

## ***Abschlussbericht Teilprojekt 5.1***

**Projekttitlel:** Gesundheitsökonomische Evaluation in der Versorgung viraler Hepatitis

**Projektleiter:** Prof. Dr. med. F. W. Schwartz  
Medizinische Hochschule Hannover  
Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin  
und Gesundheitssystemforschung  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

**Telefon:** +49 (0) 511 / 532-4422

**Fax:** +49 (0) 511 / 532-5347

**E-Mail:** schwartz.fw@mh-hannover.de, jms@ivbl.uni-hannover.de  
haverkamp.alexander@mh-hannover.de,  
cv@ivbl.uni-hannover.de, tm@ivbl.uni-hannover.de,  
krauth.christian@mh-hannover.de,

**Berichtszeitraum:** 01.02.2005 – 31.01.2007

# Gesundheitsökonomische Evaluation in der Versorgung viraler Hepatitis

## Subprojekt 1: Evaluation der regionalen Hepatitis-Netzwerke

### 1 Hintergrund

#### 1.1 Aufgabenstellung

Die schnell voranschreitende Entwicklung in der Hepatitis C Diagnostik und Behandlung kann zu Defiziten in der Routineversorgung der Hepatitis C Infektionen führen. Erreichen Forschungsergebnisse Ärzte nur zeitverzögert oder vereinzelt, drohen unterschiedliche Therapiestandards in Form von verbreiteter Nichterkennung, Unter- bzw. Überversorgung. Als regionales Hepatitis Netzwerk setzen die Modellregion-West und Modellregion-Ost eine in erster Linie vertikale Wissensdissemination von Behandlungsalternativen und neuen Forschungserkenntnissen um und gewährleistet somit eine Versorgung nach dem aktuellen medizinischen Stand. Sie richten sich dabei sowohl an Kliniken, Gastroenterologen, Hepatologen sowie Allgemeinmediziner und sensibilisieren diese hinsichtlich der Hepatitis C Infektion. Hierzu zählt derzeit insbesondere die Einführung und Verbreitung der neuen Hepatitis Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten aus dem Sommer des Jahres 2004.

Die Implementierung der Modellregionen ist mit der Erwartung an eine verbesserte Hepatitis C Diagnostik bei Allgemeinärzten und an die leitlinienkonforme Therapie durch Fachärzte verbunden. Die gesundheitsökonomische Begleitforschung untersucht, ob die Etablierung dieses Informationsmanagements zu maßgeblichen Änderungen in der medizinischen Versorgung führt und welcher finanzielle Aufwand mit dem Betrieb der Modellregionen verbunden ist. Im Vergleich zum Versorgungsstandard vor Leitlinieneinführung bzw. der Versorgung außerhalb des Informationsnetzwerkes wird im Rahmen einer Kosten-Effektivitätsanalyse untersucht, ob und in welchem Umfang Effektivitäts- wie Kostenvorteile durch die Modellregionen erzielt werden.

Im Einzelnen sind folgende Forschungsfragen zu beantworten:

- Wie effektiv erweisen sich einzelne Therapiestandards unter den Bedingungen der Versorgungswirklichkeit und wie hat sich die Effektivität der Therapie im Zeitablauf verändert?
- Wie schnell wurde die Hepatitis Leitlinie aus dem Sommer des Jahres 2004 in den Modellregionen implementiert und von den behandelnden Fachärzten umgesetzt?
- Wie hoch ist die Effektivität der Hepatitis Leitlinie unter im Vergleich zu klinischen Studienergebnissen unter realen Versorgungsbedingungen?
- In welchem Ausmaß erfolgt unter realen Versorgungsbedingungen eine Fehlversorgung (Über-, Untertherapie) der Patienten und wie ist diese hinsichtlich ihrer Effektivität zu bewerten?
- Welchen Beitrag leisten die Modellregionen zur Umsetzung der vertikalen Wissensdissemination?
- Wie hoch sind die Versorgungskosten der einzelnen Therapiestandards der vergangenen Jahren unter den Bedingungen der Versorgungswirklichkeit?
- Wie hoch sind die Kosten eventueller Fehlversorgung?
- Wie hoch sind die Interventionskosten der Modellregionen?

- Wie hoch ist die Kosten-Effektivität der einzelnen Therapiestandards der vergangenen Jahre? (Kosten je geheiltem Patient)
- Welche Effektivitäts- wie Kostenvorteile können durch die Modellregionen erzielt werden? (Kosten je zusätzlich geheiltem Patienten, Kosten zur Verhinderung nicht leitliniengerechter Behandlungen, Kosten je qualitätskorrigiertem Lebensjahr).

## **1.2 Voraussetzungen**

Im Wesentlichen bestehen die Voraussetzungen dieses Subprojektes in der Verfügbarkeit primärer Daten auf Basis der Erst- und Folgedokumentation der in den Modellregionen rekrutierten Patienten.

## **1.3 Planung und Ablauf des Vorhabens**

Die ökonomische Evaluation der Hepatitis C Versorgung in den Modellregionen erfolgt prospektiv mit standardisierten Erhebungsbögen (Erstdokumentation, Verlaufsdokumentation, Enddokumentation) über einen Zeitraum von zwei Jahren ab dem Veröffentlichungszeitpunkt der neuen Behandlungsleitlinie. Zu den Zielgruppen zählen neben den in der Modellregion relevanten Krankenhäusern Fachärzte wie Internisten, Hepatologen und Gastroenterologen sowie Allgemeinmediziner. Als wesentlicher Engpass ist bereits während der ersten Förderphase die Verfügbarkeit der im Kompetenznetz erhobenen Patientendaten identifiziert worden. Nach Abschluss der Datennacherhebungsphase und Bereitstellung der Primärdaten im Januar 2008 werden die Forschungsfragen abschließend bearbeitet.

## **1.4 Status Quo vor Projektbeginn**

Die klinischen Ansprechraten in der Behandlung der chronischen Hepatitis C haben sich von ca. 10 % mit einer Interferonalfa-Monotherapie (zu Beginn der 90er Jahre) auf über 50% bei einer Kombinationsbehandlung mit Peg-Interferon alfa und Ribavirin heutzutage verbessert. Eine Hepatitis-C-Infektion mit den Virusgenotypen 2 oder 3 kann mittlerweile sogar als heilbare Erkrankung mit Ansprechraten von bis zu 90 % angesehen werden. Detaillierte Ergebnisse zu Ansprechraten in der Versorgungsrealität durch die Behandlung von nicht selektierten Patienten durch Fachärzte lagen zum Projektbeginn nicht vor.

## **1.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Im Rahmen des Subprojektes erfolgt seit Beginn des ersten Förderungszeitraums eine enge Kooperation mit der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (Leitung: Prof. Dr. J.-M. Graf von der Schulenburg) der Leibniz Universität Hannover. Eine entsprechende Aufgabenaufteilung wurde zwischen den kooperierenden Einheiten vereinbart.

## **2 Ergebnisse**

Im Rahmen der Kosten-Effektivitätsanalyse wurden die zu erhebenden Kostenparameter identifiziert. Hierzu zählen zunächst die direkten Kosten der medizinischen Versorgung, Kosten der Medikation, direkte nichtmedizinische Kosten der Patienten und durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit bedingte indirekte Kosten. Zusätzlich fließt der Aufwand für das Monitoring, der Netzwerkkommunikation und -kooperation der Modellregionen in die Analyse mit ein. Als Outcome-/Effektivitätsparameter wurden Hepatitis C Erkennungs- und Heilungsraten, die therapiebedingten Nebenwirkungen, das Verhältnis von nicht evidenz-basierten zu evidenz-basierten Behandlungen sowie der Einfluss auf die Lebensqualität bestimmt.

Die Sichtung des Datenbestandes von über 2600 im Hep-Net rekrutierten Patienten durch die Public-Health Unit im Jahr 2006 offenbarte für die Erstdokumentation und die Verlaufsdokumentation erhebliche Dokumentationslücken in. Tabelle 1.1 zeigt beispielhaft den

Anteil einiger fehlender therapiebestimmender Basisparameter für Hepatitis C Infektionen der Erstdokumentation. So fehlen Angaben zum Krankheitsstatus (akut/chronisch) bei 31% der Patienten, bei einem Drittel der Patienten fehlen Angaben zur Viruslast und bei fast 45% der Behandelten ist der Genotyp nicht dokumentiert worden.

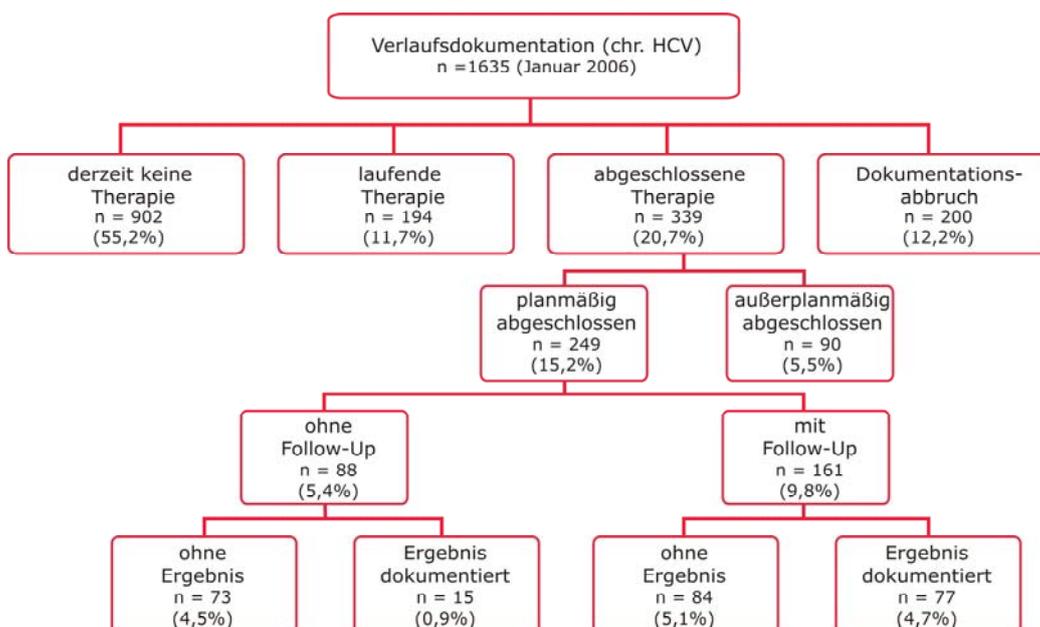
**Tab. 1.1:** Anteil fehlender Basisparameter in der Erstdokumentation

Variablen	Anteil
Genotyp	44,70%
Größe	38,80%
GPT / ALT	37,60%
Gewicht	36,60%
HCV-Ak	34,30%
HCV-RNA	33,40%
Status	31,00%

Darüber hinaus wurden erhebliche Lücken in der Dokumentation der essenziell benötigten Therapieergebnisse festgestellt. So fehlen bei Therapien mit Interferon  $\alpha 2a / \alpha 2b$  bei fast jeder dritten Therapie die Angaben zum Ansprechen bzw. der Grund des Therapieabbruchs. Bei Therapien mit pegylierten Interferonen fehlen diese Angaben bei rund 20% der Patienten.

Eine Übersicht der Datenqualität in der Verlaufsdokumentation zeigt die Abbildung 1.1: Von den im Jahr 2006 1635 rekrutierten Patienten mit einer chronischen Hepatitis C Infektion wurden 903 Patienten (55,2%) während des Beobachtungszeitraum nicht therapiert. Ein Drittel der Patienten befand sich entweder in der laufenden Therapie (194 Patienten/11,7%) oder hatte die Therapie zu diesem Zeitpunkt bereits abgeschlossen (339 Patienten/20,7%). Ein Dokumentationsabbruch betraf 200 Fälle (10,2%).

**Abb. 1.1:** Datenqualität der Verlaufsdokumentation



Von den 339 Patienten mit einer dokumentierten abgeschlossenen Therapie, lag die vollständige Verlaufsdokumentation (Zeitraum von Therapieeinleitung bis Therapieergebnis nach Follow-Up) bei lediglich 77 Patienten vor. Bei weiteren 90 Patienten wurde das außerplanmäßige Therapieende mit Grund des Abbruchs festgehalten, sodass bei 172 verbleibenden Patienten der Therapieverlauf nicht vollständig erfasst worden ist. Zusammen mit den 200 Patienten mit Dokumentationsabbruch wurden somit allein bei 372 Patienten Nacherhebungen hinsichtlich des Therapieergebnisses erforderlich.

Im Anschluss der Datensichtung erfolgten weitere Plausibilitätsprüfungen durch die Informations-Unit und der Forschungsunit Public Health, die in der Folge den Modellregionen patientenbezogene Listen zur Nacherhebung zur Verfügung gestellt haben. Die umfangreichen Datenerhebungen wurden durch die Mitarbeitern der Modellregionen durchgeführt und werden Mitte Januar 2008 abgeschlossen.

Auf Basis des bei der Datensichtung zur Verfügung stehenden Datensatzes konnten erste empirische Auswertung durchgeführt werden. So zeigt die Tabelle 1.2 den Infektionsstatus der rekrutierten Patienten mit Hepatitis C Infektion.

**Tab. 1.2:** Infektionsstatus der Patienten mit Hepatitis C Infektion

<b>Infektionsstatus</b>	<b>n</b>	<b>Anteil</b>
chronisch	1734	66,6%
akut	16	0,6%
unbekannt	47	1,8%
keine Angabe	807	31,0%

In der Modellregion West wurden rund 70% aller Patienten (n=1819) mit Hepatitis C Infektion rekrutiert (siehe Tabelle 1.3), gut 29% der Studienteilnehmer (n=759) wurden in Modellregion Ost eingeschlossen. Die neuen Modellregionen hatten 2006 erst einige wenige Patienten rekrutiert.

**Tab. 1.3:** Rekrutierte Patienten in den einzelnen Modellregionen

<b>Modellregion</b>	<b>n</b>	<b>Anteil</b>
West	1819	69,9%
Ost	759	29,1%
Nord	16	0,6%
Süd-West	08	0,3%
keine Angabe	02	0,1%

Tabelle 1.4 weist einige Patientencharakteristika der 1714 Patienten mit chronischer Hepatitis Infektion aus. Die meisten Patienten sind Deutsche, mit einem Anteil von 77% in der Modellregion West und mehr als 84% in der Modellregion Ost. Der Anteil von Osteuropäern und russisch stämmigen Patienten ist in der Modellregion West mit 12% höher als in der Modellregion Ost mit 9%. Patienten mit asiatischer Herkunft sind mit ca. 5% in beiden Regionen gleich stark vertreten. Andere Nationalitäten sind in der Modellregion Ost nur vereinzelt vertreten. In der Modellregion West sind je weitere 3% der Patienten Türken oder entstammen anderen Staaten Westeuropas.

**Tab. 1.4:** Charakteristika der im Hep-Net rekrutierten Patienten

	<b>Alle</b> (n=1714)	<b>MR West</b> (n=1276)	<b>MR (Ost)</b> (n=438)
<b>Herkunft</b>			
Deutschland	1227 (78,6%)	883 (76,5%)	344 (84,3%)
Ost-Europa/Russland	178 (11,4%)	142 (12,3%)	36 (8,8%)
Asien	73 (4,6%)	54 (4,7%)	19 (4,7%)
West-Europa	36 (2,3%)	32 (2,8%)	4 (1,0%)
Türkei	32 (2,0%)	31 (2,7%)	1 (0,2%)
Afrika	14 (0,9%)	12 (1,0%)	2 (0,5%)
Ozeanien	2 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,2%)
Nord-Europa	1 (0,1%)	-	1 (0,2%)
keine Angabe	152	122	30
<b>Geschlecht (m/w)</b>	50,9% / 49,1%	54,4% / 45,6%	40,6% / 59,4%
<b>Alter</b>	51,4±14,0	50,6±13,2	53,7±15,9
<b>Gewicht</b>	75,5kg±15,5	76,2kg±15,4	73,4kg±15,7
<b>Genotyp</b>			
1	1070 (78,7%)	779 (75,8%)	291 (86,6%)
2	60 (4,4%)	51 (5,0%)	6 (1,8%)
3	212 (15,6%)	174 (16,9%)	38 (11,3%)
4	25 (1,8%)	24 (2,3%)	1 (0,3%)
unbek./k.A.	354	248	102
<b>Zirrhose</b>	169 (9,9%)	110 (8,6%)	59 (13,5%)

In der Modellregion West sind mehr Männer (54%) rekrutiert. In der Modellregion Ost überwiegt der Anteil der Frauen (60%). Über beide Modellregionen hinweg sind die Anteile der Geschlechter ausgeglichen. Das Durchschnittsalter beträgt 51 Jahre, was deutlich über dem Durchschnittsalter von 35 Jahren in klinischen Studien entspricht. Der virale Genotyp dominiert mit einem Anteil von 79%, gefolgt von den Genotypen 3 (16%), 2 (4%) und Genotyp 4 (2%). Eine Zirrhose wurde bei nahezu jedem 10. Studienteilnehmer diagnostiziert.

Die leitliniengerechte bzw. evidenz-basierte Therapie entspricht einer medizinischen Versorgung mit den angemessenen Medikamenten bei angemessener Dosis über einen angemessenen Zeitraum. Der Effizienz- und Kostenvergleich der im Hep-Net dokumentierten Therapien mit den zum jeweiligen Zeitpunkt evidenz-basierten Therapieempfehlungen ermöglicht Defizite in der Versorgung unter Alltagsbedingungen aufzuzeigen und bewertet zugleich diese unter gesundheitsökonomischen Aspekten. Zusätzlich kann die Durchdringung und Umsetzung von Therapieänderungen wie bspw. die Einführung der Leitlinie im Jahr 2004 im Zeitablauf verfolgt werden.

Auf Basis des im Jahr 2006 zur Verfügung stehendes Datenmaterials erfolgte eine erste Evaluation der evidenz-basierten Versorgung hinsichtlich der Therapiedauer. Die Therapiedauer betrug bis 1999 einheitlich 52 Wochen. Seit dem Jahr 2000 werden Patienten mit Genotyp 1 über 48 Wochen und Patienten mit Genotyp 2/3 über 24 Wochen therapiert.

## Abschlußbericht zur 2. Förderperiode Kompetenznetz Hepatitis Teilprojekt 5.1

Neben der Einhaltung der Therapiedauer sind für einen Vergleich zwischen evidenz-basierter und nicht-evidenz-basierter Therapie die Einhaltung festgelegter Therapieabbrüche bei ausbleibender Ansprechreaktion nach 12 und 24 Wochen zu berücksichtigen. Tabelle 1.5 zeigt das Therapieergebnis von 434 Patienten mit chronischer Hepatitis C differenziert nach Genotyp und Therapiedauer.

**Tab. 1.5:** Vergleich zwischen evidenz-basierter und nicht-evidenz-basierter Therapie hinsichtlich der erfolgten Therapiedauer

	<i>n</i>	Non-Response	Relapse	Sustained-Response	Ø - Therapie-kosten	Kosten/Therapie Responder	Kosten / Sustained Responder
<b>Genotype 1</b>							
evidenzbasierte Therapie (48/52 Wochen) / evidenzbasierter Therapieabbruch (12./24. Woche)	237 (100%)	132 (55,7%)	65 (27,4%)	40 (16,9%)	14.020 €	31.645 €	83.069 €
verkürzte Therapie (drop-out / delayed break up)	115 (100%)	78 (67,8%)	26 (22,6%)	11 (9,6%)	10.766 €	33.463 €	112.557 €
verlängerte Therapie jenseits (48/52 Wochen)	17 (100%)	12 (70,6%)	4 (23,5%)	1 (5,9%)	23.876 €	81.178 €	405.891 €
<b>Genotype 2/3</b>							
evidenzbasierte Therapie (24/52 Wochen)	34 (100%)	10 (29%)	8 (24%)	16 (47%)	11.103 €	15.729 €	23.594 €
verkürzte Therapie (drop-out)	20 (100%)	9 (45%)	5 (25%)	6 (30%)	5.151 €	9.365 €	17.169 €
verlängerte Therapie (jenseits 24/52 Wochen)	11 (100%)	1 (9,1%)	4 (36,4%)	6 (54,4%)	19.596 €	21.556 €	35.927 €

Von den 369 Patienten mit Genotyp 1 wurde die empfohlene Therapiedauer über 48/52 Wochen bzw. ein evidenz-basierter Abbruch nach 12 oder 24 Wochen bei 64% (237 Patienten) eingehalten. Bei Genotyp 2 erhielten 52% (34 von 65 Patienten) eine Therapie über den empfohlenen Zeitraum. Ein kürzere Therapie (vorzeitiges Ende /drop out) erhielten 31% der Patienten (115 Patienten mit Genotyp 1 und 20 Patienten mit Genotyp 2). Ein relative kleiner Anteil von 5% (17 Patienten) mit Genotyp 1 und 17% (11 Patienten) mit Genotyp 2 wurden über die empfohlenen 48/52 Wochen hinaus therapiert.

Der Vergleich zwischen den einzelnen Therapielängen zeigt für den Genotyp 1 höhere Ansprechraten für die evidenz-basierte Therapie als für eine kürzere oder längere Therapiedauer. Die Ergebnisse für die beiden Genotypen 2 und 3 sind aufgrund der geringen Fallzahlen vorsichtig zu interpretieren. Die Abschlussevaluation wird aber auch für diese beiden Genotypen validere Ergebnisse auf Basis höherer Fallzahlen liefern.

Neben den Therapieergebnissen sind die durchschnittlichen Therapiekosten ausgewiesen, die bei der kürzeren Therapie erwartungsgemäß niedriger und bei der längeren Therapie entsprechend höher ausfallen und zwischen 10.766€ und 23.876€ pro Patienten mit Genotyp 1 liegen. Die Relation zum jeweiligen Therapieergebnis zeigt deutliche Kostenunterschiede auf. Bezogen auf einen Therapie-Responder mit erfolgreicher Viruselimination nach 48/52 Wochen sind die Kosten zwischen evidenz-basierter Therapie und kürzerer Therapie mit 31.645€ und 33.463 € fast gleich hoch. Der Unterschied zur längeren Therapie mit Kosten von 81.178 € beträgt bereits mehr als 2,5-fache. Dieser steigt bei den erfolgreich Therapierten, mit einer anhaltenden Viruselimination bis zum Follow-Up, auf das 4,9-fache an. So kostet ein Sustained-Responder 405.891€ unter einer längeren, 112.557€ unter einer kürzeren und 83.069 € unter der Standard-Therapie. Das Abweichen zur Standardlänge weist somit keine Effizienzsteigerung auf und ist bezogen auf die Therapieantwort wesentlich teurer als das evidenz-basierte Therapieregime. Bei Vorliegen des aktualisierten Datensatzes werden die Ursachen des Abweichens vom Standardversorgungspfad hinsichtlich des individuellen Krankheitsverlauf und weiterer Patientencharakteristika untersucht. Zudem wird der Vergleich auf die einzelnen Zeiträume vor und nach Einführung

der Leitlinie geführt werden sowie weitere Kriterien wie Medikation und Dosis zur Bewertung der evidenz-getreuen Versorgung in der Analyse berücksichtigt.

### **3 Nutzen, Verwertbarkeit sowie Ausblick**

#### **3.1 Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse**

Durch datenschutzrechtlich bedingte Verzögerung der Patienten- und Ärzterekrutierung sowie die erforderliche Nacherhebung umfangreicher Patientendaten liegt das Subprojekt 1 in seinem ursprünglichen Zeitplan zurück, sodass mit eindeutig verwertbaren Ergebnissen hinsichtlich der Optimierung der Hepatitisversorgung erst im ersten Quartal 2008 zu rechnen ist. Die von der Forschungsunit Public Health durchgeführte Datensichtung offenbarte erhebliche Lücken im Datenbestand des Hep-Nets. Ohne die umfangreichen Nacherhebungen im Patientenkollektiv hätten die Dokumentationsziele des Hep-Nets nicht erreicht werden können. Durch die Sichtung des umfangreichen Datenbestandes konnten den Modellregionen konkrete Vorgaben zu den erforderlichen Nacherhebung mitgeteilt werden. Nach Abschluss der Nacherhebungsphase im Januar 2008 wird ein aussagekräftiger Datensatz vorliegen, der allen Forschungsgruppen im Hep-Net für weitere wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung steht. Die bisherigen Ergebnisse wurden veröffentlicht in: Vauth C, Haverkamp A, Mittendorf T, Siebert U, Schulenburg JM, Krauth C: Das Kompetenznetz Hepatitis – Methodische Ansätze und erste Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Begleitforschung, in: Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2007, Vol. 12, Nr. 4, S. 203-206.

#### **3.2 Ausblick**

Die ursprünglich auf die Modellregion West konzentrierte gesundheitsökonomische Evaluation wurde auf die Modellregion Ost ausgeweitet. Dies ermöglicht den Inter-Regionen-Vergleich und generalisiert das Studiendesign, auf dessen Grundlage zukünftige Modellregionen effizient evaluiert werden können. Durch versorgungsbezogene Subgruppenanalysen (Genotyp, ambulante vs. stationäre Versorgung) werden weitere Qualitätsfaktoren der Hepatitis C Behandlung bestimmt. Zusammen mit den bereits gewonnenen Erkenntnissen kann in der Folge der Einfluss dieser Qualitätsfaktoren auf die Kosten-Effektivität der Therapie mittels regressionsanalytischer statistischer Verfahren bestimmt werden und ein medizinisches Versorgungsmodell zur Optimierung der Hepatitis C Versorgung entwickelt werden.

## Subprojekt 2: Gesundheitsökonomische Evaluation berufsbedingter HCV Infektionen

# 1 Hintergrund

## 1.1 Aufgabenstellung

Im Gesundheitsdienst Beschäftigte (ca. 2,2 Mio. in Deutschland) unterliegen je nach Invasivität der Tätigkeit einem erhöhten Infektionsrisiko für parenteral übertragene Erreger. Die Hepatitis C-Virusinfektion stellt hierbei die häufigste berufsbedingte Infektionskrankheit dar. Seit 1998 ist die Bestimmung von Hepatitis C-Antikörpern im Rahmen der betriebsmedizinischen Untersuchung vorgeschrieben. Dies hat zur Identifizierung zahlreicher Hepatitis C-Infektionen bei Mitarbeitern medizinischer Berufe geführt. So wird die HCV-Prävalenz bei Angehörigen des Gesundheitswesens auf 2% und damit signifikant über dem Bundesdurchschnitt geschätzt. Im Falle der Anerkennung als Berufserkrankung übernimmt die Berufsgenossenschaft die Koordination sowie die Kosten der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und prüft darüber hinaus die krankheitsbedingten Rentenansprüche. Wissenschaftliche Untersuchungen hinsichtlich der Versorgungsqualität und Versorgungskosten berufsbedingter Hepatitis C Infektionen existieren bislang nicht. Ziel dieses Subprojektes ist die Bestimmung der hepatitis-assoziierten direkten Gesundheitskosten der Diagnostik und Therapie sowie eine Bewertung der Therapieeffizienz hinsichtlich Therapieerfolg und eventueller Fehlversorgung (Über-/Untertherapie)

## 1.2 Voraussetzungen

Die Voraussetzungen des Subprojektes bestehen in der Verfügbarkeit dokumentierter Therapien von anerkannten berufsbedingten Hepatitis-C Infektionen. Entsprechende Leistungsparameter von ca. 200 chronischen Hepatitis C Infektionen wurden von den Berufsgenossenschaften für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege in Bochum und Köln zur Verfügung gestellt.

## 1.3 Planung und Ablauf des Vorhabens

Alle zwischen dem 01.01.1993 und 31.12.2000 durch die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) in Bochum und Köln als Berufserkrankung anerkannten Hepatitis C-Virusinfektionen wurden analysiert (192 Fälle). Der Beobachtungszeitraum der medizinischen Versorgung erstreckte sich vom 01.01.1993 bis zum 31.07.2004; Rentenzahlungen wurden ab 1983 berücksichtigt. Mit Hilfe eines standardisierten Erhebungsbogens wurden neben sozioökonomischen Parametern diagnostische und therapeutische Leistungen sowie Angaben zur Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsminderung erfasst. Die Erhebung erfolgte nach Aktenlage in den Zweigstellen der BGW in Bochum und Köln. Zur Wahrung des Datenschutzes und um gezielte Rückfragen an die BGW zu ermöglichen, wurden die Patientendaten in pseudonymisierter Form erfasst. Die Kostenanalyse der medizinischen Versorgung aus Sicht des Kostenträgers enthält die Kosten der Medikation, der labormedizinischen Diagnostik, der diagnostischen Maßnahmen, der ärztlichen Beratung und Behandlung sowie der Therapiekosten von Folgeerkrankungen. Die Bewertung der Leistungen erfolgte nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) und Diagnostic Related Groups (DRG) zu Preisen der Jahre 2003/2004.

## 1.4 Status Quo vor Projektbeginn

Detaillierte Analysen hinsichtlich der Versorgungsqualität und Versorgungskosten berufsbedingter Hepatitis C Infektionen existierten bislang. Dabei entstehen im Falle der Anerkennung als Berufserkrankung erhebliche Kosten der diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und darüber hinaus bei erfolgloser Therapie weitere

krankheitsbedingte Rentenansprüche. Die Entschädigungsleistungen für die berufsbedingte Virushepatitis nahm 2002 mit 15 Millionen Euro einen Großteil der Summe aller gezahlten Leistungen (77 Millionen Euro) ein.

Mit steigender Krankheitsdauer nimmt zudem die Komplexität der Therapie bei sinkender Heilungschance zu. Fehlversorgungen in Form einer verzögerten Diagnostik oder Therapie verschlechtern hingegen die Heilungsaussichten und erhöhen Therapie- und Folgekosten (incl. Rentenzahlungen für Folgeschäden). Für im Gesundheitsdienst Tätige bedeutet die erfolgreiche Therapie nicht nur Heilung, sondern häufig auch die Erhaltung von Arbeitsfähigkeit, der beruflichen Entfaltungsmöglichkeiten und Beseitigung der Infektiosität und der Gefahr der Übertragung auf Dritte (Patienten).

### **1.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Im Rahmen des Subprojektes existierte ein direkter Austausch mit Herrn PD Dr. Reiser und Herrn Dr. Mölleken der Abteilung für Gastroenterologie-Hepatologie der BG-Klinken Bergmannsheil und der Medizinischen Klinik des Knappschaftskrankenhauses in Bochum, die die medizinische Effektivität untersucht haben, sowie Frau Pieper von der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege in Bochum, die die benötigten Daten zur Verfügung gestellt hat.

## **2 Ergebnisse**

Insgesamt wurde die berufsbedingte Krankengeschichte von 193 Patienten erhoben, von denen 192 vollständige Datensätze für die Analyse genutzt werden konnten. Von diesen 192 Patienten wurden 79 Patienten (41,1%) nicht therapiert, 76 Patienten (39,6%) erhielten eine Therapie, 28 Patienten (14,6%) zwei Therapien, 7 Patienten (3,6%) 3 Therapien und 1 Person (0,5%) vier Therapien. Die Patienten wurden nach dem jeweils aktuellen Versorgungsstandard behandelt, sodass die Patienten sowohl in Monotherapien mit Interferon als auch Kombinationstherapien mit Interferon und Ribavirin versorgt worden sind.

Es wurden Therapieansprechraten entsprechend den Daten großer kontrollierter Studien erzielt. Bei 59 Patienten (53%) wurde eine anhaltende Therapieantwort mit reproduzierbar negativem HCV-RNA-Nachweis mehr als 6 Monate nach Therapieende dokumentiert. Die Kombinationstherapie mit Standard-Interferon oder Peglinterferon und Ribavirin führte im Vergleich zur Interferon-Monotherapie etwa doppelt so häufig zu einer Ausheilung. Der Anteil der erfolgreich behandelten Patienten war in der Ersttherapie mit 45/112 (40%) am höchsten. Wiederholungstherapien führten in insgesamt 14 von 51 Fällen (27%) zu einer dauerhaften Viruselimination, davon fielen 12 der 14 erfolgreichen Therapien auf eine Zweittherapie. Die verbleibenden 2 erfolgreichen Therapien wurden im Rahmen einer Drittlinientherapie (2 von 7) erzielt; die nur in einem Fall durchgeführte Viertlinientherapie führte nicht zu einer anhaltenden Therapieantwort. Zudem entsprach die Qualität der medizinischen Versorgung den jeweils aktuellen Empfehlungen (Reiser et al 2007). Dies kann zum einen auf die hohe Compliance der Betroffenen zurückgeführt werden, die aufgrund der Ausbildung in einem medizinischen Beruf häufig gut über Verlauf, Prognose und Therapiemöglichkeiten der Hepatitis C-Virusinfektion informiert und entsprechend motiviert sind. Darüber hinaus stehen den Patienten bereits durch das Begutachtungsverfahren der Berufsgenossenschaft und nach Anerkennung als Berufskrankheit wiederholt qualifizierte Ärzte zur Verfügung, die in der Behandlung der Hepatitis C in besonderem Maße erfahren sind.

Die Kosten der medizinischen Versorgung sowie deren Verteilung auf die einzelnen Leistungsbereiche sind in Tabelle 2.1 dargestellt. Die Versorgungskosten betragen im Beobachtungszeitraum (1993 – 2004) bei nicht antiviral behandelten Patienten durchschnittlich 1.773 €. Mit der Anzahl der antiviralen Therapieversuche stiegen die medizinischen Versorgungskosten kontinuierlich an. Eine Therapie kostete im Durchschnitt 16.328 €, zwei Therapien 24.944 €, drei Therapien 50.162 € und vier Therapien 119.007 €.

Dabei machten die hohen Medikationskosten mit 88,4% bei einer Therapie und 94,5% bei vier Therapien den wesentlichen Anteil aus.

**Tab. 2.1:** Versorgungskosten berufsbedingter Hepatitis C Infektionen im medizinischen Bereich

		Gesamt- kosten	Medikation	Labor	Diagnostik	Arzt	sonst. Therap.	AU-Tage	KH-Tage	Alter
keine Therapie n = 79	Durchschnitt Anteil	<b>1.773 €</b> 100%	<b>442 €</b> 24,9%	<b>763 €</b> 43,0%	<b>265 €</b> 14,9%	<b>188 €</b> 10,6%	<b>115 €</b> 6,5%	<b>66,8</b>	<b>6,8</b>	<b>52,6</b>
1 Therapie n = 76	Durchschnitt Anteil	<b>16.328 €</b> 100%	<b>14.438 €</b> 88,4%	<b>989 €</b> 6,1%	<b>212 €</b> 1,3%	<b>235 €</b> 1,4%	<b>454 €</b> 2,8%	<b>251,1</b>	<b>9,3</b>	<b>48,5</b>
2 Therapien n = 28	Durchschnitt Anteil	<b>24.944 €</b> 100%	<b>23.035 €</b> 92,3%	<b>1.292 €</b> 5,2%	<b>311 €</b> 1,2%	<b>306 €</b> 1,2%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>221,6</b>	<b>11,8</b>	<b>47,5</b>
3 Therapien n = 5	Durchschnitt Anteil	<b>50.162 €</b> 100%	<b>47.812 €</b> 95,3%	<b>1.670 €</b> 3,3%	<b>362 €</b> 0,7%	<b>317 €</b> 0,6%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>170,1</b>	<b>13,1</b>	<b>50,0</b>
4 Therapien n = 1	Ist Anteil	<b>119.007 €</b> 100%	<b>112.496 €</b> 94,5%	<b>5.648 €</b> 4,7%	<b>393 €</b> 0,3%	<b>470 €</b> 0,4%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>47,0</b>
alle Patienten n = 192	Durchschnitt Anteil	<b>13.279 €</b> 100%	<b>11.585 €</b> 87,2%	<b>984 €</b> 7,4%	<b>254 €</b> 1,9%	<b>229 €</b> 1,7%	<b>227 €</b> 1,7%	<b>165,4</b>	<b>8,7</b>	<b>50,0</b>

AU-Tage = Arbeitsunfähigkeitstage im Beobachtungszeitraum, Krkh-Tage = stationäre Krankenhaustage

Die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage betrug im Durchschnitt 165 Tage und war bei antiviral behandelten Patienten signifikant erhöht. Die höhere Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage bei Patienten mit nur einer Therapie weist auf eine Negativ-Selektion (und Bedeutung der Therapieerträglichkeit) für Wiederholungstherapien hin, d.h. Patienten mit einer hohen Zahl an Arbeitsunfähigkeitstagen als Zeichen einer schlechten Therapietoleranz wurden seltener mehrfach behandelt. Indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit sowie weitere Kosten durch Umschulungs- und Wiedereingliederungsmaßnahmen wurden nicht berücksichtigt, da diesbezüglich keine Berechnungsgrundlage existiert. In Anbetracht der hohen Zahl an Arbeitsunfähigkeitstagen, insbesondere bei den antiviral behandelten Patienten, ist die wirtschaftliche Belastung jedoch als relevant zu betrachten.

118 Patienten (61%) erhielten im Beobachtungszeitraum Rentenzahlungen. Die Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) wurde bei 58% dieser Patienten mit 20% bewertet. In 91% der Fälle betrug die MdE  $\leq$  50%. Zwischen 1983 und 2004 wurden Rentenzahlungen in Höhe von insgesamt 6.933.789 € geleistet (Abbildung xx). Im Jahre 2003 wurden insgesamt 729.286 € für Rentenleistungen gezahlt; die durchschnittliche Rentenzahlung in 2003 betrug somit 3.798 € pro Patient. Da bei der überwiegenden Zahl der Versicherten diese Rentenzahlungen auf dem Boden einer Minderung der Erwerbsfähigkeit von 20% bei erfolglos behandelter Hepatitis C beruhen und die Erkrankung durch eine langsame Progression charakterisiert ist, muss mit einer weiteren Steigung der Versorgungskosten gerechnet werden. Neue effektive Therapien können andererseits durch eine Ausheilung der Infektion und Rückbildung der Fibrose im nicht fortgeschrittenen Stadium sowohl die medizinischen Kosten für HCV-assoziierte Folgeschäden als auch die Leistungen für Rentenzahlungen reduzieren.

Zusammenfassend stellt die Hepatitis C-Virusinfektion als Berufserkrankung im Heilberufswesen eine erhebliche gesundheitsökonomische Belastung mit hohen Therapie- und Sozialkosten dar. Die virologischen, histologischen und therapeutischen Charakteristika zeigen keine auffälligen Unterschiede zu anderen Patientengruppen. Die Qualität der medizinischen Versorgung entsprach den jeweils aktuellen Empfehlungen. Die Therapieansprechraten entsprachen mindestens den Daten großer kontrollierter Studien. Dennoch bleibt ein Großteil der Patienten (47%) chronisch infiziert und unterliegt dem Risiko der weiteren Erkrankungsprogression. Derzeit in klinischer Prüfung befindliche neue

Therapiekonzepte könnten zu einer langfristigen Kostensenkung für das hier untersuchte Patientenkollektiv führen.

### **3 Nutzen, Verwertbarkeit sowie Ausblick**

Die Datenbasis der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ermöglicht eine genaue Abschätzung von Versorgungskosten und Versorgungsverläufen über die Vollerhebung des Leistungsgeschehens. Da es sich um eine hoch selektionierte Gruppe handelt, dient sie als Referenzgruppe bei der Einschätzung des Versorgungsgrades. Hier wird eher von Optimal- bzw. Überversorgungscharakteristika ausgegangen. Ferner ist durch das genau dokumentierte Leistungsgeschehen und den Ergebnissen der Diagnostik die Möglichkeit der Bestimmung von Krankheitsverlaufs- und Therapieerfolgsprädiktoren gegeben. Diese sollen für die regressionsanalytische Modellierung der Versorgung in Zusammenhang mit Subprojekt 1 unterstützend genutzt werden. Die erzielten Ergebnisse wurden veröffentlicht in: Reiser M, Haverkamp A, Dinstios D, Mölleken C, Krauth C, Pieper W, Schmiegel W: Versorgungsqualität und Gesundheitskosten bei berufsgenossenschaftlich anerkannter Hepatitis C, in: Deutsche Med Wochenschr 2007 (132), 1743-1747.

### Subprojekt 3: Gesundheitsökonomische Evaluation der Monotherapie und Kombinationstherapie bei Patienten mit akuter HCV

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Aufgabenstellung**

Die zwei derzeit implementierten Therapieformen zur Behandlung der akuten HCV – sofortige Interferon- $\alpha$ 2b bzw. Peg-Interferon- $\alpha$ 2b Monotherapie oder verzögerte Kombinationslehre mit Interferon- $\alpha$ 2b bzw. Peg-Interferon- $\alpha$ 2b und Ribavirin - werden bezüglich ihrer Kosten-Effektivität evaluiert. Dabei wird die nach Diagnosestellung unmittelbar einsetzende Interferon-Monotherapie mit der nach Ablauf einer Karenzzeit von ca. 12 Wochen beginnenden Kombinationstherapie verglichen, in der lediglich die nicht spontan ausheilenden Patienten mit der Kombinationstherapie behandelt werden. Insbesondere ist die Forschungshypothese zu überprüfen, ob sich eine sofortige Monotherapie zur Behandlung der akuten Hepatitis C - zumindest bezogen auf die direkten medizinischen Kosten- kosten-effektiver erweist als eine verzögerte Kombinationstherapie.

### **1.2 Voraussetzungen**

Die erzielten Ergebnisse zur jeweiligen medizinischen Effektivität basieren auf drei nicht kontrollierten prospektiven Interventionsstudien (Jaeckel et al.: Treatment of Acute Hepatitis C with Interferon alfa-2b, N Engl J Med, 2001; Gerlach et al.: Acute Hepatitis C: High Rate of Both Spontaneous and Treatment-Induced Viral Clearance, Gastroenterology 2003; Wiegand et al.: 24 Weeks of Monotherapy with pegylated Interferon alfa-2b in Patients with Acute Hepatitis C, Hepatology, 2003). Eine Validierung der Ergebnisse erfolgt durch die Evaluation der 2004 in Hannover und München begonnene zweiarmigen Multicenterstudie (HCV III Studie) deren Rekrutierung erst zum Zeitpunkt der Abgabe des Endberichts zur zweiten Förderphase abgeschlossen wird.

### **1.3 Planung und Ablauf des Vorhabens**

Die Evaluation auf Basis der drei nicht kontrollierten prospektiven Interventionsstudien ist abgeschlossen. Aufgrund des asymptomatischen Verlaufes musste die Rekrutierungsphase der Multicenterstudie mehrfach verlängert werden. Sobald die Patientendaten nach dem geplanten Rekrutierungsende 31.12.2007 vorliegen, beginnt die Evaluation der beiden Therapiealternativen. Wobei die gesundheitsökonomische Evaluation auf Basis eines reduzierten Kosten-Effektivitätsvergleiches (sog. Kostenminimierungsstudie) aus gesellschaftlicher Perspektive (Drummond et al. 1997) erfolgt.

### **1.4 Status Quo vor Projektbeginn**

Ein medizinischer oder gesundheitsökonomischer Vergleich der zwei derzeit implementierten Therapieformen zur Behandlung der akuten HCV – sofortige Interferon- $\alpha$ 2b bzw. Peg-Interferon- $\alpha$ 2b Monotherapie oder verzögerte Kombinationslehre mit Interferon- $\alpha$ 2b bzw. Peg-Interferon- $\alpha$ 2b und Ribavirin existierte vor Projektbeginn nicht.

In der Monotherapiestudie von Jaeckel et al. wurden Patienten mit akuter HCV mit 5 Mio. Einheiten Interferon- $\alpha$ 2b täglich für einen anfänglichen Zeitraum von vier Wochen behandelt und anschließend für die restlichen zwanzig Wochen drei Mal wöchentlich ebenfalls mit 5 Mio. Einheiten Interferon- $\alpha$ 2b. Nach Ablauf der vierundzwanzig Wochen zeigten 98% der Patienten keine detektierbare HCV RNA im Blutserum. In der Monotherapiestudie mit geleiertem Interferon- $\alpha$ 2b von Wiegand et al. wurden ein Mal wöchentlich 1,5  $\mu$ g Peg-Interferon- $\alpha$ 2b per Kilogramm Körpergewicht der Patienten verabreicht, wobei 93% der Patienten erfolgreich therapiert werden konnten.

Gerlach et al. konnten während der Karenzzeit von ca. drei Monaten nach Diagnosestellung eine spontane virale Clearance bei den an der Studie teilnehmenden akuten HCV Patienten in Höhe von 48% beobachten. Die verbleibenden 52% wurden mit verschiedenen Monotherapie- bzw. Kombinationstherapieschemen von Interferonen (pegylierten bzw. unpegylierten) und Ribavirin behandelt, die dem jeweiligen Wissensstand in einem Zeitraster von über 7 Jahren (1993 – 2000) entsprachen. Eine erfolgreiche nachhaltige virale HCV Clearance konnte bei 80% der therapierten Patienten erzielt werden. Daraus ergibt sich, dass bei ausschließlicher Behandlung nach einer Karenzzeit von etwa drei Monaten der nicht spontan ausgeheilten akuten HCV Patienten eine virale Clearance von 91% über die gesamte Studienpopulation erreicht werden konnte, wobei eine unnötige Behandlung der spontan ausgeheilten Patienten vermieden wurde.

### **1.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Im Rahmen des Subprojektes existierte ein direkter Austausch mit Herrn PD. Dr. Wedemeyer, Herrn Dr. Jäckel der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der Medizinischen Hochschule Hannover sowie mit Herrn Dr. Wiegand aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Leipzig und Herrn Dr. Gerlach aus der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie vom Universitätsspital in Zürich.

## **2 Ergebnisse**

Die sofortige Interferon- $\alpha$ 2b bzw. Peg-Interferon- $\alpha$ 2b Monotherapie und die verzögerte Kombinationstherapie mit Interferon- $\alpha$ 2b führen zu einer fast gleich hohen Responderrate von knapp über 90% (93% gegenüber 91%), so dass von einer fast identischen medizinischen Effektivität ausgegangen werden kann. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant (Chi<sup>2</sup>-Test, p=0,48), was unter anderem auf die geringe Teilnehmerzahl an den Studien zurückzuführen ist.

In der nachfolgenden Tabelle wurden die zwei sofortigen Therapieschemata zum Vergleich mit der verzögerten Therapieoption aggregiert. Diese Zusammenführung dient einem genaueren Vergleich, da in der verzögerten Therapieoption (Gerlach et al.) sowohl unpegylierte als auch pegylierte Interferone eingesetzt wurden und die Forschungshypothese hauptsächlich auf die unterschiedlichen Therapieoptionen abstellt, also nicht Unterschiede im Rahmen derselben Therapieoption (sofortige Monotherapie) zum primären Gegenstand hat.

**Tab. 3.1:** Kostenvariablen Therapieoptionen

Kostenvariablen					
Behandlung		Gesamt (p = 0,8)	Medikation (p = 0,9)	Labor	Arztkontakte
Sofortige aggregiert	Mittelwert ± SA	7.064 ± 1.064 €	6.535 ± 1.083 €	475 €	48 €
	Anteil (%)		92,5%	6,7%	0,7%
Verzögerte	Mittelwert ± SA	7.385 ± 7.941 €	6.667 ± 7.796 €	599 €	119 €
	Anteil (%)		90,3%	8,1%	1,6%

Die durchschnittlichen direkten medizinischen Kosten für die sofortige Therapie (7.064 €/Patient) liegen etwas niedriger (statistisch nicht signifikant) als für die verzögerte Kombinationstherapie (7.385 €/Patient), wobei die Kosten für die Medikation den größten Anteil an den Behandlungskosten mit über 90% ausmachen, während die Arztkosten marginal ausfallen. Da keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität festzustellen sind, gestaltet sich die sofortige Monotherapie geringfügig kosteneffektiver als die durchgeführte Kombinationstherapie.

Die verzögerte Kombinationstherapie wurde seit 1993 mehrmals an dem jeweils aktuellen medizinischen Wissensstand bzw. an Behandlungsempfehlungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (z.B. Leitlinie der DGMS zur Hepatitis C Behandlung von Hopf et al. 1997) angepasst. Somit handelt es sich bei den berechneten Therapiekosten um eine aus unterschiedlichen Kombinationstherapien zusammengesetzte Größe. Folgende Tabelle zeigt die Kostenergebnisse der verzögerten Therapie von akuten HCV Patienten - folgt man der Leitlinie aus dem Jahr 2004 - Genotyp 1 und Genotyp 4 für 48 Wochen kombiniert zu therapieren und Patienten mit einem Genotyp 2 bzw. 3 einer Kombinationstherapie für 24 Wochen zu unterstellen. Diese Empfehlung orientiert sich an den unterschiedlichen Responderraten je nach Genotyp, wonach die Genotypen 1 und 4 schwieriger zu behandeln sind als Genotyp 2 und 3.

**Tab. 3.2:** Modellerte aktuelle Kosten

Kostenvariablen					
Behandlung		Gesamt	Medikation	Labor	Arztkontakte
Verzögerte Kombith.	Mittelwert	20.351 €	19.451 €	780 €	120 €
	Anteil (%)		95,6%	3,8%	0,6%
Spontanheilung	Mittelwert	528 €	-	425 €	103 €
	Anteil (%)		-	80,5%	19,5%
Zusammengefasst	Mittelwert	10.836 €	10.114 €	610 €	112 €
	Anteil (%)		93,2%	5,6%	1,2%

Die modellierten direkten medizinischen Kosten für die nach der entsprechenden Empfehlung behandelten Patienten steigen auf 20.531 € während die durchschnittlichen direkten medizinischen Kosten pro Patient unter der Annahme einer spontanen viralen Clearance in Höhe von 48% sich auf 10.848 € belaufen. Die durchschnittlichen direkten medizinischen Kosten pro Patient für die aktuelle Kombinationstherapie (10.836 €) lägen somit um 50% höher als die der aktuellen Monotherapie (sofortige Behandlung mit Peg-Interferon-α2b) mit 7.239 €. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse, die die literaturbelegten Spontanheilungsraten (z.B. Hoofnagle 1997, Sarrazin et al. 2003, Delwaide et al. 2004) bei akuter HCV berücksichtigte, wonach diese in einem Bereich zwischen 16-50% schwanken, führte zu direkten medizinischen Durchschnittskosten zwischen 10.440 € und 17.180 €. Das

Ergebnis ist somit robust, da die verzögerte Kombinationstherapie immer teurer ist als die sofortigen Monotherpieschemata.

Die retrospektive Erhebung der indirekten Kosten erfolgte nur bei der laufenden akuten HCV Monotherapiestudie, da keine Einverständniserklärung für Kassendaten vorlag und sowohl der Patientenzugang als auch der Arztzugang sich aufgrund der geringeren Zeitabstände im Vergleich zu den beiden anderen Studien leichter gestaltete. Ferner sollte jeglicher Recall-Bias vermieden werden, der im Falle der anderen Studien unumgänglich gewesen wäre, da bei einigen Patienten die Therapie schon fast 10 Jahre zurücklag. Es wurde eine Rücklaufquote von 71% erzielt und es ergab sich ein durchschnittlicher Arbeitszeitverlust bei Erwerbstätigen von 23 Tagen, der durchschnittliche indirekte Kosten in Höhe von 2.998 € für Erwerbstätige induzierte.

### **3 Nutzen, Verwertbarkeit sowie Ausblick**

#### **3.1 Nutzen und Verwertbarkeit der Ergebnisse**

Das Ergebnis deutet auf eine - wenn auch leichte – Dominanz der Monotherapien hinsichtlich der direkten medizinischen Kosten. Durch die anschließende Modellierung der Kosten unter Umsetzung aktueller Empfehlungen für die Kombinationstherapie erlangt die aktuelle Monotherapie mit pegylierten Interferonen eine deutliche Dominanz gegenüber der verzögerten Kombinationstherapie. Allerdings treten während der Therapie weitreichende Nebenwirkungen durch die Interferongabe auf, so dass neben negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität auch beachtliche indirekte Kosten in Form von Arbeitsunfähigkeit anfallen können. Dadurch wird die Kosteneffektivität der Therapien unmittelbar beeinflusst, da in der Kombinationstherapie nur die nicht ausheilenden Patienten mit Interferon therapiert werden. Genauere Ergebnisse hierzu wird die noch laufende Multicenterstudie liefern können.

Die Ergebnisse können den beteiligten Akteuren im Hepatitisnetzwerk weitergeleitet werden, um ihnen als eine erste Entscheidungshilfe bei der Suche nach einer geeigneten Therapieoption für die Behandlung der akuten Hepatitis C zu liefern. Bis es aber zu einer Umsetzung der Therapieempfehlung zugunsten einer der beiden Therapieoptionen innerhalb von ausformulierten Leitlinien kommt, sind die Ergebnisse aus der laufenden randomisierten Multizenterstudie zur Behandlung der akuten Hepatitis C abzuwarten. Durch den höheren Evidenzgrad bei der Bewertung der medizinischen Effektivität – bedingt durch das randomisierte Studiendesign – und die Einbeziehung der indirekten Kosten sowie von Lebensqualitätsaspekten erlangt die gesundheitsökonomische Evaluation der aktuell laufenden Multizenterstudie eine höhere Aussagekraft, die dann auch in entsprechende Leitlinienausgestaltungen und Empfehlungen münden soll.

#### **3.2 Ausblick**

Die zweiarmige Multicenter, deren Rekrutierungsphase am 31.12.2007 endet, ermöglicht einen signifikanten Vergleich der beiden gegenwärtig vorhandenen Therapieschemata. Neben den ursprünglichen Zielen der Kostenbewertung gestattet die zusätzliche Einbeziehung der Therapiewirkung auf die Lebensqualität die Implementierung einer Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzwertanalyse. Die Kosten-Effektivitätsanalyse beinhaltet die Erhebung der direkten medizinischen Behandlungskosten sowie die indirekten Kosten in Folge des Produktivitätsverlustes bei Arbeitsunfähigkeit. Die Kosten-Nutzwertanalyse greift auf die Ergebnisse der Effektivitätsanalyse zurück und stellt diesen die durch die Nebenwirkungen induzierten Lebensqualitätsverlust gegenüber. Zu den bisherigen Ergebnissen sieht eine Publikation mit dem Titel: Economic evaluation of immediate monotherapy versus delayed combination therapy in patients with acute hepatitis C im ersten Quartal 2008 an.

## 4 Anhang

### Literatur:

- Delwaide J. et al.: Treatment of acute hepatitis C with interferon- $\alpha$ 2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response, in: Aliment Pharmacol Ther (20) 2004: 15-22.
- Drummond M. et al.: Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Oxford Medical Publications, 2nd Ed., 1997: 11-24.
- Gerlach T. et al. Acute Hepatitis C: High Rate of Both Spontaneous and Treatment-Induced Viral Clearance, in: Gastroenterology 2003: 80-88.
- Hoofnagle Jh: Hepatitis C: the clinical spectrum of disease, in : Hepatology (suppl. 1) 1997: 15S-20S.
- Hopf, U. et al.: Behandlung der chronischen Virushepatitis B/D und der akuten und chronischen Virushepatitis C, Konsensus der DGVS, in: Z. Gastroenterol 1997; 35: 971-986.
- Jaeckel E. et al.: Treatment of Acute Hepatitis C with Interferon alfa 2b, in: N Engl J Med (345/20) 2001: 1452-1457.
- Sarrazin et al.: Akute virale Hepatitis, in: Dietel et al. (Hg.): Harrisons Innere Medizin, ABW Wissenschaftsverlag 2003: 1891-1908.
- Wiegand J. et al.: 24 Weeks of Monotherapy with pegylated Interferon alfa-2b in patients with Acute Hepatitis C, in: Hepatology (38/4) 2003: 277 A (AASLD Abstracts).
- Zeuzem S: Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C, Leitlinie der DGVS 2002, in: Z Gastroenterol 2004: 714-719.

### Subprojekt 4: Ermittlung der aktuellen und zukünftigen HCV-Krankheitskosten in Deutschland unter Berücksichtigung der neuen deutschen Leitlinie (2004)

## 1 Hintergrund

### 1.1 Aufgabenstellung

Ziel dieses Projekts ist die systematische Evaluation der medizinischen Effektivität und der Kosteneffektivität der antiviralen Kombinationstherapien mit Peginterferon plus Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage sowie der im Rahmen des Kompetenznetzes Hepatitis entwickelten deutschen Therapierichtlinie zur Behandlung der chronischen Hepatitis C aus dem Jahr 2004.

Es werden die folgenden Forschungsfragen untersucht.

1. Wie verhält sich die medizinische Effektivität bezüglich der folgenden Langzeit-Outcomes in einem Vergleich der untersuchten antiviralen Therapien?

- Kompensierte Zirrhose
- Dekompensierte Zirrhose
- Leberzellkarzinome
- Notwendige Lebertransplantationen
- Krankheitsspezifische Mortalität
- Gesamtmortalität
- Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (in QALYs)

2. Wie verhält sich die Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien im Vergleich?

3. Wie sind aus pharmakoökonomischer Sicht die Managementalgorithmen zur antiviralen Therapie aus den neuen deutschen Hepatitis-C-Guidelines zu bewerten? Welche mittleren Kosteneinsparungen pro Patient ergeben sich durch den konsequenten Einsatz der neuen deutschen Guidelines?

4. Kann eine der untersuchten antiviralen Therapien innerhalb des deutschen Versorgungssystems unter Berücksichtigung der medizinischen Evidenz und der Kosteneffektivität als zukünftige Standardtherapie empfohlen werden?

## **1.2 Voraussetzungen**

Im Wesentlichen bestehen die Voraussetzungen dieses Subprojektes in der Verfügbarkeit einer neuen deutschen Therapieleitlinie, welche die aktuellen antiviralen Therapieoptionen bei (chronischer) Hepatitis C berücksichtigt, sowie in der Verfügbarkeit primärer Daten auf Basis der Erst- und Folgedokumentation der in den regionalen Netzwerken rekrutierten Patienten.

## **1.3 Planung und Ablauf des Vorhabens**

Sobald die im Rahmen des Kompetenznetzes Hepatitis aufzustellende aktuelle Therapieempfehlung bei chronischer Hepatitis C verfügbar ist, wird das entscheidungsanalytische Modell entsprechend konzipiert bzw. aktualisiert. Parallel wird via PubMed nach aktuellen Publikationen gesucht, welche die Evidenzgrundlage des Modells hinsichtlich der relevanten Input-Parameter sowohl valider als auch robuster gestalten lässt.

## **1.4. Status Quo vor Projektbeginn**

Zur Ermittlung von Langzeit-Outcomes wie die 20-Jahres-Risiken klinischer Ereignisse, Langzeit-Morbidität, Lebenserwartung, qualitätskorrigierte Lebenserwartung und Langzeit-Kosten wurde eine medizinische und ökonomische Entscheidungsanalyse durchgeführt. Hierbei konnte eine enge Zusammenarbeit mit den Autoren des German Hepatitis C Model (GEHMO) eingegangen werden [29; 30]. Das German Hepatitis C Model ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell zur Prädiktion der Langzeitprognose von chronischer Hepatitis C unter verschiedenen Therapiestrategien, welches im Rahmen eines deutschen Health Technology Assessment (HTA) für die Deutschen Agentur für HTA beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung für den deutschen Versorgungssystems entwickelt wurde.

Dieses Modell ermöglicht die Verwendung gepoolter Daten zu SVRs und relativen Risiken mit 95%-Konfidenzintervallen als Modellparameter, wie sie klassischerweise in publizierten Metaanalysen dichotomer Outcomes berichtet werden. Damit konnten die Modellparameter für die Effektivität auf eine breite und gesicherte Evidenzbasis gestellt werden, die Unsicherheit bezüglich der Modellparameter verringert werden, und eine systematische Evaluation der Heterogenität entsprechend metaanalytischer Verfahren ermöglicht werden.

Im Rahmen des hier beschriebenen Subprojektes soll das GEHMO-Modell sowohl neu strukturiert werden (neue Therapieempfehlungen) als auch stärker die in Deutschland anzutreffende Versorgungssituation mit Daten abbilden (Patientendaten aus den Modellregionen des Hep-Net).

## **1.5 Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Im Rahmen des Teilprojektes 5, Gesundheitsökonomische Evaluation der Versorgung von Hepatitis Infektionen, des Kompetenznetzes Hepatitis erfolgt seit Beginn des ersten Förderungszeitraums eine enge Kooperation zwischen der Abteilung Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung (Leitung: Prof. Dr. F.W. Schwartz) der

Medizinischen Hochschule Hannover und der Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung (Leitung: Prof. Dr. J.-M. Graf von der Schulenburg) der Leibniz Universität Hannover. Eine entsprechende Aufgabenaufteilung wurde zwischen den kooperierenden Einheiten vereinbart. Der Endbericht soll als gemeinsames Forschungsergebnis erstellt und vertreten werden.

Zusätzlich besteht im hier diskutierten Subprojekt 4 eine Kooperation mit dem Department of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment der UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i.T., Österreich (Leitung Prof. Dr. Uwe Siebert).

## **2 Ergebnisse**

### **2.1 Grundannahmen**

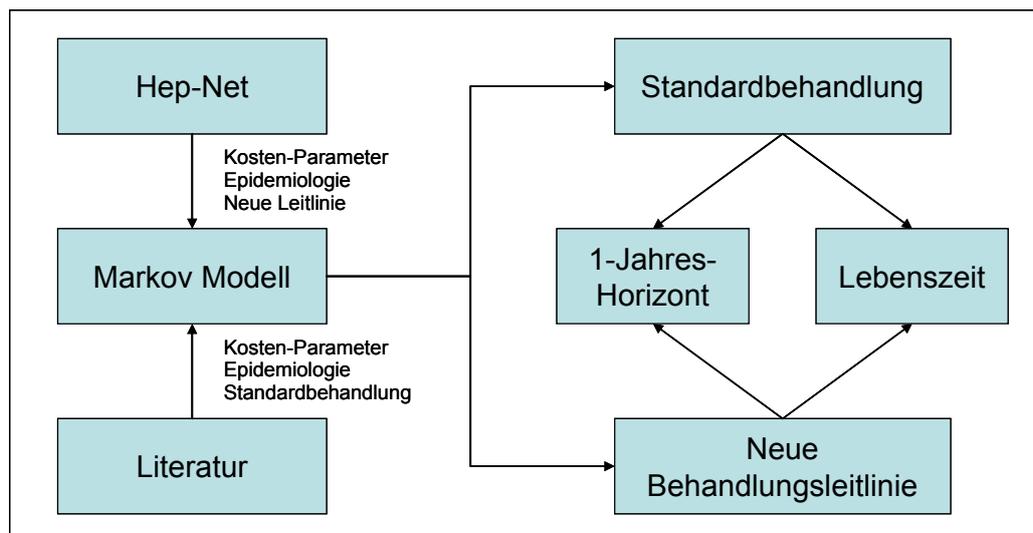
#### **2.1.1 Studienpopulation**

Die Studienpopulation bezog sich auf therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C und erhöhten Transaminasenwerten in Deutschland.

#### **2.1.2 Anpassung des entscheidungsanalytischen Modells**

Seit August 2004 liegen neue deutsche Empfehlungen zur Therapie der chronischen Hepatitis C liegen vor [45]. Diese Empfehlungen sprechen sich ähnlich wie die NIH Guideline für eine antivirale Behandlung HCV-infizierter therapienaiver Patienten mit chronischer Hepatitis C mit einer Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin aus, falls keine Kontraindikation vorliegt. Auch in diesen deutschen Empfehlungen werden die Therapiedauer, die Dosierung und frühe Abbruchregeln abhängig vom HCV-Genotyp gegeben.

CHC-Patienten mit Genotyp 2 oder 3 sollten die Kombinationstherapie für 24 Wochen unabhängig von einer frühen virologischen Response durchführen. Patienten mit Genotyp 1 sollten 48 Wochen lang therapiert werden. Die antivirale Therapie sollte bei Patienten mit Genotyp 1 nach 12 Wochen abgebrochen werden, wenn es zu keiner frühen virologischen Response kommt. Eine frühe virologische Response liegt definitionsgemäß dann vor, wenn nach den ersten 12 Wochen der antiviralen Behandlung ein negativer HCV-RNA Test vorliegt oder eine HCV-RNA-Reduktion um mindestens 2 logarithmische Stufen der Ausgangsviruslast beobachtet wird. Patienten mit Genotyp 1, die nach 12 Wochen angesprochen haben, sollen nach 24 Wochen nochmals getestet werden; sollte das Ergebnis nach 24 Wochen nicht HCV-RNA negativ sein, sollte die Therapie nach 24 Wochen abgebrochen werden. Die empfohlene tägliche Dosierung von Ribavirin und Peginterferon wird gemäß dem Beipackzettel (Informationen des Herstellers) empfohlen.



**Abb. 4.1:** Struktur der Modellanpassung im Rahmen des Hep-Net

Das bereits in Kapitel 1.4 benannte entscheidungsanalytische Modell wurde strukturell um die neuen deutschen genotypspezifischen Therapieempfehlungen erweitert. Ferner wurden die Modellparameter zur Effektivität der antiviralen Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin basierend auf der neuesten Evidenz aktualisiert.

Hinsichtlich der Einbeziehung der naturalistischen Patientendaten aus den Modellregionen konnte bis zum heutigen Tag (November 2007) noch kein zufrieden stellender Status erreicht werden. Die tragenden Gründe sind bereits in den Ausführungen zu Teilprojekt 5.1 erschöpfend dargestellt worden. Gleichwohl soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass die Validierung des Modells unter Einbeziehung der Patientendaten weiterhin angestrebt wird. Erst durch die weitgehende Integration nationaler Versorgungsdaten kann die nach wie vor bestehende Unsicherheit hinsichtlich der Kosten-Effektivität einzelner Therapieoptionen im deutschen Versorgungsalltag noch weiter vermindert werden.

### 2.1.3 Therapiestrategien

In der Basisfallanalyse wurden die folgenden therapeutischen Strategien miteinander verglichen:

1. Keine antivirale Therapie
2. Kombinationstherapie mit Peginterferon  $\alpha$  plus Ribavirin mit der folgenden Dosierung: (a) Peginterferon  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}/\text{Woche}$  plus Ribavirin ( $\leq 75\text{kg}$ : 1000mg/Tag;  $> 75\text{kg}$ : 1200 mg/Tag) für 48 Wochen oder (b) Peginterferon  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht plus Ribavirin mit einer körperrgewichtsbasierten Dosierung von Ribavirin ( $< 65\text{kg}$ : 800mg/Tag; 65-85kg: 1000 mg/Tag;  $> 85\text{kg}$ : 1200 mg/Tag) für 48 Wochen.
3. Kombinationstherapie mit Peginterferon  $\alpha$  plus Ribavirin mit dem Therapieschema der neuen deutschen Guidelines:
4. Genotyp 1: 48 Wochen intendierte Therapiedauer und früher Therapieabbruch nach 12 Wochen (wenn HCV-RNA positiv und HCV-RNA Reduktion nicht größer 2 Log ) oder 24 Wochen (wenn HCV-RNA positiv). Die folgende Dosierung wurde berücksichtigt: (a) Peginterferon  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}/\text{Woche}$  plus Ribavirin ( $\leq 75\text{kg}$ : 1000mg/Tag;  $> 75\text{kg}$ : 1200 mg/Tag) bzw. (b) Peginterferon  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht plus Ribavirin mit einer körperrgewichtsbasierten Dosierung von Ribavirin ( $< 65\text{kg}$ : 800mg/Tag; 65-85kg: 1000 mg/Tag;  $> 85\text{kg}$ : 1200 mg/Tag).
5. Genotyp2/3: 24 Wochen Therapiedauer ohne früher Therapieabbruch mit folgender Dosierung: (a) Peginterferon  $\alpha$ -2a 180  $\mu\text{g}/\text{Woche}$  plus Ribavirin (800mg/Tag) bzw. (b) Peginterferon  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht plus Ribavirin mit einer körperrgewichtsbasierten Dosierung von Ribavirin ( $< 65\text{kg}$ : 800mg/Tag; 65-85kg: 1000 mg/Tag;  $> 85\text{kg}$ : 1200 mg/Tag).

### 2.1.4 Zielgrößen der Entscheidungsanalyse

Das Modell wurde sowohl zur Evaluation der medizinischen Langzeit-Effektivität als auch zur Berechnung der Kosteneffektivität der untersuchten antiviralen Therapien eingesetzt.

Medizinische Zielgrößen (Outcomes) der Modellrechnung waren die 20-Jahres-Inzidenzen für verschiedene Progressionszustände (kompensierte Zirrrose, dekomensierte Zirrrose, Leberzellkarzinom, Lebertransplantation, Tod durch Lebererkrankungen), die mittlere Restlebenserwartung und die qualitätskorrigierte Lebenserwartung.

Ökonomische Zielgrößen waren die lebenslangen direkten Kosten, das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (€/Lebensjahre), sowie das inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis (€/QALY).

### 2.1.5 Perspektive

Für diese Analyse wurde die gesamtgesellschaftliche Perspektive eingenommen.

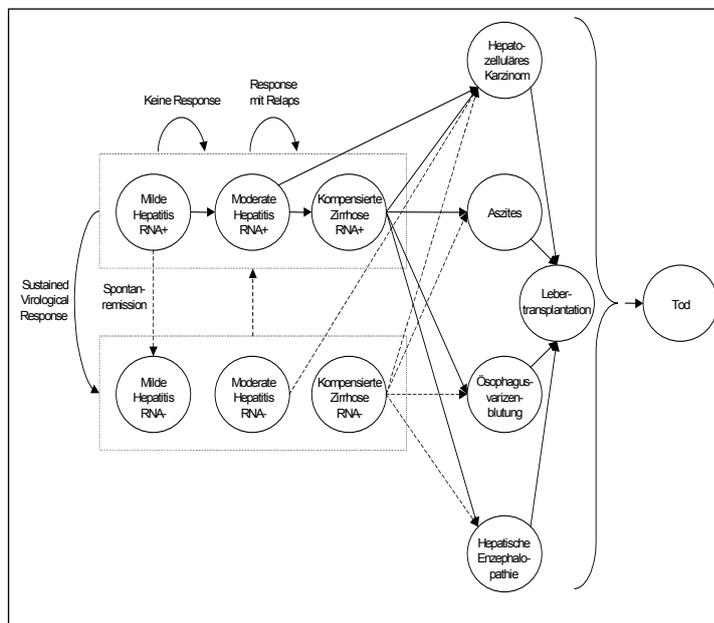
### 2.1.6 Diskontierung

Kosten und medizinische Effektivität wurden mit einer jährlichen Rate von 3% diskontiert [19; 39].

## 2.2 Entscheidungsanalytisches Modell

### 2.2.1 Modellstruktur

Grundlage ist ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell, in dem eine rechnerisch ein Kohorte von Patienten mit milder chronischer Hepatitis C, moderater chronischer Hepatitis C oder kompensierter Zirrrose basierend auf Leberhistologie, virologischem Status (HCV Virus nachweisbar oder nicht), sowie klinischen Charakteristika einschließlich Symptomen einer dekomensierten Leberzirrhose, die entsprechenden Gesundheitszustände durchläuft.



**Abb. 4.2:** Vereinfachte Darstellung des German Hepatitis C Model (GEHMO). Gestrichelte Linien stellen Übergänge mit reduzierter Wahrscheinlichkeit dar.

## 2.2.2 Übergangswahrscheinlichkeiten

Tab. 4.1 gibt eine Übersicht über die verwendeten jährlichen Übergangswahrscheinlichkeiten.

**Tab. 4.1:** Übergangswahrscheinlichkeiten im GEHMO Modell

Zustand vor Übergang	Zustand nach Übergang	Jährl. Wahrscheinlichkeit	Referenzen
Milde chronische Hepatitis C	Virusnegativ (spontane Remission)	0,002	[44]
	Moderate chronische Hepatitis C	0,041	[25; 34; 35]
Moderate chronische Hepatitis C	Kompensierte Zirrhose	0,073	[25; 34; 35]
	Hepatozelluläres Karzinom	0,001	[14]
Kompensierte Zirrhose	Diuretisch-sensitiver Aszites	0,025	[14]
	Ösophagusvarizenblutung	0,011	[14]
	Hepatische Enzephalopathie	0,004	[14]
	Hepatozelluläres Karzinom	0,015	[14]
Diuretisch-sensitiver Aszites	Diuretisch-refraktärer Aszites	0,067	[14; 26]
	Tod durch Lebererkrankung	0,110	[26]
Diuretisch-refraktärer Aszites	Tod durch Lebererkrankung	0,330	[26]
Ösophagusvarizenblutung (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,400	[5]
Ösophagusvarizenblutung (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,130	[5]
Hepatische Enzephalopathie (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,680	[10]
Hepatische Enzephalopathie (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,400	[10]
Hepatozelluläres Karzinom	Tod durch Lebererkrankung	0,860	[8]
Lebertransplantation (1. Jahr)	Tod durch Lebererkrankung	0,210	[7; 12; 21]
Lebertransplantation (Folgejahre)	Tod durch Lebererkrankung	0,057	[7; 12; 21]
Dekompensierte Zirrhose (Aszites, Ösophagusvarizenblutung, hepatische Enzephalopathie)	Lebertransplantation	0,022	[9; 13; 15]

Aufgrund der insgesamt noch unbefriedigenden Datenlage für Deutschland wurde bei den verwandten Übergangswahrscheinlichkeiten vorwiegend auf Studiendaten zurückgegriffen, die nicht dem deutschen Versorgungshintergrund entstammen. Im Rahmen der anstehenden Aktualisierung bei Implementierung der Patientendaten besteht die Möglichkeit, sich noch im Publikationsprozess befindliche Veröffentlichungen aus dem Kompetenznetz Hepatitis zu berücksichtigen.

## 2.2.3 Demographische und klinische Spezifikation der Zielpopulation

Um den deutschen Kontext abzubilden, wurden demographische, laborchemische und klinische Parameter des Modells aus Originaldaten eines Surveys bei chronisch HCV-Infizierten [27; 28] ermittelt, welches in der HCV-Ambulanz des Universitätsklinikums

Mannheim durchgeführt wurde. Diese Studie erfasste per retrospektiver Recherche der Patientenakten (Vollerfassung) und Interviews (Responserate 81.7%) alle konsekutiven Patienten mit chronischer Hepatitis C (n=426), die im Zeitraum November 2000 bis Januar 2001 in dieser Ambulanz ärztlich betreut wurden. Aufgrund des dreimonatigen Intervalls wurde die in dieser Ambulanz versorgte Patientenpopulation weitgehend vollständig erfasst, da dieses Intervall die routinemäßige Einbestellung der Ambulanzpatienten abdeckte. Diese Studienpopulation eignete sich besonders zur Abbildung der allgemeinen Patientenpopulation, weil die HCV-Ambulanz im Gegensatz zu vielen anderen hepatologischen Abteilungen die Patientenpopulation der niedergelassenen Ärzte der Region einschloss und sich nicht nur schwerpunktmäßig der besonders schwierige Fälle annahm. Die demographischen, laborchemischen und klinische Parameter wurden dabei sowohl zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt als auch retrospektiv zum Zeitpunkt der HCV-Diagnose erfasst.

Diese Daten wurden jeweils mit Daten aus der Literatur verglichen sowie in Sensitivitätsanalysen variiert. In das Modell gingen Daten zu Alter, Geschlechtsverteilung, Körpergewicht und Histologie, sowie zu Genotyp und Baseline-Viruslast ein:

- Durchschnittsalter: 40,28 Jahre (Standardabweichung 17,61 Jahre) (siehe German Hepatitis C Policy Model)
- Geschlecht männlich 63,8% (siehe German Hepatitis C Policy Model)
- Zirrhose: 19%
- Genotyp 1: 69%
- Durchschnittliches Körpergewicht: 79,0 kg für Männer und 66,4 kg für Frauen

Ferner wurde aus der Verteilung der Körpergewichtsdaten die in Tab. 4.1 dargestellte kategoriale Körpergewichtsverteilung deutscher Männer und Frauen generiert, welche für die Modellierung der Kosten von antiviralen Arzneimitteln mit körpergewichtsabhängiger Dosierung verwendet wurde.

**Tab. 4.1:** Körpergewichtsverteilung deutscher Männer und Frauen mit HCV-Infektion (gerundete Werte) (Survey Universitätskrankenhaus Mannheim [27; 28; 31])

Gewichtsklasse	Männer (%)	Frauen (%)
< 75	34,7	79,6
≥ 75	65,3	20,4
< 65	6,0	46,1
65-85	70,1	50,7
> 85	24,0	3,3

Für die Modellierung der Hintergrundsterblichkeit wurden die altersspezifischen Sterberaten deutscher Männer und Frauen des Statistischen Bundesamtes 1999-2001 herangezogen [33].

Ursprünglich war geplant, diese Parameter durch die im Hep-Net von den rekrutierten Patienten erhobenen Daten zu ersetzen. Dieses muss aufgrund der bereits mehrfach beschriebenen

#### 2.2.4 Effektivitätsdaten der antiviralen Therapien

Für die Berechnung der Effektivität der Kombinationstherapie mit Peginterferon plus Ribavirin wurden Daten aus den publizierten randomisierten Studien von Manns et al. 2001 [24], Fried et al. 2002 [16] und Hadziyannis et al. 2004 [20] herangezogen und fallzahlgewichtet gepoolt. Für die Therapie nach der neuen genotypspezifischen Richtlinie wurde eine Reduktion von 1% in den Ansprechraten durch frühen Therapieabbruch berücksichtigt [11; 42].

Tab. 4.2 gibt eine Gesamtübersicht über die im Modell berücksichtigten Parameter der medizinischen Kurzzeit-Effektivität, d.h. die virologischen Ansprechraten der Therapien bzw. deren relativer Risiken.

**Tab. 4.2:** Effektivitätsdaten antiviraler Therapien im Markov-Modell (entsprechend den primären Zielgrößen der Originalstudien sind in dieser Tabelle immer nur entweder die absoluten oder die relativen Größen angegeben)

Antivirale Behandlung	VRStop1 2	VRStop2 4	RR NoVRStop	VRET R	RR NoVRET	SV R	RR NoSV	Referenz
Peginterferon 1.5 µg/kg bzw. 180µg/ Woche + Ribavirin 800- 1200mg/Ta g	---	72%*	---	69%	---	58 %	---	[16; 20; 24]
Guideline Peginterferon 1.5 µg/kg bzw. 180µg/ Woche + Ribavirin 800- 1200mg/Ta g	Genoty p 1	78%	65%	---	64%	---	48 %	[11; 16; 20; 24; 42]
	Genoty p 2/3	---	87%	---	83%	---	79 %	

**VRStop12: Virological Response Rate nach 12 Wochen Therapie**

**VRStop24: Virological Response Rate nach 12 (Interferon Monotherapie) bzw. 24 Wochen Therapie**

**VRETR: Virological Response Rate am Ende der Therapie (end of treatment)**

**SVR: Sustained Virological Response Rate**

**RRNoVRStop: Relatives Risiko für keine Virological Response bis zur 12. bzw. 24. Woche**

**RRNoVRETR: Relatives Risiko für keine Virological Response am Ende der Therapie**

**RRNoSVR: Relatives Risiko für keine Sustained Virological Response**

\* Berechnet aufgrund der Breakthrough-Rate zwischen 24. und 48. Woche

### 2.2.5 Lebensqualitätsdaten

Die Lebensqualitätsdaten wurden aus der Studie von Siebert et al. [27; 28; 31] bezogen. In Tab. 3.4 sind die im Modell verwendeten Nutzwerte aufgeführt.

**Tab. 3.4:** Nutzwerte im Markov-Modell basierend auf der German Quality of Life Study

Gesundheitszustand	Nutzwert	Quelle
Milde chronische Hepatitis C	0,95	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Moderate chronische Hepatitis C	0,92	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Kompensierte Zirrhose	0,89	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Dekompensierte Zirrhose	0,81	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Hepatozelluläres Karzinom	0,81	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Lebertransplantation	0,86	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Tod	0,00	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Relativer Nutzwert für viruspositiver Status	0,98	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Relativer Nutzwert für Interferon + Ribavirin	0,95	German Quality of Life Study [27; 28; 31]
Relativer Nutzwert für Peginterferon + Ribavirin	0,90	German Quality of Life Study [27; 28; 31]

### 2.2.6. Kosten

Für die Berechnungen der direkten Kosten für den jeweiligen Gesundheitszustand im Modell wurde die GEHMO-Kostendatenbank verwendet [32]. Die für die zweite Förderphase geplante Einbeziehung der im Hep-Net gewonnenen Daten konnte bislang aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit nicht umgesetzt werden, soll aber gleichwohl noch kurzfristig erfolgen.

**Tab. 4.4:** Jährliche direkte Kosten Hepatitis C-bedingter Erkrankungen. Daten aus der German Hepatitis C Economic Database

Gesundheitszustand	Jährliche Kosten (€)	Quelle
Milde chronische Hepatitis C	127	German Hepatitis C Economic Database [32]
Moderate chronische Hepatitis C	130	German Hepatitis C Economic Database [32]
Kompensierte Zirrhose	673	German Hepatitis C Economic Database [32]
Diuretisch-sensitiver Aszites	1.914	German Hepatitis C Economic Database [32]
Diuretisch-refraktärer Aszites	12.534	German Hepatitis C Economic Database [32]
Hepatische Enzephalopathie (erstes Jahr)	7.738	German Hepatitis C Economic Database [32]
Hepatische Enzephalopathie (Folgejahre)	2.793	German Hepatitis C Economic Database [32]
Ösophagusvarizenblutung (erstes Jahr)	12.314	German Hepatitis C Economic Database [32]

Ösophagusvarizenblutung (Folgejahre)	3.385	German Hepatitis C Economic Database [32]
Hepatozelluläres Karzinom	17.244	German Hepatitis C Economic Database [32]
Lebertransplantation (erstes Jahr)	117.303	German Hepatitis C Economic Database [32]
Lebertransplantation (Folgejahre)	16.965	German Hepatitis C Economic Database [32]

**Tab. 4.5:** Arzneimittelpreise für die antivirale Therapie der Hepatitis C.

Arzneimittel	Beschreibung	Preis (€)
Interferon $\alpha$ -2a	12 Fertigspritzen à 3 MU	595,75
Interferon $\alpha$ -2b	2 Pens à 18 MU	647,42
Alfacon-1	12 Eindosisdurchstichflaschen à 9 $\mu$ g	569,93
Peginterferon $\alpha$ -2a	4 Fertigspritzen à 180 $\mu$ g	1321,82
Peginterferon $\alpha$ -2b	4 Injektoren à 100 $\mu$ g	1305,31
Ribavirin (Copegus, Hoffmann-La Roche)	168 Hartkapseln à 200mg	1214,54
Ribavirin (Rebetol, Essex Pharma GmbH)	168 Hartkapseln à 200mg	1146,82

**Quelle: Rote Liste 2002 [6]****Tab. 4.6:** Preise antiviraler Arzneimittel pro Einheit im Modell.

Arzneimittel	Einheit	Preis pro Einheit (€)*
Interferon (Monotherapie)	1 MU	16,04
Interferon (Kombinationstherapie)	1 MU	16,49
Peginterferon $\alpha$ -2a	1 $\mu$ g	1,75
Peginterferon $\alpha$ -2b	1 $\mu$ g	3,12
Ribavirin	1 Kapsel à 200mg	6,71

\* Es wurde der Mittelwert der Arzneimittelpreise für die in Deutschland zugelassenen Arzneimittel für das Jahr 2002 entsprechend der Roten Liste zugrunde gelegt [6]. Es wurden Monatspackungen herangezogen und 5% Krankenkassenrabatt für den Anteil der in der Gesetzlichen Krankenversicherung Versicherten angesetzt. MU: 1 Million Einheiten

### 2.3 Effektivität der antiviralen Therapie

Das Modell wurde zur Ermittlung klinischer Langzeit-Outcomes unter den vier verschiedenen therapeutischen Strategien (vgl. Kapitel 0, Seite 171) eingesetzt. Es wurden die 20-Jahres-Risiken (kumulativen Inzidenzen) für das Auftreten der folgenden Ereignisse berechnet:

- Kompensierte Leberzirrhose (unter den Personen mit milder und moderater CHC)
- Dekompensierte Leberzirrhose, d.h. Leberkomplikationen wie Aszites, Enzephalopathie, oder Ösophagusvarizenblutung
- Hepatozelluläres Karzinom
- Erste Lebertransplantation (keine Berücksichtigungen der Re-Transplantationen)
- Tod durch Lebererkrankung

In Tab. 4.8 sind die 20-Jahres-Risiken für diese Ereignisse für jede der untersuchten Strategien dargestellt. Mit zunehmender Effektivität der antiviralen Therapie lässt sich das 20-Jahres-Risiko zunehmend reduzieren. Vergleicht man die Risiken ohne antivirale Therapie mit den Risiken unter den Kombinationstherapien mit Peginterferon plus Ribavirin,

so ergibt sich unabhängig für jedes der aufgeführten Ereignisse etwa eine Halbierung des jeweiligen 20-Jahres-Risikos. Der Unterschied zwischen dem früheren Therapiestandard für Peginterferon plus Ribavirin und dem Einsatz von Peginterferon plus Ribavirin unter den neuen deutschen Guidelines ist minimal. Ferner wurden die Lebenserwartung und die qualitätskorrigierte Lebenserwartung für alle verglichenen Strategien errechnet.

Insgesamt zeigt Tab. 4.8 die Ergebnisse lediglich für die Basisfallanalyse. Diese Werte sind undiskontiert und stellen deshalb rein klinische Outcomes dar, d.h. Maße der klinischen Effektivität der einzelnen Therapieoptionen. Gegenüber der Unterlassung einer antiviralen Therapie beträgt der Gewinn an Lebenserwartung für eine Therapie mit Peginterferon und Ribavirin nach dem bisherigen Standard 4,88 Jahre. Aufgrund eines kleinen Anteils an falsch-negativen Ergebnissen der frühen Abbruchkriterien reduziert sich der Gewinn an Lebenserwartung für eine Therapie mit Peginterferon und Ribavirin nach den neuen deutschen Guidelines auf 4,83 Jahre.

Die entsprechenden undiskontierten Gewinne an qualitätskorrigierter Lebenserwartung gegenüber keiner antiviralen Therapie betragen 5,05 QALYs für Peginterferon plus Ribavirin nach dem bisherigen Standard und 5,01 für Peginterferon plus Ribavirin nach den neuen deutschen Guidelines. Eine antivirale Therapie verringert somit das 20-Jahres-Risiko, an einer Lebererkrankung zu sterben, je nach Strategie um 46%.

**Tab. 4.8:** Zwanzig-Jahres-Risiko für klinische Ereignisse, Lebenserwartung und qualitätskorrigierte Lebenserwartung (undiskontiert). Die Werte sind gerundet dargestellt.

	Keine antivirale Therapie	Peginterferon + Ribavirin (bisheriger Standard)	Peginterferon + Ribavirin (neue deutsche Guideline)
20-Jahres Risiko (%)			
Kompensierte Zirrhose nach milder oder moderater Hepatitis C <sup>1</sup>	50,9	21,3	21,6
Kompensierte Zirrhose nach milder Hepatitis C <sup>2</sup>	27,7	11,6	11,7
Dekompensierte Zirrhose	21,7	11,4	11,5
Hepatozelluläres Karzinom	8,7	4,9	4,9
Lebertransplantation <sup>3</sup>	2,2	1,2	1,2
Tod durch Lebererkrankung	22,7	12,2	12,3
Lebenserwartung (Jahre)	28,76	33,63	33,58
Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	25,65	30,70	30,66

<sup>1</sup> Bezieht sich auf die gesamte Risikopopulation milde/moderate Hepatitis C.

<sup>2</sup> Bezieht sich ausschließlich auf die Risikopopulation milde Hepatitis C.

<sup>3</sup> Keine Re-Transplantationen berücksichtigt.

## 2.4 Kosten und Kosteneffektivität

Die undiskontierten Lebenszeitkosten eines 40-jährigen Patienten mit chronischer Hepatitis C liegen bei 27.600 Euro. Eine antivirale Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin nach bisherigem Standard erhöht diese Kosten auf 39.000 Euro. Der Einsatz der neuen deutschen Guidelines führt zu einer Reduktion dieser Kosten um 11% auf 34.700 Euro.

Gemäß den Standards in ökonomischen Evaluationen wurde eine Diskontierung durchgeführt, d.h. die in der Zukunft anfallenden Kosten wurden schwächer gewichtet als die

unmittelbar in der Gegenwart anfallenden Kosten. Ebenso wurde mit den klinischen Outcomes verfahren.

Tabelle 4.9 zeigt die Ergebnisse für die Basisfall-Analyse, bei der von einer jährlichen Diskontrate von 3% ausgegangen wird. Die antiviralen Kombinationstherapie nach den neuen Guidelines reduziert die Kosten im Vergleich zum bisherigen Standard, führt jedoch aufgrund der nicht-perfekten Vorhersage der SVRs mittels der frühen Abbruchkriterien zu einer leicht reduzierten Effektivität im Sinne einer Reduktion der diskontierten Lebenserwartung und qualitätskorrigierten Lebenserwartung. Geht man nach dem inkrementellen Prinzip vor, d.h. berücksichtigt man den Unterschied an Effektivität und den zugehörigen Unterschied der Kosten, so ergibt sich die folgende Betrachtung.

Verglichen mit einem Vorgehen ohne antivirale Therapie verursacht eine Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin nach den neuen deutschen Guidelines nach Diskontierung erwartete zusätzliche Kosten von ca. 13.400 Euro und erzielt dabei einen medizinischen Nutzen von 2,12 QALYs. Dies entspricht einem inkrementellen Kosten-Nutzwert-Verhältnis von etwa 6.300 Euro pro zusätzlichem QALY (€/QALY).

Begibt man sich vom Ausgangspunkt der Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin nach den neuen deutschen Guidelines zur Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin nach bisherigem Standard, um auch die möglicherweise falsch-negativen frühen Abbrecher noch antiviral weitertherapieren zu können, so verursacht dies nach Diskontierung zusätzliche mittlere (inkrementelle) Kosten von rund 4.300 Euro pro Patient bei einer inkrementellen Effektivität von 0,01 QALYs. Daraus resultiert ein inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis von ca. 449.000 €/QALY für das Beibehalten des derzeitigen Standards von Peginterferon und Ribavirin (im inkrementellen Vergleich zur deutlich effizienteren Strategie der neuen Guidelines). Alle genannten Zahlen stellen Ergebnisse dar, die sich bei Verwendung der exakten, ungerundeten Werte ergeben; Tabelle 4.9 gibt die gerundeten Ergebnisse an.

Folgt man dem utilitaristischen Prinzip, d.h. der gesamtgesellschaftlichen Nutzenmaximierung, so ist die Strategie mit der höchsten Effektivität auszuwählen, deren inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis gleichzeitig noch unter der Schwelle der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft liegt. Im vorliegenden Falle liegen alle Strategien weit unter 50.000 €/QALY. Damit ist die Kombinationstherapie mit Peginterferon und Ribavirin basierend auf den neuen deutschen Guidelines unter medizinischen und gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten die Strategie der Wahl. Die Einführung der Guidelines erreicht führt zu einer deutlichen Kostensenkung bei minimaler Einbuße an Effektivität und ist als kosteneffektiv zu bewerten.

**Tab. 4.9:** Basisfall-Analyse: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Effektivität, diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse und diskontierte inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnisse für die untersuchten Behandlungsstrategien bei einer jährlichen Diskontrate von 3% (gerundete Werte).

	Keine antivirale Therapie	Peginterferon + Ribavirin (neue deutsche Guideline)	Peginterferon + Ribavirin (bisheriger Standard)
Kosten (€)	15.000	28.300	32.600
Inkrementelle Kosten (€)	–	13.400	4.300
Lebenserwartung (Jahre)	18,10	20,08	20,10
Inkrementelle Lebenserwartung (Jahre)	–	1,98	0,02
Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (€/Jahre)	–	6.700	214.000

Qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	16,19	18,31	18,32
Inkrementelle qualitätskorrigierte Lebenserwartung (QALY)	–	2,12	0,01
Inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis (€/QALY)	–	6.300	449.000

---

### **3 Nutzen, Verwertbarkeit sowie Ausblick**

#### **3.1 Impact der Ergebnisse**

Die Ergebnisse dieses Subprojektes zur Modellierung der Kosten sowie der Kosteneffektivität der neuen im Rahmen des Kompetenznetzes Hepatitis entwickelten Therapieempfehlung, stellen sowohl Kliniker als auch Entscheidungsträger aus der gemeinsamen Selbstverwaltung vor neue Herausforderungen. Wie bereits die jetzigen Modellergebnisse zeigen, ist die neue Therapieempfehlung zur Behandlung der chronischen Hepatitis C dem alten Praxisstandard hinsichtlich eines effizienten Mitteleinsatzes deutlich überlegen.

Auf der einen Seite könnte die aus der Perspektive der Kostenträger dazu führen, dass im Rahmen von Wirtschaftlichkeitsprüfungen nunmehr vermehrt auf die Umsetzung der bisher freiwilligen Therapieempfehlung gedrängt wird. Mittelbar könnte somit stärker ein verpflichtender Leitliniencharakter in den Vordergrund treten, und weniger der Empfehlungscharakter. Auf der anderen Seite stellt sich aus ethischer Perspektive die Frage, ob es der gezeigte Zusatznutzen der alten Therapieempfehlung für fälschliche zu-früh-Abbrecher unter dieser möglichen utilitaristischen Perspektive nicht trotzdem Wert sein muss, realisiert zu werden.

Die Antwort auf die letzte Frage ist im täglichen Arzt-Patienten-Kontakt nicht ganz einfach zu beantworten. Wie immer kommt es auf die Umstände an. Unbestritten sollte aber sein, dass die Ergebnisse des Modells deutliche Argumente für die möglichst flächendeckende Umsetzung der neuen deutschen Therapieempfehlung liefern; der konkrete Einzelfall kann davon aber immer abweichen. Wichtig ist nur, dass der Einzelfall nicht zum Regelfall wird, da in diesem Fall die Politik des letzten Strohhalms bzw. die Folgen des Nikolausurteils des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005 (Az. 1 BvR 347/98) zu einer Verschlechterung der Kosteneffektivität führen würden.

#### **3.2 Verwertbarkeit der Ergebnisse**

Die Ergebnisse dieses Subprojektes sollten erst nach der Validierung durch die Integration der Patientendaten aus den Modellregionen durch die Entscheidungsträger zur Entscheidungsvorbereitung herangezogen werden. Derzeit bestehen noch eine Reihe von Limitationen und Unsicherheiten, die nach erfolgreicher Aktualisierung des Modells durch Realdaten bzw. regionale Versorgungsdaten in Teilen vermindert werden können.

Aber auch im jetzigen Entwicklungsstadium stellen die Ergebnisse einen bereits hohen Evidenzgehalt dar. So stellt das Modell in seiner Struktur die alten und die neuen Therapieempfehlungen hinsichtlich der derzeit bekannten klinischen Wirksamkeit sowie des damit verbundenen ökonomischen Ressourcenverbrauchs gegenüber. Ohne diese erste Modellumschreibung wären gar keine Anhaltspunkte für die ökonomische Vorteilhaftigkeit eines Therapieregimes vorhanden.

#### **3.3 Ausblick**

Mit Umsetzung der Datenintegration, die unmittelbar nach der Datenbereitstellung durch Hep-Net erfolgen wird, stellen die Ergebnisse dieses Subprojektes einen wesentlichen Meilenstein in der ökonomischen Bewertung der neuen Therapieempfehlungen in der Behandlung der chronischen Hepatitis C dar. Insbesondere die damit erfolgte Basierung auf

Daten der Versorgungsforschung führt zu einem unmittelbaren Sprung der Evidenzbasierung des Modells. Aus heutiger Perspektive (Stand November 2007) ist die Fachveröffentlichung realistischer Weise für das dritte Quartal 2008 zu erwarten.

## 4. Anhang

### 4.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 4.1: Struktur der Modellanpassung im Rahmen des Hep-Net..... 31  
Abbildung 4.2 ..... Vereinfachte Darstellung des German Hepatitis C Model (GEHMO).33

### 4.2. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 4.1: Übergangswahrscheinlichkeiten im GEHMO Modell 34  
Tabelle 4.2: Körpergewichtsverteilung deutscher Männer und Frauen mit HCV-Infektion (gerundete Werte) (Survey Universitätskrankenhaus Mannheim [27; 28; 31]) 35  
Tabelle 4.3: Effektivitätsdaten antiviraler Therapien im Markov-Modell (entsprechend den primären Zielgrößen der Originalstudien sind in dieser Tabelle immer nur entweder die absoluten oder die relativen Größen angegeben) 36  
Tabelle 4.4: Nutzwerte im Markov-Modell basierend auf der German Quality of Life Study 37  
Tabelle 4.5: Jährliche direkte Kosten Hepatitis C-bedingter Erkrankungen. Daten aus der German Hepatitis C Economic Database 37  
Tabelle 4.6: Arzneimittelpreise für die antivirale Therapie der Hepatitis C. 38  
Tabelle 4.7: Preise antiviraler Arzneimittel pro Einheit im Modell. 38  
Tabelle 4.8 Zwanzig-Jahres-Risiko für klinische Ereignisse, Lebenserwartung und qualitätskorrigierte Lebenserwartung (undiskontiert). Die Werte sind gerundet dargestellt. 39  
Tabelle 4.9 Basisfall-Analyse: Absolute und inkrementelle diskontierte Kosten und Effektivität, diskontierte inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse und diskontierte inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnisse für die untersuchten Behandlungsstrategien bei einer jährlichen Diskontrate von 3% (gerundete Werte). 179<sup>1</sup>

### 4.3. Literaturverzeichnis

- 1 Alter H, Seeff L. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20 (1): 17-35.
- 2 Alter M, Kruskon-Moran D, Nainan O, McQuillan G, Gao F, Moyer L, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341 556-562.
- 3 Anonymous. European Liver Transplant Registry: ELTR Up-dating 30/06/1994. 1994.
- 4 Anonymous. Eurotransplant Foundation Leiden (1994): Persijn, G., Cohen, B., 1994, Eurotransplant Foundation: Annual Report 1994.
- 5 Anonymous. Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices: results of a randomized, multicenter clinical trial. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. *Hepatology* 1994; 20 (3): 618-625.
- 6 Anonymous. Rote Liste: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). 2002: <http://www.rote-liste.de>.
- 7 Ascher N, Lake J, Emond J, Roberts J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1994; 20(suppl) (1 Pt 2): 24S-27S.
- 8 Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Annals of Internal Medicine* 1997; 127 (10): 855-865.
- 9 Berg J, Bechstein W, Mueller A, Neuhaus P, Hopf U. Lebertransplantation. *Internist (Berl)* 1998; 39 1237-1245.

- 10 Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24 (8): 999-1006.
- 11 Davis GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S145-151.
- 12 Detre K, Belle S, Lombardero M. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. *Viral Hepatitis Rev* 1996; 2 219-228.
- 13 Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO). Zahlen und Daten: Gependete und transplantierte Organe 1992-2000.
- 14 Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112 (2): 463-472.
- 15 Fischer-Fröhlich CL. Die Situation der Organtransplantation in der Bundesrepublik Deutschland und im europäischen Ausland aus medizinischer Sicht - eine Bestandsaufnahme. In Landeszentrale für politische Bildung Baden-Württemberg: Organentnahme und Transplantation - im Spannungsfeld zwischen Ethik und Gesetz. Bad Urach / Stuttgart, 1997, 7-28.
- 16 Fried M, Shiffman M, Reddy R, Smith C, Marino G, Goncales F, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975-982.
- 17 Gandjour A, Lauterbach KW. Zur Wirtschaftlichkeit von Qualitätsverbesserungsmaßnahmen im Gesundheitswesen. *Medizinische Klinik* 2002; 97 (8): 499-502.
- 18 Gilman J, Myatt M. EpiCalc 2000 (computer program). 1998.
- 19 Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Oxford University Press, 1996, New York, Cost-Effectiveness in Health and Medicine.
- 20 Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140 (5): 346-355.
- 21 Kilpe V, Krakauer H, Wren R. An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to Medicare. *Transplantation* 1993; 56 (3): 554-561.
- 22 Leidl R. Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In Schwarz FW, Badura B, Leidl R, Raspe H, Siegrist J: Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen. Urban & Schwarzenberg, München, 1998,
- 23 Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132 (4): 296-305.
- 24 Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358 (9286): 958-965.
- 25 Mattsson L. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver* 1993; 13 274-278.
- 26 Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients. *American Journal of Gastroenterology* 1993; 88 (4): 514-519.
- 27 Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczynski G, Wong J, Kuntz K, et al. Patient-based health-related quality of life in different health stages of chronic hepatitis C. [Abstract]. *Hepatology* 2001; 44 (2): 222A.
- 28 Siebert U, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Sroczynski G, Wong J, Kuntz K, et al. Performance of Different Utility Assessment Methods in Chronic Hepatitis C Patients. [accepted]. In Kind P: EuroQol Plenary Meeting, Discussion papers. (Proceedings of the

- 19th Scientific Meeting of the EuroQoL Group. September 13-14, 2000. York, UK), York, 2003, 18.
- 29 Siebert U, Sroczynski G. Effectiveness and Cost-Effectiveness of Initial Combination Therapy with Interferon/Peginterferon plus Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C in Germany: A Health Technology Assessment Commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [in press] 2004;
  - 30 Siebert U, Sroczynski G, on behalf of the German Hepatitis C Model (GEHMO) Group and the HTA Expert Panel on Hepatitis C. DIMDI, 2003, Köln, Antiviral Therapy for Patients with Chronic Hepatitis C in Germany. Evaluation of Effectiveness and Cost-Effectiveness of Initial Combination Therapy with Interferon/Peginterferon plus Ribavirin. Series of the German Institute for Medical Documentation and Information commissioned by the Federal Ministry of Health and Social Security.
  - 31 Siebert U, Sroczynski G, Ravens-Sieberer U, Greiner W, Kuntz K, Wong J, et al. Health related quality of life in chronic hepatitis C patients: A comparison of different utility assessment methods. [Abstract]. 2001; 23rd Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making, San Diego, CA, USA.
  - 32 Siebert U, Sroczynski G, Wasem J, Aidelsburger P, Rossol S, Wong J. Costs of antiviral treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;
  - 33 Statistisches Bundesamt Deutschland. Durchschnittliche weitere Lebenserwartung 1999. 2001: <http://www.destatis.de/basis/d/bevoe/bevoetab3.htm>.
  - 34 Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (2): 240-243.
  - 35 Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero M, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16 273-281.
  - 36 Wasem J. QALY-League Tables - ein Weg zu mehr Ergebnisorientierung im Gesundheitswesen? In Laaser U, Schwalbe A: *Das Gesundheitswesen in Deutschland: Von der Kosten- zur Nutzenorientierung. Gesundheitswissenschaftliche Analysen.* Verlag Hans Jacobs, Lage, 1999, 105-115.
  - 37 Wasem J, Siebert U. Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 1999; 93 (6): 427-436.
  - 38 Weinstein MC. High-priced technology can be good value for money. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130 (10): 857-858.
  - 39 Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA* 1996; 276 (15): 1253-1258.
  - 40 Wong J, Poynard T, Ling M, Albrecht J, Pauker S. 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* 2000; 95 (6): 1524-1530.
  - 41 Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pre-treatment evaluation of chronic hepatitis C: Risks, benefits and costs. *JAMA* 1998; 280 (24): 2088-2093.
  - 42 Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, Manns MP, Albrecht JK. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology* 2003; 98 (11): 2354-2362.
  - 43 Wong JB, Sonnenberg FA, Salem DN, Pauker SG. Myocardial revascularization for chronic stable angina. Analysis of the role of percutaneous transluminal coronary angioplasty based on data available in 1989. *Ann Intern Med* 1990; 113 852-871.

- 44 Yousuf M, Nakano Y, Sodeyama T, Kiyosawa K. Persistence of viremia in patients with type-C chronic hepatitis during long-term follow-up. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1992; 27 812-816.
- 45 Zeuzem S. [Standard treatment of acute and chronic hepatitis C]. *Z Gastroenterol* 2004; 42 (8): 714-719.