

## **Abschlussbericht Teilprojekt 5.1a**

**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

**Berichtszeitraum:** 01.02.2002 – 31.01.2005

## **Gesundheitsökonomische Evaluation in der Versorgung viraler Hepatitis**

- Subprojekt 1:           Ökonomische Evaluation der Modellregion West
- Subprojekt 1b:        Gesundheitsökonomische Analyse der Versorgungsentwicklung bei berufsgenossenschaftlich anerkannter Hepatitis C innerhalb der Modellregion West
- Subprojekt 2:        Gesundheitsökonomische Evaluation der Monotherapie und Kombinationstherapie bei Patienten mit akuter HCV

Dr. rer. pol. Christian Krauth, Dipl.-Volkswirt Alexander Haverkamp, Apotheker Ch.-Markos Dintsios, MA, MPH

### **1       Subprojekt 1:**

#### **Ökonomische Evaluation der Modellregion West**

##### ***Hintergrund:***

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 setzt die Modellregion-West eine in erster Linie vertikale Wissensdissemination von Behandlungsalternativen und neuen Forschungserkenntnissen um und gewährleistet somit eine Versorgung nach dem aktuellen medizinischen Stand. Sie richtet sich dabei sowohl an Kliniken, Gastroenterologen, Hepatologen sowie Allgemeinmediziner und sensibilisiert 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.

**Ziele:**

Die Implementierung der Modellregion-West 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 Modellregion 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. (Kosten je zusätzlich geheilten Patienten, Kosten zur Verhinderung nicht leitliniengerechter Behandlungen, Kosten je qualitätskorrigiertem Lebensjahr).

**Studien-Design:**

Die ökonomische Evaluation der Hepatitis C Versorgung in der Modellregion 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. Diese werden kontinuierlich von den Mitarbeitern der Modellregionen rekrutiert. Die Erhebung der Versorgungsstruktur vor Leitlinieneinführung, bzw. der Struktur außerhalb der Modellregion erfolgt retrospektiv mit Hilfe historischer Arzt- und Patientenkontrollgruppen über einen Zeitraum von 12 Monaten vor Leitlinieneinführung bzw. unter Einbeziehung der Kontrollregion Norddeutschland. Das ursprünglich hierfür angedachte prospektive Erhebungskonzept konnte durch den datenschutzrechtlich verzögerten Rekrutierungsbeginn nicht beibehalten werden und wurde dementsprechend modifiziert.

***Ergebnisse der ökonomischen Begleitforschung:***

- In der ersten Projektphase wurden die relevanten Zielgruppen der Versorgungsforschung in der Modellregion identifiziert und von den Mitarbeitern für eine assoziierte Mitgliedschaft im Kompetenznetz Hepatitis kontaktiert. Hierzu zählen neben den für die Hepatitis C Versorgung spezialisierten Fachärzten wie Hepatologen und Gastroenterologen in Kliniken, Schwerpunktambulanzen und Praxen auch alle niedergelassenen hausärztlich tätigen Internisten, Allgemeinmediziner und Hausärzte im Einzugsgebiet der Modellregion West. Als Zielparame-ter für der Evaluation wurden eine Erhöhung der Erkennungsrate der Hepatitis C in der primären Versorgung und die Umsetzung der leitlinienkonformen Hepatitis C Therapie in den nachgelagerten Versorgung bestimmt: Allgemeinmediziner werden angehalten bei unklar erhöhten Transaminasen oder einem eindeutigen Infektionsereignis die diagnostische Hepatitis C Abklärung mithilfe eines Abklärungsalgorithmus (Bluttests auf HCV Antikörper und HCV RNA sowie Weiterüberweisung an Spezialisten) durchzuführen, Fachärzte sollen leitliniengerecht in Hinblick auf Genotyp, Krankheitsverlauf und Nebenwirkungen therapieren.
- 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 Modellregion 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 (EQ-5D, SF-36).
- Durch den datenschutzrechtlich bedingten, verzögerten Rekrutierungsbeginn wurde das ursprünglich prospektiv angelegte Studiendesign durch eine historische Kontrollgruppe und eine Kontrollregion (Norddeutschland) erweitert, um Auswirkungen der Modellregion auf die Versorgungsstruktur adäquat zu erfassen.
- Für die Erhebung personenbezogener Daten wurde eine Patienten-Einverständniserklärung entwickelt.

- Für die Erhebung gesundheitsökonomischer, epidemiologischer, virologischer und klinischer Parameter wurden standardisierte Fragebögen entwickelt (Erstdokumentation, Verlaufsdokumentation, Enddokumentation). Die Konzeptionierung, Weiterentwicklung und Anpassung der Erhebungsinstrumente erfolgte aus gesundheitsökonomischer Sicht in einem internen Evaluationsprozess unter Einbeziehung aller beteiligten Forschungsdisziplinen. Durch den Meinungs- und Erfahrungsaustausch konnte eine gute Akzeptanz bei den Ärzten und eine praxisgerechte Anwendbarkeit bereits im Vorfeld der Erhebung erzielt werden.
- Die Erhebung des Hepatitis C Abklärungsverhaltens von Allgemeinmedizinern wurde konzeptionalisiert. Geplant ist die Erfassung aggregierter Abklärungshäufigkeiten über die in der Modellregion ansässigen medizinischen Labore, wodurch eine ressourcenintensive vor Ort Erhebung in einzelnen Praxen vermieden wird.
- Die Study-Nurses wurden für die Rekrutierung der Ärzte und die Datenerhebung in den Praxen angeleitet und erhielten ein hierfür angefertigtes Manual.
- Krankenkassen wurden für die Bereitstellung patientenbezogener Daten kontaktiert.
- Die Rekrutierung von Ärzten und Patienten erfolgte, bedingt durch datenschutzrechtliche Probleme, verspätet im September 2003. Bislang wurden in der Modellregion West **27** Ärzte in Krankenhäusern, **56** niedergelassene Ärzte und **1169** Patienten rekrutiert.

***Ausblick 2. Förderphase:***

Die Datenerhebung und –analyse wird wie geplant bis 2006 abgeschlossen sein, sodass die Auswirkungen der neuen Behandlungsrichtlinie und Therapien in einer angemessenen Zeit evaluiert werden können. Aufgrund der zeitlichen Verzögerung wurde das Studiendesign durch die Verwendung einer historischen Kontrollgruppe und einer Kontrollregion bereits erweitert, um ausreichendes historisches Vergleichsmaterial für die Evaluation zu generieren. Zusätzlich wird die gesundheitsökonomische Begleitforschung 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.

***Voraussichtlicher Nutzen, Verwertbarkeit der Ergebnisse:***

Durch die datenschutzrechtlich bedingte Verzögerung der Patienten- und Ärzterekrutierung liegt Subprojekt 1 seinem ursprünglichen Zeitplan etwas zurück, so dass mit eindeutig verwertbaren Ergebnissen hinsichtlich der Optimierung der Hepatitisversorgung erst in der zweiten Förderphase zu rechnen ist. Aus den vorläufigen Berechnungen mit den uns schon vorliegenden aber noch kaum verwertbaren Daten lassen sich sehr vage Trends ableiten, die bei der Überprüfung der Forschungshypothesen und der angewandten Erhebungs- und Auswertungsmethodiken eingesetzt werden. Der Umfang der Modellregionen und die intendierte Fragestellungen lassen die Implementierung dieses Subprojektes nur im Rahmen von vorhandenen Netzwerkstrukturen zu. Selbst die Etablierung der Modellregionen allein stellt eine kardinale Voraussetzung für die Optimierung der Hepatitisversorgung dar. Es bleibt abzuwarten, inwieweit die Errichtung der Modellregionen diesem Ziel dienlich geworden ist. Dies wird definitiv in der zweiten Förderphase beantwortet werden können, wenn durch die Anwendung der entwickelten Erhebungsinstrumente und eine umfangreiche Datengewinnung sowohl der Versorgungs- als auch der Evaluationsaufwand abschließend bewertet werden.

## **2 Subprojekt 1a:**

### **Gesundheitsökonomische Analyse der Versorgungsentwicklung bei berufsgenossenschaftlich anerkannter Hepatitis C innerhalb der Modellregion West zwischen 1992 und 2003 (Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege)**

#### ***Hintergrund***

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. 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 die Komplexität der Therapie bei sinkender Heilungschance zu. Eine Verzögerung von Diagnose und Therapie verschlechtert hingegen die Heilungsaussichten und erhöht 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).

Allerdings kann eine Therapie bei fehlender Indikation bzw. unrealistischer Erfolgsaussicht erhebliche direkte (Medikamente, Labor etc.) und indirekte

(Arbeitsunfähigkeit) Gesundheitskosten verursachen. Diese Fehlversorgung (Unterdiagnostik, Untertherapie, sowie Übertherapie) ist für die Berufsgenossenschaft als Kostenträger für die "Berufserkrankung Hepatitis C" von großer Bedeutung.

### **Studienziele**

Seit 1993 wurden mehr als 200 chronische Hepatitis C-Infektionen durch die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege Bochum als Berufserkrankungen anerkannt. Ziel des geplanten Projektes war die retrospektive Erhebung der hepatitis-assoziierten direkten Gesundheitskosten der Diagnostik und Therapie von 200 anerkannten Hepatitis C-Berufserkrankungen im Raum Bochum und Köln.

### **Studiendesign**

Die Erhebung der Daten erfolgte mit einem standardisierten Fragebogen mit dem neben soziökonomischen Parametern diagnostische wie therapeutische Leistungen sowie Angaben zur Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsminderung erhoben wurden. Die Datenerfassung erfolgte nach Aktenlage in den Zweigstellen der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) in Bochum und Köln. Zur Wahrung des Datenschutzes wurden die Patientendaten in pseudonymisierter Form erfasst, um ggf. gezielte Rückfragen an die BGW zu ermöglichen. Die Kostenanalyse der medizinischen Versorgung enthält die Kosten der Medikation, der labormedizinischen Diagnostik, der diagnostischen Maßnahmen, der ärztlichen Beratung und Behandlung, der Theapiekosten von Folgeerkrankungen. Die Bewertung der Leistungen erfolgte nach EBM und DRG zu Preisen der Jahre 2003/2004.

### **Ergebnisse:**

Insgesamt wurde die berufsbedingte Krankenhistorie 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. Abbildung 2.1 zeigt die die Verteilung der Patienten nach Anzahl erfolgter Therapien und Therapieerfolg (response / nonresponse).

*Abbildung 2.1: Therapieanzahl und Therapieerfolg in der Hepatitis C Versorgung von berufsbedingeten Hepatitis C Infektionen*

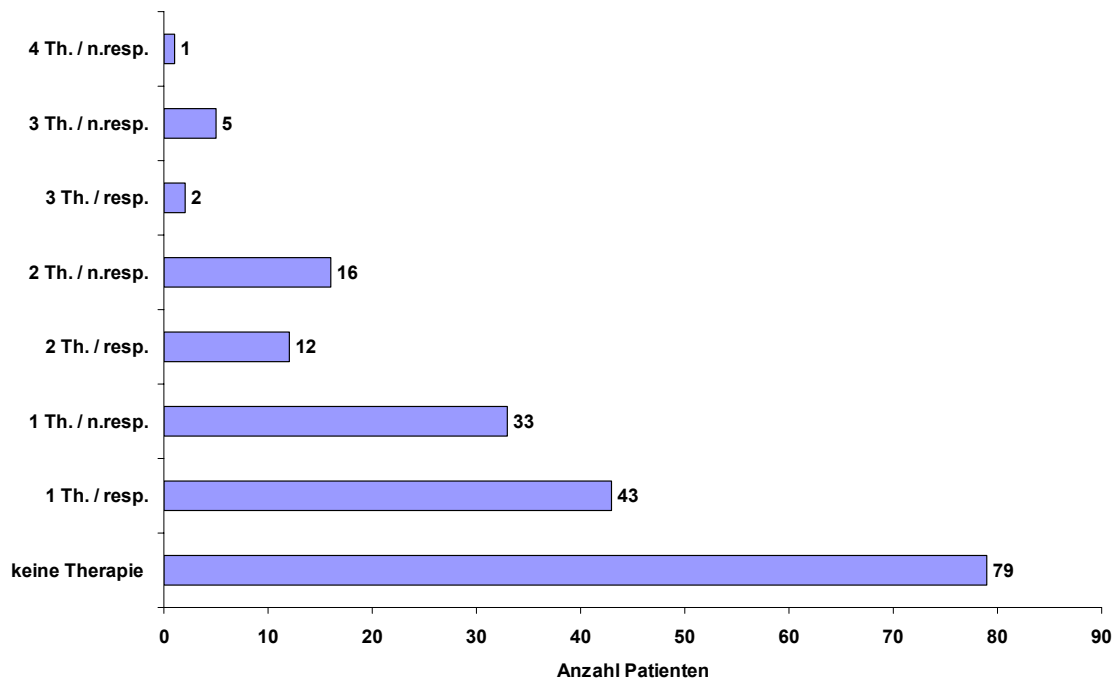


Tabelle 2.1 enthält die Gesamtkosten, die Kosten der einzelnen Leistungsbereiche sowie die Arbeitsunfähigkeit, Krankenhausaufenthalte und das Patientenalter als Mittelwerte in Abhängigkeit der Therapieanzahl. Darüber sind die durchschnittlichen Gesamtkostenanteile der einzelnen Leistungsbereiche und die Durchschnittskosten über alle Patienten aufgeführt.

**Tabelle 2.1: Versorgungskosten berufsbedingter Hepatitis C Infektionen im medizinischen Bereich (p<0,05)**

		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> 8,1%	<b>763 €</b> 58,4%	<b>265 €</b> 16,7%	<b>188 €</b> 15,3%	<b>115 €</b> 1,6%	<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> 84,4%	<b>989 €</b> 9,9%	<b>212 €</b> 2,3%	<b>235 €</b> 2,4%	<b>454 €</b> 0,9%	<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> 90,2%	<b>1.292 €</b> 6,6%	<b>311 €</b> 1,6%	<b>306 €</b> 1,6%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>221,6</b>	<b>11,8</b>	<b>47,5</b>
3 Therapien n = 7	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> 0,7%	<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> 95%	<b>5.648 €</b> 47,5%	<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>13.425 €</b> 100%	<b>11.718 €</b> 54,3%	<b>991 €</b> 29,1%	<b>257 €</b> 8,0%	<b>231 €</b> 7,5%	<b>227 €</b> 1,0%	<b>165,4</b>	<b>8,7</b>	<b>50,0</b>

Die Versorgungskosten fallen bei Nichttherapierten mit durchschnittlich 1 773 Euro moderat aus und steigen kontinuierlich mit der Therapieanzahl an. Eine Therapie kostete im Durchschnitt 16 328 Euro, zwei Therapien 24 944 Euro, drei Therapien 50 162 Euro und vier Therapien 119 007 Euro. Zugleich steigt der Kostenanteil der kostenintensiven Medikation von 84,4% bei einer Therapie auf 95% bei vier Therapien an.

**Tabelle 2.2: Versorgungskosten berufsbedingter Hepatitis C Infektionen nach Therapieerfolg (p<0,05)**

		Gesamt-kosten	Medikation	Labor	Diagnostik	Arzt	sonst. Therap.	AU-Tage	KH-Tage	Alter
1 Therapie / resp. n = 43	Durchschnitt Anteil	<b>17.534 €</b> 100%	<b>16.226 €</b> 87,9%	<b>891 €</b> 8,0%	<b>191 €</b> 2,1%	<b>226 €</b> 2,1%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>284,5</b>	<b>11,0</b>	<b>46,0</b>
1 Therapie / n.resp. n = 33	Durchschnitt Anteil	<b>14.756 €</b> 100%	<b>12.109 €</b> 79,9%	<b>1.116 €</b> 12,1%	<b>238 €</b> 2,6%	<b>247 €</b> 2,9%	<b>1.046 €</b> 2,1%	<b>207,6</b>	<b>7,1</b>	<b>51,7</b>
2 Therapien / resp. n = 12	Durchschnitt Anteil	<b>34.284 €</b> 100%	<b>32.652 €</b> 95%	<b>1.127 €</b> 3,4%	<b>256 €</b> 0,8%	<b>249 €</b> 0,7%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>203,8</b>	<b>10,5</b>	<b>46,8</b>
2 Therapien / n.resp. n = 16	Durchschnitt Anteil	<b>17.939 €</b> 100%	<b>15.822 €</b> 87%	<b>1.416 €</b> 9,0%	<b>352 €</b> 2,2%	<b>349 €</b> 2,3%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>235,1</b>	<b>12,8</b>	<b>48,0</b>
3 Therapien / resp. n = 2	Durchschnitt Anteil	<b>47.922 €</b> 100%	<b>44.926 €</b> 94%	<b>2.389 €</b> 4,9%	<b>258 €</b> 0,6%	<b>350 €</b> 0,8%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>132,5</b>	<b>7,5</b>	<b>51,0</b>
3 Therapien / n.resp. n = 5	Durchschnitt Anteil	<b>51.058 €</b> 100%	<b>48.967 €</b> 96%	<b>1.383 €</b> 2,7%	<b>404 €</b> 0,8%	<b>305 €</b> 0,6%	<b>0 €</b> 0,0%	<b>185,2</b>	<b>15,4</b>	<b>49,6</b>
4 Therapien / n.resp. n = 1	Ist Anteil	<b>119.007 €</b> 100%	<b>112.496 €</b> 95%	<b>5.648 €</b> 47,5%	<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>

Die weitere Aufschlüsselung der Kosten nach Therapieanzahl und Therapieerfolg in Tabelle 2.2 zeigt einen signifikanten Kostenunterschied ( $p < 0,3 \cdot 10^{-3}$ ) zwischen erfolgreich und nichterfolgreich zweifach therapierten Patienten in der Medikation

und somit in den Gesamtkosten. Dieser Unterschied ist auf die unterschiedliche Zusammensetzung und Anzahl von Mono- und Kombinationstherapien zurückzuführen. Während in der Gruppe der erfolgreich behandelten Patienten haben 9 Patienten je eine Mono- und Kombinationstherapie erhalten und drei weitere Patienten je zwei Kombinationstherapien. In der Gruppe der nicht erfolgreich Therapierten haben neben 11 Patienten mit je einer Monotherapie und Kombinationstherapie drei weitere Patienten zwei Monotherapien erhalten und zwei Patienten die Kombinationstherapie vorzeitig abgebrochen, wodurch die Medikationskosten erheblich niedriger ausfallen.

***Ausblick:***

Die weitere Auswertung der Daten der Berufsgenossenschaft wird im Rahmen einer Kosten-Effektivitätsanalyse weitere Erkenntnisse zu den Diagnose und Therapiekosten in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapieformen und Therapiekombination liefern. Die Berechnung von indirekten Kosten für Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit ermöglicht die vollständige Kostenanalyse der berufsbedingten Hepatitis C Infektion. Zudem ist aus versorgungsstrategischer Sicht eine Effektivitätsanalyse hinsichtlich der medizinischen Maßnahmen wie die Umsetzung von Leitlinien oder die Effekte der Publikation relevanter Versorgungsstudien von Bedeutung.

***Voraussichtlicher Nutzen, Verwertbarkeit der Ergebnisse:***

Die Datenbasis der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege ermöglicht eine genaue Abschätzung von Versorgungskosten und Versorgungsverläufen über die Vollerhebung des Leistungsgeschehens. Retrospektiv kann die Einhaltung des jeweils besten medizinischen Kenntnisstands bzw. die Verzögerung in der Umsetzung von Empfehlungen oder Leitlinien ermittelt werden. Da es sich um eine hoch selektionierte Gruppe handelt, dient sie auch 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 auch für die regressionsanalytische Modellierung der Versorgung in Zusammenhang mit Subprojekt 1 unterstützend genutzt werden.

### **3 Subprojekt 2:**

#### **Gesundheitsökonomische Evaluation der Monotherapie und Kombinationstherapie bei Patienten mit akuter HCV**

##### ***Hintergrund:***

Die zwei derzeit implementierten Therapieformen zur Behandlung der akuten HCV – sofortige Interferon- $\alpha$ 2b bzw. Peg-Interferon- $\alpha$ 2b Monotherapie oder verzögerte Kombinationstherapie 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. Es handelt sich um den Vergleich zwei unterschiedlicher Therapieschemen, wobei die Daten zur jeweiligen medizinischen Effektivität aus drei nichtkontrollierten prospektiven Interventionsstudien gewonnen werden (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). Der Evaluationsansatz, der hierbei aus gesundheitsökonomischer Perspektive verfolgt wurde, ist ein reduzierter Kosten-Effektivitätsvergleich (sog. Kostenminimierungsstudie) aus gesellschaftlicher Perspektive (Drummond et al. 1997).

##### ***Zielsetzung:***

Zielsetzung des Subprojektes 2 war der Vergleich der beiden unterschiedlichen Therapieoptionen zur Behandlung der akuten Hepatitis C unter dem Gesichtspunkt der Kosten-Effektivität. Die Hypothese, dass sich die sofortige Monotherapie zur Behandlung der akuten Hepatitis C zumindest bezogen auf die direkten medizinischen Kosten kosten-effektiver als die verzögerte Kombinationstherapie gestalten würde, sollte überprüft werden.

**Method:**

Aus den uns zur Verfügung gestellten Datenmaterialien der drei Studien, die in München und Hannover durchgeführt wurden bzw. noch werden (es wurden bei der sofortigen Monotherapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$ 2b nur die Patienten ausgewertet, die die Interventionsphase abgeschlossen hatten), wurde der Ressourcenverbrauch einzelner Leistungsbereiche für die teilnehmenden Patienten (N = 44, 84 und 60) ermittelt. Hierbei handelte es sich primär um Laborleistungen, Arztkontakte und die entsprechende Medikation (siehe exemplarische Tabellen im Anhang). Die einzelnen Leistungen wurden zu einem Mengengerüst zusammengelegt und zu Preisen mit 2002 als Basisjahr berechnet. Da aus den veröffentlichten Studien und den noch nicht publizierten Ergebnissen zur medizinischen Effektivität der noch laufenden Monotherapiestudie mit Peg-Interferon von einer nicht signifikant unterschiedlichen und sehr hohen Effektivität beider Therapieschemen ausgegangen werden konnte, reduzierte sich der Vergleich ausschließlich auf die Kosten als kritische Größe für einen Unterschied in der Kosten-Effektivität zwischen den Therapieoptionen. Die ermittelten Kostenunterschiede wurden mit parametrischen Signifikanztests auf dem 95%-gen Konfidenzintervall (T-Tests) hinsichtlich ihrer statistischen Signifikanz überprüft. Zusätzlich wurden für die Monotherapien mit Interferon- $\alpha$ 2b bzw. Peg-Interferon- $\alpha$ 2b, die in Hannover koordiniert wurden, retrospektiv die nichtmedizinischen direkten Kosten (Wartezeiten in Praxen bzw. Krankenhausambulanzen sowie Fahrtkosten) und die Arbeitsunfähigkeitstage ermittelt. Dies geschah durch eine Fragebogenaktion, wobei sowohl Patienten (N = 33 und 82) als auch deren betreuende Ärzte angeschrieben wurden. Hierfür wurden gesonderte Fragebogen entwickelt und auf postalischem Weg verschickt.

**Ergebnisse:**

Beide Therapieoptionen 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 nicht signifikant (Chi<sup>2</sup>-Test, p=0,48), was unter anderem auch auf die geringe Teilnehmerzahl an den Studien zurückzuführen ist. 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. Bei der noch laufenden Monotherapie mit pegyliertem Interferon- $\alpha$ 2b wurden ein Mal wöchentlich 1,5  $\mu$ g Peg-Interferon- $\alpha$ 2b per Kilogramm Körpergewicht der Patienten verabreicht. Bis jetzt konnten 93% der Patienten erfolgreich therapiert werden.

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 Wissenstand 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. Die folgende Tabelle beschreibt die Ausgangscharakteristika der Studienpopulationen.

*Tabelle 3.1: Ausgangscharakteristika der Studienpopulationen*

Variable	Sofortige I	Sofortige II	p-Wert	Sofortige aggr.	Verzögerte	p-Wert
Patienten	44	84		128	60	
Alter	34,9 $\pm$ 10,5	37,9 $\pm$ 13,6	0,172	36,9 $\pm$ 14,6	37,1 $\pm$ 14,6	0,892
Geschlecht (w/m)	25/19	28/56	0,024	53/75	34/26	0,065
Genotyp (1/4 vs 2/3 vs na)	27/12/5	53/17/14	0,503	80/29/19	38/14/8	0,873

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.

Tabelle 3.2: Kostenvariablen Therapieoptionen

		Kostenvariablen			
Behandlung		Gesamt (p = 0,8)	Medikation (p = 0,9)	Labor	Arztkontakte
Sofortige aggregiert	Mittelwert $\pm$ SA Anteil (%)	7.064 $\pm$ 1.064 €	6.535 $\pm$ 1.083 € 92,5%	475 € 6,7%	48 € 0,7%
Verzögerte	Mittelwert $\pm$ SA Anteil (%)	7.385 $\pm$ 7.941 €	6.667 $\pm$ 7.796 € 90,3%	599 € 8,1%	119 € 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 kosten-effektiver als die durchgeführte Kombinationstherapie.

Der direkte Kostenvergleich zwischen den beiden Monotherapieschemata führt zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 3.3: Kostenvariablen Interferonvergleich

		Kostenvariablen			
Behandlung		Gesamt (p = 0,04)	Medikation (p = 0,01)	Labor	Arztkontakte
sofortige Interferon- $\alpha$ 2b	Mittelwert $\pm$ SA Anteil (%)	6.842 $\pm$ 116 €	6.249 $\pm$ 0,05 € 91,4%	534 € 7,8%	54 € 0,8%
sofortige Peg-Interferon- $\alpha$ 2b	Mittelwert $\pm$ SA Anteil (%)	7.239 $\pm$ 1.339 €	6.760 $\pm$ 1.412 € 93,5%	428 € 5,9%	44 € 0,6%

Es zeigen sich geringe aber dennoch signifikante Kostenunterschiede (6.842 € vs. 7.329 €) pro Patient, die auf die höheren Preise des Peg-Interferon- $\alpha$ 2b im Vergleich zum unpeylierten Interferon- $\alpha$ 2b und auf die gewichtsabhängige Verabreichung von PEG-Interferon- $\alpha$ 2b zurückzuführen sind. Allerdings scheinen diese Kostenunterschiede (7%) aufgrund der Erzielung homogenerer Wirkspiegel und unter der Annahme einer höheren Patientencompliance bei einmaliger einfacher – ähnlich zum Insulingebrauch wird auch hier ein Pen eingesetzt - wöchentlicher Verabreichung gerechtfertigt.

Die verzögerte Kombinationstherapie wurde seit 1993 mehrmals an dem jeweils aktuellen medizinischen Wissenstand 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 aktuellen Empfehlung (Leitlinie 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 Responderaten je nach Genotyp, wonach die Genotypen 1 und 4 schwieriger zu behandeln sind als Genotyp 2 und 3.

*Tabelle 3.4: 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- $\alpha$ 2b) 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.

### ***Ausblick***

Die Evaluation der 2004 in Hannover und München begonnenen zweiarmigen Multicenterstudie wird weitere Erkenntnisse zu indirekten Kosten und der Lebensqualität liefern sowie eine genotypenspezifische Analyse ermöglichen.

Die Evaluation der beiden Therapien zeigt, dass die Monotherapie sowohl etwas effektiver und unter Berücksichtigung der direkten Behandlungskosten auch effizienter ist. 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. Ferner ist mit einem Rückgang des Ribavirinpreises bei Auslaufen des Patentschutzes zu rechnen, so dass die Bestimmung eines Break-even Preises für Ribavirin für den Therapieoptionsvergleich an Relevanz gewinnt.

### ***Förderphase 2***

Die 2004 begonnene zweiarmige randomisierte Multicenterstudie in Hannover und München ermöglicht einen umfassenden Kostenvergleich, die Randomisierung ermöglicht darüber hinaus subgruppenspezifische Analysen hinsichtlich soziodemografischer Faktoren, Genotypen und Infektionswege. Aufgrund des asymptomatischen Verlaufes können nur wenige Patienten rekrutiert werden, so dass mit signifikanten Aussagen erst Ende 2006 zu rechnen ist.

Die zweiarmige Multicenter ermöglicht einen signifikanten Vergleich der beiden gegenwärtig vorhanden 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.

***Voraussichtlicher Nutzen, Verwertbarkeit der Ergebnisse:***

Die im Antrag formulierten Ziele konnten erreicht werden. 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. Diese 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.

Beim Subprojekt 2 konnten synergistische Effekte durch die Netzwerkstruktur des Kompetenznetzes eindeutig erzielt werden. Der direkte Datentransfer und die enge Zusammenarbeit mit der Studienleitung der akuten HCV II Studie (Dr. Wiegand) in der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Hochschule Hannover führte zu einer schnellen und sicheren Abklärung von offenen Fragen bei unterschiedlichen Krankheitsverläufen und ermöglichte auch die Berücksichtigung von Detailfragen für die gesundheitsökonomische Evaluation der nun laufenden akuten HCV III Studie.

**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.

**Tabellenanhang****Tabelle I**

1. Ambulante Ärztliche Leistung	EBM-Ziffer	Beträge (Pkt)
Hausärztliche Grundvergütung bzw. Ordinationsgebühr 1x/Quartal	1	HA V 265 R 475 Int V 235 R 300
Konsultationsgebühr x/Quartal	2	50
Intensive Ärztliche Beratung >10 min bei lebensverändernder Krankheit	17	300

2. Hepatitis-Serologie (in Anlehnung an Labor D)	EBM-Ziffer	Beträge (Euro)
HBs-Ag	4755	6,10
HCV-RNA quantitativ	4822	89,50
HCV-RNA qualitativ	4821	40,90
Anti-HAV	4580	6,60
Anti-HIV	4543	4,60
Anti-HCV	4625	11,20
Genotypisierung	4826	102,30

**Tabelle II**

Arzneimittelpreise Rote-Listen (Jahrgänge 2001-2002)				
Präparat	Packung	Preise		
		2001(DM)	2002 (€)	2003 (€)
Rebetol 200 mg Hartkapseln (Ribavirin)	84 (N1)	1279,86	652,85	652,85
	168 (N2)	2375,42	1214,54	1214,54
IntronA 1 Mio. U (INF $\alpha$ -2b)	12 Durchstichfl. (N2) 12 Sp.	390,57	209,43	-
IntronA 18 Mio. U (INF $\alpha$ -2b)	2 Durchstichfl. (N1) 12 Sp.	1169,23	624,92	647,42
	12 Durchstichfl. (N2) 72 Sp.	5616,49	-	-
	2 Pens (N1) 24 Nadeln/12-2001	1169,23	624,92	647,42
	8 Pens (N2) 96 Nadeln/48-2001	3884,19	2065,59	2128,52
IntronA 25 Mio. U (INF $\alpha$ -2b)	2 Durchstichfl. (N1) 12 Sp.	1605,88	851,68	869,55
	12 Durchstichfl. (N2) 72 Sp.	7556,01	-	-
IntronA 30 Mio. U (INF $\alpha$ -2b)	2 Pens (N2) 24 Nadeln/12-2001	1873,40	995,15	1011,42
	8 Pens (N2) 96 Nadeln/48-2001	6128,73	3265,98	3314,80
IntronA 60 Mio. U (INF $\alpha$ -2b)	2 Pens (N1) 24 Nadeln/12-2001	3339,77	1774,59	1727,74
	8 Pens (N2) 96 Nadeln/48-2001	11711,74	6248,86	6007,48
PegIntron 50 $\mu$ g	4 Injekt. 4 Nadeln/Durchst-2002	-	602,76	675,10
	12 Injekt. 12 Nadeln/Durchst-2002	-	1559,47	1742,39
PegIntron 80 $\mu$ g	4 Injekt. 4 Nadeln/Durchst-2002	-	940,45	1038,85
	12 Injekt. 12 Nadeln/Durchst-2002	-	2430,80	2659,50
PegIntron 100 $\mu$ g	4 Injekt. 4 Nadeln/Durchst-2002	-	1137,82	1305,31
	12 Injekt. 12 Nadeln/Durchst-2002	-	2984,38	3421,37
PegIntron 120 $\mu$ g	4 Injekt. 4 Nadeln/Durchst-2002	-	1322,49	1455,44
	12 Injekt. 12 Nadeln/Durchst-2002	-	3538,34	3881,35
PegIntron 150 $\mu$ g	4 Injekt. 4 Nadeln/Durchst-2002	-	1599,47	1737,97
	12 Injekt. 12 Nadeln/Durchst-2002	-	4369,29	4784,74

### **3.10 Erfolgte und anstehende Publikationen für die Subprojekte 1, 1a und 2:**

Krauth C., Dintsios CM.: Economical aspects of infectious diseases. Public Health Forum 10 issue 35, Urban & Fischer, Jena 2002, p. 13-15.

Dintsios CM., Vauth C., Haverkamp A., Krauth C., Greiner W., Schwartz FW, von der Schulenburg JM.: Improvement of health care and cost-effectiveness within a vertical network. Poster-presentation at the second convention of health care research in Germany (Hamburg 28.-30.09.2003)

Dintsios CM., Haverkamp A., Vauth C., Greiner W., Schwartz FW., Krauth C.: German network of competence for viral hepatitis (HEP-NET) General Assembly - Hannover, 06.03.2004: Poster: Health economic evaluation in health care of viral hepatitis C infection Subproject 1: Economic evaluation of the regional medical network Model-Region-West

Dintsios CM., Haverkamp A., Schwartz FW., Krauth C.: German network of competence for viral hepatitis (HEP-NET) General Assembly - Hannover, 06.03.2004: Poster: Health economic evaluation in health care of viral hepatitis C infection Subproject 2: Economic evaluation of immediate monotherapy versus delayed combination therapy in patients with acute hepatitis C

Dintsios, Ch.-M.; Haverkamp, A.; Schwartz, F. W.; Krauth, C.: Gesundheitsökonomische Evaluation der Versorgung der akuten Hepatitis C Infektion mit Interferon-Monotherapie (IFN  $\alpha$ -2b bzw. peg-IFN  $\alpha$ -2b) oder Kombinationstherapie (Interferon und Ribavirin) nach Einhaltung einer Karenzzeit zur Spontanausheilung, in: Das Gesundheitswesen 8/9 2004: Abstracts 571.

anstehende Publikation in Hepatology 2005: voraussichtlicher Titel: Economic evaluation of immediate monotherapy versus delayed combination therapy in patients with acute hepatitis C.