom) und Faktoren, die die Erkrankungsprogression beeinflussen (HIV, Alkoholkonsum). Darüber hinaus wurden die Verteilung der Subgruppen

(Geschlecht, Alter, Genotyp etc.) und die zusätzlich anfallende Morbidität bzw. Mortalität sowie die zusätzlichen Kosten aufgrund dieser Erkrankungen und Risikofaktoren ermittelt und im Modell berücksichtigt. Auf Basis der erfassten Daten wurde für eine Vorhersage der Zielgrößen (klinischer Verlauf der Erkrankung, Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Kosten für den Zeitraum der nächsten 20 Jahre) eine Kohortensimulation sowie eine Evaluation der Kosteneffektivität verschiedener Behandlungsstrategien über einen lebenslangen Zeitraum durchgeführt.

Verglichen wurden folgende 4 Behandlungsmöglichkeiten für diagnostizierte, behandelbare, therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland: 1) keine antivirale Behandlung, 2) Behandlung mit Interferon (IFN), 3) Behandlung mit IFN und Ribavirin und 4) Behandlung mit pegyliertem Interferon (PegIFN) und Ribavirin. Für jede der 4 Therapien wurden kumulative 20-Jahres-Inzidenzen für kompensierte Zirrhosen, dekomensierte Zirrhosen, hepatozelluläre Karzinome und Lebertransplantationen sowie die absoluten Zahlen der Todesfälle durch Leberversagen, die gewonnenen Lebensjahre, die gewonnenen qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) und die gesamtgesellschaftlichen Kosten ermittelt. Zusätzlich wurde das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis jeder Therapie berechnet, indem die inkremen-

tellen (zusätzlichen, gegenüber der nächstbesten Vergleichsintervention) diskontierten Kosten durch die inkrementellen, diskontierten, qualitätskorrigierten Lebensjahre dividiert wurden (in EUR/QALY).

Für die Vorhersage über das Ausmaß der einzelnen Zielgrößen in den nächsten 20 Jahren wurde in der Markov-Kohortensimulation die erste Kohorte im Jahr 2003 mit prävalenten HCV-Fällen eingesetzt. Bis zum Jahr 2023 wurde die Risikopopulation in jedem Kalenderjahr um eine weitere Kohorte inzidenter Fälle erweitert. Verstorbene Patienten verlassen die Population.

In diesem Kohortenmodell mit festgesetztem Zeithorizont erhält zwar die letzte Kohorte im Jahr 2023 noch eine antivirale Behandlung, doch deren Erfolge werden nicht mehr berücksichtigt. Ein kalkuliertes Kosten-Effektivitäts-Verhältnis über den Zeitraum von 20 Jahren würde den Wert für das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis aufgrund der hohen Kosten der antiviralen Behandlung und der geringen medizinischen Effekte überschätzen. Daher wurde die Kosteneffektivität der untersuchten Behandlungsstrategien mit einer einzigen Kohorte über einen lebenslangen Zeitraum berechnet.

Datenquellen

Epidemiologie und Krankheitsverlauf

Daten zur Progression der Erkrankung und die Mortalitätsraten für dekomensierte Lebererkrankungen wurden aus mehreren veröffentlichten Studien geschätzt und sind bereits in früher publizierten und validierten entscheidungsanalytischen Modellen eingesetzt worden [6, 7]. Sämtliche Wahrscheinlichkeitsschätzungen wurden von einer Gruppe deutscher Experten aus den Bereichen Hepatologie und Epidemiologie sowie in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut (RKI) überprüft und an den deutschen Kontext angepasst. Die histologische Klassifikation in leichte oder mittelschwere Hepatitis oder kompensierte Zirrhose erfolgte nach dem modifizierten Histology Activity Index von Knodell [13, 14].

Basis für die Ermittlung der demographischen, klinischen und Nutzwertparameter waren klinische Daten eines Patientensurveys [15] sowie Daten des RKI.

Sie wurden mit Daten aus der internationalen Literatur verglichen und in Sensitivitätsanalysen variiert. Zur Erfassung der Mortalität aufgrund anderer Ursachen als einem Leberversagen als Folge einer HCV-Infektion wurden altersspezifische Mortalitätsraten des statistischen Bundesamtes (1997–1999) herangezogen.

Die Daten für die Berechnung HCV-bezogener Komorbiditäten wurden der deutschsprachigen Literatur, unveröffentlichten Quellen (durch persönlichen Kontakt zugänglich) oder der German Hepatitis C Database entnommen. Stünden keine deutschen Daten zur Verfügung, wurden Daten aus der internationalen Literatur oder Schätzungen von Experten verwendet.

Größe der Zielpopulation

Die Größe der zur Behandlung geeigneten HCV-Population in Deutschland wurde auf der Basis von Daten des RKI ermittelt, das im Jahr 2002 eine Prävalenz von 400.000 HCV-Infizierten mit 6600 inzidenten Fällen schätzte [16, 17]. Da nur therapie-naive HCV-Patienten in die Analyse einbezogen werden sollten, wurde von den prävalenten Fällen ein geschätzter Anteil von 50% für Patienten mit früherer antiviraler Behandlung abgezogen. Ferner sollten nur Patienten mit erhöhten Transaminasewerten eingeschlossen werden. Laut Daten des Deutschen Roten Kreuzes (DRK) und unveröffentlichter Daten (durch persönlichen Kontakt zugänglich: unveröffentlichte Daten von Prof. Bertram Häussler, IGES Berlin) aus Studien zu Blutspenden zeigen 48,2% der HCV-Infizierten erhöhte Transaminasewerte. Der Anteil an HCV-Patienten, der aufgrund mangelnder Adhärenz, medizinischer Gegenanzeigen, eines aktuellen Drogenmissbrauchs oder eigener Entscheidung nicht behandelt werden kann, wurde einer internationalen Studie [18] entnommen und von der Population ausgeschlossen (■ **Tabelle 1**).

Behandlungsergebnisse

Die Daten zur medizinischen Effektivität antiviraler Behandlungen basieren auf den Ergebnissen veröffentlichter klinischer Studien. Für die Ermittlung der Ergebnisraten der Monotherapie mit Interferon bzw. der kombinierten Therapie mit Interferon und Ribavirin wurden eine Metaanalyse [19] und ein Cochrane-Review

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2006 · 49:57–63
DOI 10.1007/s00103-005-1190-7
© Springer Medizin Verlag 2005

J. Wasem · G. Sroczynski · P. Aidelsburger · B. Buchberger · F. Hessel · A. Conrads-Frank
A. Peters-Blöching · B. M. Kurth · J. B. Wong · S. Rossol · U. Siebert

Gesundheitsökonomische Aspekte chronischer Infektionskrankheiten am Beispiel der chronischen Hepatitis C

Zusammenfassung

Hepatitis C ist eine chronische Erkrankung mit erheblichen Kosten für das Gesundheitswesen. Auf der Basis des deutschen entscheidungsanalytischen „German Hepatitis C Model (GEHMO)“ wurde ein populationsbasiertes Hepatitis-C-Policy-Modell entwickelt, das die heterogene deutsche Hepatitis-C-Bevölkerung und das deutsche Gesundheitssystem widerspiegelt. Für die Vorhersage absoluter klinischer und ökonomischer Größen wurden mithilfe einer Markov-Kohortensimulation absolute Zahlen für die nächsten 20 Jahre ermittelt. Zur Bestimmung der Kosteneffektivität wurde ein lebenslanger Zeitraum untersucht. Vier verschiedene Behandlungsstrategien wurden miteinander verglichen: 1) keine antivirale Therapie, 2) Interferon-Monotherapie, 3) Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin, 4) Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Nach unseren Modellberechnungen

kann die antivirale Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin in den nächsten 20 Jahren 17.000 Zirrhosefälle, 580 Lebertransplantationen und 7600 auf HCV zurückzuführende Todesfälle verhindern und etwa 53.000 Lebensjahre zu Kosten in Höhe von 1,3 Mrd. Euro gewinnen. Mit einer inkrementellen Kosten-Nutzwert-Rate von 23.000 Euro pro qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALY) erreichte die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin die beste Kosten-Effektivität. Diese Studie zeigt, dass eine gesundheitsökonomische Evaluation unter Einsatz von Modellierung als Unterstützungsinstrument zur Ressourcenallokation im Gesundheitswesen verwendet werden kann.

Schlüsselwörter

HCV · Komorbidität · GEHMO · Kosten-Effektivität

Health economics of chronic infectious diseases: the example of hepatitis C

Abstract

Based on the German Hepatitis C Model (GEHMO) we developed a Hepatitis C Policy Model and applied it to the heterogeneous German hepatitis C population within the German health care context. We used Markov cohort simulation to predict absolute clinical and economic outcomes for a 20-year time horizon. For the cost-effectiveness analysis, a lifelong time horizon was used. Four different strategies were compared: (1) no antiviral treatment, (2) interferon monotherapy, (3) combination therapy with interferon plus ribavirin, and (4) combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin. Based on our model, antiviral ther-

apy with pegylated interferon and ribavirin could prevent about 17,000 cases of cirrhosis, 580 liver transplants, and 7,600 HCV-related deaths and is expected to save about 53,000 life years at total costs of 1.3 billion Euros within the next 20 years. Pegylated interferon plus ribavirin was the most effective treatment with an incremental cost-utility ratio of 23,000 Euros per quality-adjusted life year saved.

Keywords

HCV · Comorbidity · GEHMO · Cost-effectiveness

Tabelle 1

Zur antiviralen Behandlung geeignete HCV-Population in Deutschland (Population der Kohortensimulation)

	Pro Jahr	2002	Referenz
HCV-Fälle in Deutschland	6600	400.000	[16, 17]
Erhöhte Aminotransaminasen	48,2%	48,2%	DRK Blutspende-Studie
Adhärenz	86,7%	86,7%	[18]
Keine Kontraindikationen	75,5%	75,5%	[18]
Kein Substanzenmissbrauch	90,6%	90,6%	[18]
Teilnahmebereitschaft	92,1%	92,1%	[18]
Behandlungsnaive HCV-Fälle	100,0%	50,0%	Annahme auf Basis einer deutschen Studie (persönliche Kommunikation Prof. Häussler, IGES Berlin)
Zur Behandlung verfügbar	21,7%	10,8%	
Absolute zur Behandlung geeignete HCV-Fälle	1429	43.303	

Tabelle 2

Jährliche Behandlungskosten für HCV-bedingte Erkrankungen pro Patient in (Euro)

	Jährliche Kosten (Euro)	Stationär	Ambulant
Milde chronische Hepatitis C	125,37	30,14	95,23
Moderate chronische Hepatitis C	128,03	30,14	97,90
Kompensierte Zirrhose	634,08	136,99	497,10
Therapiesensitiver Aszites	1872,24	995,19	877,05
Therapierefraktärer Aszites	12.714,34	9230,49	3483,85
Hepatische Enzephalopathie, 1. Jahr	7855,51	6008,48	1847,03
Hepatische Enzephalopathie, Folgejahre	2703,10	1274,02	1429,08
Ösophagusvarizen, 1. Jahr	12.652,51	10.776,87	1875,64
Ösophagusvarizen, Folgejahre	3380,31	2264,96	1115,35
Hepatozelluläres Karzinom	19.700,00	19.700,00	0,00
Lebertransplantation, 1. Jahr	134.851,00	13.4851,00	0,00
Lebertransplantation, Folgejahre	19.502,57	19.502,57	0,00

der Cochrane Hepato-Biliary Gruppe [20] genutzt. Die Daten zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen und Ribavirin stammen aus 2 randomisierten klinischen Multicenterstudien [21, 22] und wurden gepoolt.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität von Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland wurden in einer Querschnittsstudie auf der Basis von Interviews ermittelt, die mit 428 Patienten an der gastroenterologischen und hepatologischen ambulanten Klinik für Innere Medizin der Universität

Mannheim und an den Kliniken für Innere Medizin und Chirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt worden waren [15]. Die resultierenden Daten dienten der Ermittlung von Gewichten für die Erfassung der Lebensqualität (Nutzwerte) der verschiedenen Gesundheitszustände. Die Nutzwerte wurden mit 3 verschiedenen Indizes zur Erfassung der Lebensqualität für ökonomische Evaluationen erhoben: mit der visuellen Analogskala mit Torrance-Transformation [23], mit dem auf einem Fragebogen basierenden EuroQoL-Index [24] und mit dem SF-6D-Index [25]. Sämtliche Rangkorrelationen

nach Spearman waren mit $p < 0,001$ oder $p = 0,001$ signifikant. Als Index für die Lebensqualität in der gesundheitsökonomischen Entscheidungsanalyse wurde der EuroQoL gewählt, weil er erstens plausible und statistisch signifikante Korrelationen mit spezifischen klinischen Stadien zeigte, die nach Schweregrad eingestuft waren, er zweitens auf einem statistischen Testkonstrukt aufbaut und drittens bereits in einem gesundheitsökonomischen Zusammenhang für die deutsche Bevölkerung validiert ist. Zusätzlich wurden die Nutzwerte aus der visuellen Analogskala, die in einer multiplen linearen Regression mit logarithmisch transformierten Ergebnissen (Torrance Transformation) berechnet wurden, in Sensitivitätsanalysen eingesetzt. Die Reduktion der Lebensqualität aufgrund der antiviralen Behandlung wurde bestimmt, um kurzzeitige Nutzwertreduktionen zu berechnen, die mit der durchschnittlichen Behandlungsdauer aus der klinischen Studie gewichtet wurden.

Kosten

Die direkten medizinischen Kosten für definierte Gesundheitszustände wurden als jährliche Kosten unter Berücksichtigung ambulanter und stationärer Behandlungen, diagnostischer Untersuchungen, Laboruntersuchungen, des Arzneimittelverbrauchs und sonstiger therapeutischer Verfahren erhoben. Auch Kosten aufgrund HCV-assoziiertter Komorbiditäten sowie Kosten, die durch die therapiebedingte Lebensverlängerung (sowohl bei Gesunden als auch bei HCV-Infizierten) entstehen, sowie Sterbekosten und indirekte Kosten durch den Verlust von Arbeitskraft wurden berücksichtigt. Die Häufigkeiten der Inanspruchnahme von Versorgungsangeboten wurde von einer deutschen Expertengruppe ($n=22$) sowie durch einen ökonomischen Survey bei Patienten mit chronischer Hepatitis C ($n=196$) ermittelt. Die Preise der Therapeutika wurden aus Datenbanken zur Gesundheitsversorgung und aktuellen deutschen pharmazeutischen Preislisten (für Interferon, pegyliertes Interferon und Ribavirin) entnommen.

Zur Ermittlung der Kosten einer Lebertransplantation diente eine Studie [26], die auf deutschen Patientendaten aus dem Jahr 1993 basiert.

Für die Kalkulation der für die antivirale Behandlung zu erwartenden Kosten

wurden aus den klinischen Studien zusätzlich Angaben zur Dosierungsreduktion bei Nebenwirkungen und zur durchschnittlichen Behandlungsdauer herangezogen. Unter Anwendung der medizinischen Versorgungskomponente des Verbraucherpreisindex für Deutschland (Statistisches Bundesamt 2000) wurden alle Kosten in den Eurowert 2002 umgewandelt (■ **Tabelle 2**). Basierend auf internationalen und nationalen Empfehlungen [27, 28, 29] wurde eine jährliche Diskontierungsrate von 3% für Kosten und Effektivität angenommen und in Sensitivitätsanalysen zwischen 0% und 10% variiert.

Ergebnisse

20-Jahres-Prädiktion

Die Vorhersage für den Zeitraum der nächsten 20 Jahre auf Basis der Markov-Kohortensimulation (■ **Tabelle 3**) ergab, dass die Hepatitis C ohne eine antivirale Therapie mehr als 29.000 Fälle von Leberzirrhose sowie etwa 16.000 Todesfälle verursachen würde und ungefähr 1200 Lebertransplantationen nötig wären. Die antivirale Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin könnte hingegen ca. 17.000 der zu erwartenden Fälle von Leberzirrhose, 580 Lebertransplantationen und 7600 HCV-bedingte Todesfälle verhindern. Insgesamt könnten 53.000 Lebensjahre (bzw. 49.000 QALYs) bei zusätzlichen Gesamtkosten von 1,3 Mrd. Euro gewonnen werden.

Kosten-Effektivität

Zur Berechnung der Kosten-Effektivität wurde – wie oben beschrieben (s. Kapitel „Methoden“) – ein lebenslanger Zeithorizont gewählt. Mithilfe des Modells wurden die gewonnenen QALYs, die lebenslangen Kosten und das diskontierte inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis (IKNV) je Patient kalkuliert (■ **Tabelle 4**).

Verglichen mit „Keine antivirale Therapie“ bestand der medizinische Nutzen pro Patient bei der Interferon-Monotherapie aus 0,48 QALYs, bei der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin aus 1,20 QALYs und bei der Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin aus 1,89 QALYs.

Tabelle 3

Ergebnisse der 20-Jahres-Vorhersage (gerundete Werte)

	Keine AVT	IFN	IFN+RBV	PegIFN+RBV
<i>Absolute undiskontierte Werte</i>				
• Lebensjahre (Millionen)	0,98	0,99	1,01	1,03
• QALYs (Millionen)	0,74	0,75	0,77	0,78
• Fälle von kompensierter Zirrhose	28.585	24.439	18.096	11.905
• Fälle von dekompensierter Zirrhose	15.956	14.038	11.108	8248
• Fälle von hepatozellulärem Karzinom	301	267	216	166
• Fälle von Lebertransplantation	1209	1064	844	629
• Todesfälle durch Leberversagen	16.306	14.408	11.511	8682
• Gesamtkosten (Mrd. Euro)	21,77	21,94	22,60	23,06
<i>Inkrementelle undiskontierte Werte (vs. keine AVT)</i>				
• Lebensjahre (in Tausend)	0	13,12	33,14	52,68
• QALYs (in Tausend)	0	13,11	31,43	48,99
• Gesamtkosten (Mio. Euro)	0	174,51	833,03	1289,30
<i>Absolute Reduktion der Fälle von (vs. keine AVT)</i>				
• Kompensierter Zirrhose	0	4146	10.488	16.680
• Dekompensierter Zirrhose	0	1918	4848	7708
• Hepatozellulärem Karzinom	0	34	85	135
• Lebertransplantation	0	144	364	579
• Todesfälle durch Leberversagen	0	1898	4795	7624

Keine AVT keine antivirale Therapie, IFN Interferon alpha, PegIFN pegyliertes Interferon alpha, RBV Ribavirin, QALYs Lebensqualität-adjustierte Lebensjahre.

Tabelle 4

Diskontierte lebenslange Kosten, Lebensqualität-adjustierte Lebensjahre und inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis

	Kosten (Euro)	Lebensqualität-adjustierte Lebensjahre (QALY)	Inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis (Euro/QALY)
Keine AVT	361.465	12,09	
IFN	370.124	12,57	17.956
IFN+RBV	387.664	13,29	(Erweitert dominiert)
PegIFN+RBV	402.139	13,98	22.783

Keine AVT keine antivirale Therapie, IFN Interferon alpha, PegIFN pegyliertes Interferon alpha, RBV Ribavirin.

Die diskontierten lebenslangen Kosten im Vergleich zu „Keine antivirale Therapie“ betragen für die Interferon-Monotherapie 8700 Euro, für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin 26.000 Euro sowie für die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin 41.000 Euro.

Das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis im Vergleich zu „Keine antivirale Therapie“ betrug für die Interferon-Monotherapie 18.000 Euro/QALY, für die Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin 22.000 Euro/QALY und für die Kombinationstherapie mit pegyliertem In-

terferon und Ribavirin 21.000 Euro/QALY. Die Kombinationstherapie von Interferon mit Ribavirin wurde also von der Kombinationstherapie unter Einsatz von pegyliertem Interferon dominiert, da die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon eine größere Effektivität bei einem gering günstigeren Kosten-Nutzwert-Verhältnis als die Kombinationstherapie jeweils im Vergleich zu „Keine antivirale Therapie“ aufweist.

Die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin stellte sich als die wirksamste Behandlungsstrategie heraus, die, verglichen mit der Interfe-

ron-Monotherapie, mit einem inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 23.000 Euro/QALY als kosteneffektiv anzusehen ist, auch im Vergleich zu anderen etablierten medizinischen Verfahren: Verglichen z. B. mit der Hämodialyse bei Niereninsuffizienz [30] oder der koronaren Bypass-Operation [31] mit inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnissen von etwa 66.000 Euro/QALY, beträgt der Wert hier nur ein Drittel. Ausgaben von 66.000 Euro für die antivirale Behandlung der Hepatitis C würden selbst unter Berücksichtigung von Komorbiditäten zu einem Gewinn von 2,9 gesunden Lebensjahren gegenüber einem gewonnenen Lebensjahr durch eine koronare Bypass-Operation oder Dialyse führen.

Diskussion und Ausblick

Es wurde ein für die deutsche Bevölkerung entwickeltes entscheidungsanalytisches Modell zur Evaluation antiviraler Therapien bei chronischer Hepatitis C, das German Hepatitis C Model (GEHMO), zu einem Health Policy Model erweitert, das mit HCV einhergehende extrahepatische Erkrankungen und Komorbiditäten (z. B. HIV, HBV, Dialyse etc.) sowie Risikofaktoren (z. B. intravenös injizierter Drogenkonsum) und Faktoren, die die Erkrankungsprogression beeinflussen (z. B. Alkoholkonsum) hinsichtlich der hierdurch zusätzlich anfallenden Kosten, Morbidität und Mortalität berücksichtigt. Auf der Basis epidemiologischer Daten zur behandelbaren, therapienaiven HCV-Population in Deutschland wurde für den Zeitraum der kommenden 20 Jahre eine Vorhersage zum Ausmaß der genannten klinischen und ökonomischen Zielgrößen berechnet. Darüber hinaus wurde das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis verschiedener antiviraler Behandlungsstrategien für einen lebenslangen Zeitraum untersucht.

Als Ergebnis zeigte sich, dass die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin versus keine antivirale Behandlung in den kommenden 20 Jahren etwa 17.000 zu erwartende Fälle an Leberzirrhose, 580 Lebertransplantationen und 7600 HCV-bedingte Todesfälle verhindern könnte. Im gleichen Zeitraum könnten durch die Therapie ca. 53.000 Lebensjahre (oder 49.000 QALYs) bei Kosten in Höhe von 1,3 Mrd. Euro gewonnen werden.

In der Analyse der Kosteneffektivität für einen lebenslangen Zeitraum ergab sich für die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin im Vergleich zu keiner antiviralen Behandlung ein inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis von 21.000 Euro/QALY und im Vergleich zur Interferon-Monotherapie eines von 23.000 Euro/QALY. Im Vergleich zu anderen akzeptierten medizinischen Technologien, wie z. B. der koronaren Bypass-Operation, die ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von etwa 66.000 Euro/QALY erzielt, kann die antivirale Kombinationstherapie bei chronischer Hepatitis C auch unter Berücksichtigung von Komorbiditäten als kosteneffektiv angesehen werden (so auch [32, 33]).

Als Limitation für die Analyse der 20-Jahres-Prädiktion ist insbesondere der Mangel an spezifischen Versorgungsdaten zu nennen. So musste beispielsweise der Anteil an therapienaiven Patienten in einer internen Modellierung, basierend auf Verkaufszahlen der Therapeutika, geschätzt werden. Aufgrund der enormen Relevanz des Themas ist davon auszugehen, dass diese Datenlücken in naher Zukunft geschlossen werden. Das Modell ließe sich dann für eine Aktualisierung einsetzen. Ferner blieben die Subpopulationen der HCV-infizierten Kinder, der akut HCV-Infizierten, der erfolglos behandelten Personen und der Personen mit Rückfall und aktivem Drogenkonsum wegen mangelnder Daten unberücksichtigt. Die Resultate der Analysen beziehen sich auf das deutsche Gesundheitssystem und sind daher auf andere Länder nicht ohne weitere übertragbar.

Trotz dieser Einschränkungen verdeutlichen das hier vorgestellte Beispiel einer gesundheitsökonomischen Evaluation und die Einordnung der Ergebnisse in den Zusammenhang GKV-finanzierter Leistungen, dass gesundheitsökonomische Analysen einen Beitrag zur Entscheidung über die Ressourcenallokation im Gesundheitswesen leisten können. Vor dem Hintergrund knapper Ressourcen der über Pflichtbeiträge finanzierten Krankenversicherung (Stichwort: Beitragssatzstabilität) und angesichts demographisch bedingter wachsender Leistungsbedarfe ist es unrealistisch, davon auszugehen, dass die Schere zwischen medizinisch Mach-

barem und gesellschaftlich Finanziertem allein durch Rationalisierungen (Verbesserung der Organisationsabläufe etc.) geschlossen werden kann. Vielmehr ist auch über die Frage, welche Therapien der gesellschaftlichen und welche der individuellen Verantwortung zugeordnet werden sollen, zu entscheiden. Hierbei ist es aus der ökonomischen Perspektive geboten, die knappen Mittel so zu verwenden, dass ein Höchstmaß an Gesundheit erzielt werden kann. Ein streng „ökonomistischer“ Ansatz könnte daher darin bestehen, alle medizinischen Interventionen im Hinblick auf ihre Kosteneffektivität zu untersuchen und nur die vergleichsweise kosteneffektiven (also die mit den günstigen Kosten-Outcome-Relationen) in die Kassenfinanzierung zu übernehmen. Allerdings wird die Gesellschaft (mit guten Gründen) diesbezügliche Entscheidungen nie nur aufgrund ökonomischer Kriterien treffen. Vielmehr spielen hier auch unterschiedliche ethische Überlegungen, Fairness und Gerechtigkeit eine wichtige Rolle [34]. Obwohl zahlreiche internationale Studien die Frage untersucht haben, inwieweit eine Gesellschaft bereit ist, für eine gerechtere Verteilung von Leistungen auf eine Maximierung von Gesundheit zu verzichten, kann nicht abschließend beurteilt werden, wie eine derartige Abwägung erfolgen könnte [35, 36, 37]. Insbesondere bleibt offen, welchem Gerechtigkeitsprinzip überhaupt gefolgt werden sollte. Im Zusammenhang mit einer HCV-Infektion, d. h. insbesondere bei intravenösem Drogenkonsum als Ursache, könnte neben verschiedenen Gerechtigkeitstheorien auch der Aspekt des Selbstverschuldens von Relevanz sein. Bei der Beurteilung der inkrementellen Kosteneffektivität einer antiviralen Therapie in Bezug auf die an HCV-Erkrankten spielt dieser Aspekt keine Rolle, könnte aber an Bedeutung gewinnen, wenn verschiedene Therapien und verschiedene Populationen miteinander verglichen werden. Im hier beschriebenen Szenario könnten also intravenös Drogenabhängige mit krebserkrankten Kindern um Ressourcen für eine Therapie konkurrieren. Neben der Frage, ob eine Abwägung zwischen Maximierung von Gesundheit und Gerechtigkeit erfolgen soll, muss auch die Frage geklärt werden, nach welchem Gerechtigkeitsprinzip abgewogen werden soll.

Der vollständige Verzicht auf die Berücksichtigung ökonomischer Aspekte würde bedeuten, mit den vorhandenen finanziellen Ressourcen deutlich weniger Gesundheit zu produzieren als möglich. Es besteht also ein potenzieller Zielkonflikt zwischen der Maximierung der Gesundheit und der Realisierung anderer gesellschaftlicher Zielsetzungen. Die Integration ethischer Überlegungen in das Konzept gesundheitsökonomischer Evaluationen kann daher für die Zukunft eine große Herausforderung darstellen [38]. Aufgrund der Multidimensionalität gesellschaftlicher Entscheidungen wird eine alleinige schematische Orientierung an der Effizienz nicht realistisch sein und wäre auch nicht erstrebenswert. Zumindest sollten den Entscheidungsträgern aber Informationen über die ökonomischen Auswirkungen ihrer Entscheidungen vorliegen – gesundheitsökonomische Evaluationen können hier einen wichtigen Beitrag leisten.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. J. Wasem

Lehrstuhl für Medizinmanagement,
FB 5 Wirtschaftswissenschaften,
Universität Duisburg-Essen,
Campus Essen, 45117 Essen
E-Mail: juergen.wasem@uni-essen.de

Danksagung

Unser Dank geht an alle Mitglieder der German Hepatitis C Model (GEHMO) Group, die an der Erstellung der German Hepatitis C Database mitgewirkt haben.

Literatur

- WHO (1999) Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepatitis* 6:35–47
- Schreier E, Höhne M (2001) Hepatitis C – Epidemiologie und Prävention. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 44:554–561
- Wong JB et al. (2000) Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 90(10):1562–1569
- Krahn MD, John-Baptiste A, Yi Q et al. (2005) Potential cost-effectiveness of a preventive hepatitis C vaccine in high risk and average risk populations in Canada. *Vaccine* 23 1549–1558
- Siebert U (2003) When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? [Editorial]. *Eur J Health Economics* 4(3):143–150
- Bennett W, Inoue Y, Beck J et al. (1997). Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Internal Med* 127(10):855–865
- Wong J, Poynard T, Ling M et al. (2000) Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *International Hepatitis Interventional Therapy Group. Am J Gastroenterol* 95(6):1524–1530
- Siebert U, Sroczynski G, Rossol S et al. (2003) Cost-effectiveness of peginterferon a-2b plus ribavirin versus interferon a-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 52:425–432
- Siebert U, Sroczynski G, on behalf of the German Hepatitis C Model (GEHMO) Group and the HTA Expert Panel on Hepatitis C (2003) Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon/Peginterferon und Ribavirin. Schriftenreihe HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Deutschen Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung. *Health Technology Assessment, Vol. 8. DIMDI, Köln*
- Wong JB, Silvestere D, Siebert U (2004) Cost-effectiveness of treatment of Hepatitis C in injecting drug users. In: Jager JLW, Kretzschmar M, Postma M, Wiessing L (eds) *Hepatitis C and injecting drug use: impact, costs and policy options*, Vol. 7. *European Communities, Luxembourg*, pp 219–244
- Siebert U, Sroczynski G, Wasem J et al. (2005) Using competence network collaboration and decision-analytic modeling to assess the cost-effectiveness of interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Germany. *Eur J Health Econ. DOI:10.1007/s10198-005-0280-7*
- Siebert U, Wasem J, Rossol S et al. (2005) Antiviral treatment initiation costs in chronic hepatitis C. *Gut* 54(1):172–173
- Knodel RG, Ishak KG, Black WG et al. (1981) Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1(5):431–435
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH et al. (1994) Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 19(6):1513–1520
- Siebert U, Ravens-Sieberer U et al. (2003) Performance of different utility assessment methods in chronic hepatitis C patients. In: Kind P, Macran S (eds) *Proceedings of the 19th Plenary Meeting of the EuroQol Group. 13th–14th September 2002 Discussion Papers. Centre for Health Economics, University of York, York*, pp 175–184
- Robert Koch-Institut (2002) Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B und C bis zum Jahr 2001. *Epidemiol Bull* 44:360–376
- Robert Koch-Institut (2003) *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch Meldepflichtiger Krankheiten für 2002*. (<http://rki.de>)
- Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen K et al. (2002) Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with Hepatitis C. *Ann Internal Med* 136:228–292
- Kjaergard L, Krogsgaard K, Gluud C (2001) Interferon alpha with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials. *BMJ* 323(7322):1151–1155
- Kjaergard L, Krogsgaard K, Gluud C (2002) Ribavirin with or without alpha interferon versus no intervention, placebo or alpha interferon for chronic hepatitis C (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1)
- Manns M, McHutchison J, Gordon S et al. (2001) Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 358(9286):958–965
- Fried M, Shiffman M, Reddy K et al. (2002) Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 347(13):975–982
- Torrance GW, Feeny DH, Furlong WJ et al. (1996) Multiattribute utility function for a comprehensive health status classification system. *Medical Care* 34:701–722
- Von der Schulenburg JM, Claes C, Greiner W, Uber A (1998) Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens. *Z Gesundheitswissenschaften* 6:3–20
- Brazier J, Roberts J, Deverill M (2002) The estimation of a preference-based single measure for health from the SF-36. *Journal of Health Economics*
- Greiner W (1999) Ökonomische Evaluation von Gesundheitsleistungen: Fragestellungen, Methoden und Grenzen dargestellt am Beispiel der Transplantationsmedizin. *Nomos-Verlags-Gesellschaft, Baden-Baden*
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, WT G (1997) *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 2nd edn. *Oxford University Press, New York*
- Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC (1996) *Cost-effectiveness in health and medicine*. *Oxford University Press, New York*
- AG Reha-Ökonomie im Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften (1999) In: Hessel F, Kohlmann T, Krauth C et al. (Hrsg) *Gesundheitsökonomische Evaluation in der Rehabilitation. Teil I: Prinzipien und Empfehlungen für die Leistungserfassung. DRV-Schriften, Band 16: Förderschwerpunkt „Rehabilitationswissenschaften“. Empfehlungen der Arbeitsgruppen „Generische Methoden“, „Routinedaten und Reha-Ökonomie“*. VDR, Frankfurt, S 106–193
- Weinstein MC (1999) High-priced technology can be good value for money. *Ann Internal Med* 130(10):857–858
- Wong JB, Sonnenberg FA, Salem DN, Pauker SG (1990) Myocardial revascularization for chronic stable angina. Analysis of the role of percutaneous transluminal coronary angioplasty based on data available in 1989. *Ann Internal Med* 113(11):852–881
- Shepherd J, Brodin H, Cave C, et al. (2004) Pegylated interferon alpha-2a and –2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 8 (39), 1–125
- Shepherd J, Brodin H, Cave C et al. (2005) Clinical- and cost-effectiveness of pegylated interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Int J Technol Assess Health Care* 21(2):47–54
- Wagstaff A (1991) QALYs and the equity-efficiency trade-off. *J Health Econ* 10:21–41
- Johannesson M, Gerdtham U (1996) A note on the estimation of the equity-efficiency trade-off for QALYs. *J Health Econ* 15(3):359–368
- Lindholm L, Rosen M et al. (1996) An epidemiological approach towards measuring the trade-off between equity and efficiency in health policy. *Health Policy* 35(3):205–216
- Lindholm L, Rosen M et al. (1998) How many lives is equity worth? A proposal for equity adjusted years of life saved. *J Epidemiol Community Health* 52(12):808–811
- Sassi F, Archard L, Le Grand J (2001) Equity and the economic evaluation of healthcare. *Health Technol Assess* 5(3)