

Aus dem Institut für Medizinische Soziologie

Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. J. Siegrist

**Evaluation aktueller Impfstrategien
gegen Hepatitis A und B**

als Habilitationsschrift für das Fach Public Health

der Medizinischen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität

zu Düsseldorf

vorgelegt von

Dr. med. Roland Diel

aus Würzburg

2003

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	5
Danksagung	7
1. Einleitung.....	9
2. Problemstellung der Arbeit	13
3. Hepatitis und Impfung.....	14
3.1 Hepatitis A	14
3.2 Hepatitis B	15
3.3 Unterschiede der HBV-/HAV-Erkrankung und deren gesundheitsökonomische Auswirkungen.....	25
4. Gesundheitsökonomische Problemstellung.....	27
4.1. Gesundheitsökonomische Definitionen.....	27
4.2 Entscheidungsanalytische Modellierung.....	33
4.3 Modellierung der Infektionsdynamik	44
5. Voraussetzungen für eine Kosten-Effektivitäts-Analyse der Hepatitis-A-Impfung in Deutschland	48
5.1 Epidemiologische Voraussetzungen für die Modellierung der Kosteneffektivität	48
5.2 Übertragungswege und Übertragungsfaktoren der Hepatitis A in Hamburg	49
5.3 Die Kostenstruktur der Hepatitis-A-Erkrankung in Deutschland	57
5.4 Kosten-Effektivität der Hepatitis-A-Impfung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland.....	73
6. Review der gesundheitsökonomischen Literatur	94

6.1	Möglichkeiten und Grenzen eines systematischen Reviews	94
6.2	Frühere gesundheitsökonomische Evaluationen und die Notwendigkeit eines aktuellen systematischen Review	94
6.3	Analyseverfahren.....	98
6.4	Einschlusskriterien.....	99
6.5	Literaturrecherche und Suchstrategie.....	99
7.	Einzelanalysen.....	103
7.1	Hepatitis A	103
7.1.1	Arnal JM, Frisas O, Garuz R, Antonanzas F. Cost effectiveness of hepatitis A virus immunization in Spain.	103
7.1.2	Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries.....	109
7.1.3	Rajan E, Shattock AG, Fielding JF. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland.....	114
7.1.4	Smala AM, Szucs TD, Berger K, Windorfer A. Kombinierte Impfung gegen Hepatitis A und B bei Kindern und Jugendlichen: Ökonomische Evaluation verschiedener Impfstrategien.....	119
7.2	Hepatitis B	135
7.2.1	Demicheli V, Jefferson TO. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy.....	135
7.2.2	Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis	140
7.2.3	Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis.	145
7.2.4	Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendation	150
7.2.5	Mangtani P, Hall AJ, Normand CE. Hepatitis B vaccination: the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales.....	155
7.2.6	Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus	159

7.2.7	Szucs TD, Ruckdäschel S, Berger K, Jilg W. Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion	163
7.2.8	Garuz R, Torrea JL, Arnal JM, Forcen T, Trinxet C, Anton F, Antonanzas F. Vaccination against hepatitis B virus in Spain: A cost-effectiveness analysis.....	168
7.2.9	Szucs TD, Smala A, Berger K, Windorfer A. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen.	173
7.2.10	Harbarth S, Szucs T, Berger K, Jilg W. The economic burden of hepatitis B in Germany.....	182
7.2.11	Da Villa G, Sepe A. Immunization programme against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness.....	186
7.2.12	Zurn P, Carrin G, Danthine JP, et al. The economics of hepatitis B virus vaccination. An analysis of cost- effectiveness results for Switzerland.....	189
7.2.13	De Wit GA, Kretzschmar MEE, Smits LJM, et al. Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B – (interimrapportage).	195
8.	Veränderungen der gesundheitsökonomischen Modellierung in Deutschland – Fallpauschalenvergütung nach G-DRG 1.0	203
9.	Beantwortung der initialen Fragestellungen und Schlussfolgerungen	208
10.	Programmierung zur Prognose von Hepatitis A.....	214
11.	Literaturverzeichnis.....	224

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1:	Serologische Marker der Hepatitis B in Deutschland	24
Tabelle 2:	Erkrankung an Hepatitis A nach Altersgruppen.....	49
Tabelle 3:	Erkrankungen an Hepatitis A nach Altersgruppen je 100.000 Einwohner	50
Tabelle 4:	Hepatitis-A-Fälle in Hamburg 1998-1999	52
Tabelle 5:	Soziodemographische, klinische und verhaltensbezogene Charakteristika von Hepatitis-A-Fällen in der deutschen und ausländischen Bevölkerung	53
Tabelle 6:	Mit akuter Hepatitis in Hamburg assoziierte Risikofaktoren	54
Tabelle 7:	Multiple logistische Regression möglicher Determinanten einer Hepatitis-A-Erkrankung bei Haushaltskontakten	54
Tabelle 8:	Gemeldete Neuerkrankungen akuter Virushepatitis	58
Tabelle 9:	Ambulante HAV-Kosten	62
Tabelle 10:	Altersabhängige stationäre Behandlungskosten der Hepatitis A.....	65
Tabelle 11:	Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes (I)	69
Tabelle 12:	Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes (II)	70
Tabelle 13:	Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes (III)	71
Tabelle 14:	Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes (IV)	72
Tabelle 15:	Indirekte Kosten pro erwachsener Patient 1997.....	66
Tabelle 16:	Antikörperprävalenz gegen Hepatitis A in Deutschland	74
Tabelle 17:	Erkrankungen an Hepatitis A nach Altersgruppen je 100.000 Einwohner 1998	78
Tabelle 18:	Kosten einer Reise-Impfung gegen Hepatitis A.....	82
Tabelle 19:	Hepatitis-A-/Hepatitis-B-Impfstoff für Kinder.....	84
Tabelle 20:	Entwicklungsprognose der absoluten Hepatitis-A-Fallzahlen.....	87
Tabelle 21:	Kosten-Effektivität zweier Hepatitis-A-Impfstrategien a) Impfung aller Einjährigen	89

Tabelle 22	Kosten-Effektivität zweier Hepatitis-A-Impfstrategien b) Impfung aller 11- bis 15-Jährigen.....	90
Tabelle 23:	Basisdaten und deren Variation in der Sensitivitätsanalyse	91
Tabelle 24:	Übergangswahrscheinlichkeiten nach Hepatitis-B-Infektion	200
Tabelle 25:	Häufigkeit des postinfektiös zu erwartenden Carrier-Status in Abhängigkeit vom Lebensalter	201
Tabelle 26:	Kostendaten der postinfektiösen HBV-Verlaufsformen	202
Tabelle 26:	Modellierung eines deutschlandweiten Basisfallwertes für Krankenhausleistungen	206
Abbildung 1:	Beispiel einer robusten Sensitivitätsanalyse	33
Abbildung 2:	Grundzüge eines Entscheidungsbaums.....	34
Abbildung 3:	Entscheidungsbaum für Hepatitis-B-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern (Basis)	36
Abbildung 4:	Entscheidungsbaum für Hepatitis-B-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern (Modifikation einer Übergangswahrscheinlichkeit)	37
Abbildung 5:	Entscheidungsbaum für Hepatitis-B-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern (Modifikation einer Kostengröße).....	38
Abbildung 6:	Aufsummation der Übergangswahrscheinlichkeiten im Entscheidungsbaum für Hepatitis-B-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern	39
Abbildung 7:	Markov-Modell mit Übergangsmöglichkeiten zwischen verschiedenen Folgezuständen nach Hepatitis-B-Infektion	41
Abbildung 8	Hepatitis-A-Kinder-Valenz in Hamburg	55
Abbildung 9:	Hepatitis-A-Erwachsenen-Valenz in Deutschland.....	81
Abbildung 10:	Verlauf der Hepatitis-A-Erkrankung durch private Reise-Impfungen..	88
Abbildung 11:	Entscheidungsbaum – Säuglinge/Kleinkinder	179
Abbildung 12:	Entscheidungsbaum – Kinder	180
Abbildung 13:	Entscheidungsbaum – Jugendliche/Erwachsene	181

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele beigetragen, denen ich an dieser Stelle danke. Mein besonderer Dank gilt dabei Herrn Prof. Dr. J. Siegrist für die ausdauernde wissenschaftliche Unterstützung und Förderung in allen Phasen meiner Arbeit.

Für die fachliche Unterstützung, die sie mir im Rahmen des Studienprojekts entgegengebracht haben, danke ich Herrn Diplom-Kaufmann Bernhard Rappenhöner, vormals Institut für Empirische Gesundheitsökonomie, Burscheid, und Herrn Diplom-Statistiker Dr. Steffen Schneider, Herz-Zentrum der Stadt Ludwigshafen, deren wertvolle Anregungen und konstruktive Kritik mich stets begleiteten. Den Institutskolleginnen und -kollegen des Zusatzstudiengangs Public Health, insbesondere Frau Dr. Juliane Frühbuß und Herrn Prof. Dr. Max Geraedts, danke ich für den offenen Informationsaustausch.

Frau Claudia Hintze danke ich für ihr unermüdliches Lektorat und das Layout dieser Arbeit.

Hamburg, im Oktober 2003

Roland Diel

„Evidenz-basierte Medizin (EbM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertisen mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.“

(David L. Sackett)

1. Einleitung

Ökonomische Evaluationen (analytische Studien, die Kosten und Ergebnisparameter ressourcenverbrauchender Investitionen innerhalb eines Gesundheitssystems mit mehr als einer Alternative vergleichen) repräsentieren ein Schlüsselinstrument des „health technology assessment“ (HTA). Gesundheitsökonomie bildet eine Brücke zwischen Ökonomie und Medizin, überlappt dabei zugleich aber zahlreiche Teilgebiete innerhalb und außerhalb der Medizin, wie etwa Infektionsepidemiologie, Entscheidungsanalyse und Statistik.

Obgleich seit etwa zwei Jahrzehnten die Zahl publizierter Studien zur ökonomischen Bewertung von Gesundheitsprogrammen und -interventionen ein kaum überschaubares Ausmaß erreicht hat, ist die Gesundheitsökonomie noch immer eine relativ neue und vielen im Gesundheitswesen Tätigen weitgehend unbekannt Disziplin. Mit weltweit wachsendem politischem Druck, die knappen Mittel eines Gesundheitsbudgets kostenbewusst einzusetzen, wird sie jedoch zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Nach dem Allokationsprinzip müssen neu zu implementierende Medikamente, Programme und Verfahren, insbesondere wenn sie nicht einzelne Erkrankte, sondern populationsbasiert die Mehrzahl der Versicherten betreffen, nicht nur aufzeigen, dass sie klinisch effizient, sondern auch, wie wirtschaftlich sie dabei sind. Als gesundheitsökonomischer Gradmesser dient dabei – aus der Perspektive des jeweiligen Kostenträgers – das Verhältnis der Kosten einer gesamtgesellschaftlich relevanten medizinischen Interventionen zu den damit erzielten „Effekten“.

In Deutschland entspricht dies den Vorgaben des Wirtschaftlichkeitsgebotes in §12 des 5. Sozialgesetzbuches (SGB V), wonach „die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein [müssen], sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen“. Außer der Berechnung der unmittelbar anfallenden Arzneimittelkosten sind auch jene Kosten und Effekte zu berücksichtigen, die durch die Maßnahmenimplementation im weiteren Verlauf verursacht werden. In § 2 heißt

es außerdem: „Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen“.

Hierdurch wird – gleichsam en passant – eine Verbindung zwischen evidenzbasierter Medizin (EbM) und der ökonomischen Überprüfung als Basis für die medizinische Versorgung der Gesetzlichen Krankenversicherung hergestellt¹.

Impfen wird wegen seines präventiven Charakters nicht selten per se als anderen Gesundheitsinterventionen gegenüber kostengünstigere Methode betrachtet. Im Vergleich zu komplexeren präventiven Maßnahmen wie Umwelthygiene und Nahrungssicherheit erscheint sie zudem als eine relativ einfache Intervention, da sie im Allgemeinen nur eine sehr kleine Zahl von Kontakten zu Angehörigen einer wohldefinierten Zielgruppe benötigt. Angesichts unterschiedlicher Impfstoffe und unterschiedlicher epidemiologischer Gegebenheiten sollte pauschalisierenden Verallgemeinerungen jedoch mit Vorsicht begegnet werden. Wie die WHO selbst betont, sollten vor der etwaigen Übernahme eines Impfstoffs in ein nationales Immunisierungsschema das Ausmaß des „disease burden“ (Mortalität, Morbidität und Erwerbsminderung) sowie der Behandlungskosten ohne (und trotz) Impfung stets gegenüber den Kosten einer Impfimplementation abgewogen werden².

Die nachfolgende Arbeit beschäftigt sich mit den Gesundheitsleistungen auf dem Gebiet der impfpräventablen Virushepatitiden A und B, gegen die ausgezeichnet wirksame und gut verträgliche Impfstoffe (Formalin-inaktiviert bzw. gentechnisch hergestellt) vorliegen.

Den Empfehlungen der WHO aus dem Jahre 1992 entsprechend wurde am 18. Oktober 1995 die Impfung gegen Hepatitis B bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen in den Kalender der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut (RKI) ohne vorherige ökonomische Evaluation aufgenommen. Man folgte damit dem Beispiel der USA und Kanadas, welche ihre Impfstoffeinführung allerdings gesundheitsökonomisch begleitet hatten (→ Kapitel 7.1.2, 7.1.3, 7.1.4). Wenig später, vor allem nach Zulassung eines kombinierten Hepatitis-A/B-Impfstoffs (Twinrix® Erwachsene am 20. September 1996 bzw. Twinrix® Kinder am 10. Februar

¹ Glaeske G. Evidenz-basierte Medizin aus Sicht der Krankenkassen - ein Rahmen für qualifizierte Therapiefreiheit und verbesserte Wirtschaftlichkeit? Z.ärztl. Fortbild. Qual.sich. 1999; 93: 421-6

² Kou UK. More vaccines? Using economic analysis to decide. Bull World Health Organ 2002; 80: 263

1997), forderten einzelne wissenschaftlichen Meinungsbildner und Kinderarztverbände^{3,4} nachdrücklich, sowohl aus infektiologischer Sicht (Viruseradikation) wie auch im Hinblick auf ökonomische Konsequenzen die Massen-Impfung gegen Hepatitis A als Kassenleistung. Die Empfehlungen der STIKO⁵ allerdings beschränkten sich nach wie vor auf die elektive Impfung von Fernreisenden und definierten Risikogruppen.

Die Thematik erscheint nicht nur von nachhaltigem gesellschaftlichem Interesse, sondern offeriert auch die Möglichkeit, die Komplexität gesundheitsökonomischer Analysen en detail darzustellen und dem interessierten Leser diese Spezialdisziplin des „new public health“ unter evidenzbasierten Kautelen näherzubringen.

Wie bereits erwähnt, ist der gesundheitsökonomischen Betrachtungsweise das Paradigma der kollektiven Ebene inhärent, die sich nicht auf das jeweilige Einzelschicksal, sondern auf die begrenzten gesamtgesellschaftlichen Ressourcen im Sinne einer utilitaristischen Effektivitätsmaximierung bezieht⁶. Dies sei den nachfolgenden Analysen bewusst vorangestellt, bei denen verteilungspolitische oder ethische Aspekte einer Ressourcenallokation der Aufgabenstellung entsprechend in den Hintergrund treten müssen.

Obwohl auf eine akribische und valide epidemiologische Datenbasis zur Studienmodellierung angewiesen, dient die gesundheitsökonomische Methodik nicht unmittelbar der infektionsepidemiologisch zweifellos sinnvollen Auslöschung (Eradikation) einer Infektion. Dass dies nicht selten missverstanden und dem gesundheitsökonomischen Verfahren an sich negativ angelastet wird, zeigt exemplarisch der Artikel von *Goldberg et al.* [1998]⁷: Nachdem in den britischen Kosten-Effektivitäts-Analysen von *Mangtani et al.* [1995]⁸ und *Fenn et al.* [1996]⁹ universelle HBV-Impfprogramme angesichts hierbei entstehender Kosten für ein gewonnenes Lebensjahr zwischen

³ Anonymus. Hepatitis A im Kindesalter: Leidtragende sind die Erwachsenen! Hyg Med 1999; 24: 8-9

⁴ Göpel H. HAV- und HBV-Impfung für Kinder dringend empfohlen. hautnah pädiatrie 1997; 2: 3

⁵ Robert-Koch-Institut (1999). STIKO zur Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A/B. Epidemiologisches Bulletin vom 11. Juni

⁶ Wasem J, Siebert U. Gesundheitsökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich. 1999; 93: 427-43

⁷ Goldberg D, McMenamin J. The United Kingdoms hepatitis B immunization strategy – where now? Commun Dis Public Health 1998; 1: 79-83

⁸ Mangtani P, Hall AJ, Normand CE. Hepatitis B vaccination: the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales. J Epidemiol Comm Health 1995; 49: 238-44

⁹ Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. J Infect 1996; 32: 197-204

£ 50.000 und £ 300.000 als ökonomisch unverhältnismäßig bewertet wurden, kommentierten die Autoren:

„If the UK does not comply with WHO recommendations and does not follow the example set by other European Union countries, it could be criticized for not contributing enough to the long term goal of global hepatitis B elimination“. Und: „Furthermore, in the years ahead, it is likely that the UK public will find it increasingly unacceptable, that immunization against a preventable infection being eradicated elsewhere is not being offered in their country“.

2. Problemstellung der Arbeit

Im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit möglicher Strategien der Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-A-Impfung im deutschen Gesundheitssystem ergeben sich folgende zentrale Fragen:

1. Für welche Strategie(n) einer kollektiven Impfung besteht ausreichende Evidenz für eine vertretbare Kosten-Effektivität ?
2. Reicht die gesundheitsökonomische Datenlage auf Basis der bisher erschienenen internationalen Literatur aus, um gesundheitspolitische Entscheidungen in Deutschland zu unterstützen? (Neben der bereits implementierten HBV-Kohortenimpfung im Säuglings- und/oder Adoleszentenalter werden in analoger Weise die Optionen für eine Hepatitis-A-Impfung diskutiert).
3. Welche Maßnahmen sind geeignet, etwaige Lücken der gesundheitsökonomischen Evidenz im Bereich der Impfstrategien zu schließen?

3. Hepatitis und Impfung

3.1 Hepatitis A

3.1.1 Epidemiologie der Hepatitis A weltweit

Das Hepatitis-A-Picorna-Virus ist der weltweit verbreitete Erreger der durch Schmutz- und Schmierinfektion oder durch kontaminiertes Trinkwasser bzw. Lebensmittel übertragenen akuten Hepatitis. Im Gegensatz zum Hepatitis-B-Virus, das als „bloodborne virus“ primär durch perkutane Läsionen bzw. durch Schleimhautexposition übertragen wird, fungieren für den HAV die Faeces als Primärquelle, so dass die fäkal-orale Übertragung (Ingestionsinfektion) den vorherrschende Modus darstellt.

Eine Infektionskontrolle ist abhängig von den vorherrschenden hygienischen Verhältnissen (Kanalisation, Kläranlagen) bzw. dem Hygieneverhalten und korreliert somit eng mit dem sozioökonomischen Standard der betrachteten Subpopulationen, wobei die Durchseuchungsraten in Europa ein deutliches Süd-Nord-Gefälle zeigen.

In hochentwickelten Industrienationen ist die Hepatitis A in den letzten Jahrzehnten um so weiter rückläufig, je ausgeglichener sich ihre Subpopulationen darstellen.

3.1.2 Epidemiologische Ausgangssituation der Hepatitis A in Deutschland

Die epidemiologische Situation ist im Gegensatz zu tropischen und subtropischen Ländern der Dritten Welt und zu Osteuropa in erster Linie durch die Abnahme der Durchseuchung, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen, gekennzeichnet. Der Aufenthalt nicht-immuner Reisender in derartigen (endemischen) HAV-Hochprävalenzländern erweist sich daher als Haupterkrankungsrisiko; der Anteil der hierdurch direkt erworbenen „Reise-Hepatitis“ in Deutschland wird – bei zeitweilig allerdings fehlenden „harten“ Daten prospektiver wissenschaftlicher Studien (→ Kapitel 5.2) – bereits auf ca. 50% geschätzt (Robert-Koch-Institut 1997¹⁰). Die Zahl der gemeldeten Erkrankungen ist in Deutschland von 1995 bis 2000 jährlich im Mittel um 16% zurück gegangen;

¹⁰ Robert-Koch-Institut (1997). Jahresbericht 1996 über meldepflichtige Infektionskrankheiten in Deutschland, Teil 2: Virushepatitiden. Epidemiologisches Bulletin vom 28. Februar

im Jahre 2002 lag die Inzidenz im bundesweiten Durchschnitt nur noch bei 1,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner mit 1.478 klinisch-epidemiologisch bzw. klinisch-labordiagnostisch bestätigten Erkrankungen. Die bundesdeutsche Situation ist nicht vergleichbar mit derjenigen in den USA, wo Fernreisen nur zu einem geringen Prozentsatz zu Hepatitis-A-Fällen beitragen und die HAV-Zirkulation – bei ausgeprägter Heterogenität – in Kerngebieten einzelner Regionen endemische Ausmaße erreicht. In einem derartigen Areal, Butte County (Kalifornien) mit einer jährlichen Durchschnittsinzidenz von bis zu 117 Fällen pro 100.000 der Wohnbevölkerung, erwies sich eine Massen-Immunsierung von Schulkindern als beispielhaft effektiv¹¹.

3.2 Hepatitis B

3.2.1 Epidemiologie der Hepatitis B weltweit

Weltweit sind ungefähr zwei Milliarden Menschen mit dem Hepatitis-B-Hepadna-Virus (HBV, entdeckt 1966) infiziert, 350 Millionen leiden an einer chronischen Infektion (Träger) und bilden das Reservoir, von dem aus sich eine der häufigsten Viruserkrankungen des Menschen weiter ausbreitet. Die HBV-Infektion verursacht ein breites Spektrum klinischer Erscheinungsformen: Dieses reicht vom völligen Fehlen einer Symptomatik bis zur fulminanten Hepatitis bei akuten Infektionen über den asymptomatischen, chronischen HBsAg-Träger mit normalen Serumtransaminasen bzw. normaler Leberhistologie (Carrier) bis zur chronischen Leberentzündung. Handelt es sich hierbei nicht um eine „gutartige“ persistierende Form, sondern entwickelt sich eine aggressive Hepatitis, so ist die chronische Hepatitis B mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Diese stellt nicht nur eine der häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose, sondern auch des prognostisch außerordentlich schlechten, hepatozellulären Karzinoms (HCC) dar. Jedes Jahr sterben ungefähr eine Million Menschen an derartigen Spätfolgen einer chronischen Infektion.

In Europa schätzt man eine jährliche Inzidenz von ungefähr 950.000 Infektionen, von denen 90.000 chronisch werden und die zu 20.000 Todesfällen durch Komplikationen

¹¹ Diel R. Routine vaccination of children reduces incidence of hepatitis A. Evidence-based healthcare 2002; 6: 95-6.

führen¹². Die Verbreitung des HBV und die Übertragungsarten sind sehr unterschiedlich. Es ist üblich, die Welt in Endemiezonen zu unterteilen, wobei Länder mit zwei Prozent oder weniger HBsAg-Trägern in der Allgemeinbevölkerung als „niedrig“, mit zwei bis sieben Prozent als „mittel“ und mit über sieben Prozent als „hoch“ eingestuft werden.

Zur hohen Endemiezone mit über 7% zählen Südostasien, China, Afrika, Subsahara, Amazonasbecken, zur mittleren mit Werten zwischen 2% und 7% werden Osteuropa und Mittelmeerraum, mittlerer Orient, Zentral- und Südamerika sowie Zentralasien gerechnet, während die niedrige Zone mit unter 2% Nord- und Westeuropa, Nordamerika und Australien umfasst. In Europa lässt sich auch in den Zonen niedriger Prävalenz ein Nord-Süd-Gefälle feststellen mit einer sehr niedrigen Prävalenz von unter 0,1% in den skandinavischen Ländern, Großbritannien und Irland, von 0,1 bis unter 1% im Zentrum Westeuropas (Frankreich, Deutschland, Schweiz) und 1 bis 5% im Süden (Griechenland, Italien), wo einige Regionen auch ein mittleres Endemieniveau zeigen.

1992 hat die Weltgesundheitsorganisation die Aufnahme der Hepatitis-B-Impfung in die nationalen Impfprogramme für Länder mit hoher und mittlerer Prävalenz bis 1995 und für alle übrigen Länder bis 1997 empfohlen¹³.

Die Effektivität universeller HBV-Immunsierungsprogramme konnte in vielen Entwicklungsländern aufgezeigt werden. China (Taiwan) war eines der ersten Gebiete, das die Massen-Immunsierung einführte (Juli 1984). Im Verlauf der nachfolgenden 10 Jahre sank die HBsAg-Prävalenz von 9,8% auf 1,3%, die Anti-HBc-Prävalenz (als Marker einer vorausgegangenen HBV-Infektion) von 26% auf 4%, und 79% der Bevölkerung hatten protektive HBs-Antikörper entwickelt¹⁴. In gleicher Weise sank im übrigen China die HBsAg-Prävalenz von 8,2% auf 0,3% im Verlauf einer 15-Jahres-Periode¹⁵, und in Saudi-Arabien zwischen 1989-1997 von 6,7% auf 0,3%¹⁶. In Afrika wurde die Routine-Immunsierung gegen HBV bei Neugeborenen zuerst in Gambia im Jahr 1990 eingeführt;

¹² Roure C. Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region. *Vaccine* 1995; 13: S18-21

¹³ World Health Organization. Expanded Programme on Immunization - global advisory group. *Weekly Epidemiol Record* 1992; 3: 11-6.

¹⁴ Chen HL, Chang MH, Ni YH, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass immunization in Taiwan. *JAMA* 1996; 276: 906-8

¹⁵ Liao SS, Li RC, Li H, et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine. A 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17: 2661-6

¹⁶ Kane MA. Global status of hepatitis B immunization. *Lancet* 1996; 348: 696

neun Jahre später war die HBV-Carrier-Rate unter geimpften Kindern nur noch 0,6% im Vergleich zu 10% bei den ungeimpften Kindern¹⁷.

Während Deutschland seit 1995 ebenfalls zu den inzwischen über 100 Ländern mit einer Massen-Immunsierung zählt, haben sich – neben den skandinavischen Ländern als denjenigen mit der niedrigsten HBV-Prävalenz Europas – etliche benachbarte Länder (Belgien, Niederlande, Griechenland und die Türkei) im Hinblick auf die hiermit verbundenen Kosten jedoch nicht angeschlossen¹⁸.

3.2.2. Übertragungswege, Alter und klinische Manifestationen

In den Zonen hoher Prävalenz erfolgt der größte Anteil von Infektionen bei der Geburt oder im Kindesalter. In Gebieten niedriger Prävalenz wird die Infektion vorwiegend auf sexuellem Wege, durch intravenösen Drogenkonsum oder berufliche Exposition übertragen und betrifft hauptsächlich junge Erwachsene. In den Zonen mittlerer Prävalenz finden sich beide Übertragungsarten.

Da Morbidität wie Mortalität der Hepatitis B vor allem durch die Komplikationen einer chronischen Infektion bestimmt werden, ist aus gesundheitsökonomischer Sicht das Risiko für eine persistierende Infektion von besonderer Bedeutung: Dieses ist am größten bei der perinatalen Übertragung (ungefähr 90%) und nimmt mit zunehmendem Alter sehr schnell ab (10% oder weniger nach 10 Jahren); Erwachsene bleiben in ein bis fünf Prozent der Fälle Carrier (Männern etwa sechsmal häufiger als Frauen), ansonsten erfolgt die Viruselimination und Ausheilung. Die unmittelbare postpartale Immunsierung der Neugeborenen von Carrier-Müttern bietet einen sicheren Schutz vor Neugeborenen-Infektionen.

Eine Infektion bei Neugeborenen zeigt hierbei sehr selten Symptome, während bei ca. einem Drittel der Erwachsenen typische klinische Manifestationen auftreten, die wegen der möglichen Notwendigkeit einer Hospitalisierung ebenfalls kostenträchtig sein können. Der asymptomatische Verlauf, der in einen HBV-Carrier-Status mündet und chronifiziert, ist daher charakteristisch für Neugeborene und Kleinkinder.

¹⁷ Viviani S, Jack A, Hall AJ, et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine* 1999; 17: 2946-50

¹⁸ Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunization programmes. *BMJ* 1997; 314: 1033-36

Bei der akuten Leberentzündung kommt es nach einer Inkubationszeit von 25 bis 160 Tagen (durchschnittlich 75 Tage) zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten klinischen Symptomatik (Gliederschmerzen, allgemeine Abgeschlagenheit, Ikterus), die sich meist nach zwei bis vier Wochen zurückbildet. Die fulminante Hepatitis mit Leberversagen betrifft lediglich ca. ein Prozent der HBV-Infizierten. Etwa 50% der Patienten mit fulminantem Verlauf sind mit dem Hepatitis-D-Virus koinfiziert und meist intravenös Drogenabhängige.

Der weitere Verlauf der chronischen Infektion hängt wiederum ab vom Ausmaß der viralen Replikation. Das Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg), ein modifiziertes Peptid aus dem Kerngenom des Virus, das von Leberzellen exportiert wird, dient hierzu als Marker. Mit wenigen Ausnahmen ist das HBeAg nur bei Personen nachweisbar, die im Serum zirkulierende HBV-DNA aufweisen. HBeAg kann als „tolerogen“ fungieren, weil seine Anwesenheit in der Zirkulation wegen seiner engen Ähnlichkeit mit HBcAg, dem vornehmlichen Ziel der Immunantwort¹⁹, diese unterdrückt. Im Allgemeinen sind Symptome einer chronischen HBV-Infektion solange nicht apparent, bis sich (meist im Erwachsenenalter) eine Zirrhose oder ein HCC entwickelt²⁰; selten werden Müdigkeit und Schmerz im oberen rechten Quadranten beobachtet.

Gesundheitsökonomische Modellierungen können sich daher auf eine Vielzahl möglicher, bedingter Wahrscheinlichkeiten mit unterschiedlichen Verknüpfungen von klinischer Symptomatik, postinfektiösem Verlauf, viraler Replikation und Lebensalter stützen: Wieviele Patienten aus einer infizierten Kohorte werden Carrier nach asymptomatischem bzw. symptomatischem Verlauf? Wieviele Patienten werden Carrier nach subklinischem Verlauf unter der Voraussetzung einer perinatalen oder nicht-perinatalen Infektion? Oder: Wieviele werden Carrier in Abhängigkeit vom Lebensalter? Wieviele Patienten sterben an einem HCC unter der Bedingung einer vorbestehenden Leberzirrhose (oder ohne)? Oder: Wieviele Patienten entwickeln ein HCC in Abhängigkeit vom Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein des HBeAg? Wie hoch ist überhaupt der Prozentsatz von Carrier-Müttern und, dessen Kenntnis vorausgesetzt, in welchem Ausmaß wird die Neugeborenen-Impfung wahrgenommen?

¹⁹ Lee WM. Hepatitis B virus infection. *NEJM* 1997; 337: 1733-45

²⁰ Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 59-68

Je nach Zielsetzung und Präferenzen der Autoren einer ökonomischen Studie „entstehen“ hierdurch vielfältige, selten deckungsgleiche Eintritts- bzw. Übergangswahrscheinlichkeiten (→ Kapitel 7).

3.2.3 Übergangswahrscheinlichkeiten und natürlicher Verlauf der HBV-Infektion

Entscheidend für die Vergleichbarkeit gesundheitsökonomischer HBV-Studien ist die Frage, ob ausschließlich die inzwischen veraltete „Züricher Nomenklatur“ aus dem Jahre 1967 mit ihrer histomorphologischen Unterteilung in die eher blande verlaufende chronisch persistierende Hepatitis (CPH) und die chronisch-aggressive Hepatitis (CAH), letztere mit Tendenz zur Entwicklung einer Leberzirrhose, verwendet wurde, oder ob die prognostisch wichtigen Kriterien einer fortbestehenden Virämie und HBV-Replikation, erhöhte Aktivitäten der Serumtransaminasen und klinische Komplikationen der Leberzirrhose einbezogen wurden.

Berücksichtigt werden müsste die prognostisch günstige Clearance von HBsAg in westlichen Ländern bei Infektionen im Erwachsenenalter, die nach *Fattovich* [2003]²¹ für asymptomatische HBsAg-Carrier 0,1% pro 100 Personenjahre beträgt .

Da in scharfem Kontrast zu HBeAg-positiven Müttern (80 bis 90%) nur 10 bis 20% der Neugeborenen Anti-HBe-positiver Mütter eine HBV-Infektion erleiden, müssen die diesbezüglichen Wahrscheinlichkeiten – nicht nur der Prozentsatz der HBsAg-Träger unter den Müttern an sich – vorab bekannt sein²². Die Prävalenz des HBeAg bei Carrier-Müttern schwankt jedoch regional zwischen 5 und 40%, ist u. a. abhängig vom HBV-Genotyp, der ethnischen Herkunft und dem Lebensstil und sollte dementsprechend repräsentativ für das Land sein, für das die Folgekosten einer HBV-Infektion bestimmt werden sollen.

Da bei einer Infektion im Erwachsenenalter die Zirrhose-Inzidenz mit zunehmendem Alter signifikant ansteigt, wäre eine altersabhängige Modellierung von Übergangswahrscheinlichkeiten erforderlich.

Für die Entstehung eines HCC aus dem Carrier-Status ist eine Leberzirrhose als Zwischenstadium jedoch keine Vorbedingung – im Gegensatz zur HCV-Karzinogenese,

²¹ Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58.

²² Lino S. Natural history of hepatitis B and C virus infections. *Oncology* 2002; 62: S18-23

bei der die Karzinomentstehung in Abwesenheit einer Leberzirrhose ungewöhnlich ist (*El-Serag* [2003])²³: So hatten in einer retrospektiven Longitudinalstudie (1993-1997)²⁴ von 208 aufeinanderfolgenden HBV-Patienten mit einem HCC 19,4% der Fälle ihr Karzinom in einer nicht-zirrhatischen Leber entwickelt. *Chu* [2000]²⁵ beschreibt dementsprechend zwei Wege: 2% der Patienten mit chronischer Hepatitis gehen jährlich in eine Zirrhose über; Zirrhosepatienten haben dann wiederum ein geschätztes jährliches Risiko von 3 bis 10% ein HCC zu entwickeln. Andererseits besteht bei gesunden Carriern (HBsAg-positiv nach HBeAg/Anti-HBe-Serokonversion) eine jährliche HCC-Inzidenz (ohne Koinzidenz mit einer Zirrhose) von 0,1%, ohne Serokonversion und ohne Zirrhose sogar von 0,8%.

Nach *Broderick* und *Jonas* [2003]²⁶ verlieren unter IFN-Alpha-Therapie 10% der Erwachsenen und Kinder ihr HBsAg im Vergleich zu einem Prozent der unbehandelten Patienten. Langzeit-Responder auf IFN-Alpha zeigen eine signifikant verminderte HCC-Inzidenz im Vergleich zu Non-Respondern oder Kontroll-Patienten. Auch dies müsste bei einer Modellierung angemessen berücksichtigt werden²⁷.

Klinisch-epidemiologische Items zum Zweck der Entscheidungsanalyse zu einem synoptischen Ganzen zusammenzufügen, erfordert somit ein hohes Maß an Problembewusstsein und wissenschaftlicher Kompetenz. Bereits geringe Veränderungen der Übergangswahrscheinlichkeiten können bei entscheidungsanalytischer Modellierung unter ansonsten unveränderten Kostengrößen erhebliche Folgen haben (→ Kapitel 4.2.1). Aufgrund der Komplexität des natürlichen Verlaufs einer HBV-Infektion enthalten epidemiologische Originalarbeiten hierzu zumeist nur einzelne „Versatzstücke“. Zu derselben Problematik bei einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) betont *El-Serag*, dass bei HCV-infizierten Personen die wahre Inzidenz von Zirrhose und HCC eigentlich nur durch Beobachtung einer gesamten Kohorte HCV-infizierter Personen über die Zeit ermittelt werden könne, und zwar nur mit Kenntnis des Zeitpunktes der HCV-Infektion. Die Untersuchung von Patienten, die wegen HCV-bezogener

²³ El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United states. *Hepatology* 2002; 36; S74-83

²⁴ Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, Manns M. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver* 2000; 20: 312-8

²⁵ Chu C-M. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: E25-30

²⁶ Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 59-68

²⁷ Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47-58.

Lebererkrankungen medizinische Hilfe aufsuchten, beinhalteten das Risiko eines Selektionsbias. Angesichts des Mangels an Langzeit-Beobachtungen infizierter Individuen mit niedrigen Stichprobenumfängen und kurzer Follow-Up-Evaluation, die meisten weniger als 10 Jahre, seien diese Anforderungen jedoch kaum zu erfüllen. Die Übersichtsarbeit von *de Wit et al.* [1999]²⁸ beschreibt dementsprechend für identische, aus der Literatur ableitbare Eintritts- und Übergangswahrscheinlichkeiten nicht selten Abweichungen um den Faktor 10 (S. 61, Appendix 3, ebendort).

Hieraus resultiert, dass es die „perfekte“ Modellierung eines Entscheidungsbaumes zu den Folgen einer HBV-Infektion nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft nicht geben kann. Statt dessen sollten die Auswahl und Größenordnung der verwendeten Items begründet und auch hinsichtlich ihrer Einschränkungen plausibel gemacht werden.

3.2.4 Ausgangssituation in Deutschland

Der repräsentative Bundes-Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts²⁹ (Tabelle 1, Seite 24) zeigt, dass ca. 0,6% der deutschen Bevölkerung mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert sind. Bei der akuten Hepatitis-B-Manifestation zeigen sich nach einem deutlichen Inzidenzanstieg in der Gruppe der 15- bis 19-Jährigen generell Häufigkeitsgipfel bei den 25- bis 29-jährigen Männern und den 20- bis 24-jährigen Frauen. Der sexuelle Übertragungsmodus dürfte somit für die Gesamtbevölkerung vorherrschend sein; an zweiter Stelle der genannten Risikofaktoren steht der intravenöse Drogenabusus³⁰. Entsprechend der Prävalenz von Anti-HBc als Marker einer einmal abgelaufenen HBV-Infektion von 7% in der Allgemeinbevölkerung ist davon auszugehen, dass sich das durchschnittliche Risiko, sich im Laufe des Lebens zu infizieren, in einer vergleich-baren Größenordnung bewegt. Die gemeldeten Inzidenzraten stellen hierfür keinen unmittelbar ableitbaren Parameter dar, weil in den vergangenen Jahren vor Umstellung auf die Referenzdefinition des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) bei den Meldungen in hohem Maße chronische Fälle erfasst waren, was inzwischen zu

²⁸ De Wit GA, Welte R. Economic evaluation of hepatitis B vaccination strategies. A systematic review of the literature. November 1999. RIVM report 403505003, 1-73

²⁹ Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortsch R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. Gesundheitsw 1999; 61: S110-4

³⁰ Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2002, Berlin 2003

einem drastischen Rückgang der übermittelten Fallzahlen geführt hat (2000: 4.601 Fälle, 2002: 1.432 Fälle).

Im Hinblick auf die ökonomisch besonders wichtigen, chronischen Verlaufsformen ist die Zahl der Neugeboreneninfektionen in Deutschland von Interesse. Hierfür müsste zunächst die HBsAg-Prävalenz Schwangerer zuverlässig kalkuliert werden: *Jilg et al.*³¹ fanden in einer repräsentativen Stichprobe von 5.305 Erwachsenen zwischen 19 und 70 Jahren deutscher Staatsangehörigkeit *eine* HBsAg-positive Frau unter 703 Frauen zwischen 18 und 40 Jahren, entsprechend einer Prävalenz von 0,14% (gerundet).

Während der gleichfalls repräsentative Bundes-Gesundheitssurvey des Robert-Koch-Instituts lediglich eine zu vernachlässigend geringe Quote von HBsAg-Trägerinnen bei Frauen im gebärfähigen Alter ermittelte (0% bei den 18- bis 39-Jährigen, 0,4% bei den 40- bis 49-Jährigen, rot markiert in Tabelle 1), zeigte hingegen eine retrospektive Analyse von 3.963 Frauen³² bei denjenigen 2.815 Frauen mit dokumentiertem Ergebnis einen Prozentsatz von 1,17% HBsAg-positiven (und ein fehlendes Untersuchungsergebnis bei 19,53%). Geht man von ca. 800.000 Geburten aus und unterstellt sowohl für die Frauen mit dokumentiertem wie auch undokumentiertem Ergebnis dieselbe Quote, so ergäben sich jährlich 9.360 Carrier-Mütter, davon ca. 20% mit unbekannter Trägerschaft und nicht erfolgter Immunisierung des Neugeborenen, d. h. 1.872 Mütter. Bei diesen käme es – in allen Fällen als „worst case“ eine HBsAg-Positivität vorausgesetzt – zu 90%, d. h. in 1.685 Fällen zu einer postpartalen Neuinfektion. Bei einem Carrier-Status von 0,0014224 (1:703) wären dies jedoch nur noch 1.138 Carrier-Mütter und maximal 228 Fälle unerkannt infizierter Neugeborener, d. h. eine um mindestens den Faktor 8 geringere Zahl.

Unbekannt³³ ist jedoch auch das (nationale) Ausmaß, in welchem das 1994 in die Mutterschaftsrichtlinien aufgenommene, generelle HBsAg-Screening aller Schwangeren (nach der 32. SSW) wahrgenommen wird, um innerhalb von 12 Stunden post partum mit der Immunisierung – erste Dosis Hepatitis-B-Impfstoff und eine Dosis HB-Immunglobulin (HBIG) – zu beginnen und wie hoch die Folge-Compliance einzuschätzen

³¹ Jilg W, Hottenträger B, Weinberger K, et al. Prevalence of markers of Hepatitis B in the adult German population. *J Medl Virol* 2001; 63: 96-102.

³² Parasher K, Bartsch M, Gstettenbauer M, et al. Generelles Hepatitis-B-Screening in der Schwangerschaft. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98: 329-31

³³ bestätigt durch das Robert-Koch-Institut, Dr. Osamah Hamouda, persönliche Mitteilung vom 18.9.2003

ist: Die aktive Immunisierung wird einen Monat nach der ersten Impfung durch eine zweite und sechs Monate nach der ersten durch eine dritte Impfung vervollständigt.

Verlässliche Daten fehlen außerdem für den jährlichen Anteil „importierter“ Carrier durch Immigranten aus Hochprävalenzländern. Weder nach dem früheren Bundesseuchengesetz noch dem im Jahre 2000 in Kraft getretenen IfSG war ein Screening von Asylanten oder gar Ausländern mit Langzeitaufenthaltsstatus vorgesehen. Diese Information wäre für eine ökonomische Modellierung von Vorteil und hat bei Ländern mit sehr niedriger HBV-Prävalenz entscheidend zum Entschluss beigetragen, keine Massen-Impfung einzuführen: So ist eine wesentliche Zahl der schwedischen Einwanderer HBsAg-positiv, nahezu alle infiziert in ihren Herkunftsländern. Diese Carrier, haben jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Zahl der akuten Fälle von Hepatitis B in Schweden³⁴. Bei einem Anteil von 18,1% Ausländern aus Hochendemiegebieten an allen Personen mit HBV-Markern einer repräsentativen Stichprobe und angesichts einer um den Faktor 11 höheren relativen Markerprävalenz bei Immigranten gegenüber den in Skandinavien Geborenen wurde (ohne gesundheitsökonomische Berechnungen) geschlussfolgert, dass die nationale Einführung einer Massen-Impfung gemäß den WHO-Forderungen für Schweden nicht kosteneffektiv sei³⁵. Zu den analogen Schlussfolgerungen für die Niederlande sei auf die in der Einzelanalyse dargestellte Publikation von *de Wit et al.*³⁶ verwiesen (→ Kapitel 7.2.13).

Auch die Engländer mit ihrer lediglich zielgruppenorientierten Impfstrategie gehen im überwiegenden Teil der Fälle chronischer Träger von einem Import aus Hochprävalenzländern aus³⁷.

³⁴ Iwarson S. Why the Scandinavien countries have not implemented universal vaccination against hepatitis B. *Vaccine* 1998; 16: S56-7.

³⁵ Christenson B, Böttiger M, Grillner L. The prevalence of hepatitis B in Sweden; A statistical serosurvey of 3381 Swedish inhabitants. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 221-5.

³⁶ De Wit GA, Kretzschmar MEE, Smits LJM, et al. Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B – (interimrapportage). RIVM rapport 503 404 004. Mai 2000; 1-124

³⁷ Ramsay M, Gay N, Balogun K, Collins M. Control of hepatitis B in the United Kingdom. *Vaccine* 1998; 16: S52-5

Tabelle 1

Serologische Marker der Hepatitis B in Deutschland (gewichtet) [%]

			10-Jahres-Altersklassen						Gesamt	
			18-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre		70-79 Jahre
Gesamt	Anti-HBc	positiv	1,6	3,3	3,7	7,2	8,1	8,9	16,8	7,0
		negativ	98,4	96,7	96,3	92,8	91,9	91,1	83,2	93,0
	Anti-HBs	positiv	11,4	11,4	9,9	10,7	8,9	8,2	14,9	10,4
		negativ	88,6	88,6	90,1	89,3	91,1	91,8	85,1	89,6
	HBsAg	positiv	0,4	0,2	0,6	0,9	0,7	0,4	0,4	0,6
		negativ	99,6	99,8	99,4	99,1	99,3	99,6	99,6	99,4
West	Anti-HBc	positiv	1,7	4,1	3,7	8,4	9,1	9,3	17,6	7,7
		negativ	98,3	95,9	96,3	91,6	90,9	90,7	82,4	92,3
	Anti-HBs	positiv	12,2	12,8	10,5	12,1	10,3	8,6	15,6	11,4
		negativ	87,8	87,2	89,5	87,9	89,7	91,4	84,4	88,6
	HBsAg	positiv	0,6	0,3	0,6	1,0	0,7	0,5	0,4	0,6
		negativ	99,4	99,7	99,4	99,0	99,3	99,5	99,6	99,4
Ost	Anti-HBc	positiv	1,3	0,3	3,3	3,0	4,2	7,2	13,0	4,3
		negativ	98,7	99,7	96,7	97,0	95,8	92,8	87,0	95,7
	Anti-HBs	positiv	9,4	5,5	7,5	5,6	3,6	6,6	11,7	6,4
		negativ	90,6	94,5	92,5	94,4	96,4	93,4	88,3	93,6
	HBsAg	positiv			0,4	0,6	0,8	0,2	0,5	0,4
		negativ	100,0	100,0	99,6	99,4	99,2	99,8	99,5	99,6
Männer	Anti-HBc	positiv	2,4	4,3	4,0	7,8	10,3	7,4	18,3	7,4
		negativ	97,6	95,7	96,0	92,2	89,7	92,6	81,7	92,6
	Anti-HBs	positiv	8,8	8,8	7,0	9,2	7,8	6,2	14,8	8,4
		negativ	91,2	91,2	93,0	90,8	92,2	93,8	85,2	91,6
	HBsAg	positiv	0,8	0,5	1,2	1,4	1,3	0,3	0,3	0,9
		negativ	99,2	99,5	98,8	98,6	98,7	99,7	99,7	99,1
Frauen	Anti-HBc	positiv	0,7	2,4	3,3	6,6	5,9	10,2	16,0	6,7
		negativ	99,3	97,6	96,7	93,4	94,1	89,8	84,0	93,3
	Anti-HBs	positiv	14,2	14,1	12,9	12,2	10,0	9,9	14,9	12,3
		negativ	85,8	85,9	87,1	87,8	90,0	90,1	85,1	87,7
	HBsAg	positiv	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2	0,5	0,5	0,2
		negativ	100,0	100,0	100,0	99,6	99,8	99,5	99,5	99,8

Quelle: Bundes-Gesundheitssurvey des RKI 1998

3.3 Unterschiede der HBV-/HAV-Erkrankung und deren gesundheitsökonomische Auswirkungen

Die HAV- und die HBV-Erkrankung haben eine a priori voneinander nicht unterscheidbare Symptomatik im Falle einer akuten Hepatitismanifestation und bei Infektion im Säuglingsalter eine zumeist inapparente Ausprägung. Hiervon abgesehen sind zahlreiche klinische wie infektionsepidemiologische Unterschiede erkennbar, die einer präzisen Abgrenzung bedürfen:

Chronische Infektionen sind bei der Hepatitis A nicht bekannt. Mit den seltenen Ausnahmen prolongierter Verlaufsformen (und der raren fulminanten) ist die Hepatitis A selbstlimitierend und folgenlos, wobei Manifestationsindex wie Schweregrad mit dem Alter der Infizierten zunimmt. Infektionsepidemiologisch wünschenswert erscheint daher eine möglichst *hohe* Durchseuchung in möglichst frühem Alter, um im Reisealter sowohl gegenüber Infektionen im Rahmen von Fernreisen als auch gegenüber lokalen Sekundärinfektionen durch inapparent infizierte, aber weiterhin HAV ausscheidende Kinder geschützt zu sein.

Gesundheitsökonomisch relevant ist vornehmlich die vergleichsweise schwerere Hepatitis A im Erwachsenenalter mit höheren direkten (häufigere Hospitalisation) und erstmalig entstehenden indirekten Kosten (Produktivitätsverlust Erwerbstätiger).

Der primäre Transmissionsweg der Hepatitis B impliziert das Vorhandensein von Risikogruppen innerhalb hoch- wie auch weniger entwickelter Gesellschaften (heterosowie homosexuelle Promiskuität, intravenöser Drogenabusus) und ist in seiner Bedeutung abhängig von der direkten oder indirekten Zugehörigkeit (Neugeborene infizierter Mütter) zu derartigen verhaltensdefinierten Subpopulationen.

Gesundheitsökonomisch entscheidend sind – wie bereits in Kapitel 3.2.1 ausgeführt – die klinischen Konsequenzen einer chronischen HBV-Infektion, nämlich CAH und Zirrhose bzw. Leberzellkarzinom, die wiederum jahrzehntelang direkte bzw. indirekte Kosten (→ Kapitel 4.1.1) hervorrufen können. Die Latenzzeit bis zum Eintritt einer klinischen Lebererkrankung, die auf eine Infektion folgt, kann hierbei zwischen wenigen Jahren und Jahrzehnten variieren.

Infektionsepidemiologisch wünschenswert wäre im Gegensatz zur HAV-Transmission (neben einer möglichst weitgehenden individuellen Prävention) daher eine HBV-Infektion in möglichst hohem Alter (da die Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung mit wachsendem Lebensalter abnimmt) sowie eine möglichst *geringe* Durchseuchung der Gesamtpopulation.

Infektionen bei Reisen – sofern nicht sexuell intendiert – spielen im Gegensatz zur HAV-Übertragung eine vergleichsweise minimale Rolle.

Die ökonomischen Auswirkungen von Impfstrategien im Betrachtungsland hängen daher unmittelbar ab von der Infektionsinzidenz in Risikogruppen, deren Durchschnittsalter und dem jeweiligen Anteil an perinatalen (vertikalen) Übertragungen. Wie in Kapitel 3.2.2 erläutert, kommt im Hinblick auf die vertikale Übertragung (und deren gesundheitsökonomischer Modellierung) der Prävalenz des e-Antigen bei schwangeren Frauen eine entscheidende Bedeutung zu.

4. Gesundheitsökonomische Problemstellung

Die Qualität gesundheitsökonomischer Studien ist seit längerem Gegenstand skeptischer bis hin zu eher resignativer Betrachtung. Die Rigorosität, mit der angesehene Journale biomedizinische Manuskripte bewerteten, erreicht in der Regel nicht die editoriale Qualität bei der Veröffentlichung gesundheitsökonomischer Studien³⁸. *Jefferson et al.* bemängeln die geringe Zahl hochwertiger Publikationen im *British Medical Journal* trotz der bereits 1996 erfolgten Einführung expliziter, für die Zeitschrift gültiger Richtlinien³⁹. Selbst im Rahmen eines „peer review“ würden diese nur von einer Minderheit der Gutachter berücksichtigt⁴⁰.

Einer der Hauptkritikpunkte⁴¹ betrifft die mangelnde Qualität bei der verständlichen Erläuterung des Studiendesigns und die fehlende Nachvollziehbarkeit der angewandten ökonomischen Methodik bzw. der hieraus hervorgehenden Berechnungen.

Daneben besteht die Gefahr eines „bias“ im Sinne eines Interessenkonfliktes bei finanzieller Unterstützung durch die Pharmaindustrie⁴².

Zum Verständnis gesundheitsökonomischer Studien ist vorab eine Einführung in die nachfolgende Terminologie erforderlich:

4.1. Gesundheitsökonomische Definitionen

4.1.1 Kostenarten

Grundsätzlich wird in gesundheitsökonomischen Untersuchungen zwischen folgenden Kostenarten⁴³ unterschieden:

a) Direkte/medizinische Kosten

³⁸ Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH, Sandberg EA, Bell CM. The quality of reporting in published cost-utility analysis, 1976-1997. *Ann Intern Med* 2000; 132: 964-72.

³⁹ Drummond MF, Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the *BMJ*. *BMJ* 1996; 313: 275-83

⁴⁰ Jefferson T, Smith R, Yee Y, et al. Evaluating the *BMJ* Guidelines for Economic Submissions. Prospective Audit of Economic Submissions to *BMJ* and *The Lancet*. *JAMA* 1998; 280: 275-7

⁴¹ Jefferson T, Demicheli V, Vale L. Quality of systematic reviews of economic evaluations in health care. *JAMA* 2002; 287: 2809-12

⁴² Kassirer JP, Angel M. The journal's policy on cost-effectiveness analyses. *NEJM* 1994; 331: 669-70

⁴³ Rychlik R. Stellenwert und Notwendigkeit der Pharmacoökonomie. *Pharm Ind* 1995; 57: 274-7

Direkte Kosten umfassen die unmittelbar zugeordneten medizinischen und nicht-medizinischen Ausgaben (z. B. Arzthonorare, Pflege, Diagnostik, Pharmaka, chirurgische Maßnahmen). Des Weiteren werden die Kosten berücksichtigt, die bei der Behandlung unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder Therapieversagen entstehen. Direkte Kosten entsprechen also den zweckbezogenen Ausgaben für die Behandlung bzw. Erkennung der Erkrankung.

b) Indirekte/volkswirtschaftliche Kosten

Indirekte Kosten beinhalten eine Bewertung des Arbeitsausfalles, die bei einer Erkrankung des Patienten durch die Behandlung selbst, die Anfahrt zum Arzt oder durch Krankschreibung entstehen. Diese Kosten sind somit monetär bewertbar.

c) Intangible Kosten

Intangible Kosten sind die psychischen und physischen Belastungen, die der Patient und die Angehörigen durch die Behandlung erleiden. Diese können psychosoziale und mentale Belastungen, wie z. B. Schmerz, Behinderung, Mobilitätseinbuße, Angst, Depression, Isolation und Konflikte, sein. Intangible Kosten drücken also indirekt eine Bewertung der Lebensqualität aus. Aufgrund der Problematik, intangiblen Kosten adäquate Geldbeträge zuzuordnen und aufgrund möglicher Überschneidungen mit den Ansätzen von Kosten-Nutzwert-Studien, die ebenfalls darauf abzielen, üblicherweise nicht monetär bewerte „outcomes“ (Lebensjahre) einer Bewertung zu unterziehen, wird daher oft empfohlen, lediglich auf die Existenz derartiger Kosten hinzuweisen⁴⁴.

Diese gängige Einteilung der Kostenarten bezieht sich auf die Kostenübernahme durch unterschiedliche Adressaten. Zuständig für direkte Kosten sind die Leistungsträger der unterschiedlichen Gesundheitssysteme („third-party-payer“), im gesundheitspolitischen Szenario Deutschlands primär die Krankenkassen. Indirekte Kosten spiegeln die monetäre Belastung der Volkswirtschaft wider, wogegen die intangiblen Kosten nach dem sog. „Pareto-Kriterium“⁴⁵ die gesamtgesellschaftliche Wohlfahrtssteigerung betrachten⁴⁶.

⁴⁴ Arbeitsgruppe Reha-Ökonomie des Förderschwerpunktes Rehabilitationswissenschaften: Ökonomische Evaluation in der Rehabilitation. DRV-Schriften Band 16 (1999), 103-246

⁴⁵ Nach dem Pareto-Kriterium ist ein Zustand einem anderen Zustand vorzuziehen, sofern wenigstens ein Individuum eine Erhöhung des Nutzenniveaus erfährt, ohne dass auch nur ein anderes Individuum dadurch eine Nutzeneinbuße hinnehmen muss.

⁴⁶ Dasgupta AK, Pearce DW (1978). Cost-benefit analysis: Theory and practice. MacMillan, New York, 57

4.1.2 Studientypen

4.1.2.1 Kostenstruktur-Analysen (cost of illness)

In gesundheitsökonomische Studien gehen die nationalen, regionalen oder lokalen Kostengrößen ein. Für Studien, die verallgemeinernde Aussagen über die nationalen Auswirkungen eines Programms treffen wollen, sind daher als Vorstudien Krankheitskosten-Analysen hilfreich, die den ökonomischen „burden of disease“ populationsbasiert (im Gegensatz zur primär individuellen Perspektive) erfassen. Kostenstruktur-Analysen erfordern ein hohes Maß an Transparenz und sind hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit unmittelbar abhängig von der Güte der ihr zugrunde liegenden Datenbasis.

Im Hinblick auf weiterführende Analysen sind folgende drei Studientypen zu berücksichtigen:

4.1.2.2 Kosten-Effektivitäts-Analyse (cost-effectiveness-analysis; CEA)

Diese vergleicht die Kosten unterschiedlicher Interventionsmöglichkeiten bezogen auf einen gemeinsamen, natürlichen Effekt (z. B. gewonnene Lebensjahre, Zahl verminderter Infektionen), d. h. K_1/E_1 , K_2/E_2 etc. Das Effektivitätsmaß wird dementsprechend in nicht-monetären Einheiten ausgedrückt. Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Ratio fasst die Quotienten der jeweiligen Intervention in einer Größe zusammen (Differenz der Kosten dividiert durch die Differenz der Effekte der verglichenen Alternativen) und bezeichnet die Kosten für jeden zusätzlich erzielten Effekt bei einem Wechsel zur effektiveren Alternative (bezüglich des Einzelquotienten). Wenn eine Alternative sowohl kostenträchtiger als auch effektiver ist, hängt die Entscheidung über deren Kosten-Effektivität von der Auffassung des Entscheidungsträgers ab, ob die zusätzliche Effektivität die zusätzlich aufzubringenden Kosten rechtfertigt⁴⁷.

Die allgemeine Formel lautet:

$$(DK[a] + IK[a]) - (DK[b] + IK[b]) / (E[a] - E[b]),$$

wobei DK= direkte Kosten; IK=indirekte Kosten; E=Effektivität; a bzw. b = Alternative a bzw. b ist.

⁴⁷ Van Hout B, Maiwenn AI, Gordon G, Rutten F. Costs, effects and C/E ratios alongside a clinical trial. *Health Econ* 1994; 3: 309-19.

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse unterscheidet sich also von der Kosten-Nutzen-Analyse (s. u.), indem sie eine Priorisierung der Ressourcenallokation im Hinblick auf antizipierte Ergebnisse vornimmt, die nicht in monetären Einheiten gemessen werden können.

4.1.2.3 Kosten-Nutzen-Analyse (cost-benefit analysis, CBA)

An Stelle von Effekten werden hier vermiedene Kosten (benefits) miteinander verglichen, die ebenso wie die Kosten monetär erfasst sind. Diese Technik definiert die „benefits“ als absolute Größen und erleichtert somit den Vergleich alternativer Verfahren^{48,49}: Alle Alternativen, bei denen der ebenso wie die Kosten monetär ausgedrückte Nutzen die Kosten übersteigt, sind ökonomisch attraktiv, wobei der Alternative mit der maximalen Nutzen-Kosten-Differenz bei knappen Ressourcen der Vorzug gegeben werden sollte.

Die allgemeine Formel lautet:

$$(N[a] - N[b]) - (DK[a] + IK[a] - DK[b] - IK[b]),$$

wobei DK = direkte Kosten; IK = indirekte Kosten; N = Nutzen; a bzw. b = Alternative a bzw. b ist.

4.1.2.4 Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility analysis, CUA)

Dies ist eine Sonderform der Kosten-Effektivitäts-Analyse, in der den Kosten ein nicht-monetäres, aber nutzenadjustiertes Ergebnis (utility), üblicherweise das qualitäts-adjustierte Lebensjahr (QALY), gegenübergestellt wird. Die Darstellung als Quotient von Kosten pro qualitätsgewichteter Summe an hinzugewonnenen Lebensjahren ist nur dann angebracht, wenn in der konkreten Studiensituation Lebensqualität einen bevorzugten Ergebnisparameter darstellt. Sowohl die Erfassung als auch die Bewertung von Lebensqualität ist auf direktem Wege nicht möglich, so dass eindimensionale, psychometrische oder mittels Personenbefragung gewonnene Skalierungsmethoden Verwendung finden. Anders formuliert liegt der Schwerpunkt hier auf dem „ver-

⁴⁸ Coyle D, Tolley K. Discounting of health benefits in the pharmacoeconomic analysis of drug therapies: an issue for debate? *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 153-62

⁴⁹ Sloan F, Conover C (1996). The use of cost-effective? cost benefit analysis in actual decision making: current status and prospects. In Sloan F (ed): *Valuing health care; costs, benefits and effectiveness of pharmaceutical and other medical technologies*. Cambridge University Press, 207-32.

stecken“ Wert, den ein Individuum oder eine Gruppe ihrem Leben bzw. ihrer Lebensqualität zuweist.

Eine Ausweitung des QALY-Konzeptes – und damit eine vorteilhaftere Darstellung z. B. einer Impfintervention – ist möglich durch Einbeziehung der Erkrankungsjahre. In der Regel erfolgt in Studien, die lediglich die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr berechneten, die Umrechnung in Kosten pro morbiditätsassoziiertem QALY dadurch, dass der Wert der Zeitspanne, die ein Patient mit der Erkrankung (z. B. einer Leberzirrhose oder einem hepatozellulären Karzinom als Folge der chronischen HBV-Infektion) verbringen muss, auf 70% des Zeitwertes in vollständiger Gesundheit skaliert wird. Mittels dieser Anpassung reduziert jedes Krankheitsjahr die Lebensqualität um 0,3 Jahre ($1 - 0,7 = 0,3$)⁵⁰ und wird mit der Zahl der durch die Impfintervention verhinderten chronischen Erkrankungsfälle multipliziert: Beträgt die Gesamtzahl der verhinderten Erkrankungen durch eine Impfintervention z. B. 1.000 und geht man von einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 10 Jahren aus, so beträgt die (nicht-diskontierte) Zahl der QALYs $1.000 \times 10 \text{ Jahre chronischer Infektion} \times 0,3 \text{ QALYs} = 3.000$. Diese muss dann zur Zahl der geretteten Lebensjahre (jeweils 1 QALY) als „quality adjusted life years from morbidity and mortality“ addiert werden.

4.1.3 Diskontierung

Das Verfahren der Diskontierung gewährt Vergleichbarkeit, wenn die Ausgaben für einen Effekt (Nutzen) zeitpunktbedingt ungleich sind, aber aufeinander bezogen werden sollen:

Die relative Bewertung von heutigem gegenüber zukünftigem Konsum ist stets mit einer Präferenz für den sofortigen Konsum verbunden, ein definierter Mitteleinsatz zum gegenwärtigen Zeitpunkt wertvoller als später. Ebenso erscheint ein zukünftiger Nutzen zum gegenwärtigen Zeitpunkt ökonomisch weniger „wertvoll“ als ein aktueller Nutzen. Dem entspricht beispielsweise der im Bankgeschäft weit verbreitete Ankauf einer erst später fällig werdenden Forderung (z. B. eines Wechsels) unter vorherigem Abzug der Zinsen bis zum Fälligkeitstag (Diskont) als monetärer Gegenwert für den Konsumverzicht des Investors.

⁵⁰ Carande-Kulie VG, Maciosek MV, Briss PA et al. Methods for systematic reviews of economic evaluations for the *Guide to Community Preventive Services*. Am J Prev Med 2000; 18: 75-91

Kosten und Effekte werden in der ökonomischen Analyse daher um so geringer gewichtet, je später sie anfallen. Bei präventiven Maßnahmen, wie z. B. Impfung, stehen hohen Kosten heute ein in der Zukunft liegender Nutzen gegenüber. Daher werden Kosten und Nutzen durch Auf- bzw. Abzinsung auf den gleichen Zeitpunkt bezogen.

Bestehende Richtlinien schlagen vor, beide Komponenten unter Verwendung derselben Diskontrate abzuzinsen bzw. Effekte zumindest nicht-diskontiert und diskontiert darzustellen⁵¹.

Die Beschränkung auf einen Diskontsatz von 0% beim Effektivitäts- bzw. Nutzenanteil gesundheitsökonomischer Analysen führte zu einer künstlichen Attraktivitätssteigerung von Präventionsprogrammen, da die relativen Krankheitskosten überschätzt würden. Mitentscheidend ist also die Latenz („gap“) zwischen Maßnahme und Effekt, d. h. zwischen Impfung und vermiedenen Infektionen (HAV, HBV) bzw. geretteten Lebensjahren (HBV). Geht man beispielsweise davon aus, dass die überwiegende Zahl von HBV-Infektionen innerhalb einer Allgemeinpopulation mit oder nach dem Adoleszentenalter einsetzt, so führt eine Adoleszenten-Impfstrategie bei vergleichbarer Compliance zu höherer Kosten-Effektivität als eine Neugeborenenstrategie.

4.1.4 Sensitivitätsanalysen

Da Modellrechnungen aufgrund von z. T. empirisch nicht gesicherten Basisannahmen zu fehlerbehafteten Ergebnissen führen können, werden zum Abschluss der Berechnungen Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen – vergleichbar mit dem Konfidenzintervall um einen Mittelwert – Neuberechnungen durch Veränderung des jeweiligen Basiswertes (Vakzinekosten, Behandlungskosten, Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Zirrhose etc.) nach oben oder unten vorgenommen werden. Der in einer Sensitivitätsanalyse betrachtete „predicted degree of error“ kann weiter klassifiziert werden, z. B. klein (0 bis 10%), mäßig (11 bis 30%) usw.

Sensitivitätsanalysen sind Betrachtungen, in denen durch eine Variation nicht verifizierbarer Annahmen oder im Zeitverlauf variierender Parameter alternative Gesamtergebnisse ermittelt werden. Hierbei wird der Einfluss der nicht verifizierbaren Annahmen auf das Gesamtergebnis deutlich. Bei der Durchführung einer Sensitivitätsanalyse ist es problematisch, dass nur ein Parameter einer Variation unterzogen wird. Eine

⁵¹ Russel LB, Gold MR, Sieg JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. JAMA 1996; 276: 1172-7

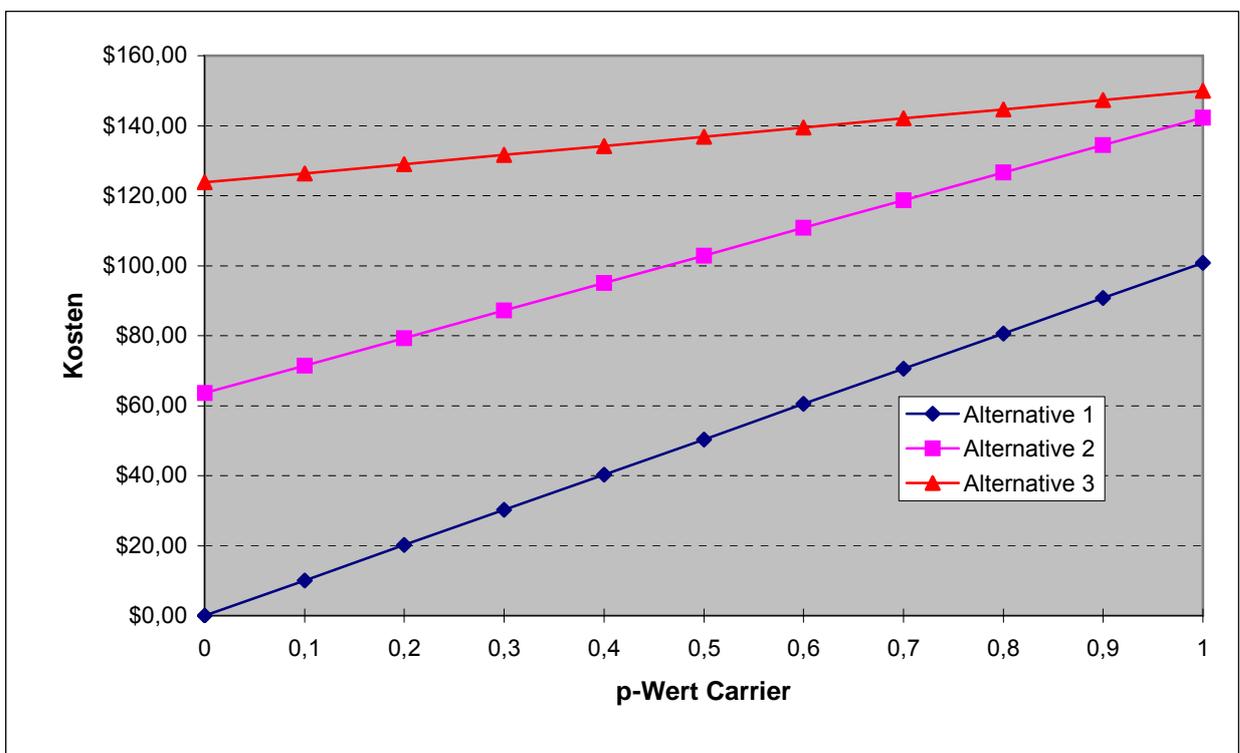
gleichzeitige Veränderung mehrerer Parameter erlaubt zumeist keine anschauliche Darstellung des Gesamtergebnisses.

Verändert die (univariate) Variation des jeweiligen Parameters die Grundaussage bzw. die Rangfolge alternativer Szenarien nicht, so wird das Modell als „robust“ im Hinblick auf den gewählten Parameter angesehen.

Das nachfolgende Schaubild (Abbildung 1) demonstriert exemplarisch eine „robuste“ Sensitivitätsanalyse bezüglich der Veränderung der Carrier-Prävalenz auf die Behandlungskosten bei drei Impfszenarien:

Abbildung 1

Beispiel einer robusten Sensitivitätsanalyse



4.2 Entscheidungsanalytische Modellierung

Zu den Grundvoraussetzungen der evidenzbasierten Medizin zählt die transparente und damit öffentlich diskussionsfähige Darstellung der Struktur des Ablaufs aller möglichen Ereignisse, wobei die Wahrscheinlichkeiten der möglichen Ereignisse unter Analyse geeigneter Primär- und/oder Sekundärdaten anzugeben sind.

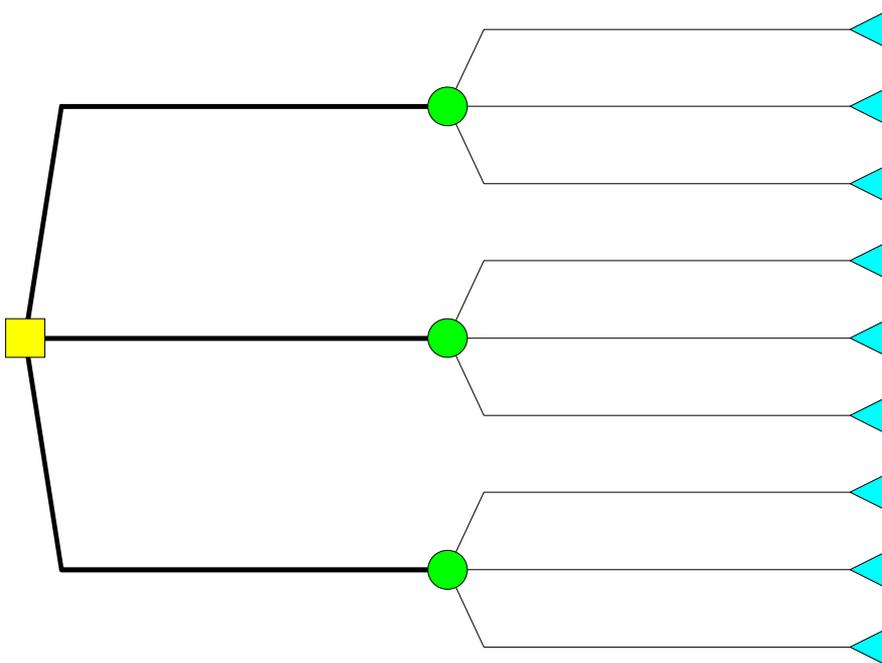
Prinzipiell sind hierzu zwei Verfahren geeignet:

4.2.1 Analyse mittels eines Entscheidungsbaums (decision tree analysis)

Entscheidungsbäume sind horizontale Strukturen, angeordnet von links nach rechts, in denen jeder einzelner Zweig das Ergebnis eines Ereignisses oder einer Entscheidung repräsentiert. Da Entscheidungen nur mit Kenntnis früherer Ereignisse getroffen werden können, verläuft der Zeitfluss strikt von links nach rechts. In der grafischen Dokumentation ist die Darstellung unterschiedlicher Knotenarten üblich: Ein Viereck („decision node“) stellt eine Wahlmöglichkeit dar, dessen Verzweigungen alternative Optionen (z. B. „Impfung: ja“ versus „Impfung: nein“) repräsentieren und jeweils in einem kreisförmigen Knoten („chance node“) enden (Abbildung 2). Die hieraus hervorgehenden Zweige symbolisieren verschiedene mögliche Ereignisse bzw. Resultate und können sich – je nach Komplexität des Baumes – weiter verzweigen. Jeder einem gemeinsamen Knoten entstammende Zweig wird mit einer für ihn spezifischen Eintrittswahrscheinlichkeit belegt, welche jeweils komplementär sein muss zu der/den alternativen Wahrscheinlichkeit/en der anderen Zweige.

Abbildung 2

Grundzüge eines Entscheidungsbaums



Wird beispielsweise die Wahrscheinlichkeit, nach HBV-Infektion in einen Carrier-Status überzugehen, mit $p = 0,8$ angenommen, so muss die Alternative, hiervon verschont zu bleiben, $p = 1 - 0,8 = 0,2$ betragen. Ein dreieckiger Knoten („terminal node“) am Ende eines Zweiges bezeichnet ein Endresultat des Szenarios und wird mit dem Wert einer für den Entscheidungsbaum relevanten Einheit versehen (z. B. Kosten). Alle am weitesten rechts stehenden Knoten in einem vollständigen Entscheidungsbaum müssen daher „terminal nodes“ mit identischen Einheiten sein. Während die Wahrscheinlichkeiten aller möglichen Resultate am Ende sich vertikal zu $p = 1,0$ (100%) addieren müssen, entstehen die Eintrittswahrscheinlichkeiten eines Endzweiges als Kumulation aus allen dem Endzweig in direkter Folge vorangehenden Wahrscheinlichkeiten. Dies bedeutet zugleich, dass bereits kleine Änderungen eines oder mehrerer Multiplikatoren deutliche Änderungen der Endwahrscheinlichkeit eines Zweiges hervorrufen und deshalb eine möglichst präzise Auswahl (und Herleitung) der jeweils gewählten Teilwahrscheinlichkeiten erforderlich ist. Derartige Veränderungen soll das nachfolgende Beispiel des modifizierten Entscheidungsbaums für mit HBV infizierte Säuglinge und Kleinkinder aus der Publikation von Szucs et al. [1989]⁵² verdeutlichen (Abbildung 3). Hierfür werden die gemittelten Gesamtkosten pro hypothetischem Modellpatienten einer Kohorte berechnet⁵³, die in der Abbildung (in eckigen Klammern) vorne links stehen. Aus Vereinfachungsgründen seien die primären Kosten (im Schaubild nicht abgebildet) eines asymptomatischen Verlaufs € 10, eines symptomatischen Verlaufs € 500 und eines fulminanten Verlaufs € 1.000. Die nachfolgenden Kosten für Verlaufskontrolle bzw. Behandlungskosten eines Carrier seien € 10, eines Patienten mit CPH € 1.000 und eines Patienten mit CAH € 2.000; Gesundheit und Tod verursachen im weiteren Verlauf keine Kosten (€ 0). Hierbei werden die Eintrittswahrscheinlichkeiten (Abbildung 6) mit den entsprechenden Kosten für den jeweiligen Krankheitsverlauf multipliziert und dann aufaddiert.

In Abbildung 4 werden die Kostengrößen, die mit den jeweiligen Teilwahrscheinlichkeiten multipliziert werden, konstant gehalten und nur die Wahrscheinlichkeit, eine chronisch-aggressive Hepatitis zu erleiden, von $p = 0,225$ auf $p = 0,425$ im asymptomatischen Zweig des Entscheidungsbaums (mit entsprechender Verringerung der

⁵² Szucs TD, Smala A, Berger K, Windorfer A. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen. Med Klin 1998; 93: 468-77

⁵³ Die Erstellung der Entscheidungsbäume und die Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Software-Programms DPL 4.0 Professional der Syncopation Software Ltd., London

Eintrittswahrscheinlichkeit für CPH) erhöht. Die Gesamtkosten nehmen hierdurch um 13,5% zu. Anschließend (Abbildung 5) wird der Kostenanteil nur für die CAH um 10%, d. h. von € 2.000 auf € 2.200 nach oben korrigiert. Dabei erhöhen sich die Gesamtkosten um weitere 5,8%.

Abbildung 3

Entscheidungsbaum für Hepatitis-B-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern (Basis)

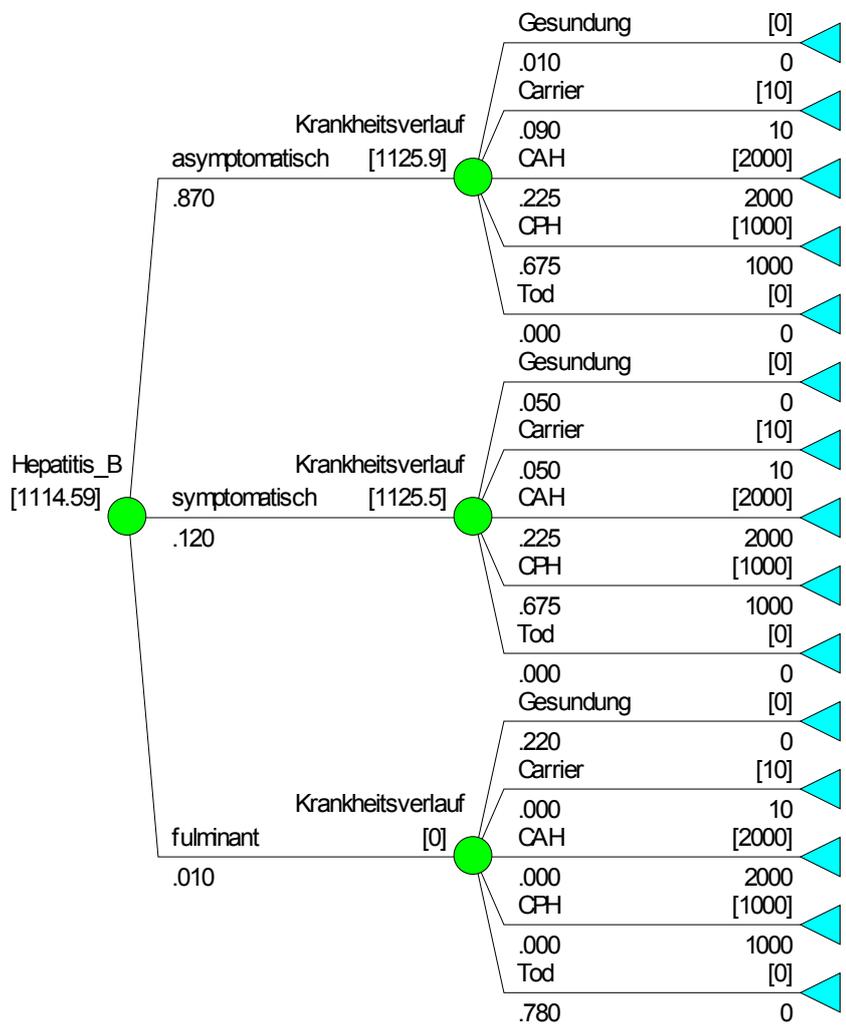


Abbildung 4

Entscheidungsbaum für Hepatitis-B-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern (Modifikation einer Übergangswahrscheinlichkeit)

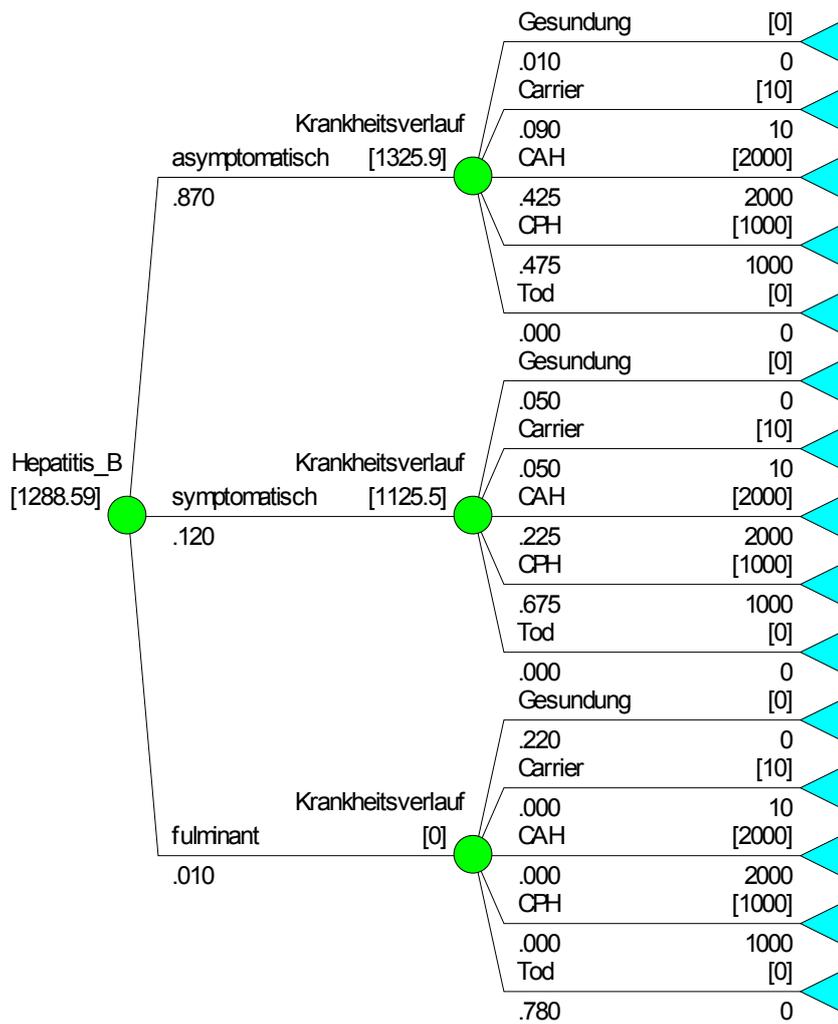


Abbildung 5

Entscheidungsbaum für Hepatitis-B-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern (Modifikation einer Kostengröße)

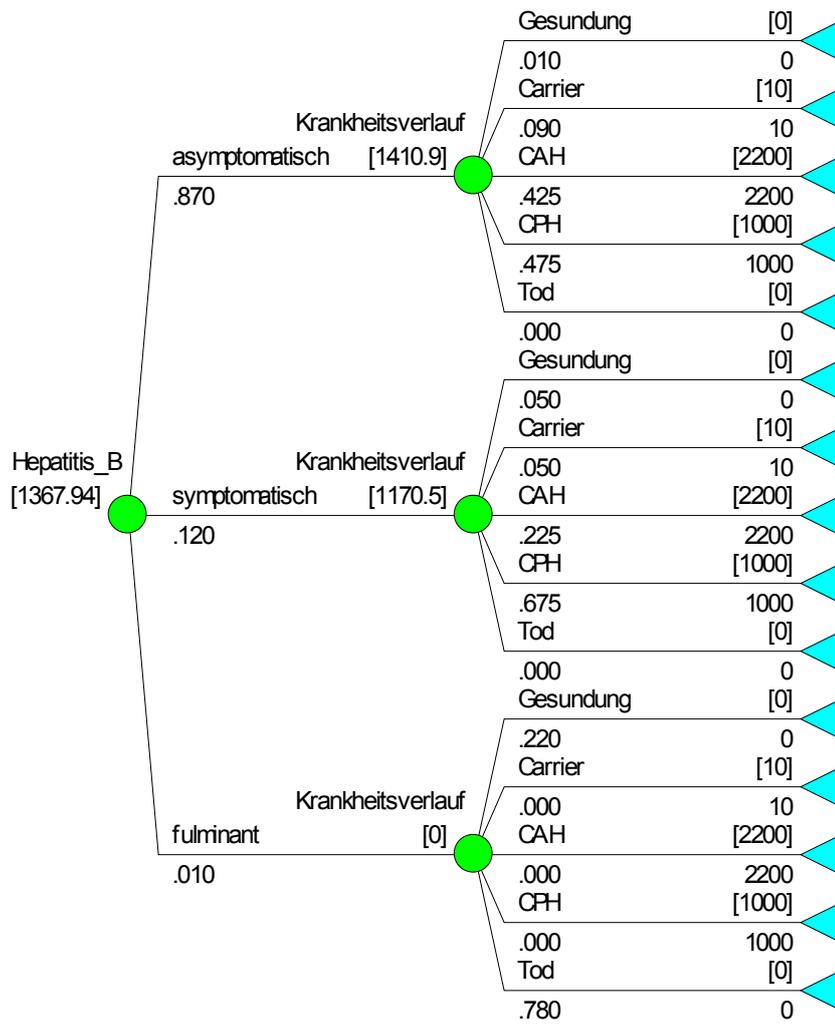
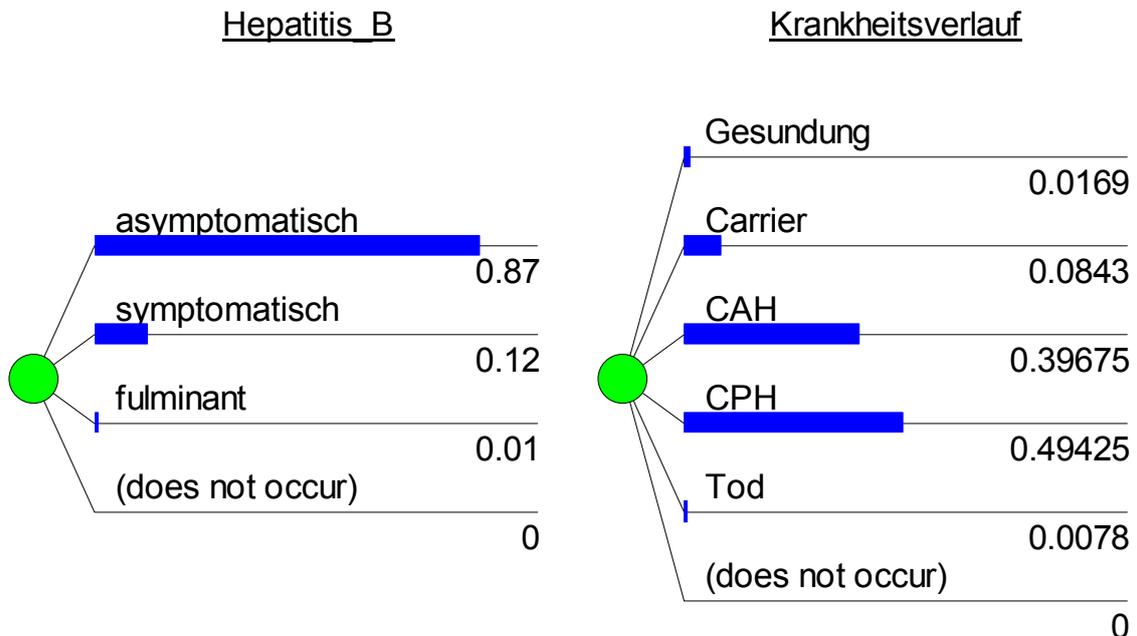


Abbildung 6

Aufsummation der Übergangswahrscheinlichkeiten im Entscheidungsbaum für Hepatitis-B-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern



Der Vorschlag von Naglie et al.⁵⁴, bei unterschiedlichen Literaturangaben zu einer Übergangswahrscheinlichkeit für eine Punkt-Schätzung den Mittelwert zu bilden, erscheint daher als problematisch: Schätzungen für Modellparameter sind oft ungenau oder nicht zuverlässig. Subjektive Schätzungen können einer Vielzahl von Verzerrungen unterworfen sein. Evidenzbasiert wäre – sofern möglich – eine Auswahl durch eine Priorisierung der Literatur nach Studienwertigkeit erforderlich (z. B. Ermittlung durch eine Kohortenstudie statt einer durch „Experten“ festgelegten Wahrscheinlichkeit⁵⁵), vorzugsweise mit Ermittlung eines nicht-parametrischen Konfidenzintervalls für den jeweiligen Modellschätzer, das zugleich als Grundlage für eine spätere Sensitivitätsanalyse (→ Kapitel 4.1.4) dient.

⁵⁴ Naglie G, Krahn MD, Naimark D, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 3-Estimating probabilities and utilities. Med Decis Making 1997; 17: 136-41

⁵⁵ Shaw JW, Zachry WM. Applikation of probabilistic sensitivity analysis in decision analytic modelling. Formulary 2002; 37: 32-40

4.2.2 Markov-Modellierung

Entscheidungsbäume beinhalten in der Regel nur eine einfache Zeitnotation (Ereignisse, repräsentiert durch Verzweigungen auf der rechten Seite des Baumes, ereignen sich später als diejenigen auf der linken), und weisen zumeist nur einen kurzen Zeithorizont auf. Für den Fall, dass Ereignisse im Zeitverlauf wiederkehren können, z. B. gesund \rightarrow krank \rightarrow gesund, sind in einem Entscheidungsbaum überdies keine „Kurzschlüsse“ zwischen den Ereignissen vorgesehen; es ist lediglich das Einfügen rekursiver Knoten mit Zweigen möglich, die bereits vorher im Entscheidungsbaum dargestellt wurden.

Sind längere Zeithorizonte relevant, verändern sich die Risiken oder Kosten mit der Zeit, und spielt vor allem der Zeitpunkt eines Ereignisses, z. B. derjenige des Übergangs einer CAH in eine Leberzirrhose, eine Rolle, ist eine ungleich komplexere Modellierung nach *Markov* angezeigt⁵⁶. Dieses Zustands-Übergangs-Modell^{57,58,59} beinhaltet verschiedene, a priori festgesetzte (endliche) Gesundheitszustände, z. B. gesund, krank, tot (siehe Abbildung 7), die von Patienten durchlaufen werden können. Dabei wird die Zeit in feste Zeitintervalle (Zyklen) eingeteilt, deren Dauer gewählt wird in Abhängigkeit von der Natur des klinischen Problems, welches modelliert werden soll sowie von der Geschwindigkeit möglicher Zustandsveränderungen; bei chronischen Erkrankungen ist dies üblicherweise ein Jahr. Nach jedem Zyklus kann ein Patient mit bestimmten Übergangswahrscheinlichkeiten entweder in andere Gesundheitszustände übertreten, weiterhin im aktuellen Zustand verweilen oder an der untersuchten Krankheit (oder unabhängig davon an anderen Ursachen) sterben.

In einem Markov-Modell hängen die Übergangswahrscheinlichkeiten ausschließlich vom momentanen Gesundheitszustand ab (Markov-Annahme). Wie oft die identischen Zeitintervalle von einem Patienten durchlaufen werden, basiert auf dem gewählten Zeithorizont der Modellierung (z. B. 10, 20 oder 30 Jahre). Jedem Stadium wird ein für die Analyse relevanter Wert zugeordnet, z. B. die Kosten, die durch den

⁵⁶ Keeler E. Decision trees and Markov Models (1996). In Sloan FA (ed): Valuing Health Care: Costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies. Cambridge University Press, New York, 185-206

⁵⁷ Beck JR, Pauker SG. The markov proces in medical prognosis. Med Decis Making 1983; 3: 419-58

⁵⁸ Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: A practical guide. Med Decis Making 1993; 13: 322-38

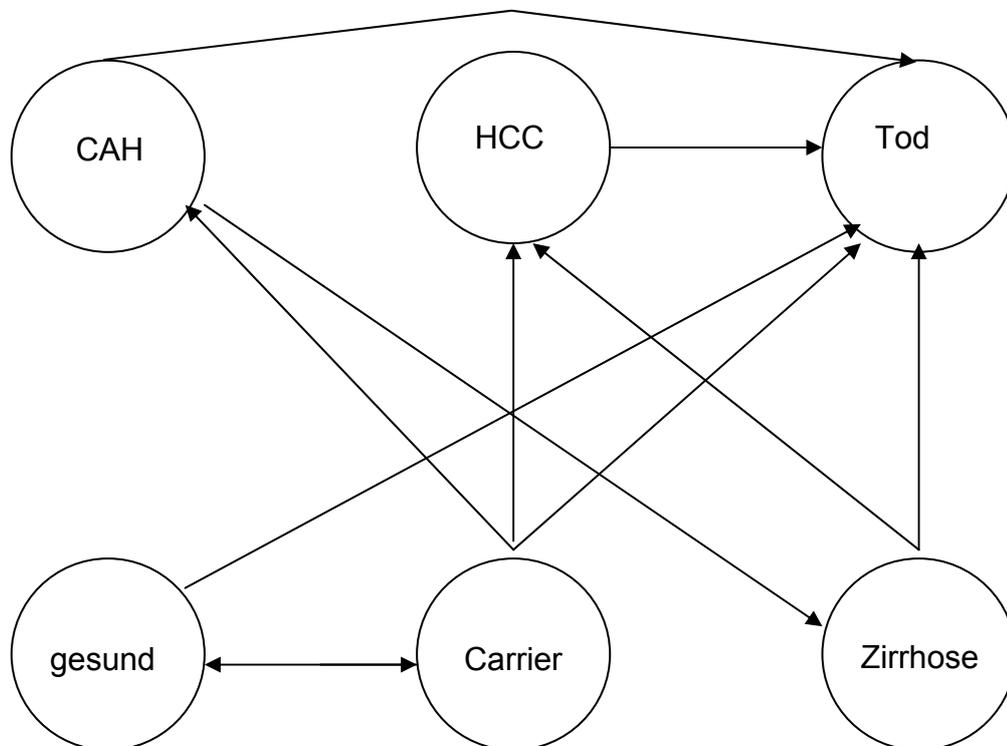
⁵⁹ Naimark D, Krahn MD, Naglie G, et al. Primer on medical decision analysis: Part 5-Working with markov processes. Med Decis Making 1997; 17: 152-9

Aufenthalt in einem bestimmten Zustand pro Zyklus entstehen oder die Lebenserwartung.

Abbildung 7 veranschaulicht das Markov-Modell mit den möglichen Zuständen und Übergängen nach einer Hepatitis B-Infektion. Die Übergangswahrscheinlichkeiten, welche von einem bestimmten Gesundheitszustand in andere ausgehen, müssen sich jeweils insgesamt zu 1,0 (100%) addieren⁶⁰. Unerlaubten Übergängen (z. B. von „tot“ als „absorbierendem Zustand“ in „gesund“ oder „hepatozelluläres Karzinom“ in „gesund“) wird hierbei eine Wahrscheinlichkeit von Null zugewiesen. Die „Übersetzung“ des Zustands-Übergangs-Modells in einen Markov-Baum ähnelt daher einem Entscheidungsbaum, wobei die Endknoten eines Astes aber stets zusätzlich mit einer Information darüber verknüpft werden, in welchem Zustand der nächste Zyklus begonnen wird, d.h. bei einem Carrier-Status als Endpunkt wieder im Carrier-Status, bei einer CAH wieder im Zustand der CAH usw.

Abbildung 7

Markov-Modell mit Übergangsmöglichkeiten zwischen verschiedenen Folgezuständen nach Hepatitis-B-Infektion



⁶⁰ Wäre z. B. die Wahrscheinlichkeit aus dem Zustand „gesund“ heraus im nächsten Zyklus wieder „gesund“ zu bleiben gleich 0,8, so wäre die komplementäre Wahrscheinlichkeit des anderen möglichen Zustandswechsels in einen „Carrier“-Status komplementär 0,2.

Zwei alternative Methoden können nun verwendet werden, um zum gegebenen Zeitpunkt Erwartungswerte, z. B. Behandlungskosten oder Lebenserwartung pro Patient, in einem Markov-Modell zu kalkulieren: die Kohorten-Analyse oder die Monte-Carlo-Simulation⁶¹.

4.2.2.1 Markov-Kohorten-Analyse

In der Analyse einer hypothetischen Kohorte von Patienten wird der Erwartungswert des Prozentsatzes der Kohorte in einem bestimmten Gesundheitszustand während des Zyklus und den hiermit assoziierten Parametern („rewards“) von Interesse (Kosten, klinische Ereignisse, Lebensjahre) und Aufsummation dieser Produkte über alle Gesundheitszustände und alle Zyklen:

Die Kohorte beginnt mit einer anfänglichen Häufigkeitsverteilung der einzelnen Zustände, in welchem sich die Mitglieder befinden, und die hiermit verbundenen „rewards“ werden addiert. Entsprechend der Darstellung der Folgen einer Hepatitis-B-Infektion in Abb. 7 würden sämtliche Kohortenmitglieder sich zunächst im Zustand „gesund“ aufhalten und die Anfangswahrscheinlichkeiten der anderen Zustände Null sein. Mit jedem neuen Zyklus wird die gesamte Kohorte entsprechend den Übergangswahrscheinlichkeiten neu verteilt auf die einzelnen Zustände, und die „rewards“ werden aufsummiert.

Ist das Ziel einer Analyse etwa die – auf den zuvor festgelegten Beobachtungszeitraum bezogene – mittlere Lebenserwartung eines Individuums, so muss jedem „lebenden“ (nicht-absorbierenden) Gesundheitszustand pro Zyklus als „reward“ der Wert 1 zugeordnet werden (dem Zustand „tot“ entsprechend der Wert 0). Die Lebenserwartung wird ermittelt, indem man bei Analyseende die Summe dieser Werte durch den Umfang der Originalkohorte dividiert.

4.2.2.2 Monte-Carlo-Simulation (MCS)

Die Monte Carlo Simulation ist ein stochastisches Verfahren, welches Zufallszahlen in ein Modell einbringt.

⁶¹ Zur ausführlichen Darstellung der verschiedenen Varianten einer Markov-Modellierung sei auf das DATA™ Professional Healthcare Users Manual 2004 der Firma TreeAge Software, Williamstown, MA verwiesen, von dem eine deutsche Fassung jedoch nicht vorliegt.

Ein einzelner in einem Anfangszustand sich befindender Patient wird durch die verschiedenen möglichen Gesundheitszustände eines Markov-Baums geführt, indem an jedem Knoten mit nachfolgenden Alternativzuständen mittels eines Zufallsgenerators Zufallszahlen im Intervall $[0;1]$ gleichverteilt „gezogen“ werden („random walk“). Das Intervall $[0;1]$ wird entsprechend den Übergangswahrscheinlichkeiten in Teilintervalle unterteilt, wobei die Länge des jeweiligen Teilintervalls den zugeordneten Übergangswahrscheinlichkeiten proportional ist. Fällt die Zufallszahl in das dem Alternativzustand A, B oder C zugeordnete Teilintervall, so repräsentiert sie den Übergang in den Zustand. Wählt man beispielsweise für die Alternativzustände A, B und C mit zugeordneten Übergangswahrscheinlichkeiten $p_A = 0,2$, $p_B = 0,3$ und $p_C = 0,5$ die Teilintervalle $[0;0,2]$, $]0,2;0,5]$ und $]0,5;1]$, so verweist die Zufallszahl 0,1 auf einen Übergang in den Alternativzustand A, in welchem der Patient den nächsten Zyklus beginnt. Nachdem die Simulation des ersten Patienten mit Ende der vorgegebenen Zykluszahl (oder im Falle des Tods des Patienten bereits früher) beendet ist, beginnt die Simulation mit dem nächsten Patienten. Diese Simulation wird in großer Zahl wiederholt (idealerweise öfter als 1000 mal) und erlaubt auf einfache Art und Weise die Schätzung statistischer Maßzahlen, wie Erwartungswerte und Standardabweichungen.

4.2.2.3 Vorteile der Monte-Carlo-Simulation eines Markov-Prozesses

Eine einschränkende Implikation der Markov-Kohorten-Analyse ist, dass Kalkulationen und Übergänge lediglich die prozentuale Verteilung der jeweiligen Gesundheitszustände auf die Kohortenmitglieder zu vorgegebenen Zeitpunkten und die Zeit seit dem Beginn des Prozesses berücksichtigen.

Da in einer Monte-Carlo-Simulation jeweils ein einzelnes (identifizierbares) Individuum durch den Prozess geführt wird, indem die einzelnen Alternativzustände basierend auf den Wahrscheinlichkeiten innerhalb des Modells nach dem Zufallsprinzip ausgewählt werden, erlauben spezielle Verknüpfungen („tracker variables“) auch, Informationen über die einzelnen Schritte des Individuums innerhalb des Prozesses aufzuzeichnen. „Trackers“ dienen der Schätzung zusätzlicher Zielparameter, wie z. B. der Anzahl von erwarteten Zuständen, in denen sich ein Patient beim Durchlaufen einer vorgegebenen Gesamtzahl von Zyklen innerhalb eines bestimmten Gesundheitszustands befunden hat, oder die erwartete Anzahl von Jahren, in denen er sich in einen

bestimmten Gesundheitszustand befunden hatte. Die Wiederholung der Simulation mit einer größeren Anzahl von Patienten erlaubt durch Bildung arithmetischer Mittelwerte die Schätzung von Erwartungswerten interessierender Zielparameter, z. B. wie oft bei einer Simulation von 1000 Patienten nach Hepatitis B-Infektion im Durchschnitt eine akute Hepatitis oder Leberzirrhose auftrat.

4.3 Modellierung der Infektionsdynamik

Standardmodelle für die Dynamik von Infektionskrankheiten klassifizieren Individuen entsprechend ihrer „Infektionsgeschichte“⁶². Im Allgemeinen berücksichtigen derartige (SIR-)Modelle den Anteil der Individuen in einer von drei Zustandsklassen (Kompartimente): Sie sind suszeptibel (S) und können nach Infektion erkranken, infektiös gegenüber Anderen (I) und können die Erkrankung verbreiten oder „recovered“ (R) und immun gegenüber einer Reinfektion durch spezifische Antikörper gegenüber Antigenen des infektiösen Agens (auf natürlichem Wege oder impfinduziert). Die Bevölkerung wird hierbei als homogen gemischt angenommen, alle Neugeborenen werden als völlig suszeptibel betrachtet (ein Einfluss mütterlicher Antikörper wird hier also nicht berücksichtigt). Die Kontakte zwischen Infektiösen und Suszeptiblen sind rein zufällig, so dass – analog zum Massenwirkungsgesetz in der Chemie – unter Vernachlässigung von Geburts- und Todesraten die Rate neuer, infizierter Fälle proportional ist zum Anteil suszeptibler Individuen S multipliziert mit dem Anteil infektiöser Personen I mal der Kontaktrate zwischen infektiösen und suszeptiblen Individuen β , also βSI . Die Kontaktrate β setzt sich wiederum zusammen aus zwei Komponenten, nämlich der Rate enger Kontakte zwischen zwei Individuen, welche die Übertragung ermöglichen, multipliziert mit der Wahrscheinlichkeit, dass die Übertragung sich als Resultat des engen Kontaktes ereignet (abhängig u. a. von der Kontagiosität des infektiösen Agens und der genetischen oder verhaltensabhängigen „Empfänglichkeit“ des Empfängers). Die Neuinfizierten werden ohne Inkubationszeit sofort selbst infektiös, verlieren ihre Infektiosität wieder mit einer konstanten Rate und sind für den Rest ihres Lebens gegen weitere Ansteckung immun.

⁶² modifiziert nach: Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 1988; 101: 1-20

Die Rate, mit der neue Infektionen entstehen (also βSI im homogenen Fall), definiert die Inzidenz der Infektionen I . Diese kann direkt beobachtet werden, sagt aber weder etwas aus über den Anteil der Suszeptiblen oder Infektiösen (S oder I), noch über die Größe von β .

Auf einer individuellen Basis entspricht die Pro-Kopf-Rate der Infektion empfänglicher Personen λ der Kontaktrate β multipliziert mit dem Anteil infektiöser Personen I . Diese Rate wird oft als „Infektionsdruck“ beschrieben und kann anhand des serologischen Status eines Individuums über die Zeit (oder mit zunehmendem Alter) im Hinblick auf die spezifischen Antikörper des in Frage kommenden infektiösen Agens gemessen werden.

Die Durchschnittszahl sekundärer Fälle von Infektionen, die durch einen Primärfall in einer empfänglichen Population verursacht wird, ist die Anzahl von engen Kontakten pro Zeiteinheit (Kontaktrate β), multipliziert mit der mittleren Dauer D der Infektiosität. Diese dimensionslose Zahl βD gibt also an, wie viele Sekundärinfektionen ein Infektiöser während seiner infektiösen Periode im Mittel erzeugen könnte, wenn er sich in einer völlig suszeptiblen Bevölkerung befände und wird Basisreproduktionsrate R_0 der Infektion genannt.

Damit eine Infektionskrankheit sich überhaupt in einer Bevölkerung etablieren kann, muss ihre Basisreproduktionszahl größer als eins sein. In einer nicht völlig suszeptiblen Bevölkerung ist die mittlere Anzahl der Sekundärfälle eines Infektiösen gleich dem Produkt aus der Basisreproduktionszahl und dem noch suszeptiblen Bevölkerungsanteil (neue Fälle durch einen Infektiösen $\approx R_0 S$ falls S sich während der infektiösen Periode nicht wesentlich verändert). In diesem Modell ist im endemischen Gleichgewicht $S = 1/R_0$ und jeder Infektiöse erzeugt im Durchschnitt gerade einen „Nachfolger“. Wird der Anteil der Suszeptiblen durch Impfung dauerhaft auf einen niedrigen Wert gesenkt ($S < 1/R_0$), so werden die bestehenden Infektiösen immer zu wenige Sekundärfälle verursachen und die Infektionskrankheit wird schließlich aussterben.

Wird ein Anteil p der Bevölkerung geimpft (und erhält eine lebenslange Immunität, die sowohl vor Erkrankung als auch vor Infektionen schützt), so wird die effektive Reproduktionsrate gleich $R_0 (1 - p)$ sein. Da diese Quantität kleiner als eins sein muss, um die Verbreitung der Infektion innerhalb der Gemeinschaft zu verhindern, ergibt sich hieraus die Bedingung für den kritischen Anteil der Bevölkerung p_c , der

immunisiert werden muss, um die Infektion zu eradizieren, wobei $p_c = [1 - 1/R_0]$. Je größer R_0 , desto größer der Anteil der Bevölkerung, der immunisiert werden muss, um die Übertragung zu blockieren. Diese Beziehung zeigt, dass es nicht erforderlich ist, jedes Mitglied einer Gemeinschaft zu immunisieren, um die Ausbreitung der Infektion zu verhindern. Dieser indirekte Effekt wird Herd-Immunität genannt.

Durch Impfungen vermindert man also nicht allein die Zahl der für eine Ansteckung verfügbaren Suszeptiblen, sondern erzeugt auch einen Isolierungseffekt. Die Kontakte der Infektiösen treffen mehr und mehr auf Immune und bleiben damit wirkungslos. Praktisch bedeutet dies, dass man nicht nur schon mit deutlich geringeren Durchimpfungen die Infektion zum Verschwinden bringen kann, sondern durch Impfen von Zielgruppen (Teilpopulationen), denen eine hohe Basisreproduktionsrate inhärent ist, einen besonders ausgeprägten Herdeffekt erzielen. Dies zu berechnen, setzt allerdings neben der Ermittlung relevanter „target populations“ eine umfangreiche Datenbasis über die o. g. Faktoren der jeweiligen Reproduktionsrate voraus. Im Hinblick auf die Kosten-Effektivität einer eventuell einzuführenden Massen-Immunsierung gegen Hepatitis B in den Niederlanden wird ein derartiger Ansatz in der Studie von *de Wit et al.*⁶³ (→ Kapitel 7.2.13) anhand der altersklassenabhängigen sexuellen Aktivität Homo- und Heterosexueller beschrieben.

Differentialgleichungsmodelle wie das oben geschilderte SIR-Modell, welche kritische Mindestdurchimpfungen (Impfwellenwerte) berechnen, die für die Elimination der Infektion nötig sind, beschreiben das modellierte Geschehen lediglich als einen stetigen, deterministischen Prozess: Dazu geht man von einer hinreichend großen Bevölkerung aus, in der ein bestimmter Prozentsatz der Personen suszeptibel bzw. infektiös ist. Sind diese Prozentsätze für einen vorgegebenen Zeitpunkt bekannt, so ist der Zustand der Bevölkerung für alle zukünftigen Zeitpunkte durch das Modell zwingend (deterministisch) vorgegeben. Eine Bevölkerung hat die Elimination erreicht, wenn keine endemische Übertragung mehr stattfindet und der virenfreie Zustand auch bei Neueinschleppung letztlich erhalten bleibt: Eingeschleppte Infektionen führen zu gar keiner oder nur sehr wenigen Infektionen und die Infektionskette bricht nach wenigen

⁶³ De Wit GA, Kretzschmar MEE, Smits LJM, et al. Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B – (interimrapportage). RIVM rapport 503 404 004. Mai 2000; 1-124

Gliedern wieder ab (Dietz und Eichner [1992]⁶⁴). Nach den Ergebnissen von Differentialgleichungsmodellen könnten Hepatitis A oder B nur dann eliminiert werden, wenn eine bestimmte, relativ hohe Durchimpfung der Bevölkerung erreicht wird. Andernfalls vermindert man lediglich den Anteil der Infektiösen in der Bevölkerung.

Angemessen berücksichtigt wird die Herd-Immunität dagegen in einem *stochastischen* Modell, in dem das modellierte Geschehen nur durch eine Abfolge von diskreten, zufallsbedingten Ereignissen betrachtet wird: Einzelne Personen werden geboren und kommen in die Gruppe der Suszeptiblen, andere werden infiziert und wechseln von der Gruppe der Suszeptiblen in die der Infektiösen. Welches Ereignis eintritt und zu welcher Zeit überhaupt ein Ereignis eintritt, wird jeweils durch den Zufall bestimmt.

In Kapitel 5.4 soll untersucht werden, wie sich unterschiedliche Häufigkeiten von Reise-Impfungen gegen Hepatitis A in Deutschland in einem stochastischen Modell auf den Fortbestand der Infektion (und damit indirekt auf die Kosten-Effektivität einer möglichen Massen-Immunsierung Neugeborener gegen HAV) auswirken.

⁶⁴ Dietz K, Eichner M (1992). Infektionskrankheiten und deren Beeinflussung durch Schutzimpfungen. In: Spiess H, Maass G: Neue Schutzimpfungen – Impfempfehlungen, Aufklärung, Widerstände. Deutsches Grünes Kreuz Fördergesellschaft mbH, Marburg, 215-44

5. Voraussetzungen für eine Kosten-Effektivitäts-Analyse der Hepatitis-A-Impfung in Deutschland

Im Hinblick auf eine valide Analyse sind zunächst folgende Faktoren zu ermitteln bzw. abzuschätzen:

- Wie hoch sind die durchschnittlichen Krankheitskosten nach einer Hepatitis-A-Infektion in Deutschland?
- Welches sind die bestimmenden epidemiologischen Determinanten der Hepatitis-A-Transmission?
- Wie hoch sind die Impfkosten und wie können die Berechnungen modelliert werden?

5.1 Epidemiologische Voraussetzungen für die Modellierung der Kosteneffektivität

Vor einer derartigen Modellierung ist grundsätzlich zu klären, ob die ihr zugrunde liegende Hypothese, dass die Übertragung der Hepatitis A tatsächlich durch Reise-tätigkeit in hohem Maße erfolgt, durch epidemiologische Ergebnisse bestätigt werden kann und, falls dies zutrifft, mit welchen Sekundärübertragungsraten gerechnet werden muss.

Zum Zeitpunkt der Diskussion um die Einführung eines nationalen Massen-Impfprogramms lagen dem Robert-Koch-Institut für Deutschland lediglich kasuis-tische Beiträge oder einzelne Cross-Over-Studien, aber keine populationsbasierten Kohortenstudien vor. Da in Hamburg als einzigem Bundesland eine fortlaufende, popu-lationsbasierte Studie durch den Öffentlichen Gesundheitsdienst ab dem 01.01.1998 begonnen wurde, konnte eine zeitnahe Auswertung erfolgen. Diese führte zu folgenden Ergebnissen:

5.2 Übertragungswege und Übertragungsfaktoren der Hepatitis A in Hamburg⁶⁵

Die Inzidenz der Hepatitis A ist in Deutschland beträchtlich zurückgegangen, besonders deutlich seit 1995 (Tabelle 2). Die im Jahr 1998 registrierte Häufigkeit von rund 4.000 gemeldeten Erkrankungen (vier bis fünf Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) bestätigt indessen, dass diese Infektionskrankheit nach wie vor eine große Bedeutung besitzt (Tabelle 3). In großstädtischen Ballungsgebieten ist die Erkrankungshäufigkeit deutlich höher als im Bundesdurchschnitt: Im Bundesland Hamburg wurde in den letzten Jahren die höchste Inzidenz unter allen 16 Bundesländern festgestellt (im Jahr 2000: 8,6 gemeldete Hepatitis-A-Erkrankungen pro 100.000 Einwohner), etwa das Doppelte des Bundesdurchschnitts. Bezogen auf etwaige Unterschiede in den Übertragungscharakteristika bei Deutschen und ausländischen Mitbürgern erscheint von Bedeutung, dass Hamburg auch den höchsten Bevölkerungsanteil an Ausländern aufweist, nämlich 15,2%, verglichen mit einem Bundesdurchschnitt von 8,9% (1998).

Tabelle 2

Erkrankung an Hepatitis A nach Altersgruppen

Alter von ... bis unter ... Jahre	1991 1)	1992 1)	1993 1)	1994 1)	1995 1)	1996 1)	1997 2)	1998 3)
0-1	41	38	24	26	21	13	27	12
1-5	453	475	524	470	509	363	300	209
5-15	1.304	1.241	1.251	1.362	1.587	1.013	890	665
15-25	1.333	1.327	1.054	930	1.043	688	597	420
25-45	2.125	2.307	1.915	1.608	2.091	1.643	1.641	1.118
45-65	500	615	525	480	568	533	483	387
65 und älter	131	165	197	147	215	166	159	123
unbekannt	13	25	18	11	14	32	81	6
insgesamt	6.546	6.827	5.885	5.491	6.639	4.911	4.601	3.881

1) Angaben für Hessen sind nur in der Gesamtsumme enthalten.

2) Angaben für Bayern sind nur in der Gesamtsumme enthalten.

3) Angaben für Nordrhein-Westfalen sind nur in der Gesamtsumme enthalten.

⁶⁵ Diel R, Schneider S. Transmission of hepatitis A in Hamburg, Germany, 1998-1999 – A prospective population based study. *Europ J Epidemiol* 2001; 17: 175-82

Tabelle 3

Erkrankungen an Hepatitis A nach Altersgruppen je 100.000 Einwohner *)

Alter von ... bis unter ... Jahre	1991 1)	1992 1)	1993 1)	1994 1)	1995 1)	1996 1)	1997 2)	1998 3)
0-1	5,1	5,0	3,2	3,6	3,0	1,8	4,0	2,0
1-5	13,4	14,0	15,8	14,6	16,5	12,2	11,3	8,7
5-15	16,4	15,3	15,1	16,1	18,6	11,8	11,4	9,4
15-25	13,7	14,1	11,6	10,6	12,2	8,1	7,7	5,9
25-45	9,4	10,0	8,1	6,7	8,7	6,8	7,4	5,5
45-65	2,7	3,3	2,8	2,5	3,0	2,8	2,7	2,3
65 und älter	1,2	1,5	1,7	1,3	1,8	1,4	1,4	1,2
unbekannt	x	x	x	x	x	x	x	x
insgesamt	8,2	8,5	7,2	6,7	8,1	6,0	5,6	4,7

*) es werden in der Verteilung nach Altersgruppen nur die Länder berücksichtigt, die die Meldung nach Altersgruppen durchgeführt haben, in der „insgesamt“-Zeile hingegen ist die Gesamtbevölkerung für Deutschland ausgewiesen.

- 1) Altersgruppen ohne durchschnittliche Bevölkerung für Hessen
- 2) Altersgruppen ohne durchschnittliche Bevölkerung für Bayern
- 3) Altersgruppen ohne durchschnittliche Bevölkerung für Nordrhein-Westfalen

Im Hinblick auf diese besondere infektionsepidemiologische Situation wurde zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.1999 in Hamburg eine populationsbasierte Studie zur Evaluierung von potentiellen Risikofaktoren der HAV-Übertragung durchgeführt, die nachfolgend in zusammengefasster Form vorgestellt wird.

Besonderes Anliegen war es, die Übertragungswege der Hepatitis-A-Infektion in einer Großstadt zu eruieren und Merkmale des Auftretens der Krankheit bei der deutschen wie der ausländischen Wohnbevölkerung in Hamburg zu vergleichen. Einbezogen wurden alle in 1998 und 1999 gemeldeten Fälle, insgesamt 411 Hepatitis-A-Erkrankte, darunter 144 Ausländer und 267 Deutsche. Unterschiede zwischen beiden Subpopulationen bezüglich soziodemographischer, klinischer und verhaltensspezifischer Charakteristika mit zu erwartender Relevanz für die HAV-Übertragung wurden ermittelt und statistisch untersucht. Wegen des Fehlens einer Kontrollgruppe waren die nachfolgend dargestellten Ergebnisse jedoch mit der gebotenen Zurückhaltung zu formulieren.

5.2.1 Ausgewählte Ergebnisse der Studie

Zur Verfügung standen die Bevölkerungszahlen des Statistischen Landesamtes Hamburg, die zunächst separiert nach 5-Jahres-Gruppen zusammengefasst wurden und denen im zweiten Schritt die Erkrankungszahlen der Jahre 1998/1999 zugeordnet wurden (Tabelle 4):

Die Zwei-Jahres-Inzidenz der Hepatitis A in Hamburg 1998/99 betrug 12,1 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner, davon in der deutschen Wohnbevölkerung 9,3, im ausländischen Bevölkerungsanteil 27,7. Die Maxima der Erkrankungshäufigkeit lagen bei den Deutschen im Alter von 20 bis unter 40 Jahren (15 bis 20 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner), bei den Ausländern im Kindes- und Jugendalter (0 bis unter 5 Jahre: 68,3 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner; 5 bis unter 10 Jahre: 160,6; 10 bis unter 15 Jahre: 85,1).

Ein großer Anteil der Erkrankungen (Tabelle 6, Seite 54) stand im Zusammenhang mit Reisen in Hepatitis-A-Endemiegebiete: 32,6%* (134 von 411) aller dokumentierten Fälle, davon 21,7% der Deutschen (58 von 267), 52,8% der Ausländer (76 von 144). Die ausländischen Patienten, die die Erkrankung außerhalb Hamburgs erworben hatten, waren überwiegend im Kindesalter. Von allen 411 Erkrankungsfällen waren 42 (10,2%) mit intravenösem Drogenabusus assoziiert, gefolgt von 34 Kindergarten- oder Schulkontakten (8,3%). Ausbrüche trugen mit 11,4% (47) zur Gesamtfallzahl bei.

Nur 29 Erkrankungen (7,1%) ließen sich auf Haushaltskontakte zurückführen. Die niedrige Inzidenz unter den exponierten Haushaltskontakten der Infizierten unterschied sich nicht wesentlich zwischen Ausländern (17 von 384; 4,4%) und Deutschen (12 von 231; 5,2%), was auf einen guten allgemeinen Hygienestandard bei beiden Bevölkerungsgruppen hinweisen könnte (Tabelle 5). Allerdings ist in ausländischen Familien mit einer höheren Immunitätsrate zu rechnen, was in der Studie auch belegt wurde. Unter den Erkrankungen deutscher Männer waren 4,8% (8 von 168) mit homosexuellen Aktivitäten assoziiert.

* Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass ohnehin schon 25,1% aller Fernreisen bei über 15-Jährigen Deutschen im Jahre 1998 in HAV-Endemiegebiete führten (siehe S. 80).

Tabelle 4

Hepatitis-A-Fälle in Hamburg 1998-1999

Bevölkerungszahl und Zwei-Jahres-Inzidenz, unterteilt nach Altersgruppen und Nationalität

Alters- verteilung (Jahre)	Ausländer			Deutsche		
	Bevölkerung	Fälle (n)	Inzidenz (per 100.000)	Bevölkerung	Fälle (n)	Inzidenz (per 100.000)
0 bis <5	32.210	22	68,3	123.627	9	7,3
5 bis <10	32.995	53	160,6	121.645	14	11,5
10 bis <15	31.746	27	85,1	117.657	11	9,3
15 bis <20	35.480	10	28,2	119.210	13	10,9
20 bis <25	51.121	12	23,5	146.829	22	15,0
25 bis <30	65.280	2	3,0	198.892	41	20,6
30 bis <35	64.185	9	14,0	276.327	47	17,0
35 bis <40	50.565	1	2,0	249.410	38	15,2
40 bis <45	37.458	1	2,7	199.223	20	10,0
45 bis <50	32.231	3	9,3	180.181	9	5,0
50 bis <55	29.665	1	3,4	175.778	6	3,4
55 bis <60	21.673	0	0,0	220.057	8	3,6
60 bis <65	15.581	2	12,8	206.708	8	3,9
65 bis <70	9.025	0	0,0	142.339	8	5,7
70 bis <75	5.073	1	19,7	138.812	8	7,2
75 bis <80	2.835	0	0,0	122.005	4	3,3
80 bis <85	1.306	0	0,0	62.177	0	0,0
>85	1.543	0	0,0	83.975	1	1,2
Total	519.972	144	27,7	2.884.852	267	9,3

Tabelle 5

Soziodemographische, klinische und verhaltensbezogene Charakteristika von Hepatitis-A-Fällen in der deutschen und ausländischen Bevölkerung

Variable	Ausländer	Deutsche	P-Wert
Alter			
mittleres Alter der Indexfälle (Jahre)	13	32	<0,001
mittleres Alter der Haushaltskontakte (Jahre)	24	34	<0,001
Geschlecht			
weiblich	55	99	n. s.
männlich	89	168	n. s.
Vorgeschichte			
intravenöser Drogenabusus	5	37	0,002
Reisetätigkeit	76	58	<0,001
Einschleppung während der Einreise	8	0	n. s.
HIV seropositiv	1	0	n. s.
HBV seropositiv (akut)	2	6	n. s.
Muschelverzehr (bei Auslandsreise)	3	20	n. s.
Muschelverzehr (ohne Auslandsreise)	3	14	n. s.
Eiswürfel	0	3	n. s.
männliche Homosexualität	0	8	<0,001
Quelle unbekannt	12	112	<0,001
Wohnunterkunft			
Familie (inkl. unverheiratetes Paar)	104	116	<0,001
Wohngemeinschaft	3	19	n. s.
Hostel	24	1	<0,001
Obdachlosigkeit	1	12	n. s.
Altenpflegeheim	0	0	n. s.
Gefängnisaufenthalt	0	2	n. s.
Ein-Personen-Haushalt	12	117	<0,001
Beschäftigung/Art des Kontakts			
Hochrisikoberufe (ohne Erzieher)	2	5	n. s.
Kindergartenkontakt	9	6	n. s.
Schüler	52	17	<0,001
Schulkontakt als Schüler	9	8	n. s.
Schulkontakt als Erzieher/Lehrer	0	2	n. s.
exponierte Haushaltskontakte*	384	231	<0,001
Indexfälle mit Haushaltskontakten	112	106	<0,001
erkrankte Haushaltskontakte (%)	17 (4,4)	12 (5,2)	n. s.
Fälle mit auf Anti-HAV gescreenten Haushaltskontakten (%)	77 (68,8)	69 (65,1)	n. s.
auf Anti-HAV gescreente Haushaltskontakte	237	154	n. s.
-von diesen immun (%)	93 (39,2)	32 (20,8)	<0,001
-von diesen ungeschützt (%)	144 (60,8)	122 (79,2)	<0,001
andere Kontakte der Indexfälle	7	8	n. s.
alle bekannten Kontakte mit der Erkrankung	41	34	n. s.
Post-Expositionsprophylaxe bei Haushaltskontakten**	22	10	n. s.
-ohne Erfolg	3	0	n. s.
Meldung an den Öffentlichen Gesundheitsdienst			
Meldung nur durch Labor	7	6	n. s.
Latenzzeit zwischen Erkrankungsbeginn und Meldung (Tage)	Spannweite 3-29 Mittel 10,8 SD 6,4	Spannweite 4-32 Mittel 11,8 SD 6,6	n. s.

* Kontaktpersonen wurden für jeden Indexfall gesondert gezählt; für mehr als einen Erkrankungsfall innerhalb einer Familie wurden die Kontaktpersonen mehr als einmal gezählt

** innerhalb von zwei Wochen nach Exposition

n. s. = nicht signifikant ($P \geq 0,05$)

Tabelle 6

Mit akuter Hepatitis in Hamburg assoziierte potentielle Risikofaktoren*

Risikofaktor	Prozentsatz aller Fälle
internationaler Reiseverkehr	32,6
intravenöser Drogenabus	10,2
Kindergarten- oder Schulkontakt	8,3
Haushaltskontakt	7,1
Heimunterbringung	6,1
Nahrungsassoziiert (ohne Reisetätigkeit)	4,9
Obdachlosigkeit	3,2
männliche Homosexualität	1,9
Hochrisikoberufe (ohne Erzieher)	1,7
Ausbrüche	11,4
unbekannt	30,2

* Die Prozentsätze addieren sich nicht zu 100% und können sich überlappen, da ein Fall in mehr als einer Kategorie aufgeführt werden kann. Die Kategorie „persönlicher Kontakt“ wurde aufgrund ihrer Unschärfe (mangelnde Abgrenzung zwischen Haushalts-, Sexual- und institutionellen Kontakten) nicht verwendet.

Die logistische, d. h. im Hinblick auf etwaige Confounder bereinigte, Regression von potentiellen Risikogruppen unter den Haushaltskontakten (Tabelle 7) ergab zwar für keinen der Parameter eine Signifikanz, zeigte aber Trend-Ergebnisse: Mit zunehmendem Durchschnittsalter eines Haushaltskontaktes um ein Jahr nahm die Infektionswahrscheinlichkeit um 3,9% ab, mit zunehmendem Alter eines Erkrankten um ein Jahr verminderte sich die Infektionswahrscheinlichkeit (für einen Kontakt) um 3,2%.

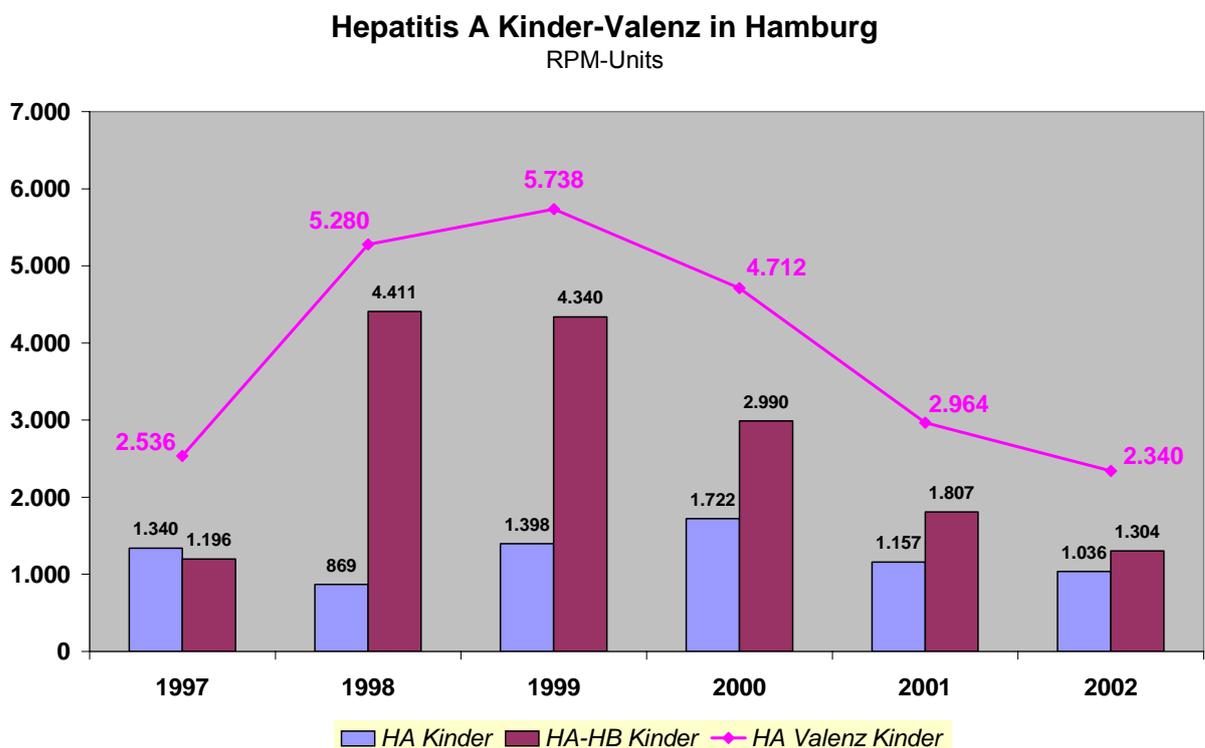
Tabelle 7:

Multiple logistische Regression möglicher Determinanten einer Hepatitis-A-Erkrankung bei Haushaltskontakten

Risikofaktor	ODDS Ratio	95% Konfidenzintervall	P-Wert
Alter des Indexfalls (Zunahme um 1 Jahr)	0,97	0,93 – 1,01	0,14
Durchschnittsalter der Haushaltskontakte (Zunahme um 1 Jahr)	0,96	0,92 – 1,01	0,12
Zahl der Haushaltskontakte	0,90	0,71 – 1,16	0,42
Post-Expositionsprophylaxe	0,52	0,11 – 2,38	0,40
Nationalität (Ausländer/Deutsche)	0,80	0,30 – 2,16	0,60
Geschlecht	0,72	0,30 – 1,75	0,47

Den bislang mangelhaften Impfschutz bei Kindern belegt die geringe Zahl von nur 13.554 in Hamburg in den Jahren 1997-1999 umgesetzten Kinder-Impfeinheiten gegen Hepatitis A (mit je drei erforderlichen Impfungen beim kombinierten HAV/HBV-Impfstoff Twinrix® Kinder und je zwei bei den anderen Präparaten bis zur Herstellung des kompletten Impfschutzes), die lediglich 5.119 Kinder erfassten (Abbildung 8).

Abbildung 8



Quelle: Institut für Medizinische Statistik, Frankfurt am Main

5.2.2 Schlussfolgerungen zur Verhütung und Bekämpfung der Hepatitis A

- a) Die in der Großstadt Hamburg gewonnenen Daten verweisen auf die Bedeutung der reiseassoziierten Erkrankungsfälle: Im Rahmen von Fernreisen erworbene HAV-Übertragung tragen zu nahezu einem Drittel zur Gesamtmorbidität bei.
- b) Bei der ausländischen Wohnbevölkerung ist die Erkrankung meistens auf den Import der Infektion durch Kinder (inklusive der Einwanderung selbst) zurückzuführen, ein Großteil dieser Infektionen findet in der Türkei statt. So beeinflusst

die Zuwanderung eines größeren Bevölkerungsanteils aus HAV-Hochprävalenzländern eindeutig auch das Ausmaß der HAV-Problematik in den Ländern oder Städten, in die die Zuwanderung erfolgt. Dieser Effekt hält auch noch Jahre nach der Ankunft im Gastland an. Die Hamburger Studie bestätigt den Trend früherer seroepidemiologischer Studien aus Berlin. Dort sank die HAV-Immunität der über 10 Jahre alten ausländischen Kinder, vorwiegend aus der Türkei, zwischen 1983 und 1994 von etwa 90% auf etwa 30% ab.

- c) Die Übertragung von symptomatisch oder asymptomatisch infizierten Kindern auf Erwachsene trägt nicht wesentlich zur Zahl der gemeldeten HAV-Fälle bei. Während Ausbrüche mit 11,4% (47 von 411) aller neuen Hepatitis-A-Erkrankungen einen moderaten Einfluss auf die HAV-Inzidenz ausübten, blieb die Übertragung auf die Eltern – direkt oder im Rahmen einer Infektionskette – mit 1,5% (4 von 275) selten. Insgesamt ist der Anteil der erkrankten Haushaltskontaktpersonen in beiden Bevölkerungsgruppen im Vergleich mit der Zahl der tatsächlich exponierten Haushaltskontakte relativ klein. Dies unterstreicht, dass Präventivmaßnahmen, wie die Verbesserung der hygienischen Bedingungen in einer definierten Allgemeinbevölkerung, wirksam zu einer Verringerung der Hepatitis-A-Inzidenz beitragen können und dass die aktuellen Hygiene- und Sanitätsstandards in Hamburg als effektiv im Sinn der Verhütung von HAV-Infektionen einzuschätzen sind. Allerdings sollte man sich nicht ausschließlich auf das Wirken dieser Faktoren verlassen und der ergänzenden, gezielten Impfung von Personen mit erhöhtem Infektions- und Erkrankungsrisiko (Risikogruppen) denselben Stellenwert beimessen.
- d) Die ermittelten Daten zeigen, dass eine kollektive Routine-Impfung aller Kinder, um bereits im frühen Kindesalter einen Schutz gegen HAV zu gewährleisten, aus epidemiologischer Sicht nicht begründet ist und dieser Maßnahme auch in einer Stadt wie Hamburg keine Priorität gegeben werden sollte. Beispielsweise ist die altersspezifische Zwei-Jahres-Inzidenz bei deutschen Kindern unter 15 Jahren mit 9,36 Erkrankungen pro 100.000 Kinder der Altersgruppe nur geringfügig höher als die Gesamtinzidenz in der deutschen Wohnbevölkerung (9,25), während die absolute Zahl deutscher Kinder 3,7 mal größer ist als die Zahl ausländischer Kinder (362.929 gegenüber 96.951).
- e) Dagegen dürfte die Impfung der Gruppen mit den höchsten Erkrankungsraten eine realisierbare und kosteneffektive Präventionsstrategie sein. Ausländische

Kinder, welche eine hohe inhärente Empfänglichkeit gegenüber HAV besitzen, weil die meisten von ihnen über keine erworbene Immunität gegenüber HAV mehr verfügen, sollten, sofern möglich, vor Reiseantritt in HAV-Hochprävalenzländer geimpft werden. Dieses Procedere könnte mit hoher Wahrscheinlichkeit die HAV-Inzidenz und daher mittelbar auch die Virusverbreitung innerhalb Deutschlands verringern.

Mittels der vorgelegten epidemiologischen Studie, die auch für andere europäische urbane Zentren mit ähnlichen Bevölkerungsstrukturen nützlich sein dürfte, konnten folgende Annahmen getroffen werden:

- 1.) Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass Fernreisen zur Übertragungs der Hepatitis A in Deutschland beitragen.
- 2.) Eine universelle Massen-Impfung ist aus epidemiologischer Sicht nicht vordringlich.
- 3.) Die ermittelten Übertragungsraten könnten für eine gesundheitsökonomische Modellierung Verwendung finden.

Die nächste zu klärende Herausforderung war die Beantwortung der Frage, wie hoch die Kosten für eine Hepatitis-A-Erkrankung in Deutschland einzuschätzen seien. Ermittelt werden musste somit

5.3 Die Kostenstruktur der Hepatitis-A-Erkrankung in Deutschland

Obwohl die Inzidenz der Hepatitis-A-Erkrankung in Deutschland ab 1995 die beschriebene rückläufige Tendenz aufweist, stellt sie nach wie vor eine erhebliche sozioökonomische Herausforderung dar: 1998 wurden dem Statistischen Bundesamt in Deutschland 3.881 Fälle gemeldet, was einem Anteil von ca. 25% aller gemeldeten Neuerkrankungen an einer akuten Virushepatitis (ICD-9 070; ICD-10 B15-19) entsprach (Tabelle 8).

Das HAV-Virus kann nur von akut infizierten Patienten übertragen werden, ein chronischer Carrier-Status wie bei der Hepatitis B existiert nicht. Die klinische Manifestation und der Schweregrad der HAV-Infektion korrelieren eng mit zunehmendem Alter, so dass die überwiegende Mehrzahl infizierter Kinder (ca. 95%) asymptomatisch bleibt⁶⁶.

⁶⁶ Hesketh LM, Rowlatt JD, Gay NJ, Morgan-Capner P, Miller E. Childhood infection with hepatitis A and B viruses in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7: 60-3

Demgegenüber erkranken ca. 75% der infizierten Adoleszenten (über 15 Jahre) bzw. Erwachsenen im erwerbsfähigen Alter: In zwei an militärischen Rekruten durchgeführten, prospektiven Studien wurde jeweils ein Manifestationsindex nach Infektion (Anteil der symptomatischen Hepatitis A-Erkrankungen an der Gesamtzahl aller HAV-Infektionen) von 75%⁶⁷ bzw. 76,1%⁶⁸ ermittelt. Wenn auch in diesen Fällen die Erkrankung zumeist blande und nach einer Dauer von ein bis zwei Wochen⁶⁹ ohne Chronifizierung spontan abheilt, entstehen dennoch erhebliche Morbiditätskosten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung und volkswirtschaftliche Verluste aufgrund von Produktivitätsausfällen.

Tabelle 8

**Gemeldete Neuerkrankungen akuter Virushepatitis
(ICD-9 070; ICD 10 B 15-19) in Deutschland 1991-1998**

Bezugsjahr	Hepatitis A	Hepatitis B	übrige	insgesamt	Hepatitis A Anteil in %
1991	6.546	5.003	1.419	12.968	50,5
1992	6.827	5.881	2.210	14.918	45,8
1993	5.885	5.461	2.452	13.798	42,7
1994	5.491	5.155	3.246	13.892	39,5
1995	6.639	6.152	4.272	17.063	38,9
1996	4.911	6.044	5.148	16.103	30,5
1997	4.601	6.135	6.277	17.013	27,0
1998	3.881	5.232	6.174	15.287	25,4

Quelle: Statistisches Bundesamt, Bonn

Da sich die hygienischen Verhältnisse in Deutschland, von denen eine interindividuelle Übertragung der Hepatitis A auf kommunaler Ebene entscheidend abhängt, auch in der ausländischen Wohnbevölkerung insgesamt deutlich verbessert haben, rücken infektionsepidemiologisch primär die Infektionsgefahren im Rahmen von Fernreisen in Länder mit einer hohen HAV-Prävalenz, vor allem in die Entwicklungsländer Afrikas, Asiens und Südamerikas, in den Vordergrund. Obwohl systematische Studien bis-

⁶⁷ Matricardi PM, D'Amelio R, Biselli R, Rapicetta M, Napoli A, Chionne P, Stroffolini T. Incidence of hepatitis A virus infection among an Italian military population. *Infection* 1994; 22: 51-2

⁶⁸ Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 226-33

⁶⁹ Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *BMJ* 1994; 309: 918-22

lang fehlen, wird der Anteil der Reiseaktivität an den HAV-Erkrankungen z. Z. bereits auf ca. 50% geschätzt⁷⁰. Dementsprechend wird von der Ständigen Impfkommission des Robert-Koch-Instituts (STIKO) die aktive Hepatitis-A-Impfung mit dem seit Dezember 1992 für Kinder und Erwachsene in Deutschland zugelassenen Monoimpfstoff als Expositionsimmunisierung insbesondere für Fernreisende empfohlen⁷¹.

Um die aktuellen Morbiditätskosten der Hepatitis A in der Bundesrepublik Deutschland möglichst realitätsgerecht abzubilden, wurden die abgerechneten Preise zugrunde gelegt (GKV-Tarife, EBM), da diese die der Gesetzlichen Krankenversicherung entstehenden effektiven Kosten darstellen.

5.3.1 Kostenangaben im internationalen Vergleich

Die bislang publizierten Daten über direkte und/oder indirekte Kosten einer Hepatitis-A-Erkrankung sind spärlich und aufgrund der Kürze der Darstellung zumeist nur summarisch:

Für das Jahr 1991 werden in den Vereinigten Staaten von den CDC⁷² die durchschnittlichen (direkten und indirekten) Fallkosten für einen erwachsenen Patienten mit US \$ 1.817 bis US \$ 2.459 angegeben. Die amerikanische Hepatitis Foundation⁷³ schätzt für dasselbe Bezugsjahr allein die indirekten Kosten bei einer unterstellten mittleren Arbeitsunfähigkeitsdauer von 30 Arbeitstagen auf US \$ 2.600 und bewertet die maximalen Hospitalisierungskosten pro Fall mit US \$ 2.800. O'Connor et al. [1999]⁷⁴ differenzieren zwischen US \$ 142 für ambulante und US \$ 7.138 für Krankenhauspatienten (Basisjahr 1997); Das [1999]⁷⁵ verwendet als mittleren Schätzer für direkte und indirekte Kosten zusammen US \$ 2.500 (Basisjahr 1998) pro Fall.

⁷⁰ Robert-Koch-Institut (1997). Jahresbericht 1996 über meldepflichtige Infektionskrankheiten in Deutschland, Teil 2: Virushepatitiden. Epidemiologisches Bulletin vom 28. Februar

⁷¹ Robert-Koch-Institut (1998). Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut, Stand: März 1998. Epidemiologisches Bulletin vom 17. April

⁷² Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996;45 (No. RR-15)

⁷³ www.hepfi.org/stats.htm (Hepatitis Statistics 2/97 Hepatitis Foundation International)

⁷⁴ O'Connor JB, Imperiale TF, Singer ME. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A vaccination strategies for adults. Hepatology 1999; 30: 1077-81

⁷⁵ Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. Hepatology 1999; 29: 548-52

Behrens et al. [1994]⁷⁶ berechnen die direkten Kosten eines Hepatitis-A-Erkrankten in Großbritannien (ebenfalls für das Jahr 1991) angesichts einer von ihnen ermittelten Hospitalisierungsrate von 10%, einer mittleren Krankenhausverweildauer von fünf Tagen und kalkulierten vier Hausbesuchen pro Fall durch einen niedergelassenen Arzt mit insgesamt £ 207,5. Nach *Tormans* [1992]⁷⁷ beliefen sich die direkten Fallkosten in Belgien 1991 je nach Schweregrad der Erkrankung zwischen US \$ 330 und US \$ 2.144.

Arnal et al. [1997]⁷⁸ rechnen bei einer durchschnittlichen Hospitalisierung von 12 Tagen (schwere Hepatitis) in Spanien mit Kosten zwischen US \$ 3.208 und US \$ 4.586 (Bezugsjahr 1994), unter ambulanter Betreuung in Abhängigkeit vom Schweregrad zwischen US \$ 275 (leicht) und US \$ 300 (mittelschwer).

Smala et al. [1999]⁷⁹ beziffern für Deutschland 1997 – allerdings ohne Offenlegung der hierbei verwendeten quantitativen Annahmen – bei symptomatischen Jugendlichen bzw. Erwachsenen unter 15 Jahren unter Berufung auf eine nicht publizierte Ärztebefragung die Gesamtkosten pro HAV-Einzelfall mit DM 15.878⁸⁰.

Wegen der fehlenden Überprüfbarkeit dieser Angabe erschien eine Gegenüberstellung mit den öffentlich zugänglichen Informationen in Deutschland unter Verwendung der jeweils verfügbaren, aktuellsten Daten hilfreich:

5.3.2 Direkte ambulante Kosten

Statistische Daten zu den kassenärztlichen Behandlungskosten in Deutschland liegen, wegen der erst zum 01.01.2000 gesetzlich eingeführten Diagnosenpflichtverschlüsselung nach ICD-10-SGB V⁸¹ und der damit theoretisch möglichen Zuordnung zu ambulanten Leistungen bei eindeutiger und auf die spezifisch erbrachten Maßnahmen

⁷⁶ Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *BMJ* 1994; 309: 918-22

⁷⁷ Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992; 10: 88-92

⁷⁸ Arnal JM, Frisas O, Garuz R, Antonanzas F. Cost effectiveness of hepatitis A virus immunization in Spain. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 361-73

⁷⁹ Smala AM, Szucs TD, Berger K, Windorfer A. Kombinierte Impfung gegen Hepatitis A und B bei Kindern und Jugendlichen. *Fortschr Med* 1999; 117: 115-9

⁸⁰ Bei diesen in Tab. 2 (S. 116) als „Behandlungskosten“ bezeichneten Zahl handelt es sich tatsächlich - wie aus den Erläuterungen auf S.117 hervorgeht - um die direkten *und* indirekten Kosten.

⁸¹ mit einer Bekanntmachung vom 24.06.1999 im Bundesanzeiger vom 8.7.1999 durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG)

beschränkter Diagnosestellung, frühestens nach dem Jahr 2001 vor. Die im Rahmen einer ambulanten Erstdiagnostik für Lebererkrankungen sowie der Therapie leichter und milder Verlaufsformen der HAV-Erkrankung entstehenden Kosten lassen sich jedoch modellhaft eingrenzen:

Weil die HAV-Erkrankung selbstlimitierend ist, ist die Behandlung lediglich supportiv; besondere diätetische Restriktionen (außer strikter Alkoholkarenz) resp. Mehraufwendungen sind nicht erforderlich.

Im Vordergrund der unspezifischen, gastroenteritisähnlichen Symptomatik stehen neben der medikamentös nicht beeinflussbaren Appetitlosigkeit vor allem Übelkeit, Abdominalschmerzen, Juckreiz und Arthralgien. Selbst bei einer Eintrittswahrscheinlichkeit von $p = 1$ (entsprechend 100%) für alle Symptome bei einem Modellpatienten lassen sich diese durch gängige Pharmaka dreier Substanzklassen (Analgetikum, Antihistaminikum sowie Antiemetikum) lindern. Auf die Kostenbetrachtung von Medikamenten, die als so genannte Leberschutztherapeutika empfohlen werden, wird aufgrund fehlender Indikation bei nicht erwiesener Wirksamkeit verzichtet⁸².

Geht man entsprechend dem regelhaften Krankheitsverlauf von einer mittleren medikamentösen Behandlungsdauer von zwei Wochen aus, lassen sich die Kosten der in der jeweilige Substanzklasse am häufigsten verordneten⁸³ (und zugleich kaum hepatotoxischen) Wirkstoffe Metoclopramid, Acetylsalicylsäure und Dimetindenmaleat dadurch beziffern, dass zunächst die Rote Liste® 1999-Preise der im Hinblick auf die für erforderlich erachtete Behandlungsdauer jeweils niedrigsten Packungseinheit zugrunde gelegt werden.

Die Tagestherapiekosten werden aus dem Quotienten zwischen der in der Dosierungsanleitung vorgesehenen täglichen Einnahmemenge und der Packungsmenge ermittelt und anschließend mit den Behandlungstagen (14) multipliziert (Tabelle 9).

⁸² www.rki.de/INFEKT/RATGEBER/RAT.HTM (Ratgebergeber Infektionskrankheiten: Erkrankungen an Hepatitis A. Robert-Koch-Institut 1999)

⁸³ Schwabe U, Paffrath D (1998) Arzneiverordnungsreport 1998. Springer, Berlin, Heidelberg

Tabelle 9

Ambulante HAV-Kosten

Ärztliche Leistung	Punktzahl	Punktwert *)	Vergütung	total
Erster Arztbesuch:				
Ordinationsgebühr (EBM 1)	265	7,21 Pfg.	19,11 DM	
Intensive Beratung (EBM 17)	300	7,21 Pfg.	21,63 DM	
Ganzkörperstatus (EBM 60)	320	7,21 Pfg.	23,07 DM	
Zweiter Arztbesuch:				
Ordinationsgebühr (EBM 2)	50	7,21 Pfg.	3,61 DM	
Dritter Arztbesuch:				
Ordinationsgebühr (EBM 2)	50	7,21 Pfg.	3,61 DM	
Hausbesuch (EBM 25)	400	7,21 Pfg.	28,84 DM	
Wegepauschale (EBM 7234)			6,20 DM	
fakultativ:				
Abdomensonographie (EBM 378)	520	7,21 Pfg.	37,49 DM	
bei Überweisung zusätzlich:				
Ordinationsgebühr (EBM 1)	265	7,21 Pfg.	19,11 DM	162,67 DM
Laborleistung	Untersuchung		Vergütung	
Hepatitisserologie (O III):	HAV-Ak (EBM 4580)		13,00 DM	
	HBsAg (EBM 4755)		11,00 DM	
	HAV-IgM-Ak (EBM 4581)		16,00 DM	
	HbC-AK (EBM 4585)		13,00 DM	
Gerinnung (O I)	PTT (EBM 3822)		1,20 DM	
Sonstiges Labor(OI/II):	23 Parameter **)		13,30 DM	
Kontrolle Transaminasen***)	EBM 3681,3682		2,00 DM	
Transportpauschale pro Quartal	EBM 7103		5,10 DM	74,60 DM
Medikation 1)	Kosten/Tag		Kosten/2 Wochen 2)	
Metoclopramid 3)	0,89 DM		12,46 DM	
Dimetindenmaleat 4)	1,40 DM		19,60 DM	
Acetylsalicylsäure 5)	0,41 DM		5,74 DM	37,80 DM
				275,07 DM

*) durchschnittlicher GKV-Punktwert 1997 für alle Leistungsarten und Leistungserbringer, Mitteilung der KBV vom 11.10.1999

***) EBM Nr. 3661-3664, 3667-3669,3671-3689, 3691,3694-3698

***) zweimal bis zur Normalisierung

- 1) angegeben wird das im Jahre 1997am häufigsten verordnete Medikament der jeweiligen Wirkgruppe nach Schwabe U, Paffrath D [Hrsg.]. Arzneiverordnungsreport 1998, Springer 1998. Lediglich für die Behandlung des Juckreizes wird das am dritthäufigsten (nach Zyrtec® und Lisino®) verordnete, weil besser antipruriginös wirksame Antihistaminikum benannt.
- 2) ausgegangen wird von einer durchschnittlichen Behandlungsdauer pro Symptom von 14 Tagen
- 3) MCP-ratiopharm® 10 Tbl. 20 (N1),dreimal tägliche Einnahme einer Tbl. gemäß Dosierungsanleitung
- 4) Fenistil® 24-Stunden-Retard Kps. 20 (N1), einmal tägliche Einnahme einer Kapsel gemäß Dosierungsanleitung
- 5) ASS-ratiopharm® 500 Tbl 30(N2), dreimal tägliche Einnahme einer Tbl. gemäß Dosierungsanleitung

Hinsichtlich der ärztlichen ambulanten Leistungen erscheinen bei einem leichten bis mittelschweren Krankheitsverlauf der dreimalige Besuch beim Hausarzt bzw. hausärztlichen Facharzt innerhalb eines Quartals mit anfänglicher umfassender Labor-diagnostik, einer zusätzlichen Abdominalsonographie als Zielüberweisung und zweimaliger nachfolgender Kontrolle der Transaminasen bis zur Normalisierung sowie ein Hausbesuch plausibel.

Diese Leistungen werden in der GKV nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab⁸⁴ multipliziert mit dem durchschnittlichen Punktwert von 7,21 Pfennig⁸⁵ abgerechnet. In der als Anlage beigefügten Berechnungstabelle zu den ambulanten HAV-Behandlungskosten ergeben sich somit ambulante Fallkosten von insgesamt DM 275,07.

5.3.3 Direkte stationäre Kosten

Eine Hospitalisierung kann erforderlich werden bei nach Übelkeit oder Erbrechen dehydrierten Patienten sowie den sehr seltenen Fällen einer fulminanten Verlaufsform, aber auch bei fehlender häuslicher Versorgung und subjektivem Sicherheitsbedürfnis des Erkrankten. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer vollstationär behandelte Patienten mit akuter Virushepatitis (ICD-9 070) betrug in Deutschland 1997 9,5 Tage (vgl. hierzu alle Erkrankungen: 11,2 Tage)⁸⁶. Da von einem vergleichbaren Symptombild akuter Virushepatitiden ausgegangen werden kann⁸⁷, bedarf es hierbei keiner weiteren ätiologischen Differenzierung.

Der durchschnittliche abgerechnete Pflegesatz pro Tag für eine internistische Abteilung betrug 1997 bundesweit DM 425,71 (Basispflegesatz DM 137,17 plus internistischer Hauptabteilungspflegesatz DM 288,54)^{88,89}. Auch die Kosten der sehr seltenen fulminanten Hepatitis gehen dabei in die durchschnittliche Verweildauer ein. Kosten für

⁸⁴ Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); mit den Vertragsgebührenordnungen (1999) Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (BMÄ) [und Ersatzkassen-Gebührenordnung (E-GO)], Stand 1.7.1999. Dt. Ärzte-Verlag, Köln

⁸⁵ GKV-Punktwert von 1997, da für das Jahr 1998 zum Zeitpunkt der Studiererstellung noch nicht verfügbar

⁸⁶ mitgeteilt durch Fachreferat VIII des Statistischen Bundesamtes Bonn am 20.8.1999

⁸⁷ O'Connor JB, Imperiale TF, Singer ME. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A vaccination strategies for adults. *Hepatology* 1999; 30: 1077-81

⁸⁸ Zahlenbericht 1997/1998 des Verbandes der Privaten Krankenversicherung e. V.

⁸⁹ Der vom Statistischen Bundesamt, Bonn, für 1997 errechnete durchschnittliche bundesdeutsche Pflegesatz ohne Unterteilung in medizinische Disziplinen in Höhe von DM 557,- überschätzt die tatsächlichen Behandlungskosten einer Hepatitis A, da Lebererkrankungen in der Regel in einer internistischen Abteilung betreut werden.

Produktionsverluste aus Todesfällen werden nicht berücksichtigt, da letztere eng mit Vorschäden der Leber korrelieren und vorzugsweise in höheren Lebensaltern (über 50 Jahren) auftreten⁹⁰.

Die Kosten für Rehabilitationsmaßnahmen bei Hepatitis A sind vernachlässigbar gering, da 1997 auf alle akuten Hepatitiden ohne Berücksichtigung deren Ätiologie zusammengenommen (ICD-9 070-079) lediglich 46 Anschlussheilbehandlungen entfielen⁹¹ und Kuren für Hepatitis A eine Rarität darstellen.

Die Hospitationsrate bei akuter Hepatitis A betrug für Hamburg (als Bundesland mit der 1977 zweithöchsten und 1988 höchsten Inzidenz) 1997 für Angehörige der Altersklassen über 15 Jahre 24,48%⁹², was deutlich über den Angaben zur Hospitationsrate anderer westlicher Industrieländer liegt (USA: 14% CDC [1996]⁹³, 20% CDC [1998]⁹⁴; Belgien: 19,9% [1992]⁹⁵).

5.3.4 Durchschnittliche Behandlungskosten der HAV-Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern

Geht man dennoch – Bezug nehmend auf die Hamburger Daten – im Sinne eines „worst case“-Szenarios von einer Hospitalisierungsrate bei Erwachsenen von ca. 25% aus, so ergeben sich direkte stationäre Kosten (Tabelle 10) für die Gesetzliche Krankenversicherung pro krankem Erwachsenen von DM 4.044,25 (DM 425,71 x 9,5 Krankenhausverweiltage) und in der Gewichtung ambulant/stationär (75%/25%) direkte durchschnittliche Behandlungskosten pro erkranktem Erwachsenen von DM 1.217,36 (DM 4.044,25 x 0,25 = DM 1.011,06 plus DM 275,07 x 0,75 = DM 206,30).

Bei Kindern unter 15 Jahren, bei denen wegen des in der Regel mildereren Verlaufs einer symptomatischen Erkrankung eine erheblich geringere Krankenhausaufnahme

⁹⁰ Reese RE, Betts RF (1996). *Practical Approach to Infectious Diseases*. Lippincott Williams & Wilkins: Hagerstown, p. 451

⁹¹ Verband Deutscher Rentenversicherungsträger -Statistik Rehabilitation 1997

⁹² durch Einzelfallauszählung bereinigte offizielle Krankenhausstatistik der Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales des in allen Hamburger Krankenhäusern insgesamt behandelten Patientenaufkommen um 25,2 Prozent der Fälle mit Wohnsitz außerhalb Hamburgs

⁹³ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45 (No. RR-15)

⁹⁴ Centers for Disease Control and Prevention. 1998 Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 1998; 47 (No RR-1)

⁹⁵ Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992; 10: 88-92

erforderlich ist, wird lediglich eine durchschnittliche Hospitalisierungsrate von 5% zugrunde gelegt (CDC [1996]: 3 - 7%). Die hierbei relevanten pädiatrischen Pflegesätze belaufen sich auf DM 580,52 (DM 443,35 plus Basispflegesatz DM 137,17)⁹⁶. Hieraus resultieren – unter der vereinfachender Annahme derselben ambulanten Kosten wie bei Erwachsenen – in der Gewichtung ambulant/stationär (95%/5%) mit DM 537,07 (DM 5.514,94 x 0,05 = DM 275,75 plus DM 275,07 x 0,95 = DM 261,32) vergleichsweise niedrigere durchschnittliche Fallkosten als bei Erwachsenen.

Tabelle 10

Altersabhängige stationäre Behandlungskosten der Hepatitis A [DM]

Altersgruppe	bis 15 Jahre	15 Jahre und älter
mittlere Hospitalisationsrate	5%	25%
mittlere Krankenhausverweildauer	9,5 Tage	9,5 Tage
internistischer Pflegesatz/Tag		425,71
pädiatrischer Pflegesatz/Tag	580,52	
Rehabilitation	–	–
gewichtete stationäre Gesamtkosten	275,75	1.011,06

5.3.5 Indirekte Kosten

Entsprechend dem Human-Kapital-Ansatz bezeichnen indirekte Kosten den volkswirtschaftlichen Produktionsverlust aufgrund krankheitsbedingter Abwesenheit am Arbeitsplatz. Nach dem „Hannoveraner Konsens“⁹⁷ sollen die durch Krankheit bedingten Produktivitätsverluste ohne Berücksichtigung von Branchenunterschieden, Alters- oder Geschlechtsunterschieden mit dem durchschnittlichen periodenbezogenen Bruttoeinkommen aus unselbständiger Tätigkeit bewertet werden⁹⁸. Sofern detailliertere Angabe fehlen, wird eine Abschätzung anhand der Daten des Statistischen Bundesamtes vorgenommen: Das Arbeitnehmerentgelt je Arbeitnehmer betrug 1997 insgesamt: 61.800 DM⁹⁹. Als nächster Schritt war die Ermittlung der durchschnittlichen

⁹⁶ Zahlenbericht 1997/1998 des Verbandes der Privaten Krankenversicherung e. V.

⁹⁷ Schulenburg JM Graf vd, Greiner W, Schöffski O. Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – Hannoveraner Konsens. ZfA 1996; 72: 485-7

⁹⁸ Produktivitätsverlust = Arbeitsunfähigkeitstage x [Bruttoeinkommen aus unselbständiger Arbeit: (Zahl abhängig Erwerbstätiger x 365 Tage)]. Dieser durchschnittliche Produktivitätsverlust wird auch für selbständig Tätige verwendet.

⁹⁹ Statistisches Bundesamt, Bonn. VGR-Tabellen für die Gesamtwirtschaft, Fachserie 18, Reihe 3, Tab. 2.12

Arbeitsunfähigkeitsdauer in Deutschland für Hepatitis A erforderlich. Hierzu diene die Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes, die zwar nicht publiziert, jedoch kostenfrei zur Verfügung gestellt wird:

Die Arbeitsunfähigkeitsdauer 1997 bei Pflichtmitgliedern der AOK für akute Virushepatitiden (ICD-9 070, Tabelle 11 und 12, siehe S. 69 und 70) lag im Mittel zwischen 28,79 (AOK Ost) und 30,55 (AOK West) Tagen¹⁰⁰. Die absolute Anzahl von Fällen resultiert aus der Multiplikation der Mitgliederzahlen (Tabelle 13 und 14, siehe S. 71 und 72) von 2.475.060 (Ost) bzw. 9.213.256 (West) mit der Häufigkeit der Erkrankungen pro 10.000 Männer und Frauen von 0,85 (Ost) bzw. 2,69 (West) und anschließender Division durch 10.000. Der gewichtete Mittelwert der Arbeitsunfähigkeitsdauer wird dann wie folgt berechnet: $210 \text{ (Fälle Ost)} \times 28,79 \text{ (AU-Tage Ost)} + 2.487 \text{ (Fälle West)} \times 30,55 \text{ (AU-Tage West)} / (2487+210) = 30,41 \text{ Tage}$.

Multipliziert man nun das Arbeitnehmerentgelt je Arbeitnehmer pro Tag mit der durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeitsdauer (DM 169,315 x 30,41), so ergibt sich ein Betrag von DM 5.148,87 als indirekte Kosten pro erwachsenem Kranken (Tabelle 15).

Tabelle 15

Indirekte Kosten pro erwachsener Patient 1997

Mittlere Arbeitsunfähigkeitsdauer (AU)	
Ost	28,79 Tage
West	30,55 Tage
Häufigkeit Ost (pro 10.000)	0,85
Häufigkeit West (pro 10.000)	2,69
Fälle Ost	210
Fälle West	2.478
gewichteter Mittelwert AU-Dauer gesamt	30,41 Tage
Arbeitnehmerentgelt pro Arbeitnehmer	
Gesamtjahr 1997	61.800,00 DM
pro Tag	169,32 DM
Mittlere indirekte Kosten 1997	5.148,87 DM

¹⁰⁰ Arbeitsunfähigkeitsfälle und -tage der Pflichtmitglieder der AOK (ohne Rentner) nach Krankheitsarten im Jahre 1996, Männer und Frauen zusammen. Mitteilung des AOK-Bundesverbands vom 23.8.1999

Das von Szucs et al. [1997]¹⁰¹ verwendete Bruttoinlandsprodukt pro Zahl Erwerbstätiger (1997: 100.400; 1998: 102.200¹⁰²) zur näherungsweise Bewertung der indirekten Kosten ist als Berechnungsgrundlage ungeeignet, da das Bruttoinlandsprodukt auch Kapitalerträge des Wertschöpfungsprozesses berücksichtigt. Eine Multiplikation dieser Größe mit der durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeitsdauer ergäbe einen Betrag von DM 7.426,85 (1998: DM 7.560,-) und läge somit mindestens ein Drittel (1997: 38,4%, 1998: 38,86%) über den nach der traditionellen Methodik errechneten Beträgen.

Die Letalität der akuten Hepatitis-A-Erkrankung ist mit 15 Todesfällen (0,3% bezogen auf 4.601 in Deutschland gemeldete Krankheitsfälle 1997¹⁰³) äußerst gering und betrifft überwiegend ältere Bürger und damit Personen mit potentiellen Vorschädigungen (Alkohol, Medikamente, andere chronische Leberinfektionen). Da somit eine eindeutige Zuordnung der Hepatitis A als zum Tode führendes Agens nicht möglich ist, wird der Ausfall von Produktionsfaktoren durch vorzeitige, Hepatitis-A-bedingte, Todesfälle in dieser gesundheitsökonomischen Modellierung nicht berücksichtigt.

5.3.6 Intangible Kosten

Eine Evaluation der intangiblen Kosten (Berücksichtigung der Lebensqualität) wird nicht für erforderlich gehalten: Bekanntlich weisen die allgemeinen Instrumente der Lebensqualitätsmessung (z. B. QALYs, Nottingham Health Profile) in Bezug auf geringe sowie kurzfristige Änderungen des Gesundheitszustandes eine recht geringe Sensitivität auf. Die – wie auch die relativ geringe Hospitalisationsrate verdeutlicht – zumeist als Befindlichkeitsstörung imponierende und recht kurze Hepatitis-A-Erkrankung macht die potentielle Verminderung der Lebensqualität daher zu einer vernachlässigbaren Größe. Darüber hinaus ist die Vergleichbarkeit mit der Lebensqualitätseinschränkung anderer gastrointestinaler Erkrankungen umstritten¹⁰⁴.

¹⁰¹ Szucs TD, Ruckdäschel S, Berger K, Jilg W. Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion. Fortschr Med 1997; 115-9

¹⁰² Statistisches Bundesamt, Bonn. VGR-Tabellen für die Gesamtwirtschaft, Fachserie 18, Reihe 3, Tab. 2.10

¹⁰³ mitgeteilt durch Fachreferat VIII des Statistischen Bundesamts, Bonn, am 14.12.1999

¹⁰⁴ siehe auch die Kontroverse, ob die Einschränkung der Lebensqualität einer Hepatitis A mit derjenigen nach einer Gallenblasenoperation vergleichbar ist, im Briefwechsel zwischen *Meltzer/Messonnier* und *Das* in *Hepatology* 1999; 30: 343-5

5.3.7 Diskussion der Ergebnisse zur Kostenstruktur

Zwischen den Berechnung der Behandlungskosten einer HAV-Erkrankung in Deutschland und den Ergebnissen von *Smala* et al. ergaben sich erhebliche Differenzen, die zum Teil auf die Überbewertung indirekter Kosten durch *Smala* et al. zurückzuführen sind. Eine weitere inhaltliche Diskussion war nicht möglich, da dort auf zwei 1997 intern durchgeführte, aber nicht publizierte und uns nicht zugängliche Studien Bezug genommen wurde, deren Einflussfaktoren nicht dargestellt werden können.

Was die Zuordnung der von *Smala* et al. dargestellten Beträge zur Hepatitis-A-Erkrankung selbst betrifft, so sollte unterstrichen werden, dass bei der HAV-Infektion chronische Verlaufsformen unbekannt sind. Im Gegensatz zur HBV-Infektion, mit einem in Abhängigkeit vom Lebensalter zum Infektionszeitpunkt variierenden Anteil chronischer Carrier, die erst in späteren Jahren zur Expression einer symptomatischen chronischen Hepatitis führen kann, ist bei der Hepatitis A eine Differenzierung zwischen initial (primär) asymptomatisch und (sekundär) symptomatisch unzulässig¹⁰⁵.

Die Zuordnung von DM 8.734,- zu den Kosten asymptomatischer Patienten über 15 Jahren war deshalb auf DM 0,- zu korrigieren.

Der für symptomatische Erwachsene benannte Gesamtbetrag direkter und indirekte Kosten von DM 15.878,- (in Tabelle 2 unzutreffenderweise als „Behandlungskosten“ bezeichnet) erscheint auch im internationalen Vergleich, z. B. mit den o. a. publizierten Angaben der CDC trotz unterschiedlicher Bezugsjahre unangemessen hoch: Demnach verursachte in den USA 1991 eine manifeste HAV-Erkrankung bei Erwachsenen durchschnittliche direkte und indirekte Kosten von US \$ 1.817 bis 2.459.

Die im Rahmen dieser Arbeit für Deutschland errechneten Kostendaten mit durchschnittlichen direkten Kosten pro Fall von DM 1.217,36 bzw. indirekten Kosten von DM 5.148,87 für Erwachsene und direkten Kosten für Kinder von DM 537,07 belegen trotz einer nur geringen Krankheitsdauer, zumeist blandem Verlauf und fehlender Chronizität dennoch die gesundheitsökonomische Relevanz der Hepatitis-A-Erkrankung.

¹⁰⁵ Auch unspezifische „anikterische“ Verläufe der HAV-Infektion sind per definitionem symptomatisch und nicht abhängig von der primären Diagnosestellung durch Nachweis von HAV-Antikörpern. In der Rubrik „asymptomatisch“ sollten unter Kostengesichtspunkten daher tatsächlich nur die Häufigkeit derjenigen Verlaufsformen eingebracht werden, die nicht zu ambulanten und/oder stationären Inanspruchnahme von Leistungsanbietern der gesetzlichen Krankenversicherung führen.

Tabelle 11

Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes (I)

(Virushepatitis ICD-9 0790)

Arbeitsunfähigkeitsfälle und -tage der Pflichtmitglieder (ohne Rentner)
nach Krankheitsarten im Jahr 1997**AOK West**

Krank- heartsart	Männer			Frauen			zusammen		
	Arbeitsunfähigkeits-								
	Fälle	Tage	Tage je	Fälle	Tage	Tage je	Fälle	Tage	Tage je
	Je 10.000 Männer		Fall	Je 10.000 Frauen		Fall	Je 10.000 M und F		Fall
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
050	0,03	0,33	10,05	0,03	0,22	7,00	0,03	0,29	8,93
051	0,01	0,15	10,88	0,01	0,09	16,00	0,01	0,13	11,90
052	10,02	113,14	11,29	9,80	104,80	10,70	9,94	110,02	11,07
053	13,34	217,83	16,27	16,14	266,81	16,53	14,38	235,62	16,38
054	4,65	34,19	7,35	8,09	63,56	7,86	5,93	45,15	7,61
055	0,67	7,03	10,44	0,74	7,49	10,07	0,70	7,21	10,29
056	1,88	13,37	7,13	1,96	16,92	8,65	1,91	14,70	7,71
057	0,20	1,71	8,35	0,30	1,91	6,39	0,24	1,78	7,43
zus	30,81	386,95	12,56	37,06	461,82	12,46	33,14	414,90	12,52
060	–	–	–	0,03	0,32	9,91	0,01	0,12	9,91
061	0,01	0,03	4,25	0,01	0,16	10,80	0,01	0,08	7,89
062	0,00	0,02	11,00	0,05	1,33	27,00	0,02	0,51	26,11
063	0,01	0,21	15,13	0,01	0,35	30,00	0,01	0,26	20,08
064	0,01	0,53	77,00	0,01	0,28	24,00	0,01	0,44	50,50
065	0,01	0,09	6,50	0,04	0,24	5,40	0,02	0,14	5,78
066	0,01	0,05	5,20	0,02	0,15	0,50	0,01	0,08	7,00
zus	0,05	0,93	17,83	0,18	2,82	15,65	0,10	1,63	16,36
070	3,24	58,12	30,31	1,78	55,64	31,28	2,69	82,26	30,55
071	0,02	0,20	8,77	0,01	0,07	7,67	0,02	0,15	8,56
072	0,87	8,40	9,68	1,37	16,07	11,68	1,06	11,26	10,65
073	0,03	0,27	8,32	0,06	0,61	10,55	0,04	0,40	9,46
074	0,52	4,38	8,41	0,54	4,97	9,25	0,53	4,60	8,73
075	2,16	25,17	11,64	3,07	33,47	10,90	2,50	28,27	11,30
076	0,00	0,01	1,50	0,00	0,02	6,00	0,00	0,01	3,00
077	1,83	5,57	5,41	1,29	9,72	7,55	1,13	7,12	6,32
078	61,14	518,94	8,49	52,96	493,40	9,32	58,08	509,41	8,77
079	118,05	838,87	7,04	124,47	906,67	7,28	120,44	859,17	7,13
zus	187,06	1.491,93	7,98	185,54	1.520,63	8,20	186,50	1.502,65	8,06

Tabelle 12

Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes (II)

(Virushepatitis ICD-9 070)

Arbeitsunfähigkeitsfälle und -tage der Pflichtmitglieder (ohne Rentner)

nach Krankheitsarten im Jahr 1997

AOK Ost

Krank- heartsart	Männer			Frauen			zusammen		
	Arbeitsunfähigkeits-								
	Fälle	Tage	Tage je	Fälle	Tage	Tage je	Fälle	Tage	Tage je
	Je 10.000 Männer		Fall	Je 10.000 Frauen		Fall	Je 10.000 M und F		Fall
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
050	0,02	0,08	4,00	0,01	0,02	2,00	0,02	0,06	3,50
051	0,03	0,61	21,75	0,06	0,79	13,83	0,04	0,69	17,00
052	3,37	43,04	12,78	2,76	38,87	14,07	3,11	41,28	13,27
053	13,16	212,86	16,18	14,56	243,07	16,59	13,79	225,63	16,36
054	3,78	33,24	8,79	7,36	58,82	6,91	5,29	40,67	7,68
055	0,07	0,67	9,60	0,14	1,76	12,27	0,10	1,13	11,20
056	0,66	5,39	8,11	1,40	15,25	10,93	0,97	9,56	9,82
057	0,08	0,82	10,64	0,21	2,63	12,50	0,13	1,58	11,88
zus	21,17	296,71	14,02	26,59	353,21	13,29	23,46	320,60	13,67
060	0,01	0,03	5,00	0,01	0,29	30,00	0,01	0,14	17,50
061	0,02	2,04	97,33	–	–	–	0,01	1,18	97,33
062	–	–	–	–	–	–	–	–	–
063	0,02	0,28	13,33	0,02	0,23	12,00	0,02	0,26	12,80
064	–	–	–	–	–	–	–	–	–
065	0,01	0,40	28,50	–	–	–	0,01	0,23	28,50
066	0,01	0,13	9,50	0,02	0,13	7,00	0,02	0,13	8,25
zus	0,08	2,89	37,55	0,05	0,65	13,60	0,06	1,94	30,06
070	0,71	25,06	35,45	1,05	23,84	22,68	0,85	34,54	28,79
071	0,01	0,02	3,00	0,02	0,27	14,00	0,01	0,13	10,33
072	0,64	8,39	13,02	0,75	9,65	12,95	0,69	8,92	12,99
073	0,05	4,10	83,71	0,02	0,18	9,50	0,04	2,44	67,22
074	0,87	6,45	7,37	1,05	7,69	7,32	0,95	6,97	7,34
075	0,92	19,16	20,90	1,07	21,21	19,81	0,98	20,03	20,40
076	0,01	0,17	12,00	0,01	0,03	3,00	0,01	0,11	9,80
077	0,52	2,33	4,50	0,54	4,42	8,11	0,53	3,21	6,07
078	47,69	416,24	8,73	44,51	433,36	9,71	46,39	423,48	9,13
079	60,22	502,10	8,34	59,55	541,01	9,09	59,94	518,55	8,65
zus	111,64	984,01	8,81	108,57	1.041,65	9,59	110,39	1.008,38	9,14

Tabelle 13

Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes (III)

Altersgruppenschlüssel und Altersaufbau der Mitglieder im Jahresdurchschnitt 1997 nach Erhebung der Altersgruppen zum Stichtag 01.10.1997

AOK West

Pflichtmitglieder (ohne Rentner) der AOK West			
Altersgruppen		Mitglieder	
Nummer	Jahre	Anzahl	in %
Männer			
1 bis 3	bis unter 25	706.019	12,23
4 + 5	25 bis unter 35	1.758.324	30,46
6 + 7	35 bis unter 45	1.475.674	20,25
8 + 9	45 bis unter 55	1.051.211	18,21
10 + 11	55 bis unter 65	761.887	13,20
12 + 13	65 bis unter 75	17.641	0,31
14 + 15	75 und mehr	2.226	0,04
	zusammen	5.772.981	100,00
Frauen			
1 bis 3	bis unter 25	463.621	13,48
4 + 5	25 bis unter 35	963.891	28,02
6 + 7	35 bis unter 45	868.221	25,24
8 + 9	45 bis unter 55	710.798	20,66
10 + 11	55 bis unter 65	422.145	12,27
12 + 13	65 bis unter 75	9.902	0,29
14 + 15	75 und mehr	1.694	0,05
	zusammen	3.440.275	100,00
zusammen			
1 bis 3	bis unter 25	1.169.640	12,70
4 + 5	25 bis unter 35	2.722.215	29,55
6 + 7	35 bis unter 45	2.343.895	25,44
8 + 9	45 bis unter 55	1.762.009	19,12
10 + 11	55 bis unter 65	1.184.032	12,85
12 + 13	65 bis unter 75	27.543	0,30
14 + 15	75 und mehr	3.920	0,04
	zusammen	9.213.256	100,00

Tabelle 14

Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes (IV)

Altersgruppenschlüssel und Altersaufbau der Mitglieder im Jahresdurchschnitt 1997 nach Erhebung der Altersgruppen zum Stichtag 01.10.1997

AOK Ost

Pflichtmitglieder (ohne Rentner) der AOK Ost			
Altersgruppen		Mitglieder	
Nummer	Jahre	Anzahl	in %
Männer			
1 bis 3	bis unter 25	167.527	11,73
4 + 5	25 bis unter 35	355.235	24,86
6 + 7	35 bis unter 45	400.814	28,05
8 + 9	45 bis unter 55	290.833	20,36
10 + 11	55 bis unter 65	212.015	14,84
12 + 13	65 bis unter 75	2.108	0,15
14 + 15	75 und mehr	160	0,01
	zusammen	1.428.693	100,00
Frauen			
1 bis 3	bis unter 25	101.444	9,69
4 + 5	25 bis unter 35	285.239	27,26
6 + 7	35 bis unter 45	301.925	28,85
8 + 9	45 bis unter 55	208.471	19,92
10 + 11	55 bis unter 65	148.123	14,16
12 + 13	65 bis unter 75	1.033	0,10
14 + 15	75 und mehr	133	0,01
	zusammen	1.046.367	100,00
zusammen			
1 bis 3	bis unter 25	268.971	10,87
4 + 5	25 bis unter 35	640.474	25,88
6 + 7	35 bis unter 45	702.739	28,39
8 + 9	45 bis unter 55	499.304	20,17
10 + 11	55 bis unter 65	360.138	14,55
12 + 13	65 bis unter 75	3.141	0,13
14 + 15	75 und mehr	293	0,01
	zusammen	2.475.060	100,00

Nachdem sowohl einige Kennzahlen der Transmissionsdynamik für Hepatitis A als auch die Kostengrößen der Hepatitis-A-Erkrankung in Deutschland ermittelt waren, war es nunmehr möglich, Berechnungen zur Kosten-Effektivität nationaler Impfprogramme durchzuführen.

5.4 Kosten-Effektivität der Hepatitis-A-Impfung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland

5.4.1 Einleitung

Die Verbreitung der Hepatitis A als Ingestionsinfektion mit fäkal-oralem Übertragungsmodus hängt ab von den vorherrschenden hygienischen Verhältnissen (Kanalisation, Kläranlagen) bzw. dem Hygieneverhalten der betrachteten Population. Im Gegensatz zur HBV-Infektion kommt es bei der Hepatitis A zu einer selbst limitierenden Ausheilung ohne chronische Verlaufsformen.

Die epidemiologische Situation in den hochentwickelten Industrieländern ist im Gegensatz zu tropischen und subtropischen Ländern der Dritten Welt und Osteuropas gekennzeichnet durch eine kontinuierlich abnehmende Durchseuchung, insbesondere bei Kindern und Jugendlichen. Wie die im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 des Robert-Koch-Instituts¹⁰⁶ repräsentativ ermittelte HAV-Seroprävalenz mit einer Durchseuchung der 18- bis 19-Jährigen – als jüngster untersuchter Altersgruppe – von lediglich 7% und einem Anstieg auf nur 40,8% bei den Unter-50-Jährigen demonstriert, setzt sich die hohe Empfänglichkeit gegenüber einer HAV-Exposition aber auch bis in das mittlere Erwachsenenalter hinein fort (Tabelle 16).

Allerdings finden sich in einzelnen Industrieländern strukturelle Unterschiede hinsichtlich der prädiktiven Faktoren bzw. Risikogruppen, die zur Aufrechterhaltung der HAV-Übertragung führen:

¹⁰⁶ Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortsch R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-Hepatitis-B-, und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. Gesundheitsw 1999; 61: S110-4

Tabelle 16

Antikörperprävalenz gegen Hepatitis A in Deutschland (gewichtet) [%]

			10-Jahres-Altersklassen							Gesamt
			18-19 Jahre	20-29 Jahre	30-39 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	
Gesamt	Anti-HAV	positiv	7,0	15,4	20,5	40,8	64,1	83,0	89,2	46,5
		negativ	93,0	84,6	79,5	59,2	35,9	17,0	10,8	53,5
West	Anti-HAV	positiv	8,5	16,6	17,6	37,1	62,0	82,9	89,0	45,1
		negativ	91,5	83,4	82,4	62,9	38,0	17,1	11,0	54,9
Ost	Anti-HAV	positiv	3,1	10,4	32,3	54,3	72,2	83,4	90,4	51,8
		negativ	96,9	89,6	67,7	45,7	27,8	16,6	9,6	48,2
Männer	Anti-HAV	positiv	9,1	16,0	21,7	36,9	62,9	82,8	88,3	44,1
		negativ	90,9	84,0	78,3	63,1	37,1	17,2	11,7	55,9
Frauen	Anti-HAV	positiv	4,8	14,7	19,2	44,7	65,3	83,3	89,8	48,7
		negativ	95,2	85,3	80,8	55,3	34,7	16,7	10,2	51,3

Quelle: Bundes-Gesundheitssurvey des RKI 1998

Im mediterranen Italien (Inzidenz 1998: 5,1 pro 100.000 der Bevölkerung^{107,108}) imponiert die Hepatitis A vorwiegend als nahrungsbedingt durch den Konsum kontaminierter Muscheln (42,2%¹⁰⁹).

Die meisten Infektionen in den USA (Inzidenz 1998: 8,59 pro 100.000 der Bevölkerung¹¹⁰) entstehen im Zuge der Übertragungen durch Haushaltskontakte – überwiegend durch Kinder aus definierten ethnischen und sozioökonomische Risikopopulationen mit kontinuierlich hohen Erkrankungsraten – oder Sexualkontakte¹¹¹; Reisen in endemische Entwicklungsländer bzw. Nahrungsmittelübertragungen tragen mit vier bis 7% der Erkrankungen dagegen kaum zur Gesamtinzidenz bei¹¹².

¹⁰⁷ www.istat.it/Anumital/figures.pdf: Italy in Figures (1999). Istituto Nazionale Di Statistica

¹⁰⁸ www.sanita.interbusiness.it/malinf/english/Bollepid/19898/epa.htm

¹⁰⁹ Mele A, Stroffolini T, Palumbo F, Gallo G, Ragni P, Balocchini E, Tosti ME, Corona R, Marzolini A, Moiraghi A. Incidence of and risk factors for hepatitis A in Italy: public health indications from a 10-year surveillance. *J Hepatol* 1997; 26: 743-7

¹¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention (1999). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 48 (No. RR-12): 16

¹¹¹ Centers for Disease Control and Prevention (1998). Summary of notifiable diseases, United States, 1998. *Morb Mortal Wkly Rep* 47(No. RR-53): 77

¹¹² Bader TF. Hepatitis A vaccine. *Am J Gastroenterol* 1966; 91: 217-22

In Deutschland (Inzidenz 1998: 4,7 pro 100.000 der Bevölkerung¹¹³) ist die Hepatitis A als endemische Erkrankung weitgehend eliminiert. Als Haupterkrankungsrisiko erweisen sich der urlaubsbedingte Aufenthalt nicht-immuner Reisender in Mittelmeerlandern mit noch hoher Hepatitis-A-Prävalenz, in Süd- und Osteuropa, Asien, Afrika sowie Mittel- und Südamerika¹¹⁴ und hieraus resultierender Sekundärinfektionen im Gefolge der importierten Erkrankung; der Anteil der direkt erworbenen „Reise-Hepatitis“ in Deutschland wird daher auf mehr als 50% geschätzt¹¹⁵.

Eine prospektive Morbiditätssenkung korreliert somit eng mit dem Ausmaß der in Deutschland nicht von der GKV, sondern in privater Vorsorge getragenen Hepatitis-A-Impfung als Reise-Impfung¹¹⁶. Hauptreisegruppe bei den über 15-jährigen Fernreisenden sind mit 57,4% Personen aus der Altersklasse der 15- bis 44-Jährigen¹¹⁷.

Trotz der seit 1995 in nahezu allen Altersklassen rückläufigen Zahl gemeldeter Neuerkrankungen liegen die Inzidenzgipfel allerdings nach wie vor im Kindesalter unterhalb von 15 Jahren¹¹⁸. Unter dem epidemiologischen Gesichtspunkt einer weitgehenden HAV-Elimination wäre daher eine möglichst frühzeitige Massen-Impfung innerhalb dieser Altersgruppe erforderlich.

Da eine Hepatitis-A-Impfung erst ab dem 2. Lebensjahr zugelassen ist, käme – analog der in den USA bevorzugten Strategie^{119,120} – eine routinemäßige Impfung zu diesem Zeitpunkt in Betracht. Alternativ wird aus ökonomischen Erwägungen in Deutschland aber auch eine zeitgleiche Kombination mit der auf das 11. bis 15. Lebensjahr (vor Beginn der Aufnahme sexueller Aktivitäten) fokussierten und bereits seit 1995 eingeführten Hepatitis-B-Adoleszenten-Impfung diskutiert^{121,122}.

¹¹³ Statistisches Bundesamt, Bonn. Meldepflichtige Krankheiten. Fachserie 12, Reihe 2

¹¹⁴ Jilg W. Adult use of hepatitis A vaccine in developed countries. *Vaccine* 1993; 11: S 6-8

¹¹⁵ Robert-Koch-Institut (1998). Bemerkungen zur Quartalsstatistik ausgewählter meldepflichtiger Infektionskrankheiten I/98. *Epidemiologisches Bulletin* vom 8. Mai

¹¹⁶ Robert-Koch-Institut (1999). Zur Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A und B im Kindesalter. *Epidemiologisches Bulletin* vom 15. Januar

¹¹⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Tourismus in Zahlen, 1999, 3.1: Reisende im Jahr 1988 nach Reiseart, Geschlecht und Alter

¹¹⁸ Statistisches Bundesamt, Bonn. Meldepflichtige Krankheiten. Fachserie 12, Reihe 2

¹¹⁹ Centers for Disease Control and Prevention (1999). Ascertainment of secondary cases of Hepatitis-A-Kansas, 1996-1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 48 (No. RR-28): 608

¹²⁰ Koff RS. The case for routine childhood vaccination against hepatitis A. *NEJM* 1999; 340: 644-5

¹²¹ Experten-Gespräch. Sinn und Nutzen der Impfung gegen Hepatitis A und B. *Allgemeinarzt* 2000; 10: 782

¹²² Smala AM, Szucs TD, Berger K, Windorfer A. Kombinierte Impfung gegen Hepatitis A und B bei Kindern und Jugendlichen. *Fortschr Med* 1999; 117: 115-9

5.4.2 Zielsetzung

Ausgehend vom Basisjahr 1998 werden in einem Betrachtungszeitraum von dreimal zehn Jahren daher folgende Szenarien hinsichtlich ihrer Kosteneffektivität untersucht:

1. Dynamische Auswirkungen der Reise-Impfungen der 15- bis 44-Jährigen über die Zeit auf die Inzidenzentwicklung der Gesamtpopulation („herd immunity“)^{123,124}.
2. Kosten-Effektivität und Inzidenzentwicklung bei einer zusätzlich eingeführten Hepatitis-A-Kollektivimpfung im zweiten Lebensjahr.
3. Alternativ Kosten-Effektivität und Inzidenzentwicklung bei einer kollektiven Hepatitis-A-Impfung aller Adoleszenten im Alter von 11 bis 15 Jahren.

Die Kostenkalkulation erfolgt aus gesellschaftlicher Perspektive, welche sowohl die direkten (Impf- und Behandlungskosten) als auch die aus Produktivitätsverlusten resultierenden indirekten Kosten einbezieht. Die Effektivität wird durch die Anzahl der vermiedenen Erkrankungsfällen gemessen.

Die Berechnungsergebnisse werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse durch univariate Veränderung ausgewählter Eingangsparameter auf ihre Robustheit hin überprüft.

Die Programmierung (Kapitel 10, Seite 213) wurde mit Hilfe der Software SAS® Release 6.12 durchgeführt. Die Prognose erfolgte iterativ für jedes Jahr, wobei die Ergebnisse des letzten Jahres in den aktuellen Iterationsschritt des jeweils laufenden Jahres einfließen.

5.4.3 Methodik

5.4.3.1 Kosten-Effektivität

Die Kosten-Effektivitäts-Ratio (C-E-R) ist der Quotient zwischen den inkrementellen Nettokosten der jeweiligen Impfstrategie (NC) und der Zahl der hierdurch vermiedenen Erkrankungen (CA) pro betrachtetem Zyklus. Die inkrementellen Nettokosten (NC) entsprechen der Differenz (Inkrement) zwischen den Kosten der jeweiligen Strategie,

¹²³ Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. *Lancet* 1990; 335: 641-5

¹²⁴ Hinman AR. Evaluating interventions for prevention and control of infectious diseases. *J Public Health Manag Practice* 1998; 4: 106-13

d. h. den Impfkosten (VC) plus den totalen direkten und indirekten Fallkosten, die trotz des Impfprogramms nicht vermieden werden konnten (CP) und den totalen Fallkosten ohne Impfprogramm (CNP).

Die Kosten-Effektivitäts-Ratio errechnet sich somit wie folgt: $[(VC + CP) - CNP] / CA$. Negative Zahlenwerte dokumentieren hierbei Einsparungen, positive zusätzliche Aufwendungen je vermiedener Erkrankung.

Sämtliche anfallenden Kosten werden mit einem Diskontsatz in Höhe von 5% auf das Basisjahr 1998 diskontiert. Die Effektivität als erst zukünftig vermiedene Erkrankung wird ebenfalls diskontiert dargestellt¹²⁵. In der Sensitivitätsanalyse erfolgt aufgrund des langen Betrachtungszeitraums eine Reduktion des Diskontsatzes auf 3%.

5.4.3.2 Populationsmodell

Die Modellierung der untersuchten Altersgruppen bis zum Jahr 2029 beruht auf jüngsten Ergebnissen der 9. koordinierten Bevölkerungsvorausentwicklung des Statistischen Bundesamtes¹²⁶, beginnend mit dem 1998 gegebenen Umfang der Jahrgänge der Null- bis 44-Jährigen unter Berücksichtigung der demographischen Veränderungen und der Veränderungen durch Wanderungsbewegungen (Zuwanderung von 100.000 Personen pro Jahr). Die Zuwanderung wird gleichmäßig über alle Jahrgänge verteilt. Durch Zufluss des jeweiligen Jahrgangs zum nächst höheren Lebensalter wachsen die Kinder- und Jugendlichen zu Erwachsenen bis maximal 44 Jahren (Jahrgang der initial 15-Jährigen 1998) heran. Ausgangspunkt der künftigen Inzidenzentwicklung ist die Inzidenzrate pro Altersklasse des Jahres 1998 (Tabelle 17)¹²⁷.

Bislang gegenüber HAV nicht exponierte Personen erlangen nach einer „natürlich“ erworbenen Hepatitis-A-Infektion als „Durchseuchte“ ebenso eine dauerhafte Immunität wie erfolgreich Geimpfte und kehren nicht mehr in den suszeptiblen Status zurück. Die „population at risk“ eines Jahrgangs ergibt sich somit aus der Subtraktion der jeweils geschützten Population und wird für jeden Jahrgang in jedem Jahr des Betrachtungszeitraums neu berechnet.

¹²⁵ Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW (1997). Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford university press, Oxford

¹²⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Entwicklung der Bevölkerung in Deutschland von 1998 bis 2050, 9. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Basis 3.12.1997

¹²⁷ Statistisches Bundesamt, Bonn. Meldepflichtige Krankheiten. Fachserie 12, Reihe 2

Tabelle 17

Erkrankungen an Hepatitis A nach Altersgruppen je 100.000 Einwohner 1998

Altersklasse	Inzidenzrate
0 bis unter 1	2,0
1 bis unter 5	8,7
5 bis unter 15	9,4
15 bis unter 25	5,9
25 bis unter 45	5,5
45 bis unter 65	2,3
65 u. mehr	1,2
insgesamt	4,7

Quelle: Statistisches Bundesamt, Bonn. Meldepflichtige Krankheiten. Fachserie 12, Reihe 2

5.4.4 Epidemiologische Annahmen

Die Risikopopulation muss um die bereits zuvor eingetretenen Infektionen gemindert werden. In Annäherung an die Ergebnisse des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 (Tabelle 16, Seite 74) wird in der Modellierung zu Berechnungsbeginn bei den unter 15-Jährigen zunächst von einer vernachlässigbar geringen Durchseuchung (0%), in der Altersklasse der 15- bis 44-Jährigen von einem linearen Anstieg der Durchseuchung um jeweils 1% pro Jahrgang mit einer Basisdurchseuchung von 7% der 15-Jährigen ausgegangen.

Die jährliche Attack-Rate durch HAV gegenüber empfänglichen Reisenden in Hepatitis-A-Hochendemiegebieten während ihres Aufenthaltes wird mit 3,6% geschätzt¹²⁸. Obwohl Querschnittsstudien die Wahrscheinlichkeit einer sekundären HAV-Übertragung durch eine erkrankte auf eine zweite, nicht-immune Person mit bis zu 51%¹²⁹ beziffern, wird in der vorliegenden Modellierung aufgrund fehlender prospektiver Studien eine konservative Schätzung von lediglich 10% zugrunde gelegt.

¹²⁸ Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992; 10: 88-92

¹²⁹ Greco D, De Giacomi G, Piersante GP, Bibby L, Nicastro M, Cavalcanti P. A person to person hepatitis A outbreak. *Int J Epidemiol* 1986; 15: 108-11

5.4.5 Behandlungskosten und indirekte Kosten der Hepatitis-A-Erkrankung

Mit HAV infizierte Personen (ungeimpfte Personen ohne Immunität und geimpfte, bei denen die Impfung nicht anging) können asymptomatisch bleiben oder eine symptomatische Erkrankung entwickeln. Asymptomatische Infektionen verursachen keine Kosten. Die Wahrscheinlichkeit einer Krankheitsmanifestation ist altersabhängig: In bis zu 95% der Fälle verlaufen Infektionen im Kleinkindesalter asymptomatisch^{130,131}, während Jugendliche über 15 Jahren bzw. Erwachsene in etwa 75% der Fälle erkranken^{132,133}.

Für die gesundheitsökonomische Modellierung wird daher wie bei *Smala et al. [1999]*¹³⁴ vereinfachend von einer klinischen Manifestationsrate bei Kindern unter 15 Jahren von 10%, bei Jugendlichen und Erwachsenen über 15 Jahren von 75% ausgegangen.

Abhängig vom Schweregrad der Hepatitis ist eine ambulante Betreuung ausreichend oder eine stationäre Behandlung erforderlich.

Die in der vorausgehenden Modellrechnung für das Jahr 1997 kalkulierten direkten und indirekten Fallkosten der Hepatitis-A-Erkrankung in Deutschland (Kapitel 5.3), separiert nach Kindern unter 15 Jahren bzw. Jugendlichen und Erwachsenen von mindestens 15 Jahren wurden den veränderten Daten des Jahres 1998 angepasst¹³⁵.

Hiernach belaufen sich die durchschnittlichen ambulanten Behandlungskosten auf DM 280,27, die altersabhängigen stationären Kosten auf DM 258,25 (unter 15 Jahren) bzw. DM 941,23 (über 15 Jahren). Als mittlere indirekte Kosten pro erwachsenem Patient wurden DM 5.207,10 ermittelt. In der Modellierung wurden somit als Gesamtkrankheitskosten pro Fall für Über-15-Jährige DM 6.148,33 bzw. für Unter-15-Jährige

¹³⁰ Hadler S, McFarland L. Hepatitis in day care centers: Epidemiology and prevention. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 548-57

¹³¹ Hesketh LM, Rowlatt JD, Gay NJ, Morgan-Capner P, Miller E. Childhood infection with hepatitis A and B viruses in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7: 60-3

¹³² Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 226-33

¹³³ Matricardi PM, D'Amelio R, Biselli R, Rapicetta M, Napoli A, Chionne P, Stroffolini T. Incidence of hepatitis A virus infection among an Italian military population. *Infection* 1994; 22: 51-2

¹³⁴ Smala AM, Szucs TD, Berger K, Windorfer A. Kombinierte Impfung gegen Hepatitis A und B bei Kindern und Jugendlichen. *Fortschr Med* 1999; 117: 115-9

¹³⁵ Lediglich die AU-Tage aus der Krankheitsartenstatistik der AOK 1997 wurden nicht verändert, da aktuelle Daten für das Jahr 1998 noch nicht verfügbar waren.

DM 538,52 zugrunde gelegt. Eine Letalität infolge HAV-Infektion wird aufgrund deren Seltenheit nicht berücksichtigt^{136,137}.

Obwohl die Ergebnisse der ANOMO-Sentinelstudie bei Hepatitis-A-Infektionen von einer fünffachen Dunkelziffer¹³⁸ ausgehen, kann hierzu auf eine Sensitivitätsanalyse verzichtet werden, da die in der hier vorliegenden Modellierung zur Berechnung der indirekten Kosten verwendete Krankheitsartenstatistik eine Mittelwertbildung ausschließlich gemeldeter Erkrankungen darstellt und nicht bekannt ist, in welchem Umfang bei nicht oder fehldiagnostizierten Infektionen Kosten für die GKV angefallen sind.

5.4.6 Reisende

Im Jahre 1998 reisten 37,6 Millionen Personen, die mindestens 15 Jahre alt waren, ins Ausland¹³⁹. 25,1% (15.586.187) der 61.955.508 Fernreisen führten 1998 in HAV-Hochprävalenzgebiete¹⁴⁰.

57,4% aller Auslandsreisenden über 15 Jahren, d. h. 21,6 Millionen, waren zwischen 15 und 44 Jahre alt.

Aus den vorangestellten Daten resultieren etwa 5.440.000 Fernreisende im Jahre 1998 von Angehörigen dieser Altersklasse in Endemiegebiete.

Die im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 des Robert-Koch-Instituts als repräsentative Bevölkerungsstichprobe Erwachsener befragten Fernreisenden gaben, ohne Bevorzugung einer Altersklasse, einen Impfschutz in 38,5% der Fälle an¹⁴¹. Da hierbei jedoch die Summe der letzten drei Jahre erfasst wurde, ist für die Fragestellung, wie groß der Anteil der geimpften Fernreisenden pro Jahr ist, bezogen auf das einzelne Jahr zwischen ca. 13% als Untergrenze (bei jeweils gleichmäßiger Impfhäufigkeit

¹³⁶ Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *BMJ* 1994; 309: 918-22

¹³⁷ Robert-Koch-Institut (1999). Zur Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A und B im Kindesalter. *Epidemiologisches Bulletin* vom 15. Januar

¹³⁸ Kirschner W, Schwartländer B (1996). Sentinel-Surveillance von HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten: Ergebnisse der ANOMO-Studie 1989 bis 1994. Nomos Verl.-Ges., Baden-Baden

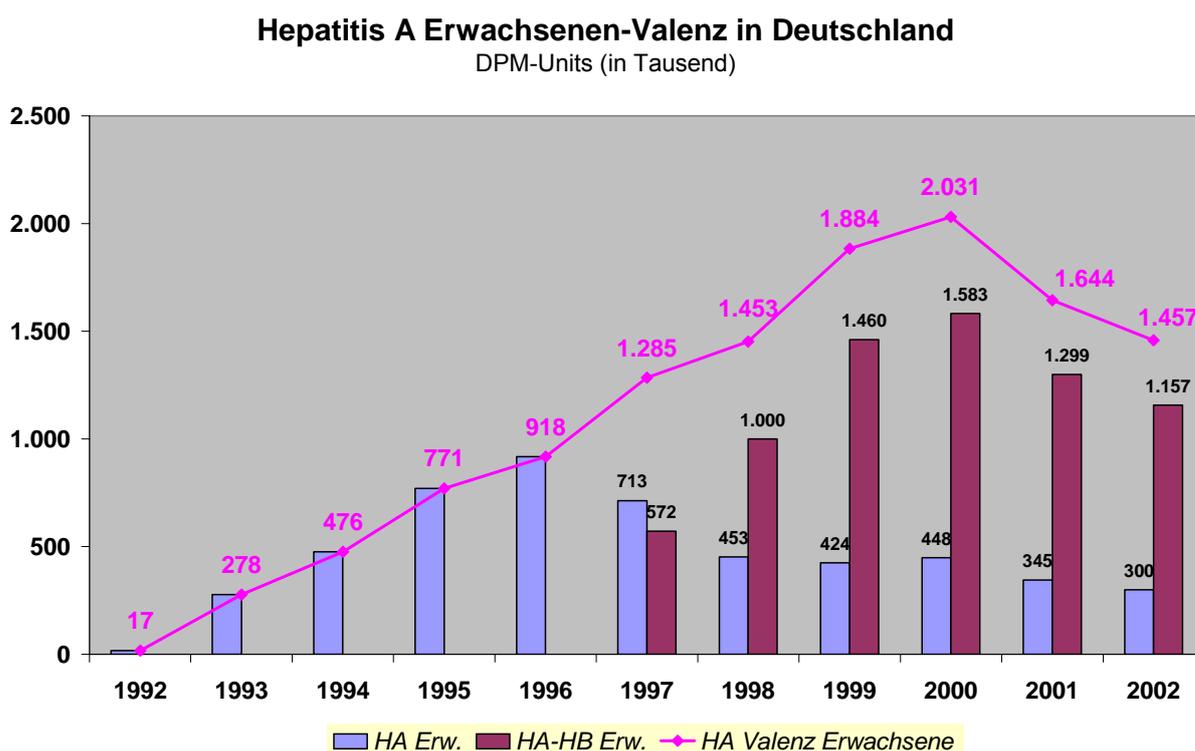
¹³⁹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. *Tourismus in Zahlen, 1999, 3.1: Reisende im Jahr 1988 nach Reiseart, Geschlecht und Alter*

¹⁴⁰ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. *Tourismuserhebung 1988, Tab. 3.1. Tourismus in Zahlen 1999*

¹⁴¹ Altmann D, Breuer T, Rasch G. Impfstatus und Erkrankungen bei Fernreisen. *Gesundheitswes* 1999; 61: S106-9

über die drei Jahre) und 38,5% als Obergrenze zu beziehen. Um diesen Effekt nicht zu überschätzen, wird in der Modellierung als „worst case“ zunächst von einer Impfquote von 10% (544.000) ausgegangen, in der Sensitivitätsanalyse auf 30% (1.632.000) erweitert. Die in Abb. 9 dokumentierten Hepatitis-A-Impfeinheiten des bundesdeutschen pharmazeutischen Großhandels belegen die Zuverlässigkeit dieser Annahmen, bei denen – mit ansteigender Tendenz in den Folgejahren – bereits im Jahre 1996 mehr als 450.000 Erwachsene (918.000 Impfeinheiten geteilt durch zwei Impfungen) einen vollständigen Impfschutz erlangt hatten. Die in privater Vorsorge durchgeführten Reise-Impfungen sind – abzurechnen als IGELE-Leistungen nach GOÄ¹⁴² – mit Aufwendungen von maximal DM 220,54 für Kinder bzw. DM 321,46 für Erwachsene (Tabelle 18) kostenaufwändig.

Abbildung 9



Quelle: Institut für Medizinische Statistik, Frankfurt am Main

¹⁴² Gebührenordnungen für Ärzte. Privatabrechnungen für Ärzte Teil II (1999). 95. Ergänzungslieferung zur 54. Auflage, Stand 1. Oktober 1998. Dt. Ärzte-Verlag, Köln

Tabelle 18

Kosten einer Reise-Impfung gegen Hepatitis A

Ärztliche Leistung	Punktzahl	Faktor	Vergütung	total
erster Arztbesuch:				
Beratung (GOÄ 1)	80	2,3	20,98 DM	
Basisimpfung (GOÄ 375)	80	2,3	20,98 DM	
zweiter Arztbesuch (nach 6 Monaten):				
Beratung (GOÄ 1)	80	2,3	20,98 DM	
Auffrischimpfung (GOÄ 375)	80	2,3	20,98 DM	
fakultativ:				
Laborleistung	Untersuchung		Vergütung	
diagnostische Antikörper- bestimmung zur Festlegung der Immunitätslage 1) HAV-IgG-Ak (GOÄ 4382)	27,36 DM	1,15	31,46 DM	31,46 DM
HAV-Impfstoff 2)			Kosten	
Kinder 3)			2 x 68,31 DM	136,62 DM
Erwachsene 4)			2 x 103,04 DM	206,08 DM
				220,54 DM (Kinder) bzw. 321,46 DM (Erwachsene)

- 1) aufgrund der niedrigen Durchseuchung nur bei vor 1950 geborenen Erwachsenen sinnvoll
- 2) Apothekenverkaufspreis (AVP) für das jeweils preisgünstigste Präparat gemäß Rote Liste® 1999 bei Abgabe an Patienten gemäß Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisVO)
- 3) VAQTA® K pro infantibus (Aventis Pasteur Merieux MSD)
- 4) HAVRIX® 1440 (SKB)

Die Reise-Impfquote wird gleichmäßig über die Jahrgänge der 15- bis 44-Jährigen verteilt und bleibt, obwohl künftig von einem wachsenden Reiseverkehr ausgegangen werden kann, mangels zuverlässiger Vorhersagedaten im Berechnungszeitraum konstant. Reise-Impfungen anderer Altersklassen, arbeitsmedizinisch veranlasste Hepatitis-A-Impfungen oder solche gefährdeter Personengruppen gemäß der STIKO bleiben unberücksichtigt.

5.4.7 Impfkosten

Für die Impfstoffe der von der STIKO öffentlich empfohlenen Schutzimpfungen ist nicht der Apothekenverkaufspreis (AVP), sondern der auf dem wesentlich günstigeren

Apothekeneinkaufspreis (AEP) basierende Erstattungspreis der Sprechstundenbedarfsverordnung zugrunde zu legen (Tabelle 19). In der Regel gilt die Formel $[(AEP + \text{maximaler Zuschlag}) - 5\% \text{ Kassenrabatt}] + 16\% \text{ MwSt.}$ Der Zuschlag, der in den jeweiligen Bundesländern durch Arzneilieferungsverträge zwischen den dortigen Primärkassen und den regionalen Apothekerverbänden bzw. für die Ersatzkassen als Bundesvertrag vom 4.5.1995 zwischen dem VdAK/AEV und Deutschen Apothekerverband e. V. vereinbart wurde¹⁴³, kann je nach Krankenkasse, über die der Sprechstundenbedarf im jeweiligen Bundesverband abgerechnet wird, schwanken. Vereinfachend wird in unserer Modellierung der dosisabhängige Zuschlag des VdAK-Bundesarzneilieferungsvertrags (§11 Nr. 8: 1-5 Dosen 40%, 6-49 Dosen 25%, ≥ 50 Dosen 15%) für die maximal verfügbare Packungsgröße des jeweiligen Impfstoffes verwendet.

Gemäß den STIKO-Empfehlungen¹⁴⁴ sollte eine Hepatitis-B-Impfung möglichst frühzeitig, d. h. bis zum 12. bis 15. Lebensmonat und in Kombination mit anderen Impfstoffen durchgeführt werden. Seit dem 24.10.2000 sind nunmehr zwei preisidentischen Kombinationsimpfstoffe mit sechs Antigenen inklusive eines Hepatitis-B-Anteils zugelassen, Hexavac[®] bzw. Infanrix Hexa[®]. Das hierfür vorgesehene Impfschema ist wie beim Fünffachkombinationsimpfstoff drei plus eins, d. h. insgesamt vier Impfungen.

Eine Hepatitis-A-Impfung ist hingegen erst ab dem zweiten Lebensjahr indiziert (Interferenz mit mütterlichen Antikörpern). Zur Verfügung stehen entweder ein Monoimpfstoff oder, zusammen mit Hepatitis B, der preisgünstige Simultanimpfschutz Twinrix[®] Kinder. Eine Impfung mit dem Kombinationsimpfstoff, der überdies nicht gleichzeitig mit anderen Impfungen verabreicht werden kann¹⁴⁵, stünde im Gegensatz zu den STIKO-Empfehlungen. Dies deshalb, da eine Impfung gegen Hepatitis B, die bereits mit dem hexavalenten Kombinationsimpfstoff abgedeckt werden kann, verspätet und mit dem Risiko einer verringerten Impfrate einsetzen würde¹⁴⁶.

¹⁴³ Arzneilieferungsvertrag zwischen VdAK/AEK und DAV vom 04.05.1996, S.18.

¹⁴⁴ Robert-Koch-Institut (2000). Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut, Stand: Januar 2000. Epidemiologisches Bulletin vom 14. Januar

¹⁴⁵ Basis-Information Twinrix[®] Erwachsene/Kinder, SmithKline Beecham, Kapitel 7.2.4.5, S. 30

¹⁴⁶ Robert-Koch-Institut (1998). Zur Situation bei ausgewählten meldepflichtigen Infektionskrankheiten im Jahr 1997 – Teil 3: Virushepatitiden. Epidemiologisches Bulletin vom 3. April

Tabelle 19

Hepatitis-A-/Hepatitis-B-Impfstoff für Kinder

Präparat	Darreichungsform	Packungsgrößen (max.)	AEP [DM]*	AVP [DM]**	AEP [DM]/Dosis
Engerix B für Kinder	Fertigspritze	50 x 0,5 ml	1983,29	2758,97	39,67
Vaqta pro. inf.	Fertigspritze	1 x 0,5 ml	42,55	86,31	42,55
Twinrix Kinder	Fertigspritze	10 x 0,5 ml	499,8	753,70	49,98

Stand: 1.11.2000

* Apotheken-Einkaufs-Preis** Apotheken-Verkaufs-Preis

In der hier vorliegenden Berechnung werden daher die Kosten des preisgünstigsten (aber nur als Fertigspritze zu beziehenden) HAV-Monoimpfstoffes Vaqta pro infantibus[®] einbezogen. Unter der Voraussetzung, dass bei einer etwaigen Entscheidung zugunsten einer Massen-Impfung im zweiten Lebensjahr der HAV-Monoimpfstoff ebenfalls den Konditionen des Sprechstundenbedarfs unterläge, ergibt sich folgende Rechnung: [AEP (= DM 42,55) + 40%*AEP (= DM 17,02) – 5%*[AEP + 40%*AEP](= DM 2,98)] + 16% MwSt (= DM 9,05) = DM 65,64, dies multipliziert mit 2 (2 Impftermine) = DM 131,28.

Zusätzlich müssen die Applikationskosten von DM 9,69 pro Impfung (130 Punkte nach Ziffer 8900¹⁴⁷ x 0,0745 DM/Punkt), das heißt DM 19,38 für zwei Impfungen zuzüglich der stets ansetzbaren Konsultationsgebühr nach EBM 2 in Höhe von DM 7,45 (2 x 50 Punkte x 0,0745 DM/Punkt) berücksichtigt werden.

Für eine Hepatitis-A-Impfung im zweiten Lebensjahr entstehen somit Gesamtkosten in Höhe von DM 158,11.

Bei der generellen Adoleszenten-Impfung entfallen die bereits für die alleinige Hepatitis-B-Impfung entstehenden Applikationskosten bzw. Konsultationsgebühren. Die Kosten für den Hepatitis-A-Anteil des Kombinationsimpfstoffes berechnen sich wie folgt: AEP pro Einzeldosis Engerix[®] B für Kinder in der 50er-Packung; somit DM 39,67 + DM 5,95 – DM 2,28 + DM 6,93 = DM 50,27. AEP pro Einzeldosis Twinrix[®] Kinder in der 10er-Packung (maximale Packungsgröße): DM 49,98, somit DM 49,98

¹⁴⁷ Wezel H, Liebold R (1999). Handkommentar zum EBM und BmÄ, E-GO und GOÄ mit UV-GOÄ, 6. Aufl., 43. Ergänzungslieferung, St. Augustin

+ DM 12,50 – DM 3,12 + DM 9,50 = DM 68,86. Die Kostendifferenz für alle drei Impfeinheiten [(DM 68,86 x 3 = DM 206,58) – (DM 50,27 x 3 = DM 150,81)] beträgt lediglich DM 55,77.

Es werden keine Impfkomplicationen und keine Boosterung berücksichtigt, da die Notwendigkeit einer Auffrischung inzwischen kontrovers diskutiert wird^{148,149}.

5.4.8 Impfeffektivität und Compliance

Der Umfang der impfgeschützten Population ergibt sich aus der jeweiligen Alterskohorte multipliziert mit der durchschnittlichen Compliance gegenüber dem Impfprogramm und der Vakzine-Effektivität.

Die Akzeptanz der Hepatitis-B-Impfung im Kleinkindesalter entspricht mit etwa 80%¹⁵⁰ inzwischen den höchsten Durchimpfungsraten konventioneller Schutzimpfungen, wie Poliomyelitis (80,4%), Diphtherie (80,7%) und Tetanus (80,9%)¹⁵¹. Für die Altersgruppe der Unter-Einjährigen wird daher auch bei der Hepatitis-A-Impfung zunächst von einer Compliance von 80% ausgegangen. Eine künftig möglicherweise höhere Impfbereitschaft wird in der Sensitivitätsanalyse mit einer Impfquote von 90% berücksichtigt.

Im Jugendalter (ab dem 11. Lebensjahr) ist die gegenwärtig erreichte Hepatitis-B-Impfrate (unter 20%) dagegen noch völlig unzureichend¹⁵², so dass für die Altersgruppe der 11- bis 15-Jährigen als Compliance 20% zugrunde gelegt werden, im Hinblick auf verstärkte Impfbemühungen mit einer oberen Grenze des Konfidenzintervalls in der Sensitivitätsanalyse von 50%.

Die Vakzine-Effektivität beträgt alters- und präparateunabhängig 99%^{153,154}.

¹⁴⁸ Centers for Disease Control and Prevention (1999). Ascertainment of secondary cases of Hepatitis-A Kansas, 1996-1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 48 (No. RR-28): 608

¹⁴⁹ Wiedermann G, Kindi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0–6 schedule). *Acta Tropica* 1998; 69: 121-5

¹⁵⁰ Robert-Koch-Institut (1997): Jahresbericht 1996 über meldepflichtige Infektionskrankheiten in Deutschland, Teil 2: Virushepatitiden. *Epidemiologisches Bulletin* vom 28. Februar

¹⁵¹ Mitteilungen des Bundesverbandes der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes: ÖGD-Info, Ausgabe Nr. 8, Mai 1999

¹⁵² Robert-Koch-Institut (1997): Jahresbericht 1996 über meldepflichtige Infektionskrankheiten in Deutschland, Teil 2: Virushepatitiden. *Epidemiologisches Bulletin* vom 28. Februar

¹⁵³ Diaz-Mitoma F, Law B, Parsons J. A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 109-14

¹⁵⁴ Leroux-Roels G, Moreau E, Desombere I, Safary A. Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and hepatitis B vaccine in young healthy adults. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1027-31

5.4.9 Ergebnisse

Auch ohne eine GKV-finanzierte Massen-Impfstrategie kann durch den Einfluss der in privater Vorsorge durchgeführten, individuellen Reise-Impfungen der 15- bis 44-Jährigen über die Zeit ein deutlicher Rückgang der Inzidenz vorhergesagt werden. Ohne Berücksichtigung eines Underreporting-Faktors führt dieses dynamische Modell (keine Massen-Impfung, lediglich Berücksichtigung der Reise-Impfungen) bei einer durchschnittlichen Reise-Impfquote gegen HAV von 10% bereits nach 10 Jahren zu einer Reduktion der Neuerkrankungen in Deutschland um etwa ein Drittel (35,2%), bei einer Durchimpfung Reisender von 30% mit 45,8% sogar um nahezu die Hälfte (Tabelle 20).

Auch bei der höheren Reise-Impfquote kommt es nach 10 Jahren annähernd zu einer Parallelentwicklung der Zahl von Hepatitis-A-Neuerkrankungen, deren Abnahme nach diesem Zeitraum zudem in beiden Szenarien ihren Höhepunkt erreicht (Abbildung 10).

Jede zusätzlich gewählte Massen-Impfstrategie führt in keinem der separat dargestellten 10-Jahreszyklen (Tabellen 21 und 22) zu einer Kosteneinsparung:

Bei der Impfung der Einjährigen (Tabelle 21) unter den Basiskriterien liegen die zusätzlichen Aufwendungen pro verhinderter Erkrankung, bezogen auf alle drei Zyklen, bei ca. DM 53.000. Eine Verringerung des Diskontsatzes in der Sensitivitätsanalyse auf 3% führt zwar zu einer Verbesserung der Kosteneffektivität um etwa 29%, allerdings betragen die durchschnittlichen Nettokosten pro verhinderter Hepatitis-A-Erkrankung im Gefolge der Massen-Impfung noch immer ca. DM 38.000.

Während eine Änderung der Impfkosten zu einer nahezu proportionalen Veränderung der Kosten-Effektivitäts-Ratio führen (+ 9,7% bzw. – 9,4%), bleibt eine Erhöhung der Krankheitskosten um 10% nahezu ohne Auswirkung (+ 0,6%). Die Erhöhung der Impfcompliance von 80% auf 90% resultiert in einem relativen Kostenanstieg von 10,6%, dem jedoch nur eine Verringerung der Krankenzahl um ca. 1% gegenübersteht.

Als am sensitivsten hinsichtlich der Verhinderung von Erkrankungen im Vergleich mit den Basiskriterien erweist sich die Erhöhung der Reise-Impfquote von 10% auf 30% mit einer Reduktion um ca. 8%.

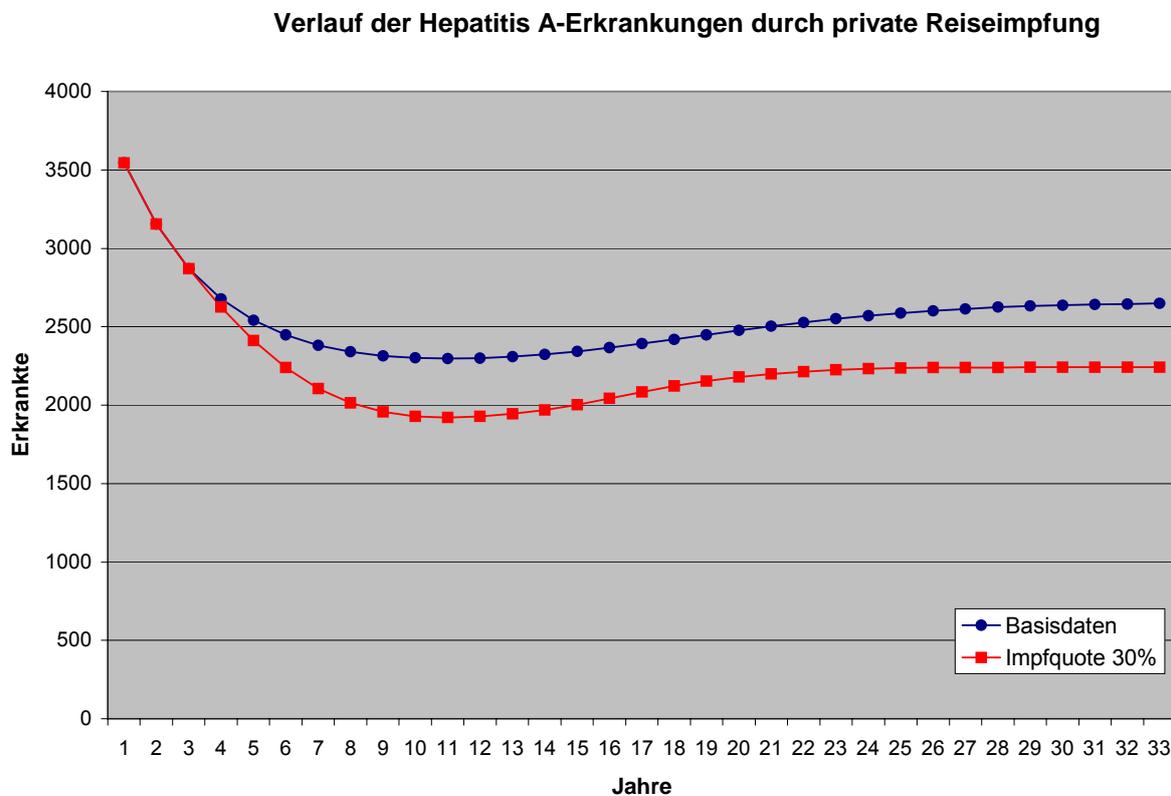
Tabelle 20

Entwicklungsprognose der absoluten Hepatitis-A-Fallzahlen

in Abhängigkeit von der Reise-Impfquote der 15- bis unter 45-Jährigen im Verlauf der nächsten 30 Jahre (Basisjahr 1998)

Jahr	Basisdaten	Impfquote 30%
1998	3.546	3.545
1999	3.154	3.154
2000	2.870	2.870
2001	2.677	2.625
2002	2.541	2.413
2003	2.447	2.239
2004	2.382	2.106
2005	2.340	2.014
2006	2.314	1.957
2007	2.301	1.928
2008	2.297	1.921
2009	2.300	1.928
2010	2.309	1.945
2011	2.323	1.970
2012	2.342	2.003
2013	2.366	2.042
2014	2.392	2.083
2015	2.420	2.121
2016	2.448	2.153
2017	2.476	2.179
2018	2.503	2.199
2019	2.528	2.214
2020	2.550	2.224
2021	2.570	2.232
2022	2.587	2.237
2023	2.602	2.239
2024	2.614	2.240
2025	2.624	2.240
2026	2.632	2.241
2027	2.638	2.241
2028	2.642	2.241
2029	2.645	2.241
2030	2.648	2.241

Abbildung 10



Die Impfkampagne der 11- bis 15-Jährigen (Impfung aller 11- bis 15-Jährigen simultan im Jahr 2000, dann nur noch der nachrückenden Einjährigen) führt im Vergleich zur Massen-Impfung der Einjährigen vor allem compliancebedingt zu einer wesentlich geringeren Erkrankungsprävention (17.316 bzw. 24.217 eingesparte HAV-Erkrankungen bei einer Compliance von 20% bzw. 50% [Tabelle 23] gegenüber 48.613 bzw. 49.119 bei den Einjährigen mit einer Compliance von 80% bzw. 90%). Die reziprok deutlich höheren Krankheitskosten überkompensieren bei weitem die gegenüber den Einjährigen niedrigeren Impfkosten und verursachen bei dem infolge größerer Jahrgangsstärke initial zahlenmäßig umfangreicheren Impfkollektiv durchschnittliche Nettokosten von ca. DM 83.000 je verhinderter Hepatitis A. Dementsprechend verbessert eine Herabsetzung des Diskontsatzes auf 3% in der Sensitivitätsanalyse die Kosteneffektivität um ca. 35%; eine Compliance-Erhöhung von 20% auf 50% verringert die Kosteneffektivitäts-Ratio um ca. 16%.

Tabelle 21

Kosten-Effektivität zweier Hepatitis-A-Impfstrategien

in zwei unterschiedlichen Altersgruppen über dreimal 10 Jahre in Deutschland

a) Impfung aller Einjährigen

	Basisdaten	Compliance	Rate der Reise- Impfungen	Impfkosten	Impfkosten	Krankheits- kosten	Diskontierte Kosten
		90%	30%	+10%	-10%	+10%	3%
Zyklus 1							
Diskontierte netto Kosten (in Mio. DM)	534,01	591,22	510,36	579,78	488,39	542,16	485,40
Vermiedene Fälle	6.266	6.429	6.267	6.266	6.266	6.266	6.266
Vermiedene Fälle kumuliert	6.266	6.429	6.267	6.266	6.266	6.266	6.266
Kosten je vermiedenem Fall (in DM)	85.223	91.961	81.436	92.563	77.943	86.524	77.466
Zyklus 2							
Diskontierte netto Kosten (in Mio. DM)	808,02	901,53	773,64	884,13	733,04	813,87	600,66
Vermiedene Fälle	18.049	18.221	17.577	18.049	18.049	18.049	18.049
Vermiedene Fälle kumuliert	24.315	24.650	23.844	24.315	24.315	24.315	24.315
Kosten je vermiedenem Fall (in DM)	44.768	49.478	44.014	48.985	40.614	45.092	33.279
Zyklus 3							
Diskontierte netto Kosten (in Mio. DM)	1236,97	1390,25	1230,0	1358,99	1114,71	1238,01	753,94
Vermiedene Fälle	24.298	24.469	20.840	24.298	24.298	24.298	24.298
Vermiedene Fälle kumuliert	48.613	49.119	44.684	48.613	48.613	48.613	48.613
Kosten je vermiedenem Fall (in DM)	50.908	56.817	59.021	55.930	45.877	50.951	31.029
Alle 3 Zyklen kumuliert							
Kosten je vermiedenen Fall (in DM)	53.052	58.694	56.262	58.069	48.056	53.361	37.850

Tabelle 22

Kosten-Effektivität zweier Hepatitis-A-Impfstrategien

in zwei unterschiedlichen Altersgruppen über drei mal 10 Jahre in Deutschland

b) Impfung aller 11- bis 15-Jährigen

	Basisdaten	Compliance	Rate der Reise- Impfungen	Impfkosten	Impfkosten	Krankheits- kosten	Diskontierte Kosten
		50%	30%	+10%	-10%	+10%	3%
Zyklus 1							
Diskontierte netto Kosten (in Mio. DM)	428,48	414,35	358,18	448,10	408,73	454,96	379,82
Vermiedene Fälle	2.313	3.669	2.052	2.313	2.313	2.313	2.313
Vermiedene Fälle kumuliert	2.313	3.669	2.052	2.313	2.313	2.313	2.313
Kosten je vermiedenem Fall (in DM)	185.249	112.933	174.464	193.731	176.710	196.697	164.211
Zyklus 2							
Diskontierte netto Kosten (in Mio. DM)	393,97	404,5	260,82	410,01	388,49	414,08	243,18
Vermiedene Fälle	6.428	9.008	4.296	6.428	6.428	6.428	6.428
Vermiedene Fälle kumuliert	8.741	12.677	6.348	8.741	8.741	8.741	8.741
Kosten je vermiedenem Fall (in DM)	61.290	44.905	60.712	63.785	60.437	64.418	37.831
Zyklus 3							
Diskontierte netto Kosten (in Mio. DM)	619,05	793,81	606,9	650,09	576,88	649,96	307,01
Vermiedene Fälle	8.575	11.540	5.211	8.575	8.575	8.575	8.575
Vermiedene Fälle kumuliert	17.316	24.217	11.559	17.316	17.316	17.316	17.316
Kosten je vermiedenem Fall (in DM)	72.192	68.788	116.465	75.812	67.275	75.797	35.803
Alle 3 Zyklen kumuliert							
Kosten je vermiedenen Fall (in DM)	83.247	70.294	106.056	87.099	79.354	87.722	53.708

Tabelle 23

Basisdaten und deren Variation in der Sensitivitätsanalyse

	Basisdaten	Sensitivitätsanalyse	
		-	+
Diskontsatz	5%	3%	
Impfeffektivität	99%		
Compliance			
< 11 Jahre	80%		90%
>= 11 Jahre	20%		50%
Symptomatische Erkrankung			
< 15 Jahre	10%		30%
>= 15 Jahre	75%		
Fernreisende 15- bis 44 Jahre			
Impfquote	10%		30%
Zahl	5.440.000		+10%
Attack rate	3,60%		
Sekundärinfektionsquote	10%		
Impfkosten			
Einjährige	158,1	-10%	+10%
11- bis 15-Jährige	55,77	-10%	+10%
Fallkosten			
< 15 Jahre	538,52		+10%
>= 15 Jahre	6.148,33		+10%
Durchseuchung			
0 < 15 Jahre	0%		
>= 15 Jahre - 44 Jahre	7%, anschließend linear 1% pro Jahrgang		

5.4.10 Diskussion

Die hier vorgenommene dynamische Modellierung dokumentiert den nachhaltigen Einfluss der privaten HAV-Reise-Impfung in Verbindung mit der demographischen Langzeitentwicklung der Bundesrepublik Deutschland auf die Gesamtzahl der Neuerkrankungen an Hepatitis A.

Tatsächlich hat sich mit der Zulassung der Hepatitis-A-Monoimpfstoffe 1995 bzw. des Hepatitis-A/B-Impfstoffes 1996, unabhängig von einer strategischen Kollektivimpfung

definierter Jahrgänge, eine individuelle, d. h. nicht zu Lasten der GKV getragene „Parallelstrategie“ bei Fernreisenden entwickelt. Selbst ein Impfschutz von nur 10% der jährlich in endemische Länder Reisenden, d. h. bei etwa 500.000 Reisenden, stellt eine erhebliche Größenordnung dar, deren epidemiologische Auswirkungen in einer gesundheitsökonomischen Modellierung berücksichtigt werden sollten. Die nur geringfügige Abweichung des hier prognostizierten Rückgangs der Hepatitis-A-Fälle von der offiziellen Meldeinzidenz in den Jahren 1999 und 2000 (3.131 Fälle 1999¹⁵⁵ bzw. 2.768¹⁵⁶ Fälle 2000 gegenüber 3.154 bzw. 2.870 Fällen in dieser Prognose [Tabelle 20]) weist auf die Validität des gewählten Ansatzes hin. Insgesamt hat sich die absolute Zahl der gemeldeten HAV-Erkrankungen seit 1995 (6.639 Fälle) mehr als halbiert.

Entsprechend den Ergebnissen dieser Berechnungen ist der inkrementelle Nutzen einer zusätzlichen Massen-Impfstrategie im zweiten Lebensjahr oder im Adoleszentenalter vergleichsweise gering und nicht kosteneffektiv, da die aufzuwendenden Impfkosten, um einen Erkrankungsfall zu verhindern, in allen Szenarien die aus gesellschaftlicher Perspektive entstehenden Krankheitskosten um ein Vielfaches (ca. sechs- bis 9-fach bei den Einjährigen, 8- bis 16-fach bei den 11- bis 15-Jährigen) übersteigen. Eine etwaige Kostenübernahme durch die GKV erscheint unter diesen Prämissen wenig sinnvoll.

In den bislang vorgelegten Publikationen zur Kosteneffektivität der Hepatitis-A-Impfung, fokussiert auf Alters-^{157,158,159} oder High-Risk-Zielgruppen^{160,161,162}, wurde die Inzidenzrate, wie sie bei Berechnungsbeginn vorlag, stets über den betrachteten Impfzeitraum konstant gehalten. Dies berücksichtigt nicht die indirekten Sekundär-

¹⁵⁵ Statistisches Bundesamt, Bonn. Meldepflichtige Krankheiten. Fachserie 12, Reihe 2

¹⁵⁶ vorläufige, noch unkorrigierte Meldedaten des Robert-Koch-Instituts (Stand 16.2.2001, mitgeteilt im Epidemiologischen Bulletin vom 2.3.2001)

¹⁵⁷ Arnal JM, Frisas O, Garuz R, Antonanzas F. Cost effectiveness of hepatitis A virus immunisation in Spain. *PharmacoEconomics* 1997; 12: 361-73

¹⁵⁸ O'Connor JB, Imperiale TF, Singer ME. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A vaccination strategies for adults. *Hepatology* 1999; 30: 1077-81

¹⁵⁹ Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine* 2000; 18: S 86-9

¹⁶⁰ Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *BMJ* 1994; 309: 918-22

¹⁶¹ Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology* 1999; 29: 548-52

¹⁶² Severo CA, Fagnani F, Lafuma A. Cost effectiveness of hepatitis A prevention in France. *PharmacoEconomics* 1995; 8: 46-61

effekte („herd immunity“) eines Immunisierungsprogramms, nämlich eine Unterbrechung von Infektionsketten im Umfeld HAV-Infizierter durch die immer größer werdende Wahrscheinlichkeit, auf geimpfte und damit dem Hepatitis-A-Virus gegenüber nicht mehr susceptible Personen zu treffen. Durch eine als konstant angenommene Inzidenzrate (pro 100.000 der jeweiligen Altersklasse) über die Zeit, die den Beitrag der Herd-Immunität zugunsten einer in Wirklichkeit verringerten Zahl von Neuerkrankungen ausspart, würde die in die Berechnung der Kosten-Effektivität eingehende Anzahl der durch eine Immunisierungsstrategie vermiedenen Infektionen daher überhöht.

Ignorierte man darüber hinaus in der Modellbildung einen de facto bereits implementierten Impfprozess, wie denjenigen der Reise-Impfungen (inklusive der auch hierbei auftretenden protektiven Zweiteffekte), so führte dies sogar zu einer gravierenden Überschätzung.

Der hieraus resultierende Fehler wird um so größer, wenn eine Korrektur der Meldeinzidenzen durch einen Underreporting-Faktor erfolgt, wodurch die Behandlungskosten entsprechend ansteigen, die Impfkosten jedoch nicht zunehmen^{163,164}.

Die Annahmen der hier vorliegenden Berechnung könnte die Kosten-Effektivitäts-Ratio sogar noch unterschätzen, da Boosterungen, wie sie z. B. nach fünf Jahren für Twinrix® durch den Hersteller empfohlen werden, hier ebensowenig berücksichtigt werden wie arbeitsmedizinisch veranlasste Impfungen beruflich exponierter Personengruppen bzw. Abriegelungsimpfungen in Gemeinschaftseinrichtungen und Wohnunterkünften.

¹⁶³ Mitteilungen des Bundesverbandes der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes: ÖGD-Info, Ausgabe Nr. 8, Mai 1999

¹⁶⁴ Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine* 2000; 18: S86-9

6. Review der gesundheitsökonomischen Literatur

6.1 Möglichkeiten und Grenzen eines systematischen Reviews

Systematische Reviews im gesundheitsökonomischen Bereich werden im Allgemeinen nach *formalen* Kriterien durchgeführt, die sich im Hinblick auf die aufzuzeigende Publikationsqualität auf den kleinsten gemeinsamen Nenner beschränken müssen. Zu den Grundkriterien zählen z. B. Basisjahr der Studie, Basiskosten, Diskontrate, Vorhandensein einer Sensitivitätsanalyse sowie eine detaillierte Beschreibung der publikationsspezifischen Surrogatparameter. Wesentlich ist auch die Beschreibung von Richtung und Größenordnung eines eventuell vorliegenden Bias, der im Rahmen einer „nonadjustable difference“ separat aufgezeigt werden muss.

Durch die engmaschige Verknüpfung einer Vielzahl miteinander verwobener Faktoren stößt dieses an sich sinnvolle Vorgehen jedoch rasch an seine Grenzen, wenn es darum geht, die *einzelne* Arbeit zumindest in ihren Grundzügen verständlich zu machen.

6.2 Frühere gesundheitsökonomische Evaluationen und die Notwendigkeit eines aktuellen systematischen Review

Zu gesundheitsökonomischen Studien über HBV-Impfprogramme liegen bislang (bis März 2003) vier Übersichtsarbeiten, zur Gesundheitsökonomie der Hepatitis A keine vor: *Jefferson* und *Demicheli* [1994]¹⁶⁵ überprüften 90 bis Ende Juli 1993 erschienene Originalarbeiten systematisch die auf 19 Variablen. Sie wiesen auf eine unerwartete Variabilität der dort eingebrachten Parameter, erhebliche methodische Schwächen und eine fast völlig fehlende Vergleichbarkeit untereinander hin. Wegen der Gefahr, gesundheitspolitische Entscheidungen auf eine derartige „shaky evidence“ aufzubauen, wurden standardisierte gesundheitsökonomische Verfahrensweisen und Methoden gefordert. Mit Ausnahme einer transparenten (aber durch Übertragungsfehler teilweise mangelhaften) Übersicht über die Progressionswahrscheinlichkeiten nach

¹⁶⁵ Jefferson T, Demicheli V. Is vaccination against hepatitis B efficient? A review of world literature. *Health Econ* 1994; 3: 25-37

Hepatitis-B-Infektion enthält die Arbeit jedoch nur eine anonymisierte und in ihrer Bedeutung auf die Schlussfolgerungen der einzelnen Studien nicht näher diskutierte Darstellung hierüber, wo und in welchem Prozentsatz Unterschiede bestehen.

Die Übersicht von *Van Damme et al.* [1997]¹⁶⁶ stellt in einer „repräsentativen Auswahl kürzlich erschienener ökonomischer Evaluationen“ anhand von fünf Originalarbeiten, davon vier öffentlich publiziert, „attraktive“ Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der universellen Hepatitis-B-Impfung, insbesondere von Säuglingen, dar. Aufgelistet werden die Kosten (in US \$) diskontierter bzw. nicht-diskontierter geretteter Lebensjahre, deren Kosten im Vergleich zu anderen Interventionsprogrammen (z. B. Brustkrebs-Screening) vergleichsweise günstig sind. Generell würde sich bei einer Nicht-Diskontierung der geretteten Lebensjahre die Massen-Impfung von Säuglingen, ansonsten ein universelles Adoleszenten-Immunisierungsprogramm als kosteneffektivste Strategie erweisen. Es wird jedoch nicht untersucht, aufgrund welcher Faktoren bei jeweils unterschiedlichem „Input“ ähnliche strategiepositive Aussagen entstehen können.

Das Review von *Beutels* [2001]¹⁶⁷ enthält die Ergebnisse einer Evaluation von Studien aus „countries all over the world“ zwischen 1994 und Januar 2000, welche entsprechend den Ergebnissen einer Datensuche aus Medline, Current Contents, EconLit und Sociofile ausgewählt wurden. Problematisiert werden hier die erheblichen Ergebnisunterschiede von Kosten-Effektivitäts-Analysen, die unter politischen Entscheidungsträgern zu Zweifeln an der Validität ökonomischer Evaluation geführt hätten. *Beutels* beschränkt sich im Wesentlichen auf die Untersuchung von drei methodischen Determinanten: Statische versus dynamische Modellierung, offene versus geschlossene Kohortenmodellierung sowie Diskontierung versus Nicht-Diskontierung von Effekten:

Statische Modelle können den Einfluss der Immunisierung auf das Infektionsrisiko und Herd-Immunität (→ Kapitel 4.3), d. h. den indirekten Schutz der nichtgeimpften Bevölkerung in einer in nennenswertem Maße durchgeimpften Population über einen längeren Zeitraum, nicht darstellen. In einem statischen Modell bleibt der Infektionsdruck auf die Suszeptiblen trotz Impfung konstant und wird dann unabhängig von der

¹⁶⁶ Van Damme P, Beutels PH, Meheus A. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination in low-endemic countries. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the IX. Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Rom, Italy, 21-25 April 1996*

¹⁶⁷ Beutels B. Economic evaluations of hepatitis B immunization: A global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10: 751-74

Proportion infizierter Personen in der Bevölkerung angenommen. Da das Risiko einer HBV-Infektion in der Bevölkerung jedoch nicht gleich verteilt ist und der indirekte Einfluss einer gezielten Impfung größer ist als der einer Massen-Impfung, dürfte die Nicht-Berücksichtigung der Herd-Immunität die Effektivität einer Impfung von Risikogruppen unterschätzen.

Die Migration von Individuen aus hochendemischen in niedrigendemische Populationen kann die HBV-Zirkulation und eine nennenswerte Carrier-Rate aufrechterhalten (wie auch die erforderliche Behandlung chronischer Lebererkrankungen). In dieser Hinsicht überschätzt das Modell einer einzigen geschlossenen Kohorte den Nutzen der HBV-Impfung, weil der kontinuierliche (und möglicherweise sogar ansteigende) Einstrom von Einwanderer-Carriern nicht in die Ausgangs-Kohorte einbezogen wird. Statische Kohortenmodelle sind nicht akzeptabel für eine explizite Analyse, wenn exogene Faktoren, wie Immigration in Großbritannien¹⁶⁸, eine wichtige Rolle spielen.

Sämtliche bislang publizierten ökonomischen Studien aus niedrigendemischen Ländern, in denen sich die meisten Infektionen im Erwachsenenalter ereignen, benutzen statische Modelle *ohne* Berücksichtigung der Herd-Immunität (mit Ausnahme der Niederlande), angepasst an eine einzelne geschlossene Kohorte. Falls Analysten ein statisches Modell benutzen, sollten sie zumindest die hiermit verbundenen Grenzen diskutieren. Dies ist – wie *Beutels* betont – meistens jedoch nicht der Fall.

Ein weiterer Aspekt mit großem Einfluss auf die Ergebnisse ist die Diskontierung. Je höher die Diskontrate, desto mehr Bedeutung wird Ereignissen in der Gegenwart im Vergleich zur Zukunft gegeben. Die Erfordernis, auch nicht-monetäre „benefits“ mit derselben Diskontrate wie die Kosten abzuzinsen, bleibt in der Diskussion. Nach Einführung eines Impfprogramms sollten die Effekte jedoch zumindest diskontiert und nicht-diskontiert gegenübergestellt und in einer Sensitivitätsanalyse berücksichtigt werden.

Kosteneffektiv im Hinblick auf verminderte Erkrankungen ist grundsätzlich eine negative C-E-Ratio (Einsparungen), hinsichtlich gewonnener Lebensjahre sollen die Kosten

¹⁶⁸ Ramsay M, Gay N, Balogun K, Collins M. Control of hepatitis B in the United Kingdom. *Vaccine* 1998; 16: S52-5

unterhalb des jeweils landesspezifischen Bruttoeinkommen pro Kopf liegen. Die Komplexität der HBV mit ihrer Vielzahl abzuschätzender Parameter macht es verständlich, warum Studien zur HBV-Immunsierung sich auf so vielen Gebieten unterscheiden. Spezielle Richtlinien für Evaluationen der Impfprävention von Infektionskrankheiten sollten entwickelt werden, um der jeweiligen Infektionskrankheit Rechnung tragen zu können.

*De Wit und Welte [1999]*¹⁶⁹ *quantifizieren* die methodische Qualität durch Aufstellung einer Liste von 13 Kriterien. Für jedes Kriterium wird ein Punkt vergeben, von null (schlechte Qualität) bis vier (hohe Qualität). Nur Studien mit einem Durchschnittspunktwert von mindestens drei Punkten wurden in das nachfolgende Review einbezogen. Hinsichtlich des Publikationszeitpunktes erfolgte kein Ausschluss, so dass von den 16 einbezogenen Studien eine trotz ihrer nicht mehr aktuellen Inzidenzrate sogar aus dem Jahr 1982 stammte. Einbezogen wurden ferner Studien, die mindestens eine universelle Impfstrategie beinhalteten, wobei sich die Strategie nicht nur auf eine spezielle Zielpopulation, sondern auch auf spezielle Regionen innerhalb eines Landes beschränken konnte. Als Anhang (Appendix 5, ebendort) wurden – im wesentlichen nicht über das Studienabstract hinausgehende – kursorische „short reviews“ der ausgewählten Studien dargestellt; ein in toto erfassbarer Gesamtzusammenhang wird jedoch aufgelöst zugunsten von Schaubildern (insgesamt 11 Tabellen, Tabelle 2 – 12, ebendort), in denen die abgefragten Ergebnisparameter (z. B. Zeithorizont) isoliert dargestellt werden.

Sämtliche Reviews beschränken sich also auf (quantitativ oder methodisch) formalisierende Gesichtspunkte, die dem Rezipienten kaum Einblick in die inhaltliche Struktur der jeweiligen Publikationen gewähren. Im Vergleich zu den Anfängen der 80-er Jahre haben sich gesundheitsökonomische Publikationen jedoch zu komplexen Informationsverdichtungen entwickelt. Ergebnisübersichten in Schaubildern, in denen die einzelnen Studien im Hinblick auf das Vorhandensein oder die Unterschiede einzelner Items miteinander verglichen werden, enthüllen zwar zum Teil recht erhebliche Differenzen, sie ermöglichen es jedoch nicht, Gesamtzusammenhänge unter der Prämisse zu erschließen, warum eine bestimmte Publikation gerade zu dem für sie charakteristischen Ergebnis gekommen ist bzw. welche Einflussfaktoren dominieren.

¹⁶⁹ De Wit GA, Kretzschmar MEE, Smits LJM, et al. Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B – (interimrapportage). RIVM rapport 503 404 004. Mai 2000; 1-124

Somit besteht die Notwendigkeit, nicht nur zur Evaluation von HBV-, sondern auch zu der von HAV-Impfstrategien eine Übersichtsform zu erstellen, die dem Nicht-Spezialisten unter Anwendung definierter gesundheitsökonomischer Analyseansätze einen *qualitativen* Einblick in die einzelne Studie ermöglicht.

Im nachfolgenden Arbeitsteil wurde daher auf eine tabellarische Übersicht der Publikationen verzichtet und statt dessen jeweils eine umfassende *Einzelanalyse* der nach den Einschlusskriterien des Kapitels 6.4 ausgewählten Veröffentlichungen durchgeführt. Bedarfsweise erfolgte zusätzlich eine Diskussion der den einzelnen Publikationen zugrunde gelegten Primärliteratur. Sofern im Zusammenhang mit den ausgewählten Studien Krankheitskosten-Studien publiziert waren, wurden auch diese einer Analyse unterzogen.

6.3 Analyseverfahren

Die ausgewählten Veröffentlichungen wurden nach folgenden Gesichtspunkten dokumentiert:

- a) Fragestellung und Bezugsrahmen
- b) Studientyp
- c) Methodik
- d) Kostendaten
- e) Vakzine-Effizienz und Compliance
- f) Epidemiologie
- g) Krankheitsmanifestation
- h) Ergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren
- i) Beurteilung

6.4 Einschlusskriterien

In Anlehnung an die Kriterien von *Drummond et al.*¹⁷⁰ wurden lediglich diejenigen Studien einbezogen, die

- a) als Originalarbeiten mit Darstellung im Volltext publiziert sind (keine Kongresszusammenfassungen oder Abstracts).
- b) nationalen Bezug aufweisen. Studien, die sich lediglich auf einzelne Regionen und Provinzen beziehen, bleiben unberücksichtigt.
- c) mehrere Alternativen vergleichen und dabei mindestens *eine* Massen-Impfung aufweisen.
- d) in der jeweils gewählten Altersgruppe Modellierungen für die gesamte Bevölkerung vornehmen. Studien über lediglich einzelne Risikogruppen (Schüler, isolierte Berufsgruppen) wurden ausgeschlossen
- e) im Hinblick auf epidemiologische und monetäre Aktualität nach 1990 veröffentlicht wurden.
- f) in englisch oder deutsch publiziert sind. Eine Ausnahme stellt nur die nationale niederländische Kosteneffektivitätsstudie von *de Wit et al.* (in niederländisch) dar.

6.5 Literaturrecherche und Suchstrategie

6.5.1 Datenbanken

Die systematische Literaturrecherche wurde in den nachfolgenden, elektronischen Datenbanken, von Januar 1990 aktualisiert bis März 2003, durchgeführt (Darstellung in alphabetischer Reihenfolge):

Cochrane Library (Cochrane Collaboration). Diese Datenbank enthält auf CD-Rom veröffentlichte Reviews. Als Suchstrategie wurde verwendet: Hepatitis A; Hepatitis B.

Current Contents. Gesucht wurden folgende Items: Hepatitis A (Hepatitis B) WITH Econom* OR Cost*.

¹⁷⁰ Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW (1997). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press, Oxford.

Dare (Database of Reviews of Effectiveness) des National Health Service Centre for Reviews and Dissemination. Als Suchstrategie wurde verwendet: Hepatitis A; Hepatitis B.

Heed (Health Economic Evaluation Database) des Office of Health Economics of the Department of Health and Social Security (London). Als Suchstrategie wurde verwendet: Hepatitis A; Hepatitis B.

Inahta Database des International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA). Suchstrategie: Hepatitis A; Hepatitis B

Medline der United States National Library of Medicine. Genutzt wurde die folgende Suchstrategie: Hepatitis A (Hepatitis B) WITH Costs and Cost-Analysis OR Costs and Cost-Effectiveness OR Costs and Cost-Benefit OR Economics.

Die Referenzlisten der als relevant erachteten Publikationen wurden manuell auf weitere, für das Verständnis der jeweiligen Analyse erforderliche, Literaturverweise durchgesehen. Durch „Handsuche“ wurden diverse Artikel aus Supplements und nicht in den o. a. Datenbanken gelisteten Zeitschriften gesichtet.

6.5.2 Ergebnisse des Selektionsprozesses

Insgesamt wurden in den o. g. Datenbanken 763 und durch „Handsuche“ 9 Veröffentlichungen gefunden, die anhand der in Kapitel 6.4 beschriebenen Einschlusskriterien weiter selektiert wurden. Insgesamt konnten nur 15 Artikel (plus zwei Krankheitskosten-Studien) identifiziert werden, die sämtliche Einschlusskriterien erfüllten. Diese werden aufgrund der natürlichen Besonderheiten der HAV- bzw. HBV-Infektion (s. u.) getrennt besprochen.

6.5.2.1 Hepatitis A

1. Arnal JM, Frisas O, Garuz R, Antonanzas F. Cost effectiveness of hepatitis A virus immunization in Spain. *PharmacoEconomics* 1997; 12: 361-73
2. Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology* 1999; 29: 548-52
3. Rajan E, Shattock AG, Fielding JF. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 223-6

4. Smala AM, Szucs TD, Berger K, Windorfer A. Kombinierte Impfung gegen Hepatitis A und B bei Kindern und Jugendlichen: Ökonomische Evaluation verschiedener Impfstrategien. *Fortschr Med* 1999; 117: 115-19¹⁷¹

6.5.2.2 Hepatitis B

Demicheli V, Jefferson T. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy. *J Pub Health Med* 1992; 14: 367-75

Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis. *Med Dec Making* 1993; 13: 4-20

Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Int Med* 1993; 118: 298-306

Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendation. *JAMA* 1995; 274: 1201-8

Mangtani P, Hall AJ, Normand CE. Hepatitis B vaccination: the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales. *J Epidemiol Comm Health* 1995; 49: 238-44

Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. *J Infect* 1996; 32: 197-204

Szucs TD, Ruckdäschel S, Berger K, Jilg W. Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion. *Fortschr Med* 1997; 115: 9-15

Garuz R, Torrea JL, Arnal JM, Forcen T, Trinxet C, Anton F, Antonanzas F. Vaccination against hepatitis B virus in Spain: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 1997; 15: 1652-60

Szucs TD, Smala A, Berger K, Windorfer A. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen. *Med Klin* 1998; 93: 468-77

¹⁷¹ Obwohl als Zielsetzung der Studie die Effektivität der Hepatitis-A/B-Kombinationsimpfung beleuchtet werden soll, handelt es sich in Wirklichkeit um die Ergänzung einer bereits zuvor publizierten Studie zur Hepatitis-B-Impfung mit Übernahme von deren Ein- und Ausschlusskriterien. Besprochen wird daher nur der für die Hepatitis-A-Strategien relevante Part.

Da Villa G, Sepe A. Immunization programme against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness. *Vaccine* 1999; 17: 1734-8

Harbarth S, Szucs T, Berger K, Jilg W. The economic burden of hepatitis B in Germany. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 173-7

Zurn P, Carrin G, Danthine JP, et al. The economics of hepatitis B virus vaccination. An analysis of cost-effectiveness results for Switzerland. *Dis Manage Health Outcomes* 2000; 7: 331-47

De Wit GA, Kretzschmar MEE, Smits LJM, et al. Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B – (interimrapportage). RIVM rapport 503 404 004. Mai 2000; 1-124

7. Einzelanalysen

7.1 Hepatitis A

7.1.1 Arnal JM, Frisas O, Garuz R, Antonanzas F.

Cost effectiveness of hepatitis A virus immunization in Spain.

PharmacoEconomics 1997; 12: 361-73

Fragestellung und Bezugsrahmen

Entsprechend den Vorgaben der WHO (1992), vor Implementierung von Massen-Immunsierungsprogrammen Kosten-Effektivitäts-Studien durchzuführen, soll eine ökonomische Evaluation verschiedener Immunsierungsstrategien gegen Hepatitis A vorgenommen werden. Berücksichtigt werden vier alternative Strategien:

1. universelle aktive Immunsierung in der frühen Kindheit (Säuglinge älter als 15 Monate)
2. universelle aktive Immunsierung von Adoleszenten (13 bis 14 Jahre) im Rahmen von Schulgesundheitsprogrammen
3. selektive aktive Immunsierung von Hochrisikopatienten (Reisende in Endemiegebiete, Beschäftigte im Gesundheitswesen), unterteilt nach Adoleszenten (s. o.), jungen (20-jährigen) und älteren Erwachsenen
4. selektive passive Immunsierung nicht geschützter Hochrisikopatienten (wie oben)

Verabreicht werden bei der aktiven Immunsierung jeweils drei Impfdosen im Abstand von null, einem und sechs Monaten ohne Auffrischimpfung zu einem späteren Zeitpunkt; bei der passiven Immunsierung wird jedes Jahr eine Einzeldosis Immunglobulin verabreicht.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse, bei der das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis aus dem Quotienten zwischen Nettokosten (Impfprogrammkosten minus der Fallkosten für die verhinderten Infektionen) und der Anzahl verhinderter Infektionen durch aktive bzw. passive Impfung in der jeweiligen Alternativstrategie bestimmt wird. Eine positive dimensionslose Zahl entspricht zusätzlich aufzubringenden Kosten für das Gesundheitssystem, während ein negatives Resultat Einsparungen bedeutet. Kosten und eventuelle Einsparungen werden mit einer jährlichen Rate von 6% diskontiert. Nach Angaben der Autoren wird eine gesellschaftliche Perspektive angenommen.

Methodik

Die Immunisierungsalternativen werden an zwei unterschiedlichen Entscheidungsbäumen (unterstützt durch Markov-Modellierung mit Monte-Carlo-Simulation) dargestellt, für die „normalen“ Kinder und Adoleszenten (Abbildung 1, S. 367, ebendort), und für Hochrisikogruppen (Abbildung 2, S. 368, ebendort):

a) Die beiden Hauptzweige im „normalen“ Entscheidungsbaum repräsentieren zum einen die Wahrscheinlichkeit, bereits vor dem gewählten Impfzeitpunkt mit HAV durchseucht zu sein, d. h. dementsprechend HAV-Antikörper aufzuweisen, zum anderen die Komplementärwahrscheinlichkeit (Suszeptibilität). Es folgt für beide serologischen Gegebenheiten die Alternative der Impfung bzw. Nicht-Impfung. Die Impfung kann angehen oder nicht (Weiterverzweigung in Effizienz versus Nicht-Effizienz).

Eine Infektion kann entweder bei Nicht-Impfung oder bei mangelnder Impffeffizienz entstehen. Die Markov-Modellierung mit Monte-Carlo-Simulation betrifft die Möglichkeiten der klinischen Manifestationen („mild“, „moderat“, „schwer“, „fulminant-tödlich“ oder „fulminant-überlebend“, sowie protrahierter Verlauf durch „Relapsing“), für die in Tabelle 3 (S. 365, ebendort) Wahrscheinlichkeiten und Durchschnittskosten benannt werden.

b) Der Entscheidungsbaum für Hochrisikogruppen beginnt wie der „normale“ Entscheidungsbaum mit den Möglichkeiten, gegen HAV durch Antikörperbildung geschützt oder bei fehlendem Vorliegen von Anti-HAV weiterhin gegenüber HAV suszeptibel zu sein. Beide Alternativen münden nun in ein Screening auf immunisierende

HAV-Antikörper. Die Verzweigungen des Screenings bilden die Wahrscheinlichkeit der Akzeptanz bzw. Nicht-Akzeptanz eines derartigen Angebotes ab. Das Screening auf Anti-HAV kann (als nächste Verzweigung) richtig oder falsch positiv sein; bei falsch positivem Screening (und daraus resultierender fälschlicher Nicht-Impfung) besteht eine zusätzliche Infektionsmöglichkeit.

Die jeweiligen Entscheidungsbäume werden in einem Ein-Personen-Modell jedes Jahr erneut in maximal 10 aufeinander folgenden Perioden durchlaufen.

Kostendaten

Eingebracht werden lediglich direkte Kosten, bezogen auf das Jahr 1994 (1 ECU = 1,3 US \$); indirekte Kosten werden nur im Zusammenhang mit der Impfung (s. u.), aber nicht aufgrund von krankheitsbedingten Produktivitätsverlusten berücksichtigt. Die Impfstoffkosten („laboratory selling price“) werden nicht benannt (identisch für alle Altersgruppen?). Ein Aufschlag von 10% erfolgt für eventuelle Impfstoffverluste (Bruch der Kühlkette etc.) sowie von 2% für Informations- bzw. Reisekosten der Patienten. Statt einer direkten Bestimmung der Screeningkosten werden diese in einer unklaren Mischkalkulation (zusammen mit bei werktätigen Patienten entstehenden Zeitverlusten) auf zwei Stunden des minimalen Stundenarbeitsentgelts von 1994 festgelegt. Kosten für Personal, Material und Transport für Klein- und Schulkinder entfallen, da sie ohne Mehraufwendungen in andere gesundheitsfördernde Maßnahmen („habitual health-related activities“, Tabelle 2, S. 364, ebendort) integriert werden könnten. Die direkten Behandlungskosten werden – abgestuft nach Schweregrad (leicht, mäßig, schwer, fulminant) – im Hinblick auf den diesbezüglich unterschiedlichen Hospitalisa-

tionsbedarf, die durchschnittliche Krankenhausverweildauer, die Zahl der Arztbesuche und das diagnostische Prozedere mit ECU 175 bis ECU 8.277 kalkuliert und anschließend mit der Prozentzahl der Fälle in den jeweiligen Verlaufsformen multipliziert.

Der hieraus resultierende Durchschnittswert (in der Publikation nicht benannt) wird für Kinder, Adoleszenten sowie Erwachsene (junge und ältere Erwachsene kombiniert) unter Berücksichtigung der relativen Infektionsinzidenz der jeweiligen Subpopulation nochmals gewichtet: Die „average final costs“ einer HAV-Infektion betragen demnach für Kinder ECU 137, für Adoleszenten ECU 368, für junge Erwachsene ECU 503 und für alle Erwachsene ECU 639.

Vakzine-Effizienz und Compliance

Die Durchimpfungsrate bei Kindern wird mit 90%, bei Adoleszenten noch mit 70% (angeblich resultierend aus den Erfahrungen anderer Impfprogramme) angesetzt. Sowohl für Aktiv- als auch Passiv-Immunsierung beträgt der Impfschutz 90% (Vakzine-Effizienz), die Schutzwirkung einer aktiven Immunsierung persistiert über einen Zeitraum von insgesamt 10 Jahren.

Krankheitsmanifestation

Das Verhältnis zwischen asymptomatischen und symptomatischen Infektionen wird im Text (S. 366, ebendort) bei Kindern mit 1:5, für Adoleszenten mit 4:1 und Erwachsenen 20:1 angegeben (es handelt sich hier wohl um einen Zahlendreher!).

Diese Angaben in der Legende (b) zur Tabelle V (S. 366, ebendort) entsprechen nicht den in der Tabelle selbst dargestellten Wahrscheinlichkeiten für eine symptomatische Ausprägung. Dort werden für Adoleszenten zwei verschiedene Wahrscheinlichkeiten benannt: für „normale“ Adoleszenten eine Wahrscheinlichkeit von $p = 0,2$, für Adoleszenten in Hochrisikogruppierungen jedoch von $p = 0,5$ ohne nähere Erläuterung für diese drastische Abweichung. Eine geschätzte Wahrscheinlichkeit von 1:4 entspricht nicht dem tabellarischen $p = 0,8$ für junge Erwachsene, sondern $p = 0,75$. Das Verhältnis 1:20 für Erwachsene fehlt bei den in Tabelle V aufgeführten Wahrscheinlichkeiten.

Epidemiologie

Aus nordspanischen Prävalenzdaten (kumulative Prävalenz ab dem 11. Lebensjahr 21%) wird ein kumulatives Risiko für eine Hepatitis-A-Infektion während der ersten 10 Lebensjahre von zwei Prozent und vereinfachend eine durchschnittliche jährliche Inzidenzrate von 0,2% (0,002) abgeleitet (Tabelle IV, S. 365, ebendort). Die Autoren gehen für Kurzreisende (unter einem Monat) von einem durchschnittlichen jährlichen HAV-Infektionsrisiko von 0 bis 3%, für Langzeittouristen in Endemiegebieten von einer jährlichen Inzidenz von 2 bis 3 % aus. Dies entspricht den Angaben der Originalliteratur

von *Steffen et al. [1994]*¹⁷², welcher für Kurzreisen ein Risiko von drei pro 1.000 Reisende pro Monat veranschlagt.

Ergebnisse

Nicht angegeben werden die Ausgangszahlen für die jeweiligen Kohorten, die den Entscheidungsbaum durchlaufen sollen. Als Teilresultat werden vermiedene Fälle bei 7.000 Kindern und 4.000 Adoleszenten pro Jahr genannt (für welche Strategie? Wie viele Fälle Erwachsener werden bei welcher der Hochrisikostراتيجien vermieden?). Nach Angaben der Autoren zeigt die aktive Massen-Immunsisierung von Kindern und Adoleszenten ohne Screening mit Aufwendungen von ECU 2.679 bis ECU 6.394 pro verhinderter Infektion das schlechteste Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, eine jährliche Inzidenzrate von 0,1 bis 0,2% vorausgesetzt. Als kosteneffektivste Methode wird die selektive aktive Immunsisierung für adoleszente oder erwachsene Hochrisikopersonen beschrieben, bei der ab einer Inzidenz von 4% sogar jährliche Einsparungen resultierten.

Beurteilung

In der vorliegenden Publikation sind folgende methodische Fehler evident:

Die direkten HAV-Impfkosten für Kleinkinder werden unterschätzt, da sich deren Impfung nicht kostenneutral mit anderen, gewöhnlich innerhalb des ersten Lebensjahres stattfindenden Impfprogrammen kombinieren lässt.

Da andererseits indirekte Kosten aus Produktionsverlusten (relevant für werktätige Erwachsene) nicht berücksichtigt werden, wird das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis aufgrund der geringeren „cost of the case of prevented infection“ im Zähler des Quotienten zu Lasten zusätzlicher Aufwendungen durch ein Impfprogramm überhöht.

Entgegen den einleitenden Ausführungen der Autoren wird statt einer gesellschaftlichen Studienperspektive tatsächlich nur die Perspektive des öffentlichen Gesundheitssystems angenommen. Dagegen erscheint die klinische Manifestationsrate nach HAV-Infektion bei Erwachsenen mit 20:1, also 95% (ohne Quellenangaben) überschätzt.

¹⁷² Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, et al. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. JAMA 1994; 272: 885-9

Es bleibt ferner unerklärt, weshalb die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Manifestation bei Adoleszenten sich nur durch die Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe ($p = 0,5$ statt $p = 0,2$) verändern sollte, da hier ja lediglich differierende Infektionswahrscheinlichkeiten anzunehmen sind.

Weil jede Strategie nur über 10 Jahre verfolgt wird, bezieht sich die Berechnung der Kosten-Effektivität im Fall der Immunisierung während der unscharf definierten „early childhood“ (S. 363, ebendort) lediglich auf einen Zeitraum vor Erreichen des Erwachsenenalters. Statt die Kosten einer – wie vom Autor propagiert – nach 10 Jahren erforderlichen Boosterung einzubeziehen und die aus einem langzeitigen Schutz resultierenden eingesparten Kosten zu berechnen, wird ein vollständiges Ende des Impfschutzes für die Eintrittskohorte nach deren 11. Lebensjahr suggeriert. Durch eine Kinder-Immunisierung ersparte zukünftige Kosten, die bei einer HAV-Infektion im Erwachsenenalter entstünden (höhere Hospitalisierungsrate durch schwereren Krankheitsverlauf, erst im Erwachsenenalter entstehende und möglicherweise einzusparende indirekte Kosten) bleiben unberücksichtigt.

Als entscheidender gesundheitsökonomischer Hebel ist angesichts dieser Einschränkung daher die mit 50% recht hohe Quote impfbereiter Mitglieder der Hochrisikogruppen (Tabelle II, S. 364, ebendort) anzusehen. Gerade hier fehlt jedoch eine Sensitivitätsanalyse (Tabelle VII, S. 370, ebendort) wegen angeblich fehlender Durchführbarkeit („because it was not applicable to this group“).

7.1.2 Das A.

An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries.

Hepatology 1999; 29: 548-52

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Mittels einer Kohorte von zwei Jahre alten Kindern sollen für die Vereinigten Staaten zwei alternative HAV-Impfstrategien, nämlich

1. Strategie I: „Universelle Massen-Impfung“ und
2. Strategie II: „Antikörper-Screening und nachfolgende Impfung bei fehlender Immunität“

miteinander bzw. mit der Gegenstrategie III: „keine Impfungen“ verglichen werden.

Studientyp

Kosten-Nutzwert-Analyse mit den Endpunkten „Kosten pro Person“ und „QALYs“ (quality adjusted life years) für beide Impfstrategien; die „effectiveness“ wird in QALYs ausgedrückt. Als Ausgangsbasis für die (im Text nicht erläuterte) Berechnung der QALYs dient eine Einschränkung der Lebensqualität („dysutility“) von 30 Tagen bei einer episodischen Hepatitis-A-Erkrankung. Die Ergebnisse (Kosten und QALYs) werden jeweils mit 3% (in der Sensitivitätsanalyse zwischen 0 und 7%) diskontiert.

Epidemiologie

Als feststehende Inzidenz der Modellkohorte werden 10 Erkrankungen pro 100.000 Personen (0,0001) vorausgesetzt.

Kostendaten

Aus gesellschaftlicher Perspektive werden als „moderater“ Mittelwert die direkten und indirekten Kosten (Basisjahr?) einer Hepatitis-A-Erkrankung mit US \$ 2.500 (altersunabhängig) vorausgesetzt. Es wird ferner angenommen, dass die Hepatitis-A-Impfung vollständig in gegenwärtige Kinder-Impfprogramme ohne zusätzliche Kosten für Extra-besuche beim Arzt integriert ist.

Methodik

Markov-Kohorten-Analyse: In einen initialen Entscheidungsbaum (mit drei Options-Zweigen [Strategien I bis III]) wird eine Kohorte von 10.000 zwei Jahre alten, gesunden Kindern in Ein-Jahres-Zyklen über den gesamten Zeitraum ihrer durchschnittlichen Lebenserwartung (74,5 Jahre, alters- und geschlechtsunabhängig) eingebracht.

Während jedes Zyklus können die Personen einen von fünf Zuständen annehmen („ungeschützt“, „akute Hepatitis-Erkrankung“, „Tod an Hepatitis A“, „Immunität nach vorangegangener Infektion“ sowie „Immunität nach Impfung“). Die Letalität an akuter Hepatitis A wird dichotom mit 2,5% bzw. 0,3% oberhalb bzw. unterhalb des 50. Lebensjahres modelliert; die Durchseuchung nimmt, gestaffelt nach sieben Altersklassen, mit dem Lebensalter von 10% in der ersten Lebensdekade bis auf 75% zu. Der Antikörper-Titer nach Impfung nimmt jährlich um 12% ab.

Am Ende jedes Zyklus werden die Kosten bzw. der Nutzwert für jede Person in einem bestimmten Gesundheitszustand berechnet und akkumuliert, bis sich entweder ein Todesfall eingestellt hat oder die Gesamtzahl der Zyklen durchlaufen wurde. Die Zustände „gesund, aber nicht immun“, „gesund durch natürliche Durchseuchung“ und „gesund durch impfinduzierte Immunität“ werden hinsichtlich der Bewertung von Lebensqualität als gleichrangig angesehen.

Vakzine-Effizienz und Compliance

Die Bereitschaft, sich dem Impfprogramm (Massen-Impfung) zu unterziehen, wird nach kanadischen Daten mit 80% angenommen, ebenso diejenige, sich dem Screening-Programm mit anschließender Impfung zu unterziehen. Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests werden gleichermaßen mit 100% angesetzt.

Ergebnisse

Die Strategie des „do nothing“ (III) ist unabhängig von sämtlichen Sensitivitätsanalysen anderer Faktoren die kostengünstigste (Nettokosten pro Person von US \$ 6,52 gegenüber US \$ 55,57 durch Screening und Impfung bzw. US \$ 59,42 bei Massen-Impfung). Bezüglich der gewonnenen QALYs erweist sich Strategie II als die effektivste (gewonnene 2,46 Lebenstage) gemessen an der Strategie der Nicht-Impfung), sofern die Impfkosten (Zwei-Dosen-Vakzine) US \$ 57 überschreiten, die Kosten des

serologischen Screening weniger als US \$ 21 betragen und die Gesamtkosten für eine Hepatitis-A-Erkrankung unterhalb von US \$ 11.215 rangieren. Bei Unter- bzw. Überschreiten dieser Beträge wird die Massen-Impfung zur bevorzugten Methode.

Strategie II wäre demgegenüber um so mehr zu präferieren, je höher die Impfkosten ausfallen bzw. je niedriger die Screeningkosten gestaltet werden können. Diese Bedingungen sind robust gegenüber Variationen der krankheitsbedingten „dysutility“ zwischen 10 und 40 Tagen und bis zu einer Inzidenz von 27 pro 100.000 Personen unter Risiko (darüber hinaus wird die Massen-Impfung die bevorzugte Strategie).

Obwohl die Strategie der Nicht-Impfung (III) sowohl hinsichtlich der absoluten Kosten als auch der C-E-Ratio (US \$/QALY) bei weitem die günstigste Alternative darstellt, wird sie nun aber von der Autorin verworfen, da hiermit ja keine ultimative Eradikation der Hepatitis A zu erreichen sei. In der Diskussion erklärt die Autorin dann auch die eigentliche Zielsetzung der Studie, nämlich die ökonomischen Determinanten für eine attraktive Kosten-Effektivität der Massen-Impfung von Kleinkindern gegen Hepatitis A zu dokumentieren, weil „such an approach seems to be epidemiologically sound for achieving effective control and ultimate eradication of hepatitis A“.

Die Arbeit schließt mit der Aufforderung, die Impfkosten entsprechend den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse zu senken, um hierdurch im Hinblick auf eine endgültige Ausrottung der HAV-Erkrankung die Voraussetzungen für eine Massen-Impfung als effektivste Strategie zu schaffen.

Beurteilung

Die Compliance-Wahrscheinlichkeiten entsprechen nicht einer amerikanischen, sondern einer kanadischen Datenbasis.

Die Kalkulation der QALYs, die auf die Erkrankung an Hepatitis A zurückzuführen sind, werden überschätzt, da beim Fehlen der Erkrankung gleichzeitig eine vollkommene Gesundheit angenommen wird. Umgekehrt wird bei einem Patienten mit einer akuten Hepatitis A eine Lebensqualität von null (wie im Todesfall!) angenommen. Dies ist, wie auch im Leserbrief von *Meltzer*¹⁷³ ausgeführt wird, eine unkorrekte Methode, den Verlust an Lebensqualität zu kalkulieren (in einer Äquivalenzberechnung

¹⁷³ Meltzer M, Messonnier ML. Economic models of hepatitis A virus immunization [letter; comment]. *Hepatology* 1999; 30: 343-5

Meltzers anhand von Patienten nach Gallensteinoperationen wird für die Analyse der Autorin eine QALY-Überschätzung in Höhe eines Faktors vier kalkuliert).

In den zu durchlaufenden 72,5 Zirkeln wird altersunabhängig für *jede* Hepatitis-A-Episode eine Einschränkung der Lebensqualität über 30 Tagen unterstellt. Dies entspricht nicht dem altersabhängigen Schweregrad der Erkrankung mit zumeist fehlenden oder mild verlaufenden Symptomen bei Kindern und dagegen schwereren Erkrankungen bei Erwachsenen. Indem dieselbe Größenordnung allen Erkrankungen zugeordnet wird, werden die gewonnenen Lebensstage bei beiden Impfinterventionen überschätzt.

Ebenso wird die tatsächliche Mortalität überschätzt (und damit auch der Betrag der gewonnenen Lebensstage bei Impfintervention) durch die gleichzeitige Verwendung einer altersunabhängig konstanten Inzidenz (10 pro 100.000). Dies entspricht nicht der zum Publikationszeitpunkt zu verzeichnenden, tatsächlichen Inzidenz in den USA bei den Über-50-Jährigen (< 4 pro 100.000!).

Die Autorin geht entsprechend der Zulassung für die Hepatitis-A-Impfung ab dem zweiten Lebensjahr folgerichtig von einer Eingangskohorte zweijähriger Kinder aus. Die üblichen Impfprogramme finden jedoch im ersten Lebensjahr statt. Daher entstehen entgegen den Ausführungen der Arbeit zusätzliche Kosten, die in der Publikation nicht berücksichtigt werden.

Auch ohne Korrektur hinsichtlich der oben angegebenen Überschätzungen belegt die Autorin in Tabelle 2 der Publikation (S. 550, ebendort) mit einem im Vergleich zur Strategie I um den Faktor 9 günstigeren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des „do nothing“ (C-E-Ratio 0,22 versus 2,02), dass Hepatitis-A-Massen-Impfprogramme (mit oder ohne vorausgehendes Screening) unter Kostengesichtspunkten keine Einspareffekte erbringen. Lediglich unter dem nicht-ökonomischen, aber infektionsepidemiologisch intendierten Konzept einer Ausrottung der Erkrankung (Eradikation), die natürlich unter vollständigem Verzicht auf jegliche Impfungen nicht hergestellt werden kann, sind beide Immunisierungsstrategien zu rechtfertigen.

Dies gilt trotz der Annahme eines HAV-Underreporting bis zum Faktor 10 (die in der Arbeit gewählte Durchschnittsinzidenz von 10 entspricht nahezu der Meldeinzidenz in den Vereinigten Staaten von 11 pro 100.000 Einwohner; in der Sensitivitätsanalyse ist das obere Konfidenzintervall 100 pro 100.000 Einwohnern).

Ob bei alternativer Betrachtung der Lebensqualität die pro Person bei Anwendung der Strategie II gewonnenen 2,46 Lebenstage ($\text{QALY II} - \text{QALY I} = 0,00675$ gewonnene Lebensjahre, multipliziert mit 365 Tagen) resp. die 2,57 gewonnenen Lebenstage bei Präferenz der Strategie I verglichen mit einer Nichtimpfungsstrategie überzeugend sind, mag bezweifelt werden.

7.1.3 Rajan E, Shattock AG, Fielding JF.

Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland.

Am J Gastroenterol 2000; 95: 223-6

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Anhand zweier Kohorten, einer Kohorte von 100.000 Beschäftigten im Gesundheitssystem („doctors and staff nurses“) und 100.000 Personen der Allgemeinbevölkerung, jeweils zwischen 10 und 29 Jahre alt, sollen für Irland vier alternative HAV-Präventionsstrategien (Strategie I: „Massen-Impfung“, Strategie II: passive Immunisierung, Strategie III: „Antikörper-Screening und nachfolgende Impfung bei fehlender Immunität“, Strategie IV: „Antikörper-Screening und nachfolgende passive Immunisierung bei fehlender Immunität“) miteinander bzw. mit der Gegenstrategie V: „keine Impfungen“ verglichen werden. Da ein Impfschutz für die Dauer von 10 Jahren angenommen wird, erstreckt sich die Zeitspanne der Studie auch nur über 10 Jahre.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse mit dem Kriterium „inkrementelle medizinische Nettokosten pro verhinderter Erkrankung“: Von den unter der jeweiligen Strategie entstehenden direkten Kosten werden die Kosten ohne Präventivstrategie abgezogen und das Resultat durch die Differenz der jeweils zu erwartenden Zahl von Hepatitis-A-Fällen dividiert $(C_p - C_{np})/[P(H)_{np} - P(H)_p]$.

Als Ausgangsbasis dient ein (im Text nicht dargestelltes) Entscheidungsbaum-Modell „very similar to the model that *Mulley et al. [1982]*¹⁷⁴ used to evaluation hepatitis B prevention strategies“.

Epidemiologie

Feststehende Anti-HAV-Prävalenz von jeweils 43% bei allerdings unterschiedlichen Altersmittelwerten (29 Jahre der „healthcare workers“ gegenüber 20 Jahren bei der

¹⁷⁴ Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indication for use of hepatitis B vaccine based on cost-effectiveness analysis. N Engl J Med 1982; 307: 644-52

Allgemeinbevölkerung); als Inzidenzen werden 15 Erkrankungen pro 100.000 Beschäftigte im Gesundheitswesen (0,015%) bzw. 10 Erkrankungen pro 100.000 Personen der Allgemeinbevölkerung (0,01%) vorausgesetzt.

Kostendaten

Betrachtet werden die direkten Kosten der Hepatitis-A-Erkrankung aus Sicht eines Leistungsträgers (wer?). Die Behandlungskosten werden aus nicht näher erläuterten Quellen („government and health insurance figures“; S. 224, ebendort) abgeleitet. Die Angaben erfolgen in Irischen Pfund (1 Irish punt = 1,3 US Dollar; Basisjahr?). Angegeben werden Durchschnittskosten für eine milde (nur vom Hausarzt behandlungswürdige), moderate (unter Einbeziehung eines Facharztes), schwere (hospitalisierungsbedürftige) und fulminant verlaufende Erkrankung zwischen £ 100, £ 380, £ 3.850 und £ 38.500 (10-fache Kosten der schweren Hepatitis A). Die Kosten für einen verlängertem Verlauf mit cholestatischer Komponente oder das Wiederaufflammen („Relapse“) sind mit denen einer moderaten Hepatitis A identisch (£ 380). Es erfolgt eine Diskontierung von 5% über eine Zeitspanne von 10 Jahren.

Die Impfkosten (Havrix 1440) werden für zwei Termine (zweite Impfung nach 12 Monaten) zu je £ 60,96 pro Person geschätzt; die der passiven Immunisierung mit £ 31 pro Person und Jahr (jährliche passive Immunisierung erforderlich angesichts eines Schutzes von nur drei Monaten!); die Screeningkosten mit £ 55 pro Person.

Vakzine-Effizienz, Screening-Effektivität und Compliance

Die Bereitschaft, sich dem Impfprogramm (Massen-Impfung) zu unterziehen, wird mit 100% zum Zeitpunkt null und mit 96% nach 12 Monaten bewertet; ein Impfschutz von 98,9% wird mit nur einer Dosis erzielt, 100% nach der zweiten. Der passive Impfschutz beträgt 85%. Die Bereitschaft zu einer passiven Immunisierung wird zunächst mit 100% für die ersten fünf Jahre, ab dem sechsten Jahr nur noch mit 50% kalkuliert. Sensitivität und Spezifität des Screening-Tests werden gleichermaßen mit 99% angesetzt.

Methodik

Im Text werden drei Teil-Entscheidungsbäume angesprochen, die miteinander verknüpft sind:

Ein Basis-Entscheidungsbaum verzweigt sich in die Alternativen HAV-Prävention versus Nicht-Prävention: Im Falle der HAV-Prävention schließen sich bei fehlender Immunität die Optionen aktive Impfung, Screening oder passive Immunisierung an. Beim Screening mit negativem Testresultat bietet sich die aktive Immunisierung an, bei falsch positivem Ergebnis besteht ein Infektionsrisiko. Das Angebot einer passiven Immunisierung kann genutzt oder ausgeschlagen werden (alternative Zweige: „uptake“ versus „no uptake“), aber auch im Falle einer passiven Immunisierung kann sich eine ungenügende Schutzwirkung (Zweige: „protection“ versus „no protection“) mit einem Infektionsrisiko ergeben.

Der „Impfbaum“ berücksichtigt die unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten eines Impfschutzes (Zweige: „protection“ versus „no protection“) bei nur einer, zwei oder drei (zwei plus Auffrischimpfung) verabreichten Impfeinheiten.

Der „Infektionsbaum“ bildet die Wahrscheinlichkeiten sämtlicher fünf Zustände ab, die infizierte Personen annehmen können: asymptomatischer Verlauf und vier symptomatische Möglichkeiten („mild“ [50%], „moderat“ [30%], „severe“ [19,9%], „fulminant“ [0,1%]). An die drei ersten symptomatischen Möglichkeiten werden die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines „Relapsing“ mit 9%, 7% bzw. 2% angeschlossen. Eine Wahrscheinlichkeit für die asymptomatische Verlaufsform wird nicht angegeben.

In diesen komplexen Gesamtentscheidungsbaum wird jeweils eine Kohorte von 100.000 durchschnittlich 29 bzw. 20 Jahre alten Erwachsenen mit identischer vorbestehender Anti-HAV-Prävalenz, aber differierender Inzidenz, die über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant bleibt, eingebracht. Am Ende jedes Zyklus von einem Jahr – und das 10 Jahre lang – werden die Fallzahl sowie die Kosten für jede Person in einem bestimmten Gesundheitszustand berechnet und akkumuliert.

Für Inzidenz (15-fach höher: 1,5% statt ursprünglich 0,1%), Anti-HAV (nur 20%), Behandlungskosten (dreifach höher) und Compliance der zweiten Impfdosis (100% statt 96%) wird jeweils eine univariate Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse

Die Massen-Impfstrategie erweist sich in engen Grenzen (Anti-HAV-Prävalenz nicht über 45% bei einer gegenwärtigen Rate von 43), ansonsten die vorangehende Screening-Strategie (Impfung nur bei Suszeptibilität) als die kosteneffektivste (Nettokosten von

£ 80.542 pro verhinderter HAV-Erkrankung bei den „healthcare workers“ bzw. von £ 121.433 bei der Allgemeinbevölkerung).

Die Impfstrategie erweist sich bei niedrigerem Preis pro Impfdosis, höherer HAV-Inzidenz und niedrigerer Anti-HAV-Prävalenz nach Angaben der Autoren natürlich als kosteneffektiver (um wieviel? Im Text sind keine Zahlen aufgeführt!). Nicht diskutiert, aber in Tabelle 2 dargestellt (S. 224, ebendort), wird, dass bei der Allgemeinbevölkerung die impfbedingten Nettokosten nahezu doppelt so hoch sind wie die Fallkosten *ohne* Impfung (£ 64,885)!

Obwohl die Strategie der Nicht-Impfung hinsichtlich der absoluten Kosten bei weitem die günstigste Alternative darstellt, wird sie nicht weiter verfolgt, da hiermit kein Beitrag zur Eradikation der Hepatitis A zu erreichen sei: „The primary aim in any health care service should be the reduction of disease incidence.“ (S.225, ebendort)

Beurteilung

Die Wahrscheinlichkeiten für die diversen Krankheitsverläufe entstammen der belgischen Kosten-Effektivitäts-Analyse der Hepatitis-A-Impfung Fernreisender von *Tormans et al.* [1992]¹⁷⁵, welche sich wiederum an die Darstellung von *Hadler und McFarland* [1986]¹⁷⁶ anlehnt. Es bleibt unklar, wie hoch die Quote der nicht zu Kosten führenden asymptomatischen HAV-Infektionen ist. Sämtliche Kostengrößen sind nicht transparent, weil deren Quellen nicht benannt werden; die Einschätzung der Kosten für die fulminante Hepatitis (Faktor 10 im Vergleich zur schweren Hepatitis) entstammt gleichfalls dem Artikel von *Tormans* (S. 90, siehe dort).

Die Kalkulation der vermiedenen Erkrankungen wird überschätzt, da keine Herd-Immunität durch Impfung (mit oder ohne Selektion durch Screening) einbezogen und die Inzidenz über den gesamten Zeitraum von 10 Jahren konstant gehalten wird. Andere Impfeinflüsse, wie etwa Reise-Impfungen, bleiben unberücksichtigt.

Die Compliance der Impfstrategie ist mit 96% für die zweite Impfung außerordentlich hoch; die Sensitivitätsanalyse berücksichtigt lediglich die Möglichkeit eines höheren Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses, nicht jedoch das umgekehrte Szenario (niedrigere

¹⁷⁵ Tormans G, van Damme P, van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992; 10: 88-92

¹⁷⁶ Hadler SC, McFarland L. Hepatitis in day care centres: epidemiology and prevention. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 548-57

Inzidenz, höhere HAV-Prävalenz, niedrigere Behandlungskosten), in welchem die Kosten pro vermiedener Erkrankung durch die Impfstrategie noch höher ausfallen dürften.

Lediglich unter dem nicht-ökonomischen, aber infektionsepidemiologisch wünschenswerten Konzept einer Erkrankungseradikation, wäre – wie die Autoren auch selbst ausführen – die Immunisierungsstrategie für beide Kohorten zu rechtfertigen.

7.1.4 Smala AM, Szucs TD, Berger K, Windorfer A.

Kombinierte Impfung gegen Hepatitis A und B bei Kindern und Jugendlichen: Ökonomische Evaluation verschiedener Impfstrategien.

Fortschr Med 1999; 117: 115-9

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Unter epidemiologisch-ökonomischen Gesichtspunkten und aus GKV-Perspektive sollen verschiedene Strategien einer kombinierten HAV-/HBV-Impfung bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland über einen Zeitraum von 30 Jahren (beginnend mit dem Basisjahr 1994) überprüft werden.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse als Kosten je vermiedener Hepatitis-A- oder Hepatitis-B-Infektion.

Methodik

Die Studienmethodik deckt sich mit derjenigen der gesundheitsökonomischen Vorstudie zu HBV-Impfstrategien (Szucs [1998]), deren Bevölkerungs- und Kostenzahlen (für den HBV-Anteil) sowie der Betrachtungszeitraum über dreimal 10 Jahren vollständig übernommen werden. Für die HAV-Infektion wird jeweils zwischen asymptomatischem und symptomatischem Verlauf bei Unter- und Über-15-Jährigen unterschieden und bei einem asymptomatischen Verlauf nach Infektion bei Kindern unter 15 Jahren von 90%, bei älteren Infizierten von nur 25% ausgegangen. Fulminante Verläufe werden nicht berücksichtigt.

Die Anzahl der vermiedenen Infektionen (erwartete Infektionen ohne Impfung minus erwartete Infektionen mit Impfung) und die daraus abgeleiteten inkrementellen Nettokosten einer Strategie – als Differenzen (Inkremente) zwischen den Gesamtkosten mit und ohne Impfung – ergeben sich jeweils bei deren Vergleich mit der Strategie der generellen Nichtimpfung.

Epidemiologie

In den Berechnungen von *Smala* et al. wird die Inzidenz über die auf das Basisjahr 1996 folgenden 30 Jahre unverändert gehalten. Das infektionsepidemiologische Modell der Autoren beinhaltet daher die statische Vorstellung einer über die Zeit gleichermaßen empfänglichen Population mit einer gleichfalls konstanten HAV-Transmissionsrate. Nach einer idealerweise kompletten Durchimpfung aller Geburtskohorten dieses Zeitraumes existiert keine Risikopopulation mehr; die Krankheitsübertragung ist abrupt beendet. Unerwähnt und konzeptionell unberücksichtigt bleibt die hohe Zahl an Reise-Impfungen in Deutschland bei Erwachsenen, die als unabhängige Parallelstrategie der von den Autoren propagierten Impfung der Geburtskohorten zu bewerten wäre.

Diese Reise-Impfungen, deren Kosten nicht von der GKV, sondern individuell getragen werden, induzieren eine mehr oder minder große Herd-Immunität, die sich über die Zeit dynamisch auf die Inzidenzentwicklung der Gesamtpopulation auswirken dürfte (→ Kapitel 5.4).

Ergebnisse

Der stärkste Rückgang der Infektionen könnte bei Impfung aller Ein- bis 15-Jährigen bzw. aller Null- bis 15-Jährigen erzielt werden. Hierbei würde die Zahl der HAV-Infektionen um rund 57.600 bzw. 59.500 reduziert, darüber hinaus würden 45.800 bzw. 46.600 HBV-Infektionen vermieden. Nach Einschätzung der Autoren sind alle drei Impfstrategien „kosteneffektiv“. Unter Berücksichtigung einer fünffachen Dunkelziffer für HAV- und HBV-Infektionen und -Erkrankungen ergäben sich durch den zusätzlichen HAV-Impfanteil für alle drei Impfstrategien erhebliche Einsparungen pro vermiedener Infektion: minus DM 16.311 DM bei Impfung aller 11- bis 15-Jährigen, minus DM 21.223 bei Impfung aller Ein- bis Fünfjährigen sowie minus DM 20.690 bei Impfung aller Null- bis 15-Jährigen.

Unter Einbeziehung epidemiologischer und ökonomischer Gesichtspunkte sowie der inzwischen zugelassenen Kombinationsimpfung sei der Strategie der Durchimpfung der Ein- bis 15-Jährigen der Vorzug zu geben. Darüber hinaus sei die kombinierte Impfung gegen HAV und HBV gegenüber einer alleinigen HBV-Impfung trotz zusätzlicher

Impfkosten deutlich kosteneffektiver und dieser aus epidemiologischer Sicht überlegen.

Diese Ergebnisse bedürfen einer Diskussion im Hinblick auf die nachfolgenden Kriterien:

a) Studientransparenz

Die Publikation erscheint stark komprimiert: Zum Verständnis wesentlicher Ausgangsbedingungen (Kosten für verschiedene Verläufe nach HBV-Infektion bzw. das Populationsmodell) wird lediglich auf früheren Publikationen von Szucs et al. [1997]¹⁷⁷ sowie Szucs et al. [1998]¹⁷⁸ zur HBV-Impfung verwiesen.

Die in Tabelle 3 (S. 117, ebendort) aufgeführten Beträge vermengen HAV- und HBV-Infektionen, sind mangels geeigneter Darstellung der mathematischen Teilschritte vom Leser nicht nachrechenbar und bleiben daher unverständlich. Insbesondere wird nicht angegeben, wann – wie angekündigt – eine Multiplikation mit der Inzidenz-Dunkelziffer (Faktor fünf) durchgeführt wurde (die Zahlen in Tabelle 4, S. 118 lassen dies nicht erkennen). Die Ergebnisse sind darüber hinaus diskrepant: Während in der Zusammenfassung der Studie (S. 115, ebendort) bei den Ein- bis 15-Jährigen eine Reduktion der HAV-Infektionen um 57.600 benannt wird, werden in den Tabellen 3 und 4 (letzere S.118, ebendort) 56.766 vermiedene Infektionen angegeben.

b) Formale Qualitätsaspekte

Bei der Durchsicht der 15 als Quellenangaben zitierten Literaturhinweise fällt auf, dass die Quellen 2, 4 und 5 als unveröffentlichte interne Vorlagen nicht überprüfbar sind. Hinsichtlich der öffentlich zugänglichen, statistischen Daten wird die Bevölkerungsstruktur des Jahres 1994 mit den Inzidenzzahlen des Jahres 1996 vermengt. Bei der Inzidenztabelle (S. 116, Tabelle 1: „Jährliche Inzidenz von HAV- und HBV-Infektionen in Deutschland, ohne Dunkelziffer“, ebendort) handelt es sich nicht – wie als Legende aufgeführt – um die Infektionen, sondern um die hiervon altersabhängig beträchtlich abweichenden gemeldeten Neuerkrankungen. Die Inzidenz der 11- bis 15-Jährigen wird für die späteren Berechnungen offensichtlich mit der Gesamtinzidenz der Fünf- bis 15-Jährigen gleichgesetzt.

¹⁷⁷ Szucs TD, Ruckdäschel S, Berger K, Jilg W. Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion. Fortschr Med 1997; 115: 9-15

¹⁷⁸ Szucs TD, Smala A, Berger K, Windorfer A. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen. Med Klin 1998; 93: 468-77

Als Quelle für die Berechnung der HAV-Infektionsverläufe im Alter (unterhalb von 15 Jahren: 90% initial asymptomatisch/10% initial symptomatisch, oberhalb von 15 Jahre: 25%/75%) wird auf eine Ausgabe des Epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Instituts¹⁷⁹ verwiesen. Dort finden sich jedoch keinerlei derartige Angaben.

Bei der vorliegenden Analyse handelt es sich nicht um eine „Kosten-Effektivitäts-Analyse aus GKV-Perspektive“, da, wie auf Seite 117 im Text ausgeführt wird, auch indirekte Kosten („Krankengeldzahlungen bei Kinderbetreuung oder aufgrund eigener Erkrankung bei Erwachsenen“) einbezogen werden. Tabelle 2 („Alters- und verlaufsabhängige Behandlungskosten der Hepatitis A und Hepatitis B“, S. 116, eben-dort) ist daher unvollständig beschrieben; die „Behandlungskosten“ gehen über direkte Kosten der Gesetzlichen Krankenversicherung hinaus.

c) Kostenstruktur der HAV-Impfung

Die Kostensituation wird im Vergleich der Altersklassen unzureichend beschrieben: Von den Autoren wird lediglich eine gleichmäßige Honorierung der Applikationskosten niedergelassener Ärztinnen und Ärzte mit 24,57 DM (3 x 115 Punkte x 0,07122 DM/Punkt), d. h. mit DM 8,19 pro Impfung einbezogen¹⁸⁰. Es wird offensichtlich impliziert, dass sämtliche drei Impfeinheiten stets zusammen mit anderen Impfungen bzw. anderweitig honorierten U-Untersuchung¹⁸¹ verabreicht werden. Im Zusammenhang mit diesen werden jedoch bereits andere STIKO-Impfungen durchgeführt. Da die Herstellerfirma des Kombinationsimpfstoffes Twinrix® für Kinder, Smith Kline Beecham, aufgrund fehlender Erfahrungen über eine Interaktion mit anderen Impfstoffen empfiehlt, den Impfstoff *nicht* gleichzeitig mit anderen Impfstoffen zu verabreichen und eine Hepatitis-A-Impfung im ersten Lebensjahr kontraindiziert ist (Interferenz mit mütterlichen Antikörpern¹⁸²), sind eigenständige Konsultationen (separate Arztbesuche)

¹⁷⁹ Robert-Koch-Institut: Zur Situation bei ausgewählten meldepflichtigen Infektionskrankheiten im Jahr 1997-Teil 3: Virushepatitiden. Epidemiol Bull 1998; 13: 85-9

¹⁸⁰ Aufgrund von geringfügigen Abweichungen des Punktwertes und der Punktmenge, die sich aus der unterschiedlichen budgetunabhängigen Vereinbarungen mit den Kassenärztlichen Vereinigungen der einzelnen Bundesländer ergeben können, sollte hiervon abweichend mit dem durchschnittlichen GKV-Punktwert des Jahres 1997 in Höhe von 7,21 Pfg./Punkt gerechnet werden; dies ergäbe eine Vergütung von 8,29 DM.

¹⁸¹ Seit 1971 zählen die Kinderfrüherkennungsuntersuchungen zum Leistungskatalog der GKV. Die Mehrzahl der Untersuchungen (U 1 bis U 6) findet im ersten Lebensjahr statt; die U 7 wird zum Ende des zweiten, die U 8 am Ende des vierten Lebensjahres und die 1989 eingeführte U9 im Vorschulalter durchgeführt. Mit dem 2. GKV-Neuordnungsgesetz wurde der Anspruch auf eine weitere Untersuchung nach Vollendung des 10. Lebensjahres (U10/J1) erweitert.

¹⁸² Basis-Information Twinrix® Erwachsene/Kinder, SmithKline Beecham, Kapitel 7.2.4.5, S. 30

erforderlich. Die Argumentation der Autoren, eine Kombinationsimpfung mit beiden Impfstoffen erscheine sinnvoll, da durch die verminderte Anzahl der Arztbesuche und der Injektionseinstiche die Akzeptanz der Impfung verbessert werden könnte (Seite 116, ebendort), wird hierdurch ad absurdum geführt.

Neben den entstehenden Applikationskosten sind aufgrund des empfohlenen Impfschemas (null bis vier Wochen – 6 Monate) somit – je nachdem, ob bereits eine anderweitige Inanspruchnahme im laufenden Quartal stattgefunden hat – zumindest die Ordinationsgebühr nach EBM 1 (einmalige Ordinationsgebühr je Behandlungsfall, d. h. pro Quartal für hausärztliche Kinderärzte 285 Punkte) sowie zwei Konsultationsgebühren nach EBM 2¹⁸³ (50 Punkte) abrechenbar und zu berücksichtigen¹⁸⁴.

Mit Einführung des Kombinationspräparats Twinrix® Kinder (SKB) ist im Vergleich zu den additiven Kosten der Einzelimpfstoffe (z. B. Engerix® B für Kinder plus Havrix® oder Gen H-B-Vax® für Kinder plus Vaqta®) ein preisgünstiger Simultanimpfschutz gegen Hepatitis A und B verfügbar. Zur Bestimmung der Kosten des Hepatitis-A-Anteils wäre aber nicht die einfache Differenz des Apothekenabgabepreises (Großpackung) zwischen Twinrix® Kinder und dem firmengleichen Engerix® B für Kinder zu ermitteln, sondern folgende Besonderheit zu beachten:

Als öffentlich empfohlene Impfung ist der Hepatitis-B-Monoimpfstoff im Gegensatz zu Twinrix® Kinder im Rahmen des Sprechstundenbedarfs verbilligt erhältlich. Der mittlere (weil unter den Bundesländern differierende), zwischen Krankenkassen und Apothekerverbänden vereinbarte, Apothekenaufschlag für derartige Impfstoffe beträgt 20% auf den Apothekenabgabepreis (AEP)¹⁸⁵. Die diesbezügliche Differenz zwischen Engerix® B für Kinder (Preis pro Einzeldosis in der 10-er Packung: DM 61,93) und Twinrix® Kinder (Preis pro Einzeldosis in der 10-er Packung: DM 75,37) beträgt für alle drei Impfeinheiten DM 40,32.

Inklusive der Applikationskosten (dreimal DM 8,29) und Konsultations- (zweimal DM 20,54) bzw. Ordinationsgebühren (einmal DM 3,61) für hausärztliche Kinderärzte sind die Kosten für alle drei Impfungen mit DM 109,88 zu veranschlagen.

¹⁸³ Im Falle der 1. Impfung im letzten Monat des einen Quartals, der 2. Impfung im darauffolgenden Quartal vier Wochen später und der 3. Impfung nach 6 Monaten wäre die Ordinationsgebühr nach EBM 1 sogar dreimal abrechenbar!

¹⁸⁴ Da gleichzeitig gegen Hepatitis B geimpft wird, entfällt die erheblich kostenträchtigere Berechnung als IGEL-Leistung.

¹⁸⁵ Erstattungspreis: [(AEP + maximaler Aufschlag) - 5% Kassenrabatt] + 16% MWSt

Hinzu kommen die Impfkosten für eine eventuelle Boosterung nach ca. 10 Jahren (s. u.), d. h. im Adoleszentenalter, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt aufgrund fehlender Langzeiterfahrungen mit dem Hepatitis-A-Impfstoff propagiert werden muss (Konsultationsgebühr EBM 1 für hausärztliche Kinderärzte entsprechend DM 20,54, DM 13,44 Impfstoffkosten, Applikationskosten 115 Punkte x 7,21 Pfg. = DM 8,29, insgesamt DM 42,27).

d) Impfeffektivität und Compliance

Die Autoren gehen von einer Compliance von 100% (bei den Unter-11-Jährigen) bzw. 50% (bei den Über-11-Jährigen) aus mit einer Abstufung in der Sensitivitätsanalyse bei Über-11-Jährigen von 50% auf 20%, zusätzlich bei den Unter-11-Jährigen von 100% auf 80%, bei letzterer Einschätzung wiederum mit dem Verweis auf das Robert-Koch-Institut¹⁸⁶. Dieses führt jedoch aus: „Nach den bisher vorliegenden Informationen ist die Akzeptanz der Hepatitis-B-Impfung im Kindesalter relativ gut (Beteiligung etwa 80 %), aber noch nicht optimal. Im Jugendalter (ab dem 11. Lebensjahr) ist die gegenwärtig erreichte Impfrate (< 20 %) dagegen noch völlig unzureichend. Dieses ist auch ein wichtiger Grund dafür, dass es bisher keine Anzeichen für eine sinkende Inzidenzrate in Deutschland gibt.“ (S. 88, ebendort).

Die Autoren überschätzen somit die tatsächlich zu erwartende Impfeffektivität, indem sie das obere Limit der bisherigen Impfrate als untere Grenze des Konfidenzintervalls beschreiben. Dies hat unmittelbare (positive) Auswirkungen auf die verhüteten Infektionen und die hiermit zu multiplizierenden direkten bzw. indirekten Kosten.

Eine bundesweite Umfrage bei den Gesundheitsämtern im Rahmen der 1997 gestarteten Kampagne für den öffentlichen Kinder- und Jugendgesundheitsdienst¹⁸⁷ zeigte für die Durchimpfungsraten – bezogen auf alle in den jeweiligen Gesundheitsämtern erfassten Kinder – die höchsten Rate unter Zielerkrankungen für Poliomyelitis (80,4%), Diphtherie (80,7%) und Tetanus (80,9)%, dagegen für bereits lange propagierte Impfungen gegen Masern (74,6%), Mumps (70,3%) und Röteln (59,3%) einen erheblichen Abfall.

¹⁸⁶ s. Fußnote 181

¹⁸⁷ Mitteilungen des Bundesverbandes der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes: ÖGD-Info, Ausgabe Nr. 8, Mai 1999.

Es besteht daher keine Evidenz, warum die Hepatitis-A/Hepatitis-B-Kombinationsimpfung gegenüber den im Bewusstsein der Bevölkerung verankerten konventionellen Impfungen im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Modellierung per se¹⁸⁸ einen signifikant besseren Erfolg bzw. eine höhere Teilnahmequote als diejenigen für U-Untersuchungen erzielen könnte. Für die Altersgruppe der Unter-11-Jährigen wäre deshalb in der Sensitivitätsanalyse eher ein Konfidenzintervall von 90/70% anstatt 100/80% angemessen.

e) Studienzielsetzung und -begründung

Die Autoren verweisen zunächst auf die bisherige Empfehlung der STIKO, die HAV-Impfung als Indikationsimpfung (Expositionsimpfung) einzusetzen und argumentieren dann dagegen: „Der Inzidenzgipfel der Hepatitis A liegt im Kindesalter, so dass diese Erkrankung jedoch nur mit einer generellen Impfung dieser Gruppe effektiv zu bekämpfen sein wird.“ Die im zweiten Halbsatz unterbreitete Schlussfolgerung ist, bezogen auf die gegenwärtige infektionsepidemiologische Situation in Deutschland, jedoch unzutreffend:

Da die in Deutschland vorkommenden Hepatitis-A-Erkrankungen als Importkrankheiten zum überwiegenden Teil im Rahmen von Fernreisen erworben werden (50-70%^{189,190}), muss zwischen endogener und exogener, d. h. einer gesplitteten Inzidenz ($I_{\text{tot}} = I_{\text{ex}} + I_{\text{end}}$) differenziert werden, wobei sich die jeweiligen (attributablen) Risiken, eine HAV-Infektion zu erleiden, weniger altersbedingt, sondern vielmehr aktivitätsbedingt erheblich unterscheiden. Gesundheitsökonomisch betrachtet, verursachen nicht Raten (Zahl der Neuerkrankungen pro 100.000 der gewählten Altersklasse, vgl. Tabelle 3) Kosten, sondern die aufzusummierenden Einzelfälle. Die höchste absolute Zahl von Erkrankungen findet sich aber trotz eines bereits rückläufigen Trends in den Altersklassen der jungen Erwachsenen (25- bis Unter-45-Jährige), deren Erkrankungsgenese daher vorrangig zu betrachten wäre (s. Tabelle 2).

¹⁸⁸ Nach Angaben der KBV, welche jährlich die Daten zur Inanspruchnahme von Kinderfrüherkennungsuntersuchungen für die U 3 bis U 9 erfasst, haben 1994 rund 96% der Kinder die Untersuchungen U 3 bis U 7 in Anspruch genommen. Bei der U 8 liegt die Rate hingegen nur bei etwa 85%, bei der U 9 sogar nur bei rund 69% (Quelle: www.gbe-bund.de).

¹⁸⁹ Robert-Koch-Institut: Zur Situation bei ausgewählten meldepflichtigen Infektionskrankheiten im Jahr 1997 -Teil 3: Virushepatitiden. Epidemiol Bull 1998; 13: 85- 89

¹⁹⁰ Schönfeld C. Schutz vor Hepatitis auf Reisen. Immunologie & Impfen 1999; 2: 43-5

Aus infektionsepidemiologischer Sicht ist die Durchseuchung von Kindern als wünschenswert zu betrachten, da sie zur stillen Feiung der Gesamtbevölkerung, d. h. Abnahme deren späterer Empfänglichkeit gegenüber HAV-Infektionen beiträgt. Gesundheitsökonomisch vorteilhaft erscheint zugleich die von den Autoren dargestellte niedrige klinische Manifestationsrate pro Infektion (ca. 5%) und – falls doch symptomatisch – das im Vergleich zu Erwachsenen erheblich mildere Krankheitsbild. Wie bei Erwachsenen wird auch bei Kindern die Mehrzahl der HAV-Infektionen nach vorangegangener Fernreisetätigkeit sekundär (vor allem in Gleichaltrigengruppen) verbreitet (→ Kapitel 5.2). Ökonomisch betrachtet wäre also eine zeitnahe Fokussierung der Impftätigkeit auf Reisevorhaben zu erwägen, da bei einer kollektiven Impfung bereits im zweiten Lebensjahr und langer Latenz bis zu einer tatsächlichen Reiseaktivität unter dem Gesichtspunkt der Kosten-Effektivität erhebliche Abzinsungsverluste anfielen.

f) Boosterung

Unterstellt wird, dass eine Impfung zu jedem Zeitpunkt des Kindesalters (unter 15 Jahren), vergleichbar dem Zustand nach stattgehabter Infektion ohne erneute Auffrischung, eine lebenslange Immunität induziere. Spätere, im Zusammenhang mit der Impfung zu berücksichtigende Kosten finden daher keine Erwähnung. Da die Formalin-inaktivierten Vakzinen Havrix® (SKB) und Vaqta® (MSD) erst im Februar 1995 bzw. April 1996 zugelassen wurden¹⁹¹, liegen gegenwärtig noch keine Langzeitdaten (über 10 Jahre) hinsichtlich des Persistierens einer noch schutzwirksamen Antikörperkonzentration nach einer HAV-Impfung, schon gar nicht hinsichtlich der Dauerimmunität des erst später verfügbaren Kombinationsimpfstoffes Twinrix® Kinder vor.

Daher sollten die allgemeinen Richtlinien für die Auffrischimpfung von Totimpfstoffen (nach 10 Jahren) in eine gesundheitsökonomische Modellierung einbezogen werden. Diese sind nicht durch kinetische Hochrechnungen des Antikörpertiterabfalls ersetzbar, die im übrigen auch nur von einem protektiven Anti-HAV-Titer von ca. 20 Jahren ausgehen¹⁹². Entsprechend der Twinrix®-Basis-Information des Herstellers (Schutzdauer von 10 Jahren) muss daher eine nochmalige Boosterung nach ca. 10 Jahren in ökonomischen Berechnungen ihre Berücksichtigung finden.

¹⁹¹ Thanassi WT. Immunizations and travel. *Emerg Med Clin North Am* 1997;15: 43-70

¹⁹² Centers for Disease Control: Licensure of inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for use among international travelers. *MMWR* 1995; 44: 559-60

g) Kostenstruktur der direkten/indirekten Krankheitskosten

Es fehlen Angaben zur Berechnungsgrundlage der genannten Kostengrößen. Die Bezugnahme auf zwei 1997 durchgeführte interne Studien ist nichtig zitierfähig, da unveröffentlichte Daten nicht nachprüfbar sind.

Bei der HAV-Infektion sind chronische Verlaufsformen unbekannt, so dass Im Gegensatz zur HBV-Infektion bei der Hepatitis A eine Differenzierung zwischen initial (primär) asymptomatisch und (sekundär) symptomatisch unzulässig ist ¹⁹³.

Die Zuordnung von DM 8.734 zu den Kosten asymptomatischer Patienten über 15 Jahre ist deshalb auf DM 0 zu korrigieren.

Der für symptomatische Erwachsene benannte Gesamtbetrag direkter und indirekte Kosten von DM 15.878 (in Tabelle 2 unzutreffenderweise als „Behandlungskosten“ bezeichnet) erscheint zudem im Vergleich zu den publizierten Angaben der CDC¹⁹⁴ trotz unterschiedlicher Bezugsjahre unangemessen hoch: Demnach verursachte in den USA 1991 eine manifeste HAV-Erkrankung bei Erwachsenen durchschnittlich US \$ 1.817 bis 2.459 direkte und indirekte Kosten.

h) Underreporting-Faktor und gesundheitsökonomische Modellierung

Die Anzahl der „wahren“ Hepatitis-A-Infektionen bzw. -Erkrankungen in Deutschland ist unbekannt. Die Größenordnung nicht gemeldeter Infektionen hängt ab von der Anzahl inapparenter (subklinischer) und daher primär nicht erkennbarer Verlaufsformen. Im Erkrankungsfall, für den wie für alle Virushepatitiden nach § 4 bzw. § 9 des (zum Publikationszeitpunkt gültigen) Bundesseuchengesetzes (BseuchG) eine unentgeltliche namentliche Meldepflicht an das zuständige Gesundheitsamt (Wohnortsprinzip) besteht, wird die Fehlerquote insbesondere bei unspezifisch verlaufendem Krankheitsbild determiniert durch die Qualität der durchgeführten Differentialdiagnostik und vor allem durch das nachfolgende Meldeverhalten.

¹⁹³ Auch unspezifische „anikterische“ Verläufe der HAV-Infektion sind per definitionem symptomatisch und nicht abhängig von der primären Diagnosestellung durch Nachweis von Anti-HAV-Antikörpern, so dass in der Rubrik „asymptomatisch“ unter Kostengesichtspunkten tatsächlich nur die Häufigkeit derjenigen Verlaufsformen eingebracht werden sollte, die nicht zu ambulanten und/oder stationären Inanspruchnahme von Leistungsanbietern der Gesetzlichen Krankenversicherung führen.

¹⁹⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1996; 45 (No. RR-15)

Gesundheitsökonomische Aufgabe ist nicht die möglichst plausible Abschätzung sämtlicher, sondern lediglich der nachfolgend zur Krankheitsmanifestation führenden Infektionen, d. h. der Neuerkrankungen (Inzidenz), da nur letztere (und im Falle der Hepatitis A sogar unmittelbare) Kosten verursachen: Die Hepatitis A als eine post infectionem selbstlimitierende Erkrankung mündet unabhängig von eventuellen Reexpositionen gegenüber HAV oder Schwankungen des Immunsystems in eine lebens-lange Immunität ein. Sie unterscheidet sich daher fundamental von potentiell zweistufig verlaufenden Infektionskrankheiten, wie z. B. der Hepatitis B (Carrier-Status) oder der Tuberkulose, bei denen sich nach asymptomatischer Infektion u. U. noch Jahrzehnte später eine Erkrankungsmanifestation einstellen kann. Der Abschätzung eines Underreporting-Faktors bei Hepatitis-A-Neuerkrankungen kommt vor allem dann eine Schlüsselrolle (als gesundheitsökonomischer Hebel) zu, wenn direkte oder gar gesamtgesellschaftliche Kosten gegenüber den Kosten einer neu zu implementierenden Präventions- oder Therapiestrategie abgewogen werden sollen.

Da direkte wissenschaftliche Erhebungen zum früheren bzw. aktuellen Meldeverhalten bei Hepatitis A in Deutschland bislang fehlen, ist es naheliegend, dass je nach Interessenlage der beteiligten Akteure die diesbezüglichen Diskurse über das Ausmaß nicht gemeldeter Neuerkrankungen kontrovers geführt werden. Die „laxe“ Melde-moral der verpflichteten Ärztinnen und Ärzte bei klassischen Infektionskrankheiten wird bereits seit Jahrzehnten gerügt¹⁹⁵ und dürfte in Ermangelung juristischer Konsequenzen oder Gratifizierungssysteme über die Zeit als gleichverteilt angesehen werden. Bezogen auf den Bereich der Hepatitiden erscheinen gesundheitsökonomische „self fulfilling prophecies“ wenig seriös, wenn sie ohne Beleg jede Veränderung der Inzidenz-entwicklung nicht auf eine veränderte Krankheitsmorbidity (verbunden mit geringeren Ausgaben des Gesundheitssystems), sondern auf ein proportional verschlechtertes Meldeverhalten zurückführen¹⁹⁶.

Überschlagsrechnungen des Robert-Koch-Instituts, wonach bei einer gegenwärtigen Infektionsrate der nachwachsenden Geburtskohorten von nur noch 5%, einer Jahrgangsstärke von rund einer Million Personen und einer Manifestationsrate um 50% jährlich etwa 25.000 klinischen Erkrankungen zu erwarten seien, so dass die bis

¹⁹⁵ Lock W. Zur derzeitigen Tuberkulosesituation. *Prax Pneumol* 1979; 33: 555-60

¹⁹⁶ Banz K, Rohrbacher R, Schwicker D. Die Sozioökonomie der chronischen Lebererkrankungen in Deutschland. Lang, Bern, 1993, 46

1995 gemeldeten 5.000 bis 6.000 Hepatitis-A-Erkrankungsfälle damit nur 20 bis 25% der tatsächlich anzunehmenden Inzidenz entsprechen¹⁹⁷, vermischen konservative Schätzungen zur Durchseuchung der jüngsten Geburtsjahrgänge mit der Jahrzehnte zurückliegenden, erheblich höheren Immunitätslage älterer Jahrgänge. Die Jahrgangsstärken sämtlicher nach 1973 Geborener liegt zudem deutlich, im Mittel 10%, unterhalb einer Million¹⁹⁸ (Geburtskohorte 1997: 812.173¹⁹⁹). Geht man ferner für die Altersklassen der Unter-15-Jährigen, die mindestens zu etwa einem Viertel der gemeldeten Erkrankungen beitragen, von einer Manifestationsrate von 5% aus, bei den über 15-Jährigen von 75%, so beträgt die gewichtete Manifestationsrate nicht 50%, sondern nur 28,5% ($[0,25 \times 0,05 + 0,75 \times 0,75] : 2$). Die gemeldeten Erkrankungsfälle entsprechen nach diesen Überlegungen mehr als 50% der realen Inzidenz.

Als Beleg für eine zitierfähige, verlässlichere Datenbasis gilt – zugleich als neues infektionsepidemiologisches Instrumentarium – eine die Meldedaten der Hepatitis B wie auch der Hepatitis A betreffende Sentinel-Erhebung des Robert-Koch-Instituts²⁰⁰:

In dieser sog. ANOMO-Studie (Sentinel-Surveillance von HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten) wurden von 1988 bis 1994 anhand einer jährlichen repräsentativen Stichprobe $n = 2.000$ niedergelassene Ärztinnen und Ärzte der für die genannten Zielkrankheiten relevanten Fachrichtungen in den alten Bundesländern [ABL] und $n = 500$ in den neuen Bundesländern [NBL] im Auftrag des Robert-Koch-Instituts zur Befragung ausgewählt, wobei die „akute Virushepatitis“ als Zielerkrankung erst gegen Studienende (ab 1993) nachträglich einbezogen wurde.

Die 1995 publizierte Untersuchung basiert auf zwei Erhebungsinstrumenten²⁰¹:

- a) einem Praxiskurzfragebogen (durch den das aktuelle Fachgebiet des Niedergelassenen, die durchschnittliche Scheinzahl pro Quartal und die *ungefähre* Patientenzahl

¹⁹⁷ s. Fußnote 191

¹⁹⁸ Bevölkerung am 31.12.1997 nach Alter- und Geburtsjahren, Tab. B 15, Statistischen. Bundesamt, Wiesbaden

¹⁹⁹ Lebendgeborene Gesamtdeutschland 1997; Auskunftsdienst des Statistischen. Bundesamt, Wiesbaden vom 26.8.1999

²⁰⁰ Kirschner W, Schwartländer B (1996). Sentinel-Surveillance von HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten: Ergebnisse der ANOMO-Studie 1989 bis 1994. Nomos Verl.-Ges., Baden-Baden

²⁰¹ Der in der Studienpublikation nicht (!) veröffentlichte Praxisfragebogen bzw. die „anonyme Dokumentation von Patienten mit Hepatitis-Infektionen bei niedergelassenen Ärzten“ wurde mir freundlicherweise von Herrn Dr. Kirchner, Berlin, am 30.8.1999 übersandt.

für das letzten Quartal bzw. das gesamte Jahres 1993 für die Zielerkrankungen erfasst werden²⁰²) und

b) einem anonymen Dokumentationsbogen für fortlaufend aufzulistende Patienten des „letzten bzw. laufenden Quartals“ mit den – bezogen auf Patienten mit akuter Virushepatitis – nachfolgenden, als zutreffend anzukreuzenden oder einzutragenden Merkmalsangaben:

- Akute Hepatitis: A B C noch unklar/Diagnostik nicht abgeschlossen
- Geburtsjahr: 19
- Geschlecht: M F
- Quartal der Diagnosestellung: III. Quartal 93 oder IV. Quartal 93 I. Quartal 1994 früher
- Infektionswege (Mehrfachnennungen möglich):
- Geben Sie zusätzlich zu den Infektionswegen den Sicherheitsgrad des anamnestischen Befundes an:
 - 1 = (ziemlich) sicher
 - 2 = möglich, nicht auszuschließen
- Auslandsreise Transfusion/Dialyse Berufliche Kontakte mit Erkrankten Private Kontakte mit Erkrankten Sexuelle Übertragung Sonstiges

Als Mittelwerthochrechnung der Befragungsdaten wurden für die Hepatitis-A-Infektion folgende Erkrankungszahlen ermittelt:

Mittelwerthochrechnung der ANOMO-Studie für Hepatitis-A-Erkrankungen²⁰³

Bundesländer	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall	
		Minimum	Maximum
ABL	30.137	25.470	34.803
NBL	6.139	3.804	8.474

²⁰² „Wieviele Patienten mit akuter Virushepatitis hatten Sie ungefähr im letzten Quartal und im gesamten Jahr 1993?“

²⁰³ Persönliche Mitteilung durch Herrn Dr. Kirchner vom 30.8.1999, da die Konfidenzintervalle in der Studienpublikation fehlen.

Aufgrund dieser Hochrechnung wird im Vergleich mit den offiziellen gemeldeten Inzidenzzahlen des Statistischen Bundesamtes 1993 für akute Hepatitis A laut Robert-Koch-Institut²⁰⁴ von einem „dramatischen Erfassungsdefizit“ des Faktors fünf ausgegangen, d. h. nur 20% der tatsächlichen Erkrankungen würden – ungeachtet der jeweiligen Altersklasse – trotz bestehender Meldepflicht nach BseuchG erfasst. Hierzu sind folgende kritische Einwendungen unumgänglich:

Problematisch erscheint die Abweichung der Bruttostichprobe von der Nettostichprobe, wobei die Gemeindegröße den Datenrücklauf offensichtlich beeinflusst (Rücklauf bei einer Gemeindegröße > 500.000 nur 73% gegenüber 91% bei den Gemeinden mit einer Größe < 2.000) und zusätzlich die 6,2% der Praxen ($n = 90$ von $n = 1448$), die zwar antworten, jedoch keine Angaben zur Hepatitis machen, in der Nettostichprobe belassen und nicht als „missing values“ berücksichtigt werden.

Ein Response- Bias erscheint daher durchaus möglich.

Es ist nicht ersichtlich, welche diagnostischen Kriterien der Angabe „akute Virushepatitis“ von den rückmeldenden Ärzten zugrunde gelegt wurden, d. h., ob es sich um laborchemische (und welche hiervon?) und/oder klinische Diagnosenstellungen handelt und in welcher Häufigkeit. Keineswegs ist jedenfalls aufgrund der unpräzisen Fragestellungen im Hinblick auf Ein- und Ausschlusskriterien davon auszugehen, es handele sich in der ANOMO-Studie ausschließlich um klinisch-manifeste Erkrankungen.

Für die Hochrechnungen wird die in der Dokumentation aufgelistete Patientenzahl verwendet. Unverständlich und durch das Textstudium nicht auflösbar ist zunächst, dass zur dokumentierten absoluten Patientenzahl unterschiedliche Angaben erfolgen (für die ABL in Abb. 87 $n = 524$, in Abb. 89 und 91 aber $n = 563$, für die NBL $n = 100$ bzw. $n = 113$). Die Autoren der ANOMO-Studie schließen eine Doppelbehandlung durch mehrere Ärzte im betrachteten Zeitraum aus (S. 44, ebendort). Warum auch bei einer akuten Hepatitis-Erkrankung, vor allem bei dem im städtischen Bereich verbreiteten „doctor hopping“, ein und derselbe Patient nicht mehrere Ärzte aufsuchen sollte (z. B. bei einer Erstdiagnose durch den Allgemeinmediziner oder hausärztlich tätigen Internisten als nachfolgende Konsultation eines Funktionsinternisten bzw. eines Gastroenterologen als Spezialisten), wird nicht erörtert. Auffallend ist ja gerade die starke Clusterbildung der behandelnden Praxen (drei Viertel der antwortenden Pra-

²⁰⁴ Robert-Koch-Institut (1996). Epidemiologisches Bulletin vom 16. Januar

zen wiesen in ihrem Klientel keine Patienten mit akuter Hepatitis auf!), was vermutlich auf eine große Zahl von Schwerpunktpraxen zurückzuführen ist. Durch die hierbei möglichen Doppel- und Mehrfachdokumentationen wird in der anschließenden Hochrechnung die wahre Zahl akuter Hepatitis-Fälle erheblich überschätzt. Zur Validierung der Studie im Hinblick auf die Patientenzahl wäre es also erforderlich gewesen, eine qualitative Plausibilitätsstudie anzuschließen, um angesichts des Clustering zu untersuchen, wer was und wann dokumentierte.

Einen weiteren möglichen systematischen Fehler implizieren die Schlussfolgerungen der Autoren hinsichtlich der quartalsbezogenen Auswertung der behandelten Patienten. Erstellt werden sollte pro Arzt eine fortlaufend nummerierte Liste von Patienten mit akuter Virushepatitis aus dem letzten oder laufenden Quartal mit Angabe des Geburtsjahres, Geschlecht und Quartal der Diagnosestellung. Hinsichtlich des Quartals der Diagnosestellung konnten – wie oben dargestellt – alternativ drei Spalten angekreuzt werden, nämlich „III. Quartal 1993 oder IV. Quartal 1993“, „I. Quartal 1994“ oder „früher“. Berücksichtigt werden konnten somit auch Patienten, deren Erkrankungsbeginn zwei Quartale oder länger zurücklag. Die Spalte „früher“ ließ – je nach Interpretation des ausfüllenden Arztes bzw. Praxispersonals – also auch die Einbeziehung von hausärztlich betreuten Patienten zu, die zwar in einem der beiden zu erfassenden Quartale die Praxis aufsuchten, aber u. U. schon Jahre zuvor an einer manifesten Hepatitis A laboriert hatten. Dies könnte zu einer in ihrem Ausmaß nicht abschätzbaren Vermischung von akuten mit „alten“ Hepatitis-A-Fällen führen. Sogar einer der Autoren räumte nachträglich – allerdings ohne Darstellung des Gesamtzusammenhanges und von der wissenschaftlichen Rezension der Studie bislang völlig ignoriert – ein: „Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass vor allem für Hepatitis B und für Hepatitis C im ANOMO-Ansatz auch chronische Infektionen in unbekanntem Umfang enthalten sein könnten. Dieser Befund bedarf daher einer fortlaufenden und detaillierten Beobachtung²⁰⁵.“

Einen Hinweis auf die fehlende Unterscheidung zwischen akuter und früher abgelaufener (stattgefundener?) Hepatitis-A-Erkrankung offeriert die aus der Befragung resultierende Altersstruktur akuter Erkrankungen: Die nahezu gleichförmige (relative) Häufigkeitsverteilung akuter Erkrankungen zwischen den jeweiligen Altersklassen – be-

²⁰⁵ Schwartländer B, Altmann D, Tiemann F. ANOMO-Untersuchung. Infektionsepidemiologische Forschung InfFo A/96 Sonderheft März 1996, S. 17

zogen auf die ABL in der Altersgruppe der Über-50-Jährigen mit 23,1% fast identisch (S. 86, ebendort) mit denjenigen der Altersklassen der 30- bis 39- bzw. 40- bis 49-Jährigen und nur geringfügig niedriger als die der 20-Jährigen! – ist angesichts der tatsächlich zu erwartenden wesentlich höheren Durchseuchung (ca. 80-90%) der unmittelbaren Nachkriegsjahrgänge als die der nachwachsenden Geburtskohorten unplausibel und lässt Zweifel an der Validität der Studienergebnisse zu.

Als Schlussfolgerung ist festzuhalten, dass die ANOMO-Studie aus methodischen Gründen und Auswertungsverzerrungen die tatsächliche Häufigkeit (selbst unter Berücksichtigung der unteren Standardabweichung des 95%-Konfidenzintervalls der Mittelwerthochrechnung) einer akuten Virushepatitis – und damit auch der Hepatitis A – in der Summe der folgenden Gründe überschätzt:

1. unklare diagnostische Ein- und Ausschlusskriterien
2. Vermischung von Patientenzahl des Erhebungsquartals/der Erhebungsquartale mit beliebigen diagnostischen Erstfeststellungen vor diesem Quartal/diesen Quartalen
3. Die Art der Befragungshonorierung (Geldeinheit pro aufgeführter Patient) begünstigt die Einbeziehung „alter“ Fälle von Virushepatitis.

Somit existiert gegenwärtig keine wissenschaftliche Studie, die geeignet ist, einen validen Beitrag zum Ausmaß des Underreporting in Deutschland zu leisten. Die unkritische Übernahme der Ergebnisse der ANOMO-Studie führt daher fälschlicherweise zu erheblichen (direkten und indirekten) Mehrkosten.

Smala et al. halten bei ihrer Abschätzung der Differenz zwischen gemeldeten und tatsächlichen Inzidenzen die zur Berechnung verwendete Dunkelziffer über alle Altersgruppen konstant.

Nicht berücksichtigt wird hierbei die zwischen Kindern und Erwachsenen unterschiedliche Quote manifester Erkrankungen und deren unterschiedlicher Schweregrad: Erwachsene entwickeln nach HAV-Infektion in ca. 75% eine Symptomatik (Kinder dagegen nur in 5%) und sind wegen des schwereren Verlaufs häufiger hospitalisierungsbedürftig. Beobachtungen der Meldestatistik anderer klassischer Infektionskrankheiten, wie der Tuberkulose²⁰⁶, bei der traditionell offen-infektiöse Lungentuberkulose-

²⁰⁶ Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose: Jahresbericht 1998

Erkrankungen in stärkerem Ausmaß gemeldet werden als geschlossene, d. h. nicht ansteckungsfähige, lassen vermuten, dass – ungeachtet der seuchenrechtlichen Vorgaben – eine engen Korrelation zwischen dem Schweregrad einer infektiösen Erkrankung und der Meldebereitschaft besteht. Dies begründet ein wesentlich geringeres mutmaßliche Meldedefizit bei Erwachsenen unter 15 Jahren als bei jüngeren Jahrgängen, die ökonomisch jedoch ein geringeres Gewicht besitzen.

Beurteilung

Wie unter den Einzelaspekten bereits diskutiert, entspricht die vorgelegte Studie weder infektionsepidemiologisch noch gesundheitsökonomisch evidenzbasierten Kriterien. Der Empfehlung der Autoren, zusätzlich zur bereits in Deutschland implementierten Strategie der Massen-Immunsierung von Kindern und Jugendlichen gegen Hepatitis B auch eine HAV-Impfung einzuführen, kann daher nicht zugestimmt werden.

7.2 Hepatitis B

7.2.1 Demicheli V, Jefferson TO.

Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy.

J Pub Health Med 1992; 14: 367-75

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Die Publikation entstand als Reaktion auf das am 27.5.1991 in Kraft getretene italienische Gesetz zur fortlaufenden HBV-Impfung aller Neugeborenen und 12-Jährigen, dessen Notwendigkeit von den Autoren als „unklar“ bewertet wird.

Studiendesign

Kosten-Nutzen-Analyse zur Evaluation einer Säuglingsimpfung in Italien, ausgehend von der Neugeborenenkohorte des Jahres 1991. Als Nutzen gilt die Kostenersparnis, die sich aus der Vermeidung der Folgeerkrankungen einer Hepatitis-B-Infektion durch die Impfintervention ergibt.

Methodik

Statisch, ohne Berücksichtigung einer Herd-Immunität.

Aus den für die nächsten 30 Jahre geschätzten Inzidenzraten in drei verschiedenen Altersklassen (0 bis 14 Jahre, 15 bis 24 Jahre, über 25 Jahre) wird die Zahl der potentiell durch eine Massen-Impfung vermeidbaren Hepatitis-B-Fälle (Nutzen) errechnet. Die Zahl der diversen Folgeerkrankungen ergibt sich aus vorgegebenen Wahrscheinlichkeitswerten pro Hepatitis-B-Infektion (s.u.).

Kostendaten

Die Berechnungswährung ist der US-Dollar (US \$1 = 1500 Lire, Bezugsjahr ?).

Für einen chronischen Hepatitis-B-Fall wird ein Kostenprofil über 30 Jahre kalkuliert. Direkte, indirekte und intangible Kosten werden einbezogen. Kosten und Effekte

werden nach Implementation der Impfstrategie über 99 Jahre verglichen, dabei wird eine 8-prozentige Diskontrate verwendet.

Als direkte Kosten werden bei Krankenhausaufnahme „the average cost of stay calculated in other studies“ (S. 370, ebendort) für nicht-hospitalisierte Patienten die Durchschnittskosten von Untersuchungen über einen Zeitraum von 25 Jahren („extrapolating similar costs from other studies and adapting them to an Italian setting“) benannt, ihre Zusammensetzung und Gewichtung aber nicht erläutert. Für alle chronischen Carrier werden die Behandlungskosten für einen vollständigen Interferon-Zyklus einbezogen. Berücksichtigt werden ferner die typischen Komplikationen von Zirrhose-Patienten und die Kosten eines jährlichen Chemotherapie-Zyklus bei primärem Leberzellkarzinom.

Als indirekte Kosten werden jährliche Arbeitsunfähigkeitsausfallzeiten von 90 Tagen für akute und chronische Hepatitis-Fälle sowie 180 Tage bei zirrhotischen Patienten vorausgesetzt. Bei jugendlichen Patienten ab 12 Jahren wird die Abwesenheitsdauer der Eltern während der Hospitalisationsphase mitberücksichtigt, ebenso die Kosten für eine Haushaltshilfe bei erkrankten Ehefrauen.

In Tabelle 2 (S. 371) sind alle aus einer HBV-Infektion resultierenden Kosten diskontiert mit 8% über einen Verlauf von 30 Jahren pro Hepatitis-B-Fall dargestellt, als direkte Kosten werden Kosten zwischen US \$ 939.113 und US \$ 1.029.555, als indirekte Kosten aus Produktivitätsverlusten US \$ 493.120 bis US \$ 494.250 pro Fall angegeben.

Intangible Kosten werden analog einem Schmerzensgeld für Verkehrsoffer berechnet und betragen für den hypothetischen 30-jährigen Verlauf eines einzelnen Hepatitis-B-Falls diskontiert mindestens US \$ 224.866.

Die Impfkosten umfassen für einen kompletten HBV-Impfzyklus inklusive einer bezüglich ihres Verabreichungszeitpunkts nicht festgelegten Auffrischimpfung nur US \$ 10.

Vakzine-Effizienz und Compliance

Effizienz und Compliance der Impfung werden ohne Beleg implizit mit 100% angesetzt („we assumed the effectiveness of the vaccination to be 100 per cent“).

Epidemiologie/Krankheitsmanifestation

Die klinische Manifestationsrate nach Infektion beträgt 25% (ohne Altersdifferenzierung). 1% dieser symptomatischen Infektionen werden fulminant mit einem Todesrisiko von $p = 0,25$ innerhalb weniger Tage. 10% aller Infizierten (ungeachtet dessen, ob eine klinisch manifeste oder inapparente Infektion vorlag) entwickeln einen chronischen Verlauf. Nur in 15% dieser chronischen Infektionen entwickelt sich eine Hepatitis (5% CAH, 10% CPH) mit nachfolgender Zirrhose bzw. nachfolgendem Tod. Für diese Komplikationen werden unterschiedliche Eintrittswahrscheinlichkeiten in unterschiedlichen Zeiträumen modelliert (CPH: 3% der CPH-Patienten erleiden einen früheren und 40% einen späteren tödlichen Verlauf; CAH: jeweils 10% und 75% zeigen kürzere tödliche Verläufe, nochmals 10% einen prolongierten tödlichen Verlauf). Die Zeitspannen dieser Verläufe innerhalb der 30jährigen Beobachtungszeit sind nur vage aus einem Schaubild (Abbildung 1, S. 369, ebendort) ableitbar, eine genaue Datenangabe findet sich hierzu weder im Text noch in einer Tabelle.

Ein primäres Leberzellkarzinom wird in 0,428% der HBV-Infektionen hervorgerufen und geht, dem o. g. Schaubild folgend, entweder aus Carriern oder einer „serious“ CAH hervor (separate Angaben zu Übergangswahrscheinlichkeiten fehlen). Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz des HCC in Italien von 2 pro 100.000 der Bevölkerung.

Ergebnisse

Basierend auf den Inzidenzzahlen von 1989 wird ein Abfall der Inzidenzraten in den nächsten 30 Jahren (betrachtete Studienzeit) um mehr als das Dreifache in allen drei betrachteten Altersklassen trotz Korrektur durch einen geschätzten Underreporting-Faktor (Addition von 25% über 20 Jahre zur jeweiligen Meldeinzidenz) berechnet:

Bis zum Jahre 2009 geht nach der „Brown’s exponential smoothing“-Technik (in der Publikation nicht erläutert) in den Altersklassen der Null- bis Vierjährigen die Inzidenz von aktuell 1,66 auf 0,54, bei den 15- bis 24-Jährigen von 19,18 auf 5,88 und den über 25-Jährigen von 4,74 auf 1,33 Fälle pro 100.000 zurück; die Inzidenzraten werden anschließend für den weiteren Zeitverlauf konstant gehalten.

Obwohl sämtliche Faktoren so gewählt wurden, dass die Benefit-Kosten-Ratio so positiv wie möglich ausfällt (100%ige Vakzine-Effektivität, niedrige Impfkosten, hohe Behandlungskosten, hohe Anzahl Arbeitsunfähigkeitstage, hohe Zahl an Progressionen

in chronische Verlaufsformen), resultiert eine durchgängig unvorteilhafte Kosten-Benefit-Ratio. Die im Rahmen der Publikation durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen, dass die Resultate sensitiv sind gegenüber Inzidenzraten, Kostenschätzungen und der gewählten Diskontrate. Entsprechend einer Variation des Diskontsatzes von null bis 15% in der Sensitivitätsanalyse rangiert der relative Anteil der direkten Kosten an den Gesamtkosten zwischen 42,41 und 50,99%, derjenige der intangiblen Kosten zwischen 39,09 und 25,34% sowie der Anteil der indirekten Kosten (Produktivitätsverluste) zwischen 18,5 und 23,67%.

Erst ab einer aktuellen Gesamtinzidenz von über 10 von 100.000 (die zum Zeitpunkt der Studienerstellung aber nur noch 6,08 beträgt) würden die eingesparten Krankheitsgesamtkosten die Kosten der Massen-Impfung nach 27 Jahren überwiegen, bei einer Inzidenz über 14 bereits nach 22 Jahren.

Die Autoren halten fest, dass die Implementation einer Massen-Impfung gegenüber einer im natürlichen Verlauf rückläufigen Krankheit von ohnehin niedriger Inzidenz ein ineffizientes Vorgehen sei. Hierzu verweisen sie ausdrücklich auf die von Ihnen konzeptionell bewusst unterschätzten Impfkosten, die dieses Ergebnis nochmals untermauern. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass angesichts des italienischen Inzidenzabfalls eine Massen-Impfung nie eine effiziente Strategie sein wird.

Beurteilung

Die Studie basiert auf den spezifischen, sehr niedrigen Inzidenzraten der Hepatitis-B-Erkrankung in Italien und ist nicht vergleichbar mit erheblich höheren Raten anderer Industriestaaten (z. B. denen der USA mit 80 bis 120 pro 100.000 Personen im gleichen Betrachtungsjahr 1989). Die 100%-ige Impfeffektivität und Compliance überschätzt die tatsächliche Zahl der vermeidbaren Fälle, die statische Modellierung ohne Einbeziehung eines Herd-Effektes führt zum gegenläufigen Trend.

Herkunft und Zusammensetzung der direkten Behandlungskosten sind nicht transparent (Adaption ambulanter Behandlungskosten aus einer amerikanischen Publikation von *Margolis et al.* [1990]), der Umfang des jährlichen Produktivitätsausfalls eines Hepatitis-B-Patienten über ein Viertel des Gesamtjahres (90 von 365 Tagen = 24,7%) bereits vor Erreichen des Zirrhosestadiums ist unrealistisch. Die Impfkosten sind auch unter vorweggenommener Berücksichtigung eines Preisnachlasses innerhalb des Betrachtungszeitraum mit US \$ 10 äußerst niedrig bewertet.

Hinzu kommt die für eine Strategie der Nicht-Impfung ungünstige additive Einbeziehung intangibler Kosten, die je nach Diskontierungsrate mindestens ein Viertel der Gesamtkosten ausmachen.

Dass die Kosten-Nutzen-Ratio einer Massen-Impfung von Neugeborenen in dieser Studie dennoch wenig attraktiv ausfällt und sich selbst bei einem niedrigeren Abfall der Inzidenzrate als dem hier eingeschätzten als robust erweisen dürfte, ist vor allem auf die gewählte Methodik zurückzuführen, die sich nicht auf Carrier-Prävalenzen, sondern nur auf die Meldeinzidenz stützt. Zugleich wird mit 25% aber nur eine sehr niedrige Dunkelziffer, bezogen auf die offizielle Meldestatistik, angesetzt. Die Konsequenzen einer höheren Dunkelziffer mit einem dann eventuell günstigeren Kosten-Nutzen-Verhältnis der Massen-Impfung werden in der vorliegenden Studie im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse aber nicht untersucht. Ob die selektive Impfung von Risikogruppen in Italien einer Massen-Immunsierung aus gesundheitsökonomischer Sicht vorzuziehen wäre, muss deshalb offen bleiben.

7.2.2 Krahn M, Detsky AS.

Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis.

Med Dec Making 1993; 13: 4-20

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Vergleich der gegenwärtig in den USA und Kanada empfohlenen Strategie des Screenings aller schwangeren Frauen (mit nachfolgender aktiver und passiver Impfung der Kinder von Risiko-Müttern) mit einer universellen Neugeborenen-Impfung (in Verbindung mit der aktuellen Screening-Strategie), zudem ein Vergleich beider Strategien mit der hypothetischen „no intervention“-Strategie. Formuliert wird die Hypothese, dass die Inkorporation der HBV-Impfung in bestehende Kinder-Immunsierungsprogramme die einfachste und kostengünstigste Methode darstellt, ein großes Bevölkerungssegment zu erreichen.

Studiendesign

Kosten-Effektivitäts-Analyse. Effektivitätskriterium ist die Zahl der geretteten Lebensjahre („mortality averted“), wobei auf eine (morbiditätsorientierte) Qualitätsadjustierung bewusst verzichtet wird. Kosten und Effekte werden mit 5% p. a. diskontiert.

Wenn eine Strategie im paarweisen Vergleich sowohl höhere Kosten verursacht als auch zu einer längeren Lebenserwartung führt, werden die inkrementellen Kosten im Sinne einer marginalen C-E-Ratio (inkrementelle Kosten/inkrementelle gerettete Lebensjahre) bestimmt (selektive Strategie gegenüber der „no intervention“-Strategie bzw. universelle Neugeborenen-Impfung gegenüber der selektiven Strategie).

Die Kosten pro gerettetem Lebensjahr bei einer der beiden Impfstrategien ergeben sich somit aus dem Quotienten der Kostendifferenz $C_a - C_b$ der jeweils verglichenen Programme A und B und der (diskontierten) Differenz der mit dem jeweiligen Programm verknüpften unterschiedlichen Lebenserwartungen $E_a - E_b$, also $(C_a - C_b) / (E_a - E_b)$.

Angegeben werden sowohl direkte als auch indirekte Kosten, um die Kosteneffektivität für die jeweilige Strategie unter verschiedenen Perspektiven (Gesundheitssystem als

„third-party-perspective“ im Gegensatz zur gesamtgesellschaftlichen „societal perspective“) beschreiben zu können.

Methodik

Lebenserwartung und Durchschnittskosten im Entwicklungsverlauf einer theoretischen und mit ihrem jährlichen, altersabhängigen Risiko einer HBV-Infektion potentiell infizierten Geburtskohorte des Jahres 1991 werden in einem komplexen Markov-Kohorten-Modell berechnet: Zunächst werden – bezogen auf die Strategie des pränatalen Screenings und der Neugeborenen-Immunsierung – mittels Compliance-bezogener Entscheidungsbäume für die ersten sechs Lebensmonate die möglichen Wahrscheinlichkeiten abgeschätzt, immunisiert oder noch suszeptibel zu sein. Ein Impfschutz entsteht durch die Immunsierung unmittelbar nach Geburt bei einer HBsAg-positiven Mutter oder im Rahmen der Massen-Impfung im zweiten bzw. sechsten Lebensmonat. Die Markov-Modellierung beginnt mit dem sechsten Lebensmonat, wobei sechs anfängliche „health states“ möglich sind: „Impfimmunität“, der „well“-Status (Suszeptibilität bei fehlender Infektion), und vier „outcomes“ nach akuter Infektion: Tod, natürliche postinfektiöse Immunität (ohne Entwicklung chronischer Folgen), Carrier-Status und chronische Hepatitis. Im weiteren Verlauf erweitern sich die möglichen Zustände auf insgesamt 9 (Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom als Folgezustände chronischer Hepatitis oder des Carrier-Status sowie, weil für die Kostenbetrachtung relevant, das bei Infektion dem „well“-Status nachfolgende Zwischenstadium der „akuten Hepatitis“; Abbildung 4, S. 7, ebendort).

Aufgrund von (zumeist altersspezifisch modellierten) Übergangswahrscheinlichkeiten von einem möglichen Zustand in einen anderen, kommt es pro Zyklusjahr jeweils zu einer Neuverteilung der Gesundheitszustände innerhalb der Kohorte über den Verlauf der Lebenszeit bis zum Tode. Die Lebenserwartung ergibt sich aus der aufsummierten Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Zustände mit ihren jeweiligen Konsequenzen hinsichtlich der Mortalität: So wird beispielsweise bei „gesunden Carriern“ keine Verkürzung der Lebenserwartung angenommen, für Zirrhosepatienten eine über die „baseline“ hinausgehende jährliche Sterbewahrscheinlichkeit von 0,077 hinzuaddiert, während für das HCC eine jährliche Mortalität von 95% modelliert wird (S. 17, ebendort).

Da definierte Gesundheitszustände mit festen jährlichen Kosten belegt werden (Carrier, chronische Hepatitis, Zirrhose, HCC, vier verschiedene Ausprägungen der akuten Hepatitis) werden gleichzeitig die mittleren Erkrankungskosten errechnet.

Epidemiologie/Krankheitsmanifestation

Die Autoren erläutern in einem ausführlichen Anhang (APPENDIX 1, S. 14-18, ebendort) die Details der ihren Übergangswahrscheinlichkeiten in Tabelle 2 (S. 8, ebendort) zugrunde gelegten epidemiologische Daten:

Der Zeitpunkt der Akquisition der primären HBV-Infektion ist der Hauptfaktor, der die Infektionsfolgen determiniert, insbesondere chronische Lebererkrankungen und Leberzellkarzinom. Aufgrund einer halb so hohen HBe-Antigenprävalenz in Kanada im Vergleich zu Taiwan wird die HBV-Transmissionswahrscheinlichkeit bei Neugeborenen von Carrier-Müttern auf 37,8% geschätzt. 95% der als Neugeborene durch perinatale Transmission infizierten Patienten entwickeln einen chronischen Verlauf, während altersabhängig bei horizontaler Übertragung ab dem ersten Lebensjahr für dasselbe Schicksal eine progressiv abnehmende Wahrscheinlichkeit für einen chronischen Verlauf von 68% bis auf 5% (konstant ab dem 15. Lebensjahr) unterstellt wird.

Neben einer Fülle lückenlos begründeter Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten von Krankheitsereignissen im Anhang werden die kanadischen altersspezifischen Inzidenzraten (Zahlen im Text nicht genannt) mit einem Underreporting-Faktor von 10 zur Bestimmung der jährlichen Infektionsrate angenommen. Die altersspezifischen jährlichen Mortalitätsraten für die Kohorte werden ebenfalls der kanadischen „life-table“ entnommen.

Bemerkenswerterweise wird auch eine altersspezifische jährliche Wahrscheinlichkeit für die Krankheitsremission (z. B. mit einer jährlichen Wahrscheinlichkeit von 10% für eine Remission der chronischen Hepatitis bzw. von einem Prozent pro Jahr für eine Serokonversion) angegeben.

Insbesondere die altersspezifischen Übergangswahrscheinlichkeiten für die Entwicklung einer chronischen Hepatitis, einer Leberzirrhose oder eines HCC (aus bestehendem Carrier-Status) gewährleisten, dass eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten – wie sie bei alleiniger Angabe von Prävalenzquoten möglich wäre – unterbleibt.

Eine Boosterung ist nicht vorgesehen. Die Wahrscheinlichkeit einer neuen Infektion nach Impfung durch Verlust der vakzine-induzierten Impfmunität wird jedoch mit einer jährlichen Wahrscheinlichkeit von 8% nach dem fünften Jahr der Impfung (multipliziert mit der altersspezifischen Inzidenzrate) modelliert.

Kostendaten

Berechnungsgrundlage ist der kanadische Dollar (CAD \$) für das Bezugsjahr 1990. Die Kostenschätzungen entstammen Hepatologen, der Auswertung von Krankenhauscharts und dem nationalen kanadischen „Institute for Health Information“. Bei den Behandlungskosten wird für alle Neuinfektionen nach der Neugeborenenperiode eine Wahrscheinlichkeit von 50% angegeben, dass sich eine symptomatische Manifestation ereignet, hierunter zählen die Autoren jedoch vorwiegend anikterische Patienten („acut anicteric“ 30%, 19,9% „icteric“, 0,1% „fulminant“). Zwar sollen nur 15% der ikterischen Patienten hospitalisationsbedürftig sein (im Text missverständlicherweise: „only 15% of those who were symptomatic“, S. 10, ebendort), was 3% aller Neuinfektionen ausmacht. Unklar bleibt aber, warum anikterische Patienten im Diagnosejahr dennoch Gesamtkosten von \$ 1.513,21 verursachen (Tabelle 4, S. 10, ebendort). Die Berechnung der Behandlungskosten, sowohl direkt als auch indirekt, erscheint – weil nicht näher aufgeschlüsselt – insgesamt undurchsichtig.

Die Impfstoffkosten betragen pro Dosis CAD \$ 13,10.

Vakzine-Effizienz und Compliance

Die Screening-Compliance beträgt 70% (als Schätzung ohne Literaturreferenz), diejenige der perinatalen Impfcompliance (Schätzung) dagegen 90%. Zwischen beiden Impfstrategien besteht kein Compliance-Unterschied. Die Vakzine-Effizienz beträgt nur 90%. Sensitivität und Spezifität des Screenings (HBsAg-Testing) werden mit 97,5% bzw. 98% kalkuliert. Bei der Screening-Strategie muss ein Jahr nach der Impfung der Impferfolg durch einen weiteren serologischen Test überprüft werden, hierzu erfolgt jedoch keine Compliance-Angabe (100%?).

Ergebnisse

Ausgehend von einer gesellschaftlichen Perspektive betragen die inkrementellen Kosten, welche anfallen, um ein Lebensjahr zu gewinnen, CAD \$ 30.347 gegenüber CAD \$

34.463 für die selektive Strategie. Dies wird entsprechend einer von den Autoren eingeführten Klassifikation als „mäßig attraktiv“ (C-E-Ratios zwischen \$20.000 und \$100.000 bei Implementation eines Gesundheitsprogramms) bewertet. Das Ergebnis ist sensitiv gegenüber der Dauer der Vakzine-Effektivität, der Carrier-Prävalenz in der Bevölkerung nach Infektion jenseits des Neugeborenenalters (bei deren Anstieg die universelle Neugeborenenimpfstrategie zunehmend ökonomischer wird), der jährlichen Infektionsinzidenz, dem Anteil der infizierten Personen, die in ein chronisches Infektionsstadium übergehen sowie gegenüber der Diskontrate und dem Vakzinepreis.

Die Massen-Impfung resultiert in Nettoeinsparungen bei einem Vakzinepreis von ca. \$ 7,00 (!) pro Dosis aus gesellschaftlicher Sicht. Es wird geschlussfolgert, dass die Massen-Impfung gegen HBV bei Kindern ökonomisch attraktiv sei. Niedrigere Vakzinepreise würden die Attraktivität eines derartigen Programms substantiell verbessern. Unter dieser Voraussetzung sollte die Implementation in den USA erwogen werden.

Beurteilung

Die vorgelegte Studie wurde auf höchstem methodischem Niveau durchgeführt, enthält einen ausgedehnten Anhang, in welchem nahezu sämtliche relevanten epidemiologischen Daten dargelegt werden und listet minutiös die bei den Berechnungen verwendeten Übergangswahrscheinlichkeiten auf. Dennoch bleiben die Kostenberechnungen wenig transparent und stellen – zumal bei der geringen Nettodifferenz der Kosten pro gerettetem Lebensjahr von nur CAD \$ 4.116 zwischen den verglichenen Strategien – eine Schwachstelle der Studie dar.

7.2.3 Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS.

A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis.

Ann Int Med 1993; 118: 298-306

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Vergleich dreier Strategien („keine Impfung“, „alle impfen“ sowie „alle screenen und impfen“) in je vier Populationen (Neugeborene, 10-jährige Heranwachsende, Erwachsene mit einer Infektionsinzidenz von 5% als Hochrisikopopulation sowie die gesamte erwachsene US-amerikanische Population im Alter zwischen 12 und 50 Jahren). Zusätzlich evaluiert wird eine Mischstrategie (Impfen aller Kinder im Alter von 10 Jahren in Kombination mit dem Screenen aller schwangeren Mütter auf HBsAg und nachfolgender aktiver Immunisierung sowie HBIG-Applikation aller Neugeborenen positiver Mütter).

Studientyp

Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analyse (stets gegenüber der „no vaccination“-Option), als deren Endpunkte die Anzahl vermiedener Infektionen, vermiedener Todesfälle und geretteter Lebensjahre fungieren. Berechnet wird die US-\$-Differenz pro zusätzlich verhinderter Infektion/zusätzlich gewonnenem Lebensjahr).

Methodik

Entscheidungsbaum-Analyse, jeweils beginnend mit einer Kohorte von 10.000 Personen, die über drei aufeinanderfolgende 10-Jahres-Perioden verfolgt wird. Diejenigen Personen, die während einer Periode ohne HBV-Infektionen bleiben, gehen erneut in den Entscheidungsbaum für zwei aufeinanderfolgende Dekaden ein. Auf ein zyklisches Markov-Modell wird wegen einer, nach Angaben der Autoren, hierdurch nicht wesentlich verbesserbaren Genauigkeit verzichtet.

Ein „basic decision tree“ ermittelt für jede der drei untersuchten Strategien die mögliche Zahl Infizierter: In der „no vaccination“-Strategie ergibt sich diese nur aus einer HBV-Exposition bei konstanter 10-Jahres-Inzidenz mit unterschiedlichen Werten für jede

der vier Populationen; in der Impfstrategie aus den verbliebenen Infektionen unter drei Compliancegraden („comply“, „partial comply“ und „no comply“) und der Vakzineffektivität, und in der Screening-Strategie entsprechend der Compliance der untersuchten Mütter und der Test-Sensitivität und -Spezifität auf Vorliegen einer früheren HBV-Infektion. Die Endzweige des Basisbaumes, die infizierte Personen repräsentieren, führen zu einem Unterbaum möglicher Erkrankungsausprägungen (subklinisch, klinisch oder fulminant) und deren Folgen: „Recover“, „Carrier“, „CPH“, „CAH“, „Tod“ (nur bei fulminantem Verlauf), im Falle einer vorausgehenden CAH mit den weiteren Alternativen „Zirrhose/HCC“ oder „Überleben“.

Alle Zweige werden mit vorgegebenen Wahrscheinlichkeiten belegt.

Kostendaten

Berechnungsgrundlage ist der US-Dollar des Bezugsjahres 1989. Bewertet werden nur direkte Kosten (Perspektive des „payer of medical care“).

Die Kosten werden mit 5% diskontiert, die Effekte mit 5% diskontiert und nicht-diskontiert dargestellt. Die Behandlungskosten entstammen dem Independence Blue Cross of Greater Philadelphia bzw. dem Pennsylvania Blue Shield und „local pharmacies“. Die Kosten einer Chronifizierung sollen ungeachtet des Erkrankungsjahres innerhalb einer der drei Perioden über einen Zeitraum von 30 Jahre berücksichtigt sein (Tabelle 1, S. 301, ebendort). Asymptomatisch infizierten Patienten (keine Carrier) werden keine Behandlungskosten zugeordnet. Die Kosten für Zirrhose und HCC werden gleichgesetzt (US \$ 81.000).

Die Impfstoffkosten (alle drei Dosen) inkl. Applikationskosten, aber ohne Kosten für einen separaten Arztbesuch, betragen für Erwachsene US \$ 225 und US \$ 160 für Neugeborene. 10 Jahre nach jeder Impfung erfolgt eine Boosterung.

Epidemiologie/Krankheitsmanifestation

Die Informationen über HBV-Inzidenz und -Prävalenz sowie klinischen Verlauf werden der Literatur und einem Experten-Panel entnommen. Die Autoren unterstellen eine konstante kumulierte 10-Jahresinzidenz zwischen 0,8% (Neugeborene) und 50% (!) für Angehörige von Risikogruppen. Nicht-fulminante HBV-Infektionen bei Neugeborenen ziehen in 90% chronische Folgen nach sich, dagegen bei Adoleszenten/

Erwachsenen ungeachtet der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe nur in 8%. Die Entwicklung einer Zirrhose bzw. eines HCC setzt stets das Vorhandensein einer CAH voraus, welche bei 25% der Neugeborenen und 50% der Adoleszenten/Erwachsenen in eine der beiden Komplikation übergeht.

Vakzine-Effizienz und Compliance

Als Vakzine-Effizienz werden für Neugeborene 80%, ansonsten 90% angegeben.

Der Autor impliziert als Compliance für das Screening der Schwangeren 100% („HBIG, if indicated 100%“ – Tabelle 1, S. 301, ebendort). Unerwähnt bleibt die Compliance des serologischen Nachtestens bei Kindern HBsAg-positiver Mütter nach einem Jahr sowie diejenige einer eventuell erforderlichen Boosterung bei niedrigem Antikörper-Titer (10% der geimpften Neugeborenen). Eine fehlende Boosterung wird nach dem hierfür vorgesehenen Zeitpunkt (nach einem Jahr bzw. alle 10 Jahre) als fehlender Impfschutz bewertet. Die Wahrscheinlichkeit bei Neugeborenen und Adoleszenten für einen vollständigen Impfschutz nach 10 Jahren wird im Produkt mit $p = 0,5$ (Compliance für eine komplette initiale Durchimpfung) $\times p = 0,7$ (Auffrischimpfung) bzw. $p = 0,70 \times p = 0,5$ als identisch angenommen.

Ergebnisse

Impfen (mit oder ohne Screening) ist eine dominante Strategie bei Erwachsenen-Risikopopulationen mit Einsparungen bei den Kosten pro verhinderter Infektion (keine Zahlenangaben, es erfolgt nur der Verweis auf „savings“; Tabelle 2, S. 303, ebendort).

Im Vergleich aller übrigen Strategien wird eine optimale Kosten-Effektivität bei nicht-diskontierten, nicht-monetären „benefits“ durch die Kombination des Screenings von Carrier-Müttern und der Massen-Impfung der Kinder im 10. Lebensjahr (und 10 Jahre später) erzielt, die inkrementellen Kosten pro gerettetem Lebensjahr gegenüber der „no vaccination“ Strategie betragen hier (nicht-diskontiert) nur US \$ 375.

Dieses Resultat der „mixed strategy“ ergibt sich daraus, dass durch die Strategieerweiterung insgesamt mehr Infektionen, primär mehr chronische Verlaufsformen bzw. nachfolgende Todesfälle verhindert werden als bei anderen universellen Impfstrategien. Angesichts der hohen gegenwärtigen Impfkosten ist dagegen keine Kosteneinsparung gegenüber der Strategie des Nicht-Impfens zu erreichen.

Die Strategie der Neugeborenen-Impfung allein führt zu Kosten pro gerettetem Lebensjahr von US \$ 3.561; falls Adoleszenten im 10. Lebensjahr geimpft werden, entstehen Kosten pro gerettetem Lebensjahr von US \$ 13.938, bei Erwachsenen von US \$ 54.524. Die Kosten pro verhinderter Infektion bei einer universellen Säuglingsimpfung gegenüber der o. a. Mischstrategie liegen mit US \$ 4.070 gegenüber US \$ 367 um den Faktor 11 (Fallkosten nicht diskontiert) bzw. 5,2 (jährliche Diskontierung der Ergebnisse mit 5%) höher.

Die Diskontierung der „benefits“ führt jedoch zu einem Anstieg der C-E-Ratio vom sieben- bis 12-fachen für alle Strategien.

Die Sensitivitätsanalyse umfasst ein „worst case“-Szenario (minimale Impf-Effektivität von 85% und niedrigste Wahrscheinlichkeit u. a. des Auftretens von CAH als Komplikation des chronischen Verlaufs mit 2,5%) sowie ein „best case“-Szenario (Impfeffektivität 95%, CAH-Wahrscheinlichkeit ein Prozent). Die Unterschiede in den Kosten pro gerettetem Lebensjahr betragen zwischen dem „best case“ und worst case“ ungefähr das Zweifache, was die relativen Präferenzen der Strategien jedoch nicht beeinträchtigen würde.

In der Sensitivitätsanalyse hängt die Robustheit der Ergebnisse also lediglich von den Impfdosiskosten ab: Der „break-even-point“ für Einsparungen gegenüber der „no vaccination“-Strategie wird mit Impfkosten pro Impfdosis von US \$ 34 für Neugeborene, US \$ 13 für Adoleszenten und US \$ 7 für die erwachsene amerikanische Subpopulation erreicht. Dies bedeutet, dass für eine Nettoeinsparung die aktuellen Impfkosten bei Neugeborenen pro Dosis nur um ca. ein Drittel (US \$ 34/ US \$ 53,30) bei Adoleszenten dagegen um den Faktor 5,8 (US \$ 13/ US \$ 75) gesenkt werden müssten.

Beurteilung

Aufgrund der konstant angenommenen HBV-Inzidenz ist keine Veränderung durch andere als durch Impfeinflüsse möglich, ein Herdeffekt bleibt unberücksichtigt.

Da in der Modellierung der vorliegenden Studie nahezu alle Fälle einer HBV-Infektion in der ersten Lebensdekade aus der vertikalen Übertragung von Hochrisikomüttern auf ihre Neugeborenen resultieren, werden die Kinder mit dem höchsten Risiko rasch identifiziert und aufgrund der (unrealistischen?) Compliance von 100% für das Screening

(und Nachtesten?) vollständig geschützt. Demgegenüber stehen zu Beginn der Neugeborenen- und Adoleszenten-Impfung compliancebedingt primäre Ausfallquoten von 30 bzw. 50% der suszeptiblen Kohorten, deren Impfschutz nach der ersten Boosterung jeweils nur 30% beträgt (s. o.).

Problematisch erscheint ferner die dem Studiendesign inhärente Methodik der Kostenberechnung zugunsten der Impfprogramme:

In dieser Publikation werden die Folgekosten chronischer HBV-Verlaufsformen offenbar lediglich entsprechend ihrer jeweiligen Häufigkeitsverteilung im Entscheidungsbaum, aber ungeachtet ihrer unterschiedlichen Latenzzeiten bis zur Krankheitsentstehung über den gewählten Beobachtungszeitraum von 30 Jahren ab dem ersten Jahr aufsummiert und diskontiert. Gerechnet wird also, als ob sämtliche Kosten chronischer Infektionen wie bei akuten Infektionen bereits unmittelbar nach Infektionseintritt entstünden, was zu schwerwiegenden Verzerrungen der Kostenstruktur führt.

Werden diese den im gleichen Jahr entstandenen Impfkosten gegenübergestellt, dokumentiert sich hierdurch außerdem nicht der Einfluss eines Impfprogramms, ausgedrückt als Zahl der durch eine Impfstrategie vermiedenen Infektionen: Bei einem beispielsweise im Jahr 1995 implementierten Impfprogramm beziehen sich die im gleichen Jahr diagnostizierten Leberzirrhosen nach chronischer HBV-Infektion auf einen unter Umständen Jahrzehnte zurückliegenden Infektionszeitpunkt (length time bias).

- 7.2.4 Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendation. JAMA 1995; 274: 1201-8**

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Verfolgt wird die ökonomische Evaluation folgender, in den USA (ACIP) 1991 empfohlener Impfstrategien:

1. Verhinderung der perinatalen HBV-Infektion (Kinder zwischen null und 12 Monaten) durch Screening Schwangerer und aktive wie passive Immunisierung von HBsAg-positiven Müttern.
2. Routineimpfung aller Kinder in aufeinanderfolgenden Geburtskohorten.
3. Selektierte Impfung zuvor nicht geimpfter Adoleszenten (zwischen 11 und 13 Jahren).

Studiendesign

In dieser inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Analyse werden aus zwei Perspektiven [Gesundheitssystem und gesellschaftlicher Perspektive mit Einbeziehung indirekter Kosten („human capital approach“)] Kosteneinsparungen bzw. Kosten pro gerettetem Lebensjahr (nicht-qualitätsadjustiert) für jede Strategie gegenüber einer Strategie der Nicht-Impfung untereinander verglichen.

Methodik

In einer Entscheidungsbaum-Analyse wird der Krankheitsverlauf der Geburtskohorte des Jahres 1991 als „single closed cohort“ von der Geburt bis zum Tod verfolgt. Das Risiko einer chronischen HBV-Infektion bzw. einer nachfolgenden „CLD“ (chronische Lebererkrankung, i. e. CPH, CAH, Zirrhose, primäres Leberzellkarzinom) differiert altersspezifisch in Abhängigkeit vom Infektionszeitpunkt und wird für vier Altersklassen (Neugeborene unter 12 Monate, jüngere Kinder bis fünf Jahre, ältere Kinder ab sechs Jahren, Adoleszenten/Erwachsene) mit oder ohne Implementation des jeweils betrachteten Impfprogramm verfolgt.

Drei in ihren Zweigen jeweils mit vorgegebenen Wahrscheinlichkeiten belegte Entscheidungsbäume werden durchlaufen: Der Basis-Entscheidungsbaum (A) beginnt mit den gebärenden Frauen und den Alternativzweigen eines Screenings bzw. Nicht-Screenings auf HBsAg und mündet bei asymptomatischer Infektion in die Alternativen einer „long-term-complication“ (LTC) bzw. das Fehlen derselben (Unterbaum C); bei symptomatischer Infektion wird dem Unterbaum C noch ein Unterbaum B mit den Alternativen „Hospitalisierung“ versus „Nicht-Hospitalisierung“ und den Zweigen „chronischer Verlauf“, „Remission“ oder „Tod“ (bei fulminantem Verlauf) vorgeschaltet.

Kostendaten

Bezugsjahr ist der Wert des US Dollar von 1993. Die Kosten werden mit 5% diskontiert, der nicht-monetäre Nutzen (gerettete Lebensjahre) mit und ohne Diskontierung angegeben. Aufgrund eines unterstellten Langzeitimpfschutzes werden keine Auffrischdosen in die Berechnung einbezogen. Die Behandlungskosten werden im Wesentlichen aus den bereits besprochenen Publikationen von *Krahn et al.* sowie *Bloom et al.* übernommen. Die indirekten Kosten werden nicht separat den einzelnen Krankheitsbildern zugeordnet, sondern lediglich summarisch (in US \$ Millions) aufgeführt (Tabelle 4, S.1206, ebendort).

Als Impfkosten werden bei der universellen Säuglingsimpfung US \$ 35 (inkl. US \$ 15 Applikationskosten) bzw. für Kinder HBsAg-positiver Mütter US \$ 67 (drei Impfdosen plus HBIG) angegeben; die Impfkosten für Adoleszenten betragen demgegenüber US \$ 85 (US \$ 13,34 pro Impfdosis und US \$ 15 Applikationskosten pro Impfdosis).

Epidemiologie/Krankheitsmanifestation

Das durchschnittliche Risiko, als Neugeborener einer HBeAg-positiven Mutter eine chronische Infektion zu erleiden, wird mit 90% angegeben, bis zum sechsten Lebensjahr vermindert es sich auf noch 30%. Das durchschnittliche, rassen- und geschlechtsangepasste Risiko, eine HBV-Infektion zu erleiden, wird bis zum sechsten Lebensjahr mit 4,8% kalkuliert für Personen, die bis dahin noch nicht infiziert waren, anschließend mit 4,16%.

Da nach Angaben der Autoren perinatale Infektionen zwar nur zu 5% der Gesamtinfektionen einer Geburtskohorte, aber zu 34% der chronischen Infektionen beitragen und sich zusätzlich zwar nur 3% der HBV-Infektionen in der frühen Kindheit ereignen,

diese aber zu weiteren 17% der chronischen Infektionen führen, erscheint die Routineimpfung von Säuglingen bereits vor Beginn einer Kostenrechnung a priori am kosteneffektivsten.

Das Modell unterstellt für jeden, der nicht an den Folge einer HBV-Infektion stirbt, eine Lebenserwartung von 75 Jahren. Diejenigen, die an einem chronischem Leberleiden versterben, sind hiervon – sofern im frühen Kindesalter infiziert – durchschnittlich im Alter von 45 Jahren betroffen oder mit 55 Jahren, falls die HBV-Infektion zu einem späteren Alter stattfand. Diese Voraussetzungen haben einen erheblichen (positiven) Einfluss auf die geschätzte Zahl geretteter Lebensjahre durch die Impfung.

Vakzine-Effizienz und Compliance

Die Programm-Effizienz (Multiplikation von Compliance und Immuneffizienz) wird bei der perinatalen Prävention mit 69%, bei der universellen Säuglingsimpfung mit 68% angegeben. Dem steht eine Programm-Effizienz bei den Adoleszenten von nur 42% gegenüber.

Ergebnisse

Die Ergebnisse lassen sich in drei unterschiedlichen Kategorien darstellen:

1. Das Screening schwangerer Mütter mit nachfolgender Impfung verhindert 5% aller akuten und 29% der chronischen HBV-Infektionen. Die Massen-Impfung von Kindern vermindert das lebenslange Risiko der HBV-Infektion um 68%. Eine universelle Adoleszenten-Impfung vermindert es um 45%.
2. Die Kosten pro gerettetem Lebensjahr betragen für
 - a. Neugeborene von HBsAg-positiven Müttern: US \$ 164 (diskontiert US \$ 2.701)
 - b. Kinder: US \$ 1.522 (diskontiert US \$ 20.619)
 - c. Adoleszenten: US \$ 3.730 (diskontiert US \$ 27.919)
3. Bei den nachfolgenden Impfstrategien ergeben sich aus gesellschaftlicher Perspektive, sofern die gesamte Lebenszeit der Geburtskohorte als Betrachtungszeitraum dient, Nettoeinsparungen von
 - a. US \$ 41,8 Mio. bei perinataler Impfung,
 - b. US \$ 19,7 Mio. bei Säuglingsimpfung und

- c. US \$ 3,5 Mio. bei Adoleszentenimpfung, verglichen mit den jeweiligen Programmkosten.
4. Die höhere Rate chronischer HBV-Infektionen bei Säuglingen und jungen Kindern verursacht bei chronischer Lebererkrankung 2,2-fach höhere indirekte Kosten als bei denjenigen, die erst als Adoleszenten bzw. Erwachsene infiziert wurden.

Alle drei Strategien sind somit aus gesamtgesellschaftlicher Sicht attraktiv, nicht jedoch aus der „third-party-payer“-Perspektive des Gesundheitswesens:

Die Nettokosten für das Impfprogramm von Kindern betragen 47 Millionen US \$ (1993), denen direkte lebenslange Behandlungskosten ohne Programm von US \$ 9,5 Millionen und nach Programmimplementierung von US \$ 3,1 Millionen gegenüberstehen, d. h. Nettokosten von US \$ 47,0 Millionen – (US \$ 9,5 Millionen – US \$ 3,1 Millionen) = US \$ 40,6 Millionen. Die Verluste aus der Adoleszenten-Impfung belaufen sich auf US \$ 39,8 Millionen, beim perinatalen Impfprogramm auf US \$ 12,4 Millionen. Die Ergebnisse sind sehr sensitiv hinsichtlich der Diskontrate, der Impfkosten und der Inzidenz der HBV-Infektion.

Beurteilung

Wie die Sensitivitätsanalyse (Abbildung 3, S. 1207, ebendort) demonstriert, besteht eine deutliche Abhängigkeit der Kosten pro gerettetem Lebensjahr vom durchschnittlichen Lebenszeitrisko der HBV-Infektionen. Die vorgelegte Studie bezieht sich lediglich auf eine Kohorte des Jahres 1991, so dass eine Anwendung der drei verschiedenen Strategien und deren Resultate sich nur auf diese einzelne Kohorte beziehen kann. Weil eine implementierte Impfstrategie jedoch jedes Jahr fortgeführt wird, wären die Resultate langfristig nur konstant, wenn auch die durchschnittliche Infektionswahrscheinlichkeit der nachfolgenden Geburtskohorten unverändert bliebe.

Tatsächlich würde eine Verlegung der Impfstrategie auf das Adoleszentenalter zwar nicht die zuvor eingetretenen Infektionen in der frühen Kindheit verhindern, jedoch zu einer Reduktion des Carrier-Status künftiger Geburtskohorten nachhaltig beitragen und damit den Nutzen des kostenträchtigen Säuglings-Impfprogramms wieder vermindern.

Realistischerweise hätte als Studienkonzept eine gleichzeitige Evaluation der 1991 Geborenen bzw. der damals 11- bis 13-Jährigen vorgenommen werden müssen, abzüglich der zu diesem Zeitpunkt bereits geschätzten Zahl von Infizierten.

Neben der hohen Zahl von durch Impfimplementation zu gewinnenden Lebensjahre als Differenz der mit 45 bzw. 55 Jahren recht niedrig kalkulierten Lebenserwartung von Patienten mit chronischer Hepatitis sind vor allem die unklaren und nicht überprüfbaren indirekten Kosten als problematisch zu werten: Nur deren Berücksichtigung führt überhaupt zu den niedrigen Kosten pro gewonnenem Lebensjahr und zur Attraktivität der untersuchten Programme.

7.2.5 Mangtani P, Hall AJ, Normand CE.

Hepatitis B vaccination: the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales.

J Epidemiol Comm Health 1995; 49: 238-44

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Vergleich der bisherigen risikobezogenen Impfstrategie („current selective policy“) von Zielgruppen in Großbritannien (Neugeborene von Carrier-Müttern, Fixer, sexuell Promiskuitive, beruflich oder therapeutisch Blutprodukten ausgesetzte Personen) mit einer universellen Neugeborenenimpfung bzw. der Impfung von „Präadoleszenten“ (vor dem 13. Lebensjahr).

Studientyp und Ergebnis-Parameter

Kosten-Effektivitäts-Analyse (retrospektiv). Die Kosten-Effektivität ist definiert als Kosten pro gerettetem Lebensjahr. Die geretteten Lebensjahre werden bestimmt, indem die altersspezifische gegenwärtige Lebenserwartung in Großbritannien mit der Zahl der auf die HBV-Infektion zurückzuführenden Todesfälle jeder Altersgruppe verglichen wird, die durch die Implementierung der jeweiligen Alternativstrategie verhindert werden könnten. Der betrachtete Zeithorizont bezieht sich auf die Jahre 1985 bis 1990.

Methodik

Wegen „unsicherer Wahrscheinlichkeiten“ (S. 238, ebendort) des Krankheitsverlaufs nach Infektion im Erwachsenenalter wird statt einer Markov-Modellierung ein (statischer) retrospektiver Studienansatz gewählt. Aus der Carrier-Prävalenz und dem relativen Risiko von Carriern, ein Leberzellkarzinom oder eine andere zum Tode führende Lebererkrankung nach HBV-Infektion zu entwickeln, wird die Zahl der jährlichen Todesfälle in England und Wales zwischen 1985 und 1990, die auf die Hepatitis-B-Infektion zurückzuführen ist, bestimmt.

Epidemiologie

Angesichts einer unterstellten mittleren Carrier-Prävalenz von 0,5% in der Gesamtbevölkerung errechnen die Autoren einen auf die HBV-Infektion zurückzuführenden

Anteil einer „non-neoplastic liver disease“ von 5,5% und für das Leberzellkarzinom von 9,6%. Diese (in der Publikation unerläutert bleibende) Methode des „working backwards“ von Mortalitätsdaten, um den potentiellen Effekt von Impfinterventionen zu messen, wird von den Autoren gegenüber prospektiven Modellierungen als robuster erachtet.

60% aller Carrier seien unter Hochrisikogruppen zu finden, bei denen sich auch 50% aller akuten Infektionen ereigneten. Verwiesen wird allerdings auf mögliche Verzerrungen durch eine erhebliche Variationsbreite des Carrier-Risikos bei infizierten Erwachsenen und eine selektive Datenauswahl, da die Carrier-Prävalenz lediglich bei Patienten ermittelt wurde, die einen „health care service“ (urologische Kliniken, Drogenberatungsstellen, Dialysepatienten etc.) aufsuchten.

Bei 10% dieser Patienten wird von einer früheren Infektion („prevalence of past infection“, S. 240, ebendort) ausgegangen; daher könnten 10% der Todesfälle in Hochrisikogruppen nicht durch Impfen verhindert werden.

Kostendaten

Die Kosten werden in englischen Pfund (£) auf Grundlage des Basisjahrs 1993 gerechnet.

Sie werden mit 6% jährlich diskontiert, die geretteten Lebensjahre diskontiert und nicht-diskontiert dargestellt. Gewählt wird die Perspektive des Gesundheitssystems, allerdings nur unter Berücksichtigung von Impfkosten *ohne* Behandlungskosten der Hepatitis-Erkrankung. Auch indirekte Kosten (Produktivitätsverluste) werden daher nicht einbezogen. Als Argument hierfür werden nicht näher spezifizierte Folgekosten („extra costs of health services and social care of those who remain alive“; S.239, ebendort) der durch eine Impfstrategie Überlebenden angeführt.

Während sogenannte „overhead costs and social costs“ bei der Neugeborenen- und Präadoleszenten-Impfstrategie unberücksichtigt bleiben, werden für Risikopersonen eine Vielzahl von Zusatzkosten („counselling“, „paperwork“; S. 239, ebendort) ermittelt, so dass letztlich bereits per se die Kosten für den kompletten Impfzyklus bei Hochrisikopersonen diejenigen für Neugeborenen um den Faktor 2,7 bzw. um den Faktor 2,5 bei Adoleszenten übersteigen werden (£ 72,23 gegenüber £ 26,29 für Neugeborene und £ 29,23 für Adoleszenten).

Vakzine-Effizienz und Compliance

Sowohl die Screening-Compliance als auch diejenige der Impfung bei Neugeborenen von Hochrisikomüttern wird – da nicht näher eingeschränkt – mit 100% beziffert. Die Impfstoff-Effizienz in Risikogruppen von Erwachsenen wird ohne Prozentangabe als „possible lower“ eingeschätzt.

Einschränkungen der Effizienz bei Neugeborenen und Präadoleszenten existieren nicht. Die Compliance „normaler“ Neugeborener wird mit 92% (vergleichbar mit anderen Routineimpfungen) und 80% für Adoleszenten bewertet. Für die Neugeborenen wird die Integration der HBV-Impfung aller drei Impfeinheiten in andere Impfprogramme (DBT) vorausgesetzt, bei den Jugendlichen eine Kombination der ersten Impfeinheit mit der routinemäßig durchgeführten BCG-Impfung, so dass lediglich die verbleibenden zwei Impfdosen unabhängig von anderen Impfungen verabreicht werden müssten.

Die durchschnittliche Compliance bei den Erwachsenen-Risikogruppen beträgt nach Angaben der Autoren 50%. Da zugleich angenommen wird, dass nur 50% der Angehörigen derartiger Gruppierungen überhaupt Gesundheitseinrichtungen aufsuchen, könnten durch eine auf Risikopersonen ausgerichtete Impfstrategie höchstens 25% der auf HBV zurückzuführenden potentiellen Todesfälle verhindert werden.

Ausgegangen wird von einer im Zeitverlauf konstanten Zahl von Neugeborenen ($n = 677.422$), nahezu derselben Größenordnung von Adoleszenten ($n = 670.082$), jedoch nur $n = 246.530$ Hochrisikopersonen.

Ergebnisse

Erwartungsgemäß erweist sich (verglichen mit einer Strategie der Nichtstuns und/oder der selektiven Impfung von Risikogruppen) die Impfung Neugeborener als die kosteneffektivste Variante, sofern die „benefits“ (gerettete Lebensjahre) nicht diskontiert werden: Bei isolierter Betrachtung der einzelnen Strategien betragen die Kosten pro gerettetem Lebensjahr für die Neugeborenen-Impfung £ 2.568, für die Präadoleszenten-Impfung £ 2.824 und für die selektive Impfung £ 8.564; die inkrementellen Kosten gegenüber einer implementierten Risikogruppen-Impfung belaufen sich auf £ 1.537 bzw. £ 1.658. Dies resultiert daraus, dass entsprechend der in Tabelle 3 (S. 241, e-bendort) präsentierten Daten die Risikogruppen-Impfung nahezu die Hälfte (48,9%) der Kosten einer Neugeborenen-Impfstrategie verschlingt, hierdurch jedoch nur 14,7%

(936 von 6.381) an Lebensjahren im Vergleich zur Neugeborenen-Impfstrategie gewonnen werden.

Gehe man allerdings davon aus, dass bei einer vollständigen Implementierung des vorgeburtlichen Screening nur 10% aller Carrier verhindert werden können und sich die meisten HBV-Infektionen in Großbritannien nicht vor dem Erwachsenenalter ereigneten, sei es naheliegend, dass aufgrund des „shorter gap“ zwischen Impfung und geretteten Lebensjahren durch eine Diskontierung die Kosten-Effektivität der Prä-adoleszenten-Strategie diejenige der Neugeborenen-Strategie überstiege: £ 33.125 versus £ 77.085. Die Autoren bemängeln am Diskontierungsansatz für „benefits“ jedoch, dass hiermit unzulässigerweise ein zukünftiger Nutzen zum gegenwärtigen Zeitpunkt für weniger wertvoll als ein aktueller Nutzen erachtet würde.

Unklar bleibt dem Leser, welchen Diskontierungszeitraum die Autoren für welche Strategie gewählt haben. Zumindest für die in der Regel (mit Ausnahme der Neugeborenen von Carrier-Müttern) erwachsenen Risikopatienten müsste hier eine geringere Zeitspanne zwischen Impfung und einer ohne Impfung drohenden HBV-Infektion (und hierdurch zu einem früheren Zeitpunkt geretteten Lebensjahren) gewählt worden sein. Aufgrund des Rückgangs der diskontierten gewonnenen Lebensjahre im Vergleich zur nicht-diskontierten Zahl auch bei der Risikogruppen-Strategie (64 gegenüber initial 936, Tabelle 6, S. 242, ebendort) scheinen die Autoren dies nicht berücksichtigt zu haben.

Beurteilung

Aufgrund der in der Modellierung ungünstigen Ausgangsbedingungen (höhere direkte Impfkosten, niedrigere Compliance und hohe Zahl der bereits durchgemachten HBV-Infektionen) ist bereits a priori die Unterlegenheit einer Risikostrategie evident. Die Diskussion um die Diskontierung des durch eine Impfstrategie erzielten Nutzens und die wenig transparenten Diskontierungszeiträume legen nahe, dass die Zielsetzung der Autoren bereits bei Studienkonzeption darauf ausgerichtet war, die Implementierung einer Neugeborenen-Impfstrategie zu begründen. Ein Herd-Effekt wird nicht berücksichtigt; die Zahl der nicht-präventablen Todesfälle bei Risikopersonen wird überschätzt, da ein 10%iger Anteil von Markern einer früheren HBV-Infektion nicht gleichbedeutend ist mit einem zum Tode führenden chronischen Verlauf. Am kostensparensten wäre natürlich die Fortführung der bisherigen selektiven Risikostrategie in Kombination mit einer der beiden Vergleichsstrategien.

7.2.6 Fenn P, Gray A, McGuire A.

An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus.

J Infect 1996; 32: 197-204

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Vergleich von vier unterschiedlichen Impfstrategien für Großbritannien:

1. Neugeborenen-Impfprogramm
2. Kinder-Impfprogramm (sechs Jahre alt)
3. universelle Impfung von Adoleszenten (im Alter von 11 Jahren) und
4. kombinierte Kinder-/Adoleszenten-Strategie.

Der Beobachtungszeitraum und damit die Zahl der jährlichen Impfkohorten variiert für jede Strategie zwischen einem und 25 Jahren.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse. Effektivitätsmaß sind inkrementelle, zusätzlich gewonnene Lebensjahre, die Resultate sind als Kosten pro inkrementellem, zusätzlichem Lebensjahr dargestellt.

Methodik

Komplexes Markov-Kohorten-Modell, in welchem acht verschiedene Gesundheitszustände (inkl. nicht-infiziert, d. h. „well“ sowie „Tod“) angenommen werden können. Die Häufigkeit dieser „health states“ wird mit altersabhängigen Übergangswahrscheinlichkeiten und altersspezifischen Todesraten jährlich neu berechnet. (Anmerkung: Das Flussdiagramm auf S. 198, ebendort, irritiert durch größtenteils in die falsche Richtung des Krankheitsverlaufs weisende Pfeile!). Die Modellierung der Übergangswahrscheinlichkeiten (S. 199, ebendort) berücksichtigt nicht die Möglichkeit der unmittelbaren Erkrankungsprogression aus dem Carrier-Status in einen Leberkrebs, was zu einer Unterschätzung der „benefits“ der Impfung führen könnte.

Berücksichtigt wird zudem der Einfluss des Herd-Effekts durch die über die Zeit reduzierte Anzahl chronischer Carrier (mit einem im Zeitverlauf sinkenden Risiko eines Suszeptiblen, infiziert zu werden).

In dieser realitätsnahen Darstellung nimmt der inkrementelle Nutzen, den jeweils nachfolgende Kohorten durch ein Impfprogramm erfahren, mit der Zeit ab.

Bezug genommen wird auf die Geburtskohorte des Jahres 1990, wobei auch für die Zukunft eine unverändert große Geburtskohorte unterstellt wird. Die gewonnenen Lebensjahre werden für jedes alternative Impfprogramm nach Simulation im zyklischen Markov-Prozess über alle geimpften Kohorten hin aufsummiert.

Vakzine-Effizienz und Compliance

Alle Impfprogramme basieren auf einer Effizienz von 90% (bezogen auf einen Antikörper-Titer über 10 IE pro Liter Serum). In jedem Szenario wird eine Compliance von 100% und eine Boosterung alle fünf Jahre vorausgesetzt. Letztere wird mit der Ungewissheit über den Langzeitschutz der Impfung begründet (von den Autoren selbst jedoch als unplausibel angesehen).

Epidemiologie/Krankheitsmanifestation

Die Autoren verwenden mangels eines für Großbritannien plausiblen Unterschätzungsfaktors die Angaben der amerikanischen CDC (11,5) und rechnen somit die an den britischen Public Health Laboratory Service (PHLS) gemeldeten Neuerkrankungen von ca. 1,1 Fällen pro 100.000 auf 12,6 pro 100.000 (entsprechend 7.000 Infektionen pro Jahr) hoch. 25% der HBV-Infizierten entwickeln eine akute Hepatitis B, davon 1% eine tödliche fulminante Hepatitis. Die Übergangswahrscheinlichkeit von einer akuten Infektion zum Tod beträgt demnach 0,25%.

Es wird weiterhin vorausgesetzt, dass 10% derjenigen, die jenseits des Alters von fünf Jahren infiziert wurden, nachfolgend in einen Carrier-Status übergehen, hingegen 50% derjenigen, die unterhalb des Alters von fünf Jahren infiziert wurden. Die wegen der „uncertainty in the literature“ durchgeführte Sensitivitätsanalyse zur Carrier-Rate betrifft aber nur die Über-Fünf-Jährigen (Variation zwischen fünf und 15%).

Die Infektionsinzidenz ist altersabhängig und wird für sämtliche Lebensalter zwischen null und 84 Jahren modelliert. Des Weiteren wird ein direkter Übergang vom Carrier-

Status zur Zirrhose (ohne CPH bzw. CAH als Zwischenstadium) angenommen (mit einer jährlichen Wahrscheinlichkeit von $p = 0,006$, d. h. in 0,06% pro Jahr). Der Übergang zwischen Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom folgt jährlich mit einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,03$, d. h. in 3% der Zirrhosefälle.

Kostendaten

Sämtliche Kosten beziehen sich auf die Jahre 1992/1993 und werden in englischen Pfund (£) gerechnet. Angenommen wird die Strategie des Gesundheitssystems. Die Kosten werden mit 6% jährlich diskontiert, die „benefits“ sowohl in nicht-diskontierter als auch in diskontierter Form berechnet.

Die Verabreichungsgebühren der Booster-Impfung übersteigen mit £10,63 Pfund die Vakzine-Kosten von £ 8,66 und stellen aufgrund der Booster-Frequenz (Auffrischung alle fünf Jahre) einen erheblichen Kostenfaktor dar. Diese Applikationskosten gelten neben der Boosterung auch für jede Impfdosis im Adoleszentenalter.

Ergebnisse

Die Basisergebnisse mit diskontierten „benefits“ erstrecken sich zwischen £ 227.130 und £ 301.365 pro gewonnenem Lebensjahr in Abhängigkeit von der gewählten Impfstrategie bei Durchführung über jeweils 25 Jahre, bei nicht-diskontierten Lebensjahren zwischen £ 5.234 und £ 9.646.

Bezogen auf eine 25-Jahres-Dauer jeder Impfstrategie ist die universelle Säuglingsimpfung die relativ kostengünstigste, ungeachtet der Diskontierung bzw. Nicht-Diskontierung des Nutzens. Nach Ansicht der Autoren ist dies vorwiegend auf die geringeren Applikationskosten für den primären Impfzyklus der Säuglinge zurückzuführen, der das Gewicht der Diskontierung der Effekte dieser Strategie mehr als aufwäge.

Alle wesentlichen epidemiologischen Variablen und Kostengrößen werden einer Sensitivitätsanalyse unterzogen. Die Ergebnisse sind sensitiv gegenüber den zugrunde gelegten Inzidenzen der HBV-Infektion, dem Ausmaß des „Underreporting“, dem Risiko, eine Zirrhose zu entwickeln und offenkundig besonders stark abhängig von der Diskontierung der geretteten Lebensjahre (über alle Strategien £ 5.234 bis £13.034 nicht-diskontiert und £ 188.015 bis £ 301.365 diskontiert). Die Au-

toren legen Wert auf die Feststellung, dass sich ihre Arbeit nicht mit der Alternativstrategie der selektiven Impfung von Hochrisikogruppen beschäftigt habe und implizieren hiermit die Möglichkeit, dass eine Strategie gezielter Risiko-Interventionen kosteneffektiver sein könnte (s. 202, ebendort).

Beurteilung

Abgesehen von unrealistischen Grundannahmen bezüglich Compliance und Boosterfrequenz sind die vergleichsweise niedrigen Impfkosten der Neugeborenen-Strategie der ausschlaggebende gesundheitsökonomische Hebel des Studienansatzes, in dem ja lediglich direkte Kosten berücksichtigt werden. Die Annahmen für eine repetitive Boosterung (welche die Impfstoffkosten in die Höhe treibt) sind nicht zeitgemäß. Ein Pluspunkt der Studie ist die (realistische) Anpassung der Ergebnisse des Impfprogramms an den Herd-Effekt, was jedoch durch die Grundannahmen zum Underreporting-Faktor (angeblich würden nur 8,7% der tatsächlich auftretenden, akuten Hepatitis-B-Fälle den Gesundheitsbehörden gemeldet) und einer daraus resultierenden hohen Korrektur der zugrunde gelegten HBV-Basisinzidenz überkompensiert wird.

**7.2.7 Szucs TD, Ruckdäschel S, Berger K, Jilg W.
Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion.
Fortschr Med 1997; 115: 9-15**

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Diese Arbeit ist als Ausgangspunkt für sämtliche Folgepublikationen der Arbeitsgruppe (→ Kapitel 7.1.4, 7.2.9) von besonderer Bedeutung.

Nach Angaben der Autoren handelt es sich hierbei um eine „retrospektive Studie anhand der Krankenunterlagen von 30 niedergelassenen Ärzten“. Ausgehend von dieser minimalen Datenbasis sollen die verlaufsformspezifischen direkten und indirekten Kosten der HBV-Erkrankung in Deutschland pro Jahr bei Erwachsenen im Alter über 30 Jahren ermittelt werden. Diese sollen eine „bevölkerungsweit durchgeführte“ Hepatitis-B-Schutzimpfung begründen.

Studientyp

Krankheitskosten-Analyse

Methodik

Die Studie lehnt sich methodisch eng an eine 1993 publizierte Arbeit von *Banz et al.*²⁰⁷ an: Ausgewählt wurden 30 Ärzte verschiedener Fachrichtungen (16 Internisten, 11 Gastroenterologen und drei Allgemeinärzte), welche „unter ihren Patienten eine überdurchschnittliche Anzahl von HBV-Infizierten aufwiesen“. Hiervon wurden 19 Ärzte zu akuter und 11 zu chronischer Hepatitis B befragt. Anhand ihrer Praxiskartei-akten sollten mit Hilfe eines „strukturierten Fragebogens“ die in Abhängigkeit von der jeweiligen Verlaufsform erbrachten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen, die stadienspezifischen Häufigkeiten eines Krankenhausaufenthaltes bzw. einer Rehabilitation sowie Arbeitsunfähigkeitszeiten ermittelt werden.

²⁰⁷ Banz K, Rohrbacher R, Schwicker D (1993). Die Sozioökonomie der chronischen Lebererkrankungen in Deutschland: Epidemiologie, Diagnostik, Kosten. Lang, Bern

Alle Angaben seien am „durchschnittlich erwachsenen Patienten orientiert“. Es wird nicht mitgeteilt, wann und wo diese sehr kleine Zahl von Ärzten rekrutiert wurde, d. h., ob hier eine repräsentative Stichprobe intendiert war.

Die Anmerkung im Text, dass „gezielt Ärzte [befragt wurden], welche durch eine Häufung von HBV-Patienten auffielen“, wirft die Frage auf, wie diese auffielen. Die Erläuterung, dass jeder der befragten Ärzte durchschnittlich pro Jahr von 19 Patienten mit akuter und 78 Patienten mit chronischer HBV konsultiert werde, lässt keine Schlussfolgerungen über den Alt- bzw. Neupatientenstamm und den Anteil eines Cross-Over (Behandlung eines Patienten durch mehrere Ärzte im Zeitverlauf) zu.

Insbesondere der minimale Anteil an Allgemeinärzten ($n = 3$) und der kleine Anteil von zu chronischen HBV-Erkrankungen befragten Ärzten ($n = 11$) macht es vielmehr wahrscheinlich, dass Aussagen zur Kostenstruktur der langfristig zu betreuenden chronischen Kranken im Rahmen der Studie Verzerrungen unterliegen.

Vorgelegt wird ein „Katalog beratender und diagnostischer Maßnahmen“ (Tabelle 1, S. 11, ebendort). Er umfasst die Preisangaben zu Leistungen, die teilweise nicht nebeneinander und zumal nicht von allen befragten Ärzten (Röntgen- und invasive Untersuchungen durch Allgemeinärzte!) abrechenbar sind.

Im Gegensatz zur o. g. Publikation von *Banz et al.* folgen keine Prozentangaben, bei wie vielen Patienten welche Maßnahme vorgenommen wurde und wie oft dies innerhalb eines Jahres geschah.

Die von den Autoren gewählte Unterteilung der akuten Hepatitis zwischen leichtem und schweren Verlauf (neben fulminantem Verlauf) als leicht = asymptomatisch und schwer = symptomatisch ist missverständlich und unüblich.

Kostendaten/Ergebnisse

Auffallend ist bei HBV-Patienten mit klinischer Manifestation die Krankenhausaufenthaltsdauer mit einem Mittelwert von sechs Wochen pro Jahr. Bereits bei „leichten“ Krankheitsausprägungen einer HBV-Infektion, d. h. fehlender Symptomatik, soll im Anschluss an den Krankenhausaufenthalt eine durchschnittliche Reha-Dauer von mindestens fünf Wochen erforderlich sein. Bei einem asymptomatischen Carrier werden pro Patient und Jahr sogar sechs Rehabilitations-wochen veranschlagt (S. 11, ebendort).

Bei den indirekten Kosten ist dementsprechend auch die Wahrscheinlichkeit für eine Arbeitsunfähigkeit bei Carriern in 11% der Fälle mit einer mittleren Arbeitsunfähigkeitsdauer von einer Woche nicht nachvollziehbar. Derartige Ungereimtheiten der ärztlichen Angaben korrelieren mit fehlerhaften medikamentösen Therapieansätzen bei der akuten Hepatitis (z. B. Alpha-Interferon, S.12, ebendort), was die hierüber erstaunten Autoren dazu veranlasst, die im Rahmen der Befragung angeführten Kosten der Medikation einer akuten HBV-Erkrankung mit Alpha-Interferon, Antibiotika, Chemotherapeutika und Lipidsenkern unberücksichtigt zu lassen.

Epidemiologie/Krankheitsmanifestation

Im Hinblick auf die Kosten einer Chronifizierung nach Infektion wird von den Autoren selbst die Problematik der unterschiedlichen Verweildauer bzw. des zeitlich außerordentlich variierenden Übergangs der möglichen Ausprägungen (gesunder Carrier, CPH, CAH sowie Leberzirrhose) diskutiert: Eine HBV-Trägerschaft kann sich über 20 Jahre und länger erstrecken. Möglich ist nach Einschätzung der Autoren der Übergang in eine CAH bei 19% der Patienten der Erstdiagnose CPH bzw. bei 7% in eine Leberzirrhose. 40% der CAH-Patienten entwickeln innerhalb von vier Jahren eine Leberzirrhose, wobei die Latenzzeit zwischen fünf Monaten und 15,5 Jahren variiert.

Ergebnisse:

Bei leichtem Verlauf einer akuten Hepatitis-B-Infektion entstehen durchschnittliche (direkte und indirekte) Kosten von ca. DM 6.600 je Patient und Jahr, bei schwerem Verlauf von ca. DM 27.200 und bei einem fulminantem Verlauf von DM 66.200. Eine chronische Verlaufsform führt zu jährlichen Kosten pro Patient zwischen DM 900 (Carrier), DM 15.000 (CPH), DM 26.900 (CAH) und DM 27.500 (Leberzirrhose).

Beurteilung

Die multiplikative Verkettung möglicherweise verzerrter bzw. fragwürdiger Kostenparameter (Tabelle 4, S. 14, ebendort), die sich somit der einzelnen Plausibilitätsbetrachtung entziehen, führen letztlich zur mangelnden Verwertbarkeit der errechneten durchschnittlichen Kosten bzw. Kostenkomponenten.

Aufgrund der obigen Ausführung ist hierfür nicht nur die „schmale Datenbasis von 30 Ärzten“ (S. 14, ebendort) verantwortlich, sondern vor allem deren Transparenz.

Selbstkritisch wird von den Autoren schließlich auch darauf hingewiesen, dass die Übertragbarkeit der Kostenstruktur auf die Gesamtbevölkerung „zu steigern“ wäre, d. h. mit den vorgelegten Daten nicht möglich ist.

Von den Autoren selbst angemahnt wird eine langfristige prospektive Studie, um „mögliche Ungenauigkeiten in der Bestimmung der Parameter“ zu verringern und „die relativen Häufigkeiten der einzelnen Verlaufsformen auf nationale Ebenen zu spezifizieren“ (S. 15, ebendort), also repräsentativ zu machen. Statt dessen werden diese Einschränkungen in den nachfolgenden Studien der Arbeitsgruppe nicht mehr erwähnt und – unzutreffenderweise – eine Repräsentativität der ermittelten Kosten für Deutschland unterstellt.

In diesem Zusammenhang bleibt unklar, warum die Befragungsergebnisse den öffentlich zugänglichen Daten (Statistisches Bundesamt, Krankheitsartenstatistik der AOK, Krankenhausbasis- und Krankenhaushauptabteilungskosten in den jährlichen Zahlenberichten der PKV) zur Krankenhausverweildauer bei Hepatitis bzw. Hepatitisfolgen, zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit und zu durchschnittlichen Krankenhaustagekosten vorgezogen wurden.

Wegen des auf ein Jahr beschränkten Beobachtungszeitraums der Studie wird vereinfachend unterstellt, dass alle Kosten für die jeweiligen Verlaufsform innerhalb eines Jahres entstünden. Durchschnittswerte für eine Latenzzeit bis zur Entwicklung der möglichen chronischen Ausprägungen bzw. Wahrscheinlichkeiten für Übergänge in die jeweilige Verlaufsform werden nicht modelliert. Nach Berechnung eines gewichteten Durchschnitts für chronische Hepatitis-B-Verläufe (direkte und indirekte Kosten zusammengenommen) in Höhe von DM 17.467 führt dies in der Studiendiskussion zum Fehlschluss, dass diese Kosten pro Patient und Jahr kurz nach dem Infektionszeitpunkt entstünden.

Darüber hinaus wird übersehen, dass die Kostenermittlung der Publikation sich nur auf Jugendliche und Erwachsene bezieht. An der Meldeinzidenz des Jahres 1995 ($n = 6.152$) waren jedoch 536 Kinder unterhalb von 15 Jahren beteiligt. Dies entspricht einem Anteil von ca. 9%, für den insbesondere die indirekten Kosten wegen fehlender Teilnahme am Erwerbsleben eliminiert werden müssten.

In der nachfolgenden Publikation von Szucs et al. [1998]²⁰⁸, in der vier verschiedene Impfstrategien bei Säuglingen und Jugendlichen verglichen werden sollen, werden die hier ermittelten Kosten (und die in einer nicht erläuterten und nicht überprüfbaren „retrospektiven Stichprobenerhebung bei Pädiatern unter Verwendung eines strukturierten Fragebogens“ ermittelten Kosten für Säuglinge/Kinder) mit den dort angegebenen Eintrittswahrscheinlichkeiten der verschiedenen Verlaufsformen nach Infektion multipliziert.

Hieraus ist ersichtlich, dass die Übertragung von aus Prävalenzdaten gewonnenen Wahrscheinlichkeiten in Entscheidungsbäume, die pro Jahr durchlaufen werden (→ Kapitel 4.2.1) in Abhängigkeit vom Betrachtungszeitraum der Studie sorgfältig modifiziert werden müssen, um sie dem natürlichen Verlauf einer Hepatitis-B-Infektion anzupassen und die mit den Krankheitsfolgen verbundenen Kosten dementsprechend gewichten zu können.

²⁰⁸ Szucs TD, Smala A, Berger K, Windorfer A. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen. Med Klin 1998; 93: 468-77

7.2.8 Garuz R, Torrea JL, Arnal JM, Forcen T, Trinxet C, Anton F, Antonanzas F. Vaccination against hepatitis B virus in Spain: A cost-effectiveness analysis. Vaccine 1997; 15: 1652-60

Zielsetzung und Bezugsrahmen:

Verglichen werden drei unterschiedliche Impfstrategien:

1. universelle Neugeborenenimpfung
2. universelle Adoleszenten-Impfung (12 Jahre) und
3. eine Kombination aus beiden Strategien

Die drei Impfprogramme werden zunächst isoliert betrachtet und für die kosteneffektivste der drei Varianten die Kosteneffektivität aus der Verbindung mit einem Screening-Programm für schwangere Frauen (mit anschließender aktiver und passiver Immunisierung Neugeborener von Risiko-Müttern) untersucht.

Basierend auf der zwei Jahre zuvor publizierten gesundheitsökonomischen Studie von *Antonanzas et al.*²⁰⁹ wird der Studienhorizont von Katalonien auf Spanien erweitert.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse, in der die Resultate separiert für einen Betrachtungszeitraum von dreimal 10 Jahren (in Verbindung mit der Screening-Strategie lediglich über 10 Jahre) aufgezeigt werden. Die Ergebnisse werden als zusätzliche Kosten oder Einsparungen pro verhinderter Infektion wiedergegeben.

Die Kosten-Effektivitäts-Ratio (C-E-R) ist der Quotient zwischen den Nettokosten und der Zahl der verhinderten Infektionen (CA) durch die jeweilige Impfstrategie. Die Nettokosten (NC) ergeben sich hierbei als Subtraktion der direkten Behandlungskosten ohne Impfstrategie (CNP) von den Impfkosten der jeweiligen Strategie (VC) plus den

²⁰⁹ Antonanzas F, Garuz R, Rovira J, Anton F, Trinxet C, Navas E, Salleras L. Cost effectiveness analysis of hepatitis B vaccination strategies in Catalonia, Spain. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 428-43

Behandlungskosten für die Fälle, die durch die jeweilige Strategie nicht vermieden werden konnten (CP). Die C-E-R errechnet sich somit wie folgt: $VC - (CNP - CP) / CA$.

Methodik

Markov-Modellierung mit Monte-Carlo-Simulation der postinfektiösen Verläufe und damit direkt zusammenhängender Berechnung der Mittelwerte für die für jeden einzelnen Zustand vorab definierten direkten Behandlungskosten. Vorausgesetzt wird ein homogenes Mixing von immunen, infizierten (inklusive Carriern mit hoher oder niedriger viraler Replikation) und nicht-infizierten, suszeptiblen Personen, wobei der Infektionsdruck durch einen Transmissionskoeffizienten β definiert ist. Eine definierte Kohorte von 10.000 infizierten Individuen ohne bzw. mit ineffektiver Impfung durchläuft die Entscheidungsbäume (akute bzw. chronische Infektion) mit entsprechenden Übergangswahrscheinlichkeiten; die Anzahl der nicht-infizierten (noch suszeptiblen) Neugeborenen oder Adoleszenten geht jeweils in den Zyklus des nächsten Jahres ein. Chronische Verlaufsformen ergeben sich nach akuter Infektion entweder aus einem initial asymptomatischen Verlauf, einem nicht-tödlichen, initial fulminanten Verlauf oder einem initial symptomatischen, nicht-fulminanten Verlauf. In einem nachfolgenden, gesonderten Entscheidungsbaum wird der Verlauf dieser chronischer Infektionen – betrachtet über einen Follow-Up von 20 Jahren – hinsichtlich des zu Beginn jedes Jahres vorliegenden Status der viralen Replikation (DNA-positiv oder -negativ) und nicht nach histopathologischen Kriterien untersucht.

Epidemiologie/Krankheitsmanifestation

Im Hinblick auf das unabhängig von den Impfstrategien durchgeführte Screening-Programm schwangerer Frauen werden die Prävalenz des HBsAg für alle untersuchten Frauen, das Risiko der vertikalen Transmission und die Wahrscheinlichkeit eines postpartalen chronischen Infektionsverlaufs nicht erwähnt.

Bezüglich einer horizontalen Infektion differenzieren *Garuz et al.* im Gegensatz zu *Antonanzas et al.* zwischen Erwachsenen und Kindern. Für eine subklinische (asymptomatische) Infektion bei Erwachsenen wird mit $p = 0,8$ (*Antonanzas*: $p = 0,75$) nur ein diskret höherer, für Kindern mit $p = 0,975$ jedoch ein deutlich veränderter Wahrscheinlichkeitswert angenommen. Weitere Unterschiede ergeben sich hinsichtlich der

Eintrittswahrscheinlichkeit einer fulminanten Hepatitis (bei Kindern mit $p = 0,00001$ um den Faktor 10^3 niedriger) und die Wahrscheinlichkeit einer Immunität nach symptomatischer, nicht-fulminanter Infektion (bei *Antonanzas* altersunabhängig $p = 0,95$) mit $p = 0,9$ bei Erwachsenen und $p = 0,1$ bei Kindern.

Im Hinblick auf den chronischen Infektionsverlauf gibt *Garuz* die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation bei positiver DNA mit $p = 0,05$ (*Antonanzas*: $p = 0,001$), d. h. mit einer um den Faktor 50 höheren Komplikationsrate an.

Die Wahrscheinlichkeit einer DNA-positiven Verlaufsform der chronischen Infektion beträgt bei Kindern und Erwachsenen gleichermaßen $p = 0,25$. Die Wahrscheinlichkeit einer DNA-negativen (statt der komplementären DNA-positiven) Verlaufsform wird bei Kindern mit $p = 0,5$ und bei Erwachsenen mit $p = 0,75$ angegeben. Dies erscheint bei den Kindern fehlerhaft, da $p = 0,5$ plus $p = 0,25$ nur noch $p = 0,75$ ergibt statt der notwendigen 100%igen Gesamtwahrscheinlichkeit für die Summe alternativer Zweige eines Entscheidungsbaumes ($p = 1$).

Lediglich aus einem initial positiven DNA-Status errechnet sich (mit einer Wahrscheinlichkeit pro Jahr von $p = 0,0125$ für Erwachsene und Kinder) als Primärkomplikation die Leberzirrhose mit einer nachfolgender Lebertransplantationswahrscheinlichkeit von 25%. Der Übergang zu einem HBsAg-positiven Träger (nach anfänglicher DNA-Negativität im Entscheidungsbaum) wird bei *Garuz* lediglich mit $p = 0,01$ statt mit $p = 0,9$, d. h. um den Faktor 90 niedriger angenommen.

Diese z. T. erheblichen Unterschiede gegenüber den Wahrscheinlichkeiten der Vorstudie werden von *Garuz et al.* nicht diskutiert.

Kostendaten

Die Kosten werden bezogen auf die Verhältnisse des Bezugsjahres 1993 in US Dollar angegeben; es erfolgt eine Diskontierung der Kosten von 5%; die „benefits“ (Anzahl der durch die jeweilige Impfstrategie verhinderten Infektionen) werden diskontiert und nicht-diskontiert dargestellt. Da ausschließlich die Perspektive des Gesundheitssystems („health care provider“) eingenommen wird, entfällt die Einbeziehung indirekter bzw. intangibler Kosten.

Die Kostendaten entstammen 11 spanischen bzw. amerikanischen Publikationen; eine Gewichtung erfolgt nicht. Die jährlichen Kosten der „initial procedures“ (ärztliche

Visite, Labor- und Ultraschallkontrollen) eines chronischen Verlaufs (US \$ 294) werden als Ergebnis des Quotienten aus durchschnittlichen Gesamtkosten (US \$ 3.662) dividiert durch einen Annuitätsfaktor von 12,462 (der einer Diskontrate von 5% über 20 Jahren entspräche) angegeben.

Die weiteren Kosten für die speziellen Maßnahmen der nachfolgenden Verläufe werden als Summen über 20 Jahre dargestellt:

Bei DNA-positiven („high replication“) Carriern werden zunächst die Kosten für eine Interferontherapie (offenbar mit einer Compliance von 100%) aufgeführt (US \$ 5.032). Für die Folgejahre wird der Verlauf ohne Komplikationen bzw. mit Zirrhosekomplikation mit insgesamt US \$ 9.268 bzw. US \$ 32.636 (bei Zirrhose als Gegenwert für eine 17-tägige jährliche Hospitalisation bei der Hälfte aller Zirrhosepatienten) angesetzt. Die Kosten für eine Lebertransplantation werden mit US \$ 97.520 kalkuliert, aber keine Kosten für die Behandlung eines HCC, welches im Entscheidungsbaum als Komplikation nicht vorgesehen ist.

Vakzine-Effektivität und Compliance

Die Vakzine-Effizienz wird mit 90% angenommen. 10 Jahre nach der jeweils erfolgten Impfung (als Neugeborener oder Adolescent) wird eine Boosterung erforderlich. Die primäre Compliance für das Screening schwangerer Frauen wird mit 70%, die der Impfung von Neugeborenen mit 90%, von Adolescenten mit 68% angegeben; die Compliance bei Boosterung liegt jeweils 20% niedriger (d. h. 48 bzw. 70%). Als Begründung für die schlechte Compliance bei Jugendlichen wird die oft fehlende Einverständniserklärung der Eltern, für die hohe Quote bei der Kinderimpfung die Gebührenfreiheit bei bestehender Impfpflicht angeführt.

Angaben zur Sensitivität und Spezifität des Screenings (in der Vorstudie jeweils 98%) fehlen.

Ergebnisse

In allen möglichen Szenarien (diskontiert und nicht-diskontiert, in Kombination mit einem vorausgehendem Screening Neugeborener oder ohne) erweist sich die universelle Adolescenten-Impfung als die kosteneffektivste. Die geringsten Kosten entstehen nach

30 Jahren Adoleszenten-Impfung mit US \$ 13 (Effekte nicht-diskontiert) und US \$ 29 (Effekte diskontiert) pro verhinderter Infektion.

In jeder Situation ist die universelle Neugeborenenimpfung die schlechteste Option. Die Komplementierung der Adoleszentenstrategie durch das Screening schwangerer Frauen erhöht die Zahl vermiedener Fälle und senkt die hierfür anfallenden Kosten (oder lässt diese unverändert). Insgesamt favorisieren die Autoren jedoch die Neugeborenenimpfung mit dem Hinweis auf einen hierdurch verbundenen Schutz auch gegen eine *vertikale* Übertragung.

In der Sensitivitätsanalyse sind die Ergebnisse am empfindlichsten hinsichtlich des Preises des Impfstoffes (Verminderung um 25%) und weniger gegenüber den Krankheitskosten (Anstieg um 25%), den epidemiologischen Voraussetzungen („Daten aus Madrid statt aus Katalonien“) und der verwendeten Diskontrate (zwischen 3,75% und 10%).

Die Autoren verweisen darauf, dass in der gesundheitsökonomischen Modellierung unberücksichtigt gebliebene Konsequenzen anderer Kampagnen (z. B. Anti-HIV-Programme) mit ihren Auswirkungen auf Sexualverhalten und intravenösen Drogenmissbrauch auch die HBV-Transmission (angesichts der im Vergleich mit dem HIV-Virus identischen Übertragungswege) nachhaltig reduzieren könnte und damit die „benefits“ der universellen Impfung überschätzt würden.

Beurteilung

Die vorliegende Publikation erscheint hinsichtlich einer Vielzahl epidemiologischer Basisparameter, der erwähnten – aber nicht publizierten – Differentialgleichungen und der Kostendaten lückenhaft, und – mit oder ohne eingehendes Studium der (statisch modellierten) Vorstudie – nur schwer verständlich. So sind z. B. zwar Prävalenz-, aber keine Inzidenzzahlen für die jeweiligen Altersjahrgänge angegeben; lediglich aus der Diskussion ergibt sich eine Übernahme der „seroepidemiological data from catalonia“. Die Trennlinie für die Wahrscheinlichkeiten und Kosten zwischen „children“ und „adults“ verläuft ohne Begründung zwischen einem bis 9 bzw. ab 10 Jahren (warum gerade 10 Jahre?). Hinzu kommen Auslassungen bei der Konstruktion des Entscheidungsbaumes (kein Übergang in eine HCC) und eine teilweise unvollständige Wahrscheinlichkeitsbelegung seiner Zweige (die Wahrscheinlichkeiten jedes komplementären Alternativ-Zweiges müssen sich vertikal zu einer Gesamtwahrscheinlichkeit von 100% addieren).

7.2.9 Szucs TD, Smala A, Berger K, Windorfer A.**Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen.****Med Klin1998; 93: 468-477****Zielsetzung und Bezugsrahmen**

Folgende Impfstrategien werden für Deutschland vergleichend zur Situation ohne Massen-Impfung untersucht:

1. Impfung aller Säuglinge (null bis unter einem Jahr)
2. Impfung aller Säuglinge im zweiten Lebensjahr
3. Impfung aller Adoleszenten (11 bis unter 15 Jahre)
4. Kombinierte Strategie aus 1.) und 2.) mit Impfung aller Säuglinge und Adoleszenten.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse. Als Effektivitätsmaß dienen die Kosten pro vermiedener Infektion.

Methodik

Der Betrachtungszeitraum umfasst 30 Jahre (Basisjahr ist das Jahr 1994). Verfolgt wird hierbei die derzeitige Population der Null- bis Unter-15-Jährigen – stets gesondert nach Jahrgang – sowie der Neugeborenenkohorten der darauffolgenden 30 Jahre (Projektionsdaten des Statistischen Bundesamtes von 1994), wobei durch Zufluss des jeweiligen Jahrgangs zum nächsthöheren Lebensalter die Kinder- und Jugendlichen zu Erwachsenen bis maximal 45 Jahren (Jahrgang der initial 15-Jährigen 1997) heranwachsen.

Die Rate der Neuerkrankungen 1997 wird auch für die Folgedekaden als unverändert angenommen. Für jedes Jahr innerhalb der 30 Bezugsjahre wird die Inzidenz des Basisjahres 1997 mit der in der jeweiligen Altersklasse befindlichen Bevölkerungsstärke (pro 100.000) multipliziert und so die Zahl der innerhalb von 30 Jahren zu erwartenden Erkrankungen errechnet. Aus der Multiplikation der Erkrankungszahl mit den direkten bzw. indirekten Kosten für die jeweils Unter- bzw. Über 15-Jährigen ergeben

sich die Gesamtkosten, die – separiert nach 10 Jahreszeiträumen – den Impfkosten gegenübergestellt werden.

In gleicher Weise wird die Anzahl der durch Impfung vermiedenen Erkrankungen als Differenz der erwarteten Erkrankungen ohne Impfung und der noch verbleibenden erwarteten Erkrankungen mit Impfung bestimmt.

Die Konsequenzen nach stattgehabter Infektion werden in drei unterschiedlichen Entscheidungsbäumen, separiert nach Säuglingen/Kleinkindern, Kindern sowie Adoleszenten/Erwachsenen mit unterschiedlichen Eintrittswahrscheinlichkeiten belegt (siehe die nachfolgenden Abbildungen 11,12, und 13). Die Entscheidungsbäume sind der Publikation nicht beigefügt und wurden dem Verfasser auf Nachfrage zur Verfügung gestellt .

Kostendaten

Verwendet werden die Daten der Vorpublikation zur Kostenstruktur von Szucs [1997]²¹⁰. Sämtliche Kosten werden über den Betrachtungszeitraum bzw. über die jeweiligen 10-Jahres-Zeiträume mit 5% diskontiert, jedoch nicht die Effekte. Die Art des Fragebogens zur retrospektiven Stichprobenerhebung bei Pädiatern und die Kostenkomponenten des Ergebnisses wurden nie veröffentlicht und sind im Artikel auch nicht näher erläutert.

Vakzine-Effektivität und Compliance

Die Vakzine-Effektivität beträgt 99%. Die Impfcompliance wird bis zum Alter von 10 Jahren mit 100% (!), ab 11 Jahren mit 50% angenommen. Es werden keine Impfkomplicationen und keine Boosterung berücksichtigt.

Epidemiologie: siehe Methodik

Krankheitsmanifestation

Kernstück einer jeden gesundheitsökonomischen Berechnung ist der jeweils zugrunde gelegte Entscheidungsbaum, bei dem mit zunehmender Zahl von Alternativen

²¹⁰ Szucs TD, Ruckdäschel S, Berger K, Jilg W. Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion. Fortschr Med 1997; 115: 9-15

bzw. nachfolgenden „Zweigen“ bereits kleine Änderungen der Wahrscheinlichkeiten in den vorangegangenen Knotenpunkten zu erheblichen Abweichungen der ökonomischen Resultate führen können. Die den dort angegebenen Eintrittswahrscheinlichkeiten zugrunde liegenden infektionsepidemiologischen Daten unterscheiden sich bei unterschiedlichen Studienpopulationen aufgrund deren ethnischer, soziodemografischer Eigenschaften und unterschiedlicher Ausprägungen von Risikosubpopulationen. Für gesundheitsökonomische Berechnungen erscheint daher auch nur die Einbeziehungen derjenigen infektionsepidemiologischen Daten bzw. Schätzungen der Population als sinnvoll, für die die gesundheitsökonomischen Ergebnisse gelten sollen.

Ein mosaikartig aus den Wahrscheinlichkeiten der Krankheitsfolgen in unterschiedlichen Populationen zusammengesetzter Entscheidungsbaum sollte daher stets dahingehend überprüft werden, ob durch dieses Procedere Verzerrungen entstehen könnten. Die Entscheidungsbäume der Autoren beziehen sich jeweils auf bis zu sieben Informationsquellen. In zwei der drei Entscheidungsbäume werden die bereits besprochenen gesundheitsökonomischen Publikationen von *Bloom et al.* [1993]²¹¹, *Fenn et al.* [1996]²¹² und *Antonanzas et al.* [1995]²¹³ als Beleg herangezogen, die dort aufgeführten jeweiligen Wahrscheinlichkeiten aber nur selektiv übernommen.

Entscheidend für die künftige Kostenlast der HBV-Infektion ist die Wahrscheinlichkeit, in einen Carrier-Status überzugehen und über diesen z. B. an einer chronisch-aggressiven Hepatitis zu erkranken. *Fenn* geht davon aus, dass 10% der Infizierten oberhalb des Alters von fünf Jahren und 50% unterhalb des fünften Lebensjahres zu chronischen Carriern werden. Zwischen einer chronisch persistierenden und einer chronisch aktiven Hepatitis wird dort nicht unterschieden, sondern im Flussdiagramm ein direkter Übergang des chronischen Carrier-Status in die Zirrhose und von der Zirrhose zum Leberkarzinom modelliert.

²¹¹ Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Int Med* 1993; 118: 298-306

²¹² Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. *J Infect* 1996; 32: 197-204

²¹³ Antonanzas F, Garuz R, Rovira J, Anton F, Trinxet C, Navas E, Salleras L. Cost effectiveness analysis of hepatitis B vaccination strategies in Catalonia, Spain. *PharmacoEconomics* 1995; 7: 428-43

Bei *Fenn* gelten die über das fünfte Lebensjahr hinaus angegebenen Ereigniswahrscheinlichkeiten gleichermaßen für einen Entscheidungsbaum für Kinder wie auch für Jugendliche/Erwachsenen. Eine Differenzierung des chronischen Carrier-Status zwischen initial asymptomatischen und symptomatischen Infektionen ist nicht vorgesehen. Bei einem aus den Daten von *Fenn* erstellten Entscheidungsbaum müsste somit die Summe der Eintrittswahrscheinlichkeiten von asymptomatischen Carriern, CPH und CAH (bei *Fenn* nicht unterschieden) bei einem Infektionsalter von über fünf Jahren 10% betragen. In den von *Szucs et al.* erstellten Entscheidungsbäumen wird jedoch von einer Wahrscheinlichkeit für den Carrier-Status von insgesamt $p = 0,44$ (jeweils für symptomatische und asymptomatische Kinder, Jugendliche/ Erwachsene ohne fulminante Hepatitis) ausgegangen.

Statt der für die Zirrhose-Wahrscheinlichkeit mit 0,6% bei chronischem Carrier-Status angegebenen Wahrscheinlichkeit bei *Fenn* (Tabelle 1, S. 199, ebendort) beträgt die Zirrhose-Wahrscheinlichkeit bei anfangs asymptomatischer bzw. symptomatischer Verlaufsform für Jugendliche/Erwachsene bei *Szucs et al.* etwa das Doppelte, nämlich 1,2%. Im Entscheidungsbaum für Kinder wird für die asymptomatische bzw. symptomatische Verlaufsform sogar eine Zirrhose-Wahrscheinlichkeit von $p = 0,33$ aufgeführt.

Eine Auflistung von „base case input values“ offeriert *Bloom*, dessen Entscheidungsbaum von *Szucs* als Matrix (s. Publikation von *Bloom et al.* Abbildung 2, S. 300, ebendort) übernommen wurde. Hierbei wird die fulminante Hepatitis im Gegensatz zu *Fenn* als eigenständiger Zweig des Entscheidungsbaums geführt (und nicht ausgehend vom symptomatischen Zweig). Die Anfangswahrscheinlichkeiten sind weitgehend mit den Angaben von *Szucs et al.* identisch (bezogen auf Jugendliche/Erwachsene und Säuglinge).

Bei *Bloom* werden jedoch 5% mehr Patienten mit Serokonversion/Gesundung bei anfangs asymptomatischen bzw. symptomatischen Jugendlichen bzw. Erwachsenen angegeben (*Szucs* $p = 0,86$ statt $p = 0,92$ wie bei *Bloom*). Diese 5% werden auf die CPH und (zum kleineren Teil) auf die CAH verteilt, deren Eintrittswahrscheinlichkeit mit nunmehr $p = 0,025$ statt $p = 0,02$ um 20% gegenüber *Bloom* ansteigt.

Dies bedeutet (ausschließlich der mit 0,3% zu vernachlässigenden fulminanten Infektion) zugleich implizierte Mehrkosten für die CAH in der gleichen Größenordnung; bei

einer anschließenden Wahrscheinlichkeit von 50%, an einer Leberzirrhose bzw. an einem primären Leberzellkarzinom zu erkranken, fallen bei diesen Verlaufsformen Mehrkosten von 10% an.

Eine erheblich kostenträchtiger Modifikation der *Bloom'schen* Daten erfolgt bei den Säuglingen/Kleinkindern (Abbildung 11), wo zwar auch die Eingangswahrscheinlichkeiten (asymptomatisch/symptomatisch/fulminant) übereinstimmen, die Wahrscheinlichkeit einer Serokonversion/Gesundung jedoch nur mit *einem* Prozent (bei *Bloom* 10%) veranschlagt wird. Dies erfolgt zugunsten einer erheblich höheren Eintrittswahrscheinlichkeit für eine CPH ($p = 0,675$ statt $p = 0,2$ bei *Bloom*).

Die Wahrscheinlichkeit einer chronischen Infektion bei asymptomatischen Kindern ist bei *Antonanzas*, der von Szucs als dritte Referenz benannt wird und hinsichtlich des Chronifizierungspotentials nicht zwischen Erwachsenen und Neugeborenen unterscheidet, $p = 0,0375$ ($p = 0,75$ für eine asymptomatische Infektion mal $p = 0,05$ für die anschließende Wahrscheinlichkeit des Übergangs in einen chronischen Verlauf). Dies entspricht nicht dem Entscheidungsbaum für Säuglinge/Kleinkinder von Szucs ($p = 0,999!$).

Die drei Entscheidungsbäume der Autoren decken sich somit in wesentlichen Kriterien nicht mit den Vorgaben der von ihnen zitierten gesundheitsökonomischen Arbeiten, welche zudem in ihren Berechnungen lediglich eine Separierung zwischen Säuglingen/Kleinkindern auf der einen und Adoleszenten/Erwachsenen auf der anderen Seite vornehmen und ein Kindermodell im Alter von fünf bis unter 15 Jahren nicht beschreiben. Dies ist besonders auffallend, da Szucs im Entscheidungsbaum für Kinder (bei identischen Kosten wie für Säuglinge) eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für die kostenträchtigste Hepatitisform der CAH von $p = 0,225$ auf $p = 0,330$ (Säuglinge/Kleinkinder versus Kinder), d. h. um nahezu 50% (46,7%) vornimmt.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass die Autoren in dieser Publikation Infektionsrisiko und Inzidenz pro Altersklasse für den Betrachtungszeitraum (30 Jahre) als konstant ansehen. Im Gegensatz zu den Ausführungen der Autoren (S. 6, ebendort) wird in der Altersklasse null bis fünf Lebensjahre zumindest partiell von einer vertikalen Übertragung ausgegangen, da die dort anfallenden Inzidenzen allein durch eine horizontale Übertragung nicht erklärt werden könnten.

Ergebnisse

Je nach Impfstrategie ist in den der Impfimplementation folgenden 30 Jahren eine Verminderung der ca. 53.300 zu erwartenden HBV-Neuinfektionen ohne Impfung auf bis zu 6.700 bei der Impfung aller 0- bis 15-Jährigen zu erwarten. Die Impfung aller Jugendlichen im Alter zwischen 11 und 15 Jahren ist am kosteneffektivsten mit Kosten von DM 14.239 pro vermiedener Infektion.

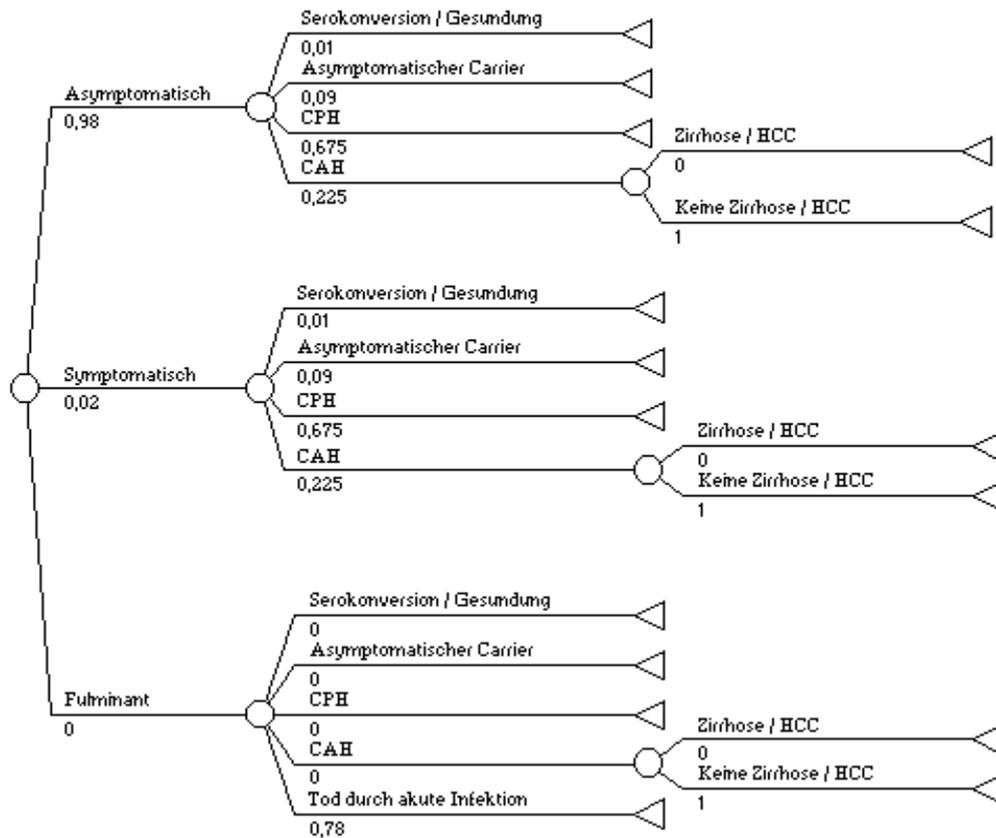
Beurteilung

Die Studie weist auf zahlreichen Ebenen Mängel auf, die eine Verwertbarkeit in Frage stellen. Neben den „herausgepickten“ Eintritts- bzw. Übergangswahrscheinlichkeiten für die Krankheitsprogression nach HBV-Infektion muss insbesondere die bereits in der Vorstudie dargestellte, systematische Überschätzung der Kosten für chronische Erkrankungen durch fehlende Berücksichtigung von Latenzzeiten Erwähnung finden.

Abbildung 11

Entscheidungsbaum – Säuglinge/Kleinkinder

Hepatitis B bei Säuglingen



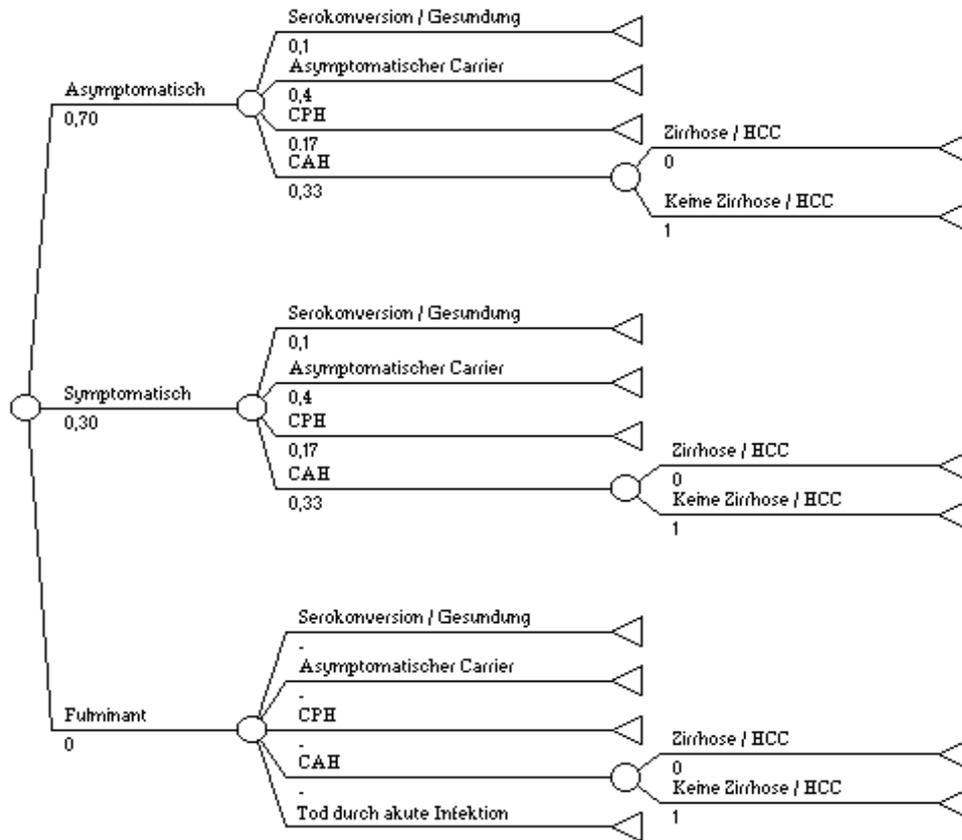
Quellen: Bloom BS et al. 1993; Jilg W 1997; RKI Epidemiol Bull 9/97; Antonanzas F et al. 1995; DGK 1996; Eigene Berechnungen nach Bloom BS et al. 1993; Hölzel D et al. 1996

© Thomas D. Szucs, Forschungsgruppe Medizinische Ökonomie GmbH 1997

Abbildung 12

Entscheidungsbaum – Kinder

Hepatitis B bei Kindern



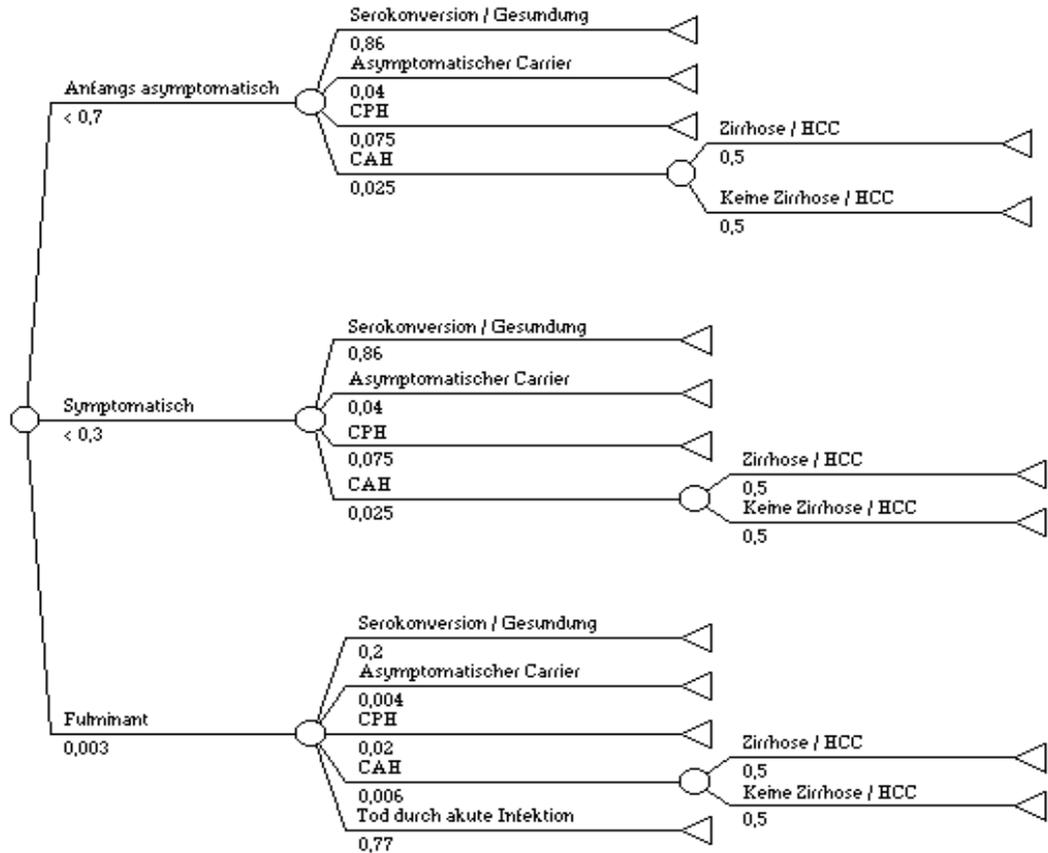
Quellen: Bloom BS et al. 1993; Jilg W 1997; RKI Epidemiol Bull 9/97; Antonanzas F et al. 1995; DGK 1996; Eigene Berechnungen nach Bloom BS et al. 1993; Hölzel D et al. 1996

© Thomas D. Szucs, Forschungsgruppe Medizinische Ökonomie GmbH 1997

Abbildung 13

Entscheidungsbaum – Jugendliche/Erwachsene

Hepatitis B bei Jugendlichen / Erwachsenen



Quellen: Bloom BS et al. 1993; Jilg W 1997; RKI Epidemiol Bull 9/97; Antonanzas F et al. 1995; DGK 1996; Eigene Berechnungen nach Bloom BS et al. 1993; Hölzel D et al. 1996

© Thomas D. Szucs, Forschungsgruppe Medizinische Ökonomie GmbH 1997

7.2.10 Harbarth S, Szucs T, Berger K, Jilg W.**The economic burden of hepatitis B in Germany.****Eur J Epidemiol 2000; 16: 173-77****Zielsetzung und Bezugsrahmen**

Bestimmung der mit einer HBV-Infektion verbundenen Kosten innerhalb einer repräsentativen Patientenstichprobe. Im Gegensatz zu den „ungenauen oder methodisch unklaren“ HBV-assoziierten Kostenerhebungen früherer europäischer Kosten-Effektivitäts-Studien wird eine „realistischere, detaillierte und akkuratere“ Kostenpräsentation angemahnt.

Studientyp

Krankheitskosten-Studie. Erfasst werden Kosten zu Lasten der GKV (direkt) sowie indirekte Kosten

Methodik

1500 niedergelassene Ärzte (praktische Ärzte und Gastroenterologen) und 100 deutsche Krankenhäuser (welche?) wurden (in welchen Regionen?) angeschrieben; es erfolgt ein Rücklauf von 5,4% (insgesamt 86 niedergelassene Ärzte und Krankenhäuser; die Zahl der teilnehmenden Krankenhäuser wird nicht genannt).

Von ca. 500 zur freiwilligen Teilnahme an der Studie bereiten Patienten mit HBV-Infektion wurden zwischen Dezember 1996 und Mai 1998 180 Patienten randomisiert selektiert. Hiervon waren 19 Patienten akut, aber asymptomatisch infiziert, 38 an akuter Hepatitis B erkrankt, ein Patient mit fulminantem Verlauf, von den Autoren als „akute HBV-Patienten“ mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren (± 15 SD) zusammengefasst. Von den chronischen HBV-Patienten mit einem nur wenig höheren Durchschnittsalter von 46 Jahren (± 16 SD) waren 37 asymptomatische HBsAg-Carrier, 37 wiesen eine chronisch persistierende, 31 eine chronisch aggressive Hepatitis auf; 23 litten an einer Leberzirrhose.

Der klinische Verlauf der Patienten mit chronischer HBV- Infektion wurde über einen Zeitraum von sechs Monaten verfolgt, derjenige der akuten Patienten bis zum Behandlungsende oder der serologischen HBsAg-Konversion zu Anti-HBs.

Entsprechend der tabellarisch aufgelisteten sozioökonomischen Charakteristika waren von den akuten Patienten 33, von den chronischen 53, insgesamt 86 (47,8%) erwerbstätig („employee“ und „self-employed“, Tabelle 1, S. 174, ebendort).

Kostendaten

1. Direkte Kosten: Die direkte Kosten setzen sich aus den Laborkosten, den ambulanten ärztlichen Kosten, den Krankenhauskosten pro Tag sowie Medikamentenkosten zusammen („meistens“ Alpha-Interferon-Therapie, S. 175, ebendort). Die Herkunft der Kosten (Abrechnung nach EBM oder GOÄ, Tageskosten der einzelnen Krankenhäuser) bleibt ungenannt; auffallend ist bei den hospitalisierten Patienten die lediglich für die private Krankenversicherung relevante separate Aufstellung von Krankenhausleistungen, die in der GKV ja über den tagesgleichen Pflege-satz pauschal abgegolten sind. Tabellarisch werden lediglich summarische Kosten (als Mittelwert und Standardabweichung) für die Sparten „physician fees“, „medications“, „hospitalizations“ und „consultations“ benannt (Tabelle 2, S. 175, ebendort). Die Kosten werden je nach Krankheitsverlauf zunächst aufsummiert:

- akut infektiös asymptomatisch: DM 1.494 (davon DM 1.179 Krankenhauskosten)
- akute Hepatitis B: DM 10.519
- fulminante Hepatitis: DM 18.575
- asymptomatischer Carrier: DM 456 (davon DM 96 Krankenhauskosten)
- CPH: DM 739
- CAH: DM 8.934
- Zirrhose: DM 8.683

Anschließend wird entsprechend der Patientenzahl jeder Kategorie ein gewichteter Mittelwert jeweils für akute und chronische Patienten gebildet.

2. Indirekte Kosten: In Abweichung zu den o. g. Erwerbszahlen sollen 35 Patienten mit akuter HBV-Infektion und 69 Patienten mit chronischer HBV-Infektion, d. h.

104 Patienten, einer regelmäßigen Beschäftigung nachgehen. Die Arbeitsunfähigkeitsdauer akuter Patienten wird mit 15 Tagen, diejenige der chronischen Patienten mit vier Tagen angegeben und der mittlere Produktivitätsausfall mit DM 2.315 bzw. DM 623 beziffert.

3. Gesamtkosten: Für frisch infizierte, asymptomatische HBV-Patienten werden aus den o. g. Berechnungen (nicht nachvollziehbare) mittlere Gesamtkosten von DM 3.864 genannt (DM 1.494 plus DM 2.315 ergäben DM 3.809!), für eine akute Hepatitis DM 10.018 sowie für eine CAH DM 9.880 pro Patient und Jahr.

Die Autoren multiplizieren die Kosten für die im Jahre 1997 an das Statistische Bundesamt gemeldeten 6.010 Fälle einer akuten Hepatitis mit einem Underreporting-Faktor von 5, den sie gewichtet auf asymptomatische Infektionen (Faktor 3; 18.000 geschätzte Fälle) und manifeste akute Hepatitis (Faktor 2; 12.000 Fälle) aufteilen. Entsprechend einer geschätzten Rate chronischer HBsAg-Träger in der Bevölkerung von 0,5% werden 420.000 chronische Patienten angenommen, von diesen 60.000 Patienten mit CAH subtrahiert und die 360.000 bzw. 60.000 Patienten dann mit den Gesamtkosten für HBV-Carrier bzw. CAH multipliziert. Hieraus errechnen sich Kosten von 1.200 Millionen DM für das Jahr 1997 in Deutschland als direkte bzw. indirekte Kosten.

Bewertung

Entgegen ihrer Zielsetzung sind zunächst Zweifel an der Repräsentativität der Studie angebracht, die sich nicht nur aus der sehr kleinen Patientenzahl ($n = 180$), darunter nur 31 Patienten mit der – kostenträchtigsten – chronisch-aggressiven Hepatitis (CAH) ergeben, sondern auch aus dem hohen Durchschnittsalter der Patienten mit akuter Infektion: Im Allgemeinen findet sich in Deutschland hier der Häufigkeitsgipfel bei den 25- bis 29-Jährigen Männern bzw. 20- bis 24-Jährigen Frauen²¹⁴. Trotz der kurzen Beobachtungszeit der „Kohorte“ genannten Stichprobe von nur 6 Monaten suggeriert die Verwendung des Begriffs „per patient-year“ (S. 175, ebendort) jedoch einen gleichmäßigen jährlichen Anfall der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.

Die Ermittlung der Kostenzahlen ist unübersichtlich und z. T. widersprüchlich; neben der unterschiedlich angegebenen Zahl Erwerbstätiger, deren Erkrankung überhaupt

²¹⁴ Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2002, Berlin 2003

einen Produktivitätsverlust herbeiführen könnte, stellt sich die Frage, warum ein asymptomatisch Infizierter (per definitionem ohne Beschwerden) Krankenhauskosten verursacht, die 78,9% (DM 1.179 von insgesamt DM 1.494) seiner direkten Kosten betragen, und weswegen auch für diese ein Produktivitätsausfall durch Arbeitsunfähigkeit in Höhe von DM 2.370 (Gesamtkosten DM 3.864 minus DM 1.494 direkte Kosten) veranschlagt wird? Durch die Multiplikation mit dem Underreporting-Faktor 3 entstehen hierbei unrealistisch hohe Kosten.

Problematisch erscheint auch die Zahl der Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis-B-Erkrankung. Die Autoren veranschlagen pro Patient DM 60.000, was zu einem Kostenanteil von 48% an der Gesamtbelastung führt. Tatsächlich erkranken jedoch nur ca. 5-10% der in Deutschland zumeist postpubertär Infizierten an chronischer Hepatitis.

Insgesamt ist die Studie nicht geeignet, die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion in Deutschland detailliert und nachvollziehbar abzubilden.

7.2.11 Da Villa G, Sepe A.

Immunization programme against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness.

Vaccine 1999; 17: 1734-38

Zielsetzung und Bezugsrahmen

Ausgehend von einer nachhaltigen Verringerung der HBV-Inzidenz von ca. 27 zu Beginn der 80er Jahre bis auf 4,2 im Jahr 1996 sollen die Kostenersparnisse durch die 1991 implementierte kombinierte Impfstrategie (Dreifach-Impfung aller Neugeborenen, darunter Vierfach-Impfung der Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern, der 12-jährigen Adoleszenten und der Angehörigen von Risikogruppen) dargestellt werden.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse (retrospektiv). Effektivitätsmaß ist die Zahl vermiedener Infektionen.

Methodik

Es handelt sich um eine empirische, nicht modellbasierte Analyse: Die Kosten, die in einem Sechs-Jahres-Intervall nach dem Start der Massen-Impfung entstehen, werden verglichen mit denjenigen der vorausgegangen sechs Jahre. Ebenso werden die gemeldeten Inzidenzzahlen von jeweils sechs Jahren (1985-1990 bzw. 1991-1996) gegenübergestellt. Aus der Differenz (18.006 gemeldete Fälle) werden durch Multiplikation mit direkten und indirekten Kosten („assistance“- und „social-costs“) retrospektive Einsparungen pro Jahr berechnet. Diese werden jährlichen Impfkosten gegenübergestellt.

Vakzine-Effektivität und Compliance

Die Vakzine-Effizienz beträgt implizit 100%. Die Compliance bei den Neugeborenen beträgt 98% und bei den 12 Jahre alten Adoleszenten 85%.

Kostendaten

Bezugsjahr ist 1990 mit Kostenangaben in italienischer Lira und US \$.

Berechnet werden die Hospitalisierungskosten sämtlicher Neuerkrankungen als direkte Kosten, wobei eine durchschnittliche Krankenhausverweildauer von 30 Tagen und tägliche Kosten von US \$ 375 unterstellt werden. Somit ergibt sich pro Fall ein mittleres Kostenvolumen von US \$ 11.250. An indirekten Kosten wird ein Produktivitätsausfall von 60 Arbeitstagen vorausgesetzt, was US \$ 2.318 entspricht. Insgesamt ergeben sich somit pro Neuerkrankung Kosten von US \$ 13.568. Aus der Multiplikation dieses Betrages mit der durch sechs dividierten Fallzahl aus der Differenz zwischen den o. a. Sechs-Jahreszeiträumen ergeben sich jährliche Gesamtkosten für die Gesamtzahl der Patienten mit einer akuten Neuerkrankung.

Als Impfkosten werden US \$ 7,50 bzw. US \$ 11,25 für die Kinder- bzw. Erwachsenen-Impfdosis pro Einheit angegeben. Zusätzlich entfallen an Applikationskosten für einen Impfzyklus pro Person US \$ 7,81, für die Behandlung von Nebeneffekten pro Person US \$ 6,00 und an indirekten Ausfallkosten für Begleitpersonen der Adoleszenten pro Person US \$ 29,36 (indirekte Berechnung aus Tabelle 2, da im Text nicht pro Person angegeben; S. 1736, ebendort). Die Kosten des spezifischen Immunglobulins für Neugeborene HBsAg-positiver Mütter beträgt pro Person US \$ 18,12. Insgesamt belaufen sich die jährlichen Impfkosten bei ungefähr 1,1 Mio. geimpften Personen der beschriebenen Zielgruppen (Bezugsjahr 1991) auf US \$ 57.850.000. Demgegenüber stehen pro Jahr direkte und indirekte Krankheitskosten für Neuerkrankungen von US \$ 40.718.000, entsprechend 70,39% der Impfkosten.

Ergebnisse

Errechnet werden über den Gesamtvergleichszeitraum Einsparungen bei den direkten Kosten von ca. US \$ 203 Milliarden („billions“) und indirekten von ca. US \$ 42 Milliarden. Die Autoren schlussfolgern, dass die durchschnittlichen jährlichen Impfkosten (s. o) bereits zu über zwei Dritteln durch die Kosteneinsparungen neutralisiert worden seien und prognostizieren für den Zeitraum nach dem Jahr 2006, d. h. ca. 15 Jahre nach Beginn des Immunisierungsprogramms, mit der sich dann verringern Zahl chronischer Folgeerkrankungen (Zirrhose und primäres Leberzellkarzinom) einen positiven Kosten-/Nutzeffekt (negative C-E-Ratio).

Beurteilung

Die Einsparungen sind aufgrund der gewählten Methodik nicht unmittelbar der Impfung, sondern möglicherweise auch anderen Faktoren zuzuordnen. Die Autoren räumen ein, dass der Inzidenzrückgang seit den 80-er Jahren – bei einem zwar seit 1983 bestehenden, bis 1991 aber nur den Neugeborenen von HBsAg-positiven Müttern offerierten Impfangebot – vorwiegend auf ein verändertes Sexual- und Hygieneverhalten zurückzuführen ist. Dessen ungeachtet werden in der Gegenüberstellung der Zeiträume 1985 bis 1990 und 1991 bis 1996 die Reduktion sämtlicher Neuerkrankungen ausschließlich auf den Impferfolg (seit 1991) zurückgeführt, was die Effektivität überschätzt.

Die unterstellte Compliance bei den Neugeborenen von 98% und bei den 12 Jahre alten Adoleszenten von 85% (ohne Sensitivitätsanalyse) erscheint recht hoch. Darüber hinaus werden die direkten wie indirekten Kosten einer akuten HBV-Erkrankung in mehrfacher Weise überhöht: Es wird vorausgesetzt, dass sämtliche Erkrankungen altersunabhängig zu einem kostenträchtigen Krankenhausaufenthalt führen. Dies entspricht nicht dem zumeist asymptomatischen Erkrankungsverlauf bei Kindern und dem auch nur partiellen Hospitalisierungsbedarf bei Erwachsenen. So werden für alle Erkrankungsfälle (inkl. der Kinder!) indirekte Kosten in Höhe eines Produktivitätsausfalls von 60 Arbeitstagen unterstellt. Außerdem wird offensichtlich impliziert, dass die Inzidenzrate über 15 Jahre nach Beginn des Immunisierungsprogramms konstant bleibt. Nicht gegengerechnet wird ferner ein möglicherweise geringeres Kostenaufkommen für die Folgen der chronischen Hepatitis durch einen neben der impfinduziert direkt verminderter Zahl von Infektionen erzielten Herd-Effekt.

Die vorliegende retrospektive Kosten-Effektivitäts-Analyse belegt somit weder aktuell noch zu einem späteren Zeitpunkt die Effektivität des 1991 in Italien eingeführten Immunisierungsprogramms.

7.2.12 Zurn P, Carrin G, Danthine JP, et al.**The economics of hepatitis B virus vaccination.****An analysis of cost-effectiveness results for Switzerland.****Dis Manage Health Outcomes 2000; 7: 331-47****Zielsetzung und Bezugsrahmen**

Vergleich des

1. seit 1981 in der Schweiz implementierten Screenings aller schwangeren Frauen und nachfolgender Impfung der Kinder von Risiko-Müttern („baseline strategy“) mit vier weiteren (zusätzlichen) Strategien:
2. universelle Neugeborenen-Impfung im Alter von zwei Monaten als Integration in das übliche Routine-Impfprogramm
3. Impfung aller Schulkinder im Alter von 12 Jahren
4. kombinierte Impfung aller Neugeborenen und Schulkinder sowie
5. kombinierte Impfung aller Kinder, Schulkinder und 15-jährigen Adoleszenten.

Es wird die Hypothese aufgestellt, dass die Inkorporation der HBV-Impfung in bestehende Kinder-Immunsierungsprogramme die einfachste und kostengünstigste Methode darstellt, die gegenwärtige Hauptrisikogruppe der intravenös Drogenabhängigen zu erreichen.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse. Effektivitätskriterium ist die Zahl der geretteten Lebensjahre ohne Qualitätsadjustierung im Vergleich zur Basisstrategie. Die Kosten werden mit 3% diskontiert, gerettete Lebensjahre diskontiert und nicht-diskontiert dargestellt. Wenn eine Strategie im paarweisen Vergleich sowohl in höheren Kosten als auch längerer Lebenserwartung resultierte, wurden die inkrementellen Kosten im Sinne einer marginalen C-E-Ratio (inkrementelle Kosten/inkrementelle gerettete Lebensjahre) bestimmt.

Methodik

Entscheidungsbaum-Analyse, die zwischen einem „strategy tree“ und einem sekundären „disease tree“ unterscheidet. Es wird von einer Neugeborenen-Kohorte von 85.000 ausgegangen sowie einer identischen Größenordnung an Schulkindern und Adoleszenten.

Zunächst werden die möglichen Wahrscheinlichkeiten einer perinatalen Infektion bestimmt: 80% aller Mütter sind primär bereit, sich einem Screening zu unterziehen. HBsAg-negative Mütter verursachen keine perinatale Infektion, so dass deren Kinder sich einer der Strategien 2. bis 5. unterziehen werden; dies sind bei unterstellten HBsAg-Prävalenz von 0,5% 67.660 der insgesamt 85.000 Neugeborene umfassenden Kohorte ($85.000 \times 0,8 \times 0,995$). Bei HBsAg-positiven Müttern sind 10% HBeAg-positiv, die Impfbereitschaft beträgt unabhängig von diesem viralen Replikationsparameter 95%. Die Wahrscheinlichkeit für eine perinatale Infektion bei ungeimpften Neugeborenen HBeAg-positiver Mütter beträgt 90%, bei geimpften noch 11,25%. Für HBeAg-negative Mütter ist die Übertragungswahrscheinlichkeit bei erfolgter Neugeborenenimpfung mit 1,35% um 88% geringer. Ungeimpft infizieren sich 90% aller Neugeborenen von HBeAg-positiven Müttern und 10% von HBeAg-negativen Müttern.

Dies bedeutet eine Gesamtzahl infizierter Neugeborener trotz Screenings und Impfangebots von 2.124 Neugeborenen ($n = 727 + 785 + 306 + 306$), d. h. 2,5%, hinzu kommen 3.060 ($n = 1530 + 1530$) infizierte Neugeborene, deren 17.000 Mütter bereits das anfängliche Screening verweigerten und die in der hier präsentierten Modellierung zu 100% (!) als Kinder HBsAg-positiver Mütter betrachtet werden (S. 334, e-bendort). Insgesamt beträgt der „perinatal outcome“ der Risikomütter-Strategie mit 5.184 infizierten von 85.0000 Neugeborenen somit 6,1%.

Bei den HBsAg-negativen Mütter (und deren HBsAg-negativen Neugeborenen) schließt sich mit unterschiedlichem zeitlichen Abstand die jeweilige Alternativstrategie an: nach zwei Monaten die universelle Neugeborenenimpfung, nach 12 Jahren die Impfung als Schulkind, in deren Kombination geht die Impfung der Schulkind nach einem Zeitraum von 12 Jahren in die einfache Neugeborenenimpfung über, weil dann kein Schulkind theoretisch mehr ungeimpft ist; in der dreifachen Kombination erfolgt die Impfung von Schulkindern über 12 und der Adoleszenten über noch weitere drei Jahre, bis auch hier kein Schulkind und Adolescent mehr impffrei ist. Es folgt

ein weiterer Entscheidungsbaum für die Impfung von Schulkindern und Adoleszenten, der zwischenzeitliche Infektionen nach der Neugeborenenphase berücksichtigt.

Bei fehlender Impfmunität nach Infektion trotz einer der Strategien werden im „disease tree“ (Abbildung 3, S. 335, ebendort) drei Möglichkeiten (subklinische, klinische und fulminante Infektion) eröffnet, denen drei Verlaufsformen (Viruselimination, chronische Infektion ohne Langzeitkomplikation und mit Langzeitkomplikation) für subklinische und klinische HBV-Infektion, und für die fulminante Infektion zwei Verlaufsformen (Tod, Viruselimination) nachfolgen können.

Hinsichtlich den Folgen der aus einer chronischen Infektion mit Langzeitkomplikation möglicherweise resultierenden vier „outcomes“ (CAH, CPH, Zirrhose und HCC) wird zwischen der Alternative einer erfolgreichen oder erfolglosen (bzw. nicht wahrgenommenen) Behandlung differenziert.

Epidemiologie/Krankheitsmanifestation

Die Autoren erläutern in einer ausführlichen Tabelle (Tabelle 3, S. 339, ebendort) die Details der ihren Annahmen zugrunde gelegten epidemiologische Daten:

Der Zeitpunkt der Akquisition der primären HBV-Infektion ist der Hauptfaktor, der die Infektionsfolgen determiniert, insbesondere chronische Lebererkrankungen und Leberzellkarzinom. 99%(!) der als Neugeborene infizierten Patienten und immerhin noch 66% später Infizierter werden eine subklinische Infektion erleiden, von denen bei perinataler Infektion mindestens 23% (sofern HBeAg-Negativität besteht), bei Infektion zu einem späteren Zeitpunkt und bei HBeAg-Negativität immerhin noch 11.5%, bei HBeAg-Positivität 90 % bzw. 45% einen chronisch Verlauf nehmen werden.

Langzeitkomplikationen (klinische Verläufe über den blanden Carrier-Status hinaus) drohen bei perinataler Infektion in 25%, bei nachfolgender Infektion aber auch noch in 20% der Fälle. Erstaunlicherweise wird unter der Rubrik „erfolgreiche Interferon-Behandlung der chronischen Langzeitinfektion“ (im Entscheidungsbaum ja den Komplikationen vorgeschaltet) die Übergangswahrscheinlichkeit für ein HCC (als komplementäre Wahrscheinlichkeit zur „recovery“ von $p = 0,88$) noch mit $p = 0,12$ gewählt; beim nicht behandelten (nativen) Verlauf hingegen beträgt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines HCC 37,5%. Die Hospitalisationsrate wird bei klinisch

manifesten, akuten Hepatitis-B-Infektion für die perinatale Infektion mit 100%, nach Infektion zu einem späteren Zeitpunkt mit 28% angegeben.

In den Kostendaten (s. u.) für die Hepatitis-B-Erkrankungen ist jedoch stets ein Krankenhausaufenthalt eingerechnet (Tabelle V, S. 340, ebendort), so dass diese Alternative in den Berechnungen ohne Konsequenzen bleibt. Das lebenslange Infektionsrisiko mit HBV ohne Impfung wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 5%, d. h. ohne altersspezifische Inzidenzrate, angegeben.

Kostendaten

Berechnet werden sowohl direkte als auch indirekte Kosten in Schweizer Franken (CHF) auf der Basis des Jahres 1996. Kosten und Effekte werden mit 3% p. a. diskontiert. Die Kosten für die Applikation von drei Impfeinheiten sind je nach Szenario (Impfung Neugeborener von Risikomüttern 140 CHF, von Neugeborenen nach zwei Monaten 95 CHF, von Schulkindern oder Adoleszenten 153 CHF) mit einer Schwankungsbreite bis zu 48% sehr unterschiedlich, wobei unterstellt wird, dass bei einer Massen-Impfung Neugeborener der Verkaufspreis „substantiell“ sänke.

Bei den Behandlungskosten wird darüber berichtet, dass für Zahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte Daten aus dem Universitätskrankenhaus Lausanne und der Vereinigung Schweizer Krankenhäuser (für wie viele Patienten und mit welcher Gewichtung?) ermittelt wurden; als Erkrankungsbeginn wird für die akute Hepatitis B ein mittleres Alter von 29 Jahren, für fulminante Hepatitis von 33 Jahren genannt.

Als Lebenserwartung wird für Patienten mit CAH, Zirrhose und HCC nach perinataler Infektion gleichermaßen eine Lebenserwartung von 55 Jahren, für die später Infizierten von 65 Jahren eingeräumt (bei einer normalen Lebenserwartung ohne HBV-Infektion von 78 Jahren). Für alle Formen der fortschreitenden chronischen Hepatitis (CAH, Zirrhose und HCC) werden lebenslang nur drei Krankenhausaufenthalte mit unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb von fünf Jahren vor dem Tod, aber zwischen 14 und 23 ambulante Betreuungen ermittelt.

Die (lebenslangen) Kostengrößen der Komplikationen unterscheiden nicht nur im Hinblick auf einen chronischen Verlauf zwischen perinatalem und späterem Infektionszeitpunkt: Bei einer akuten Hepatitis des Neugeborenen werden CHF 8.740 kalkuliert,

aber nur CHF 3.700 bei später Infizierten; die Unterschiede bleiben unerläutert (Tabelle VI, S. 341, ebendort).

Die indirekten Kosten beziehen sich auf das Bruttosozialprodukt pro Kopf (1996: CHF 50.700) mit einem unterstellten jährlichen Wachstum von 2% (d. h. es erfolgt gleichsam eine doppelte Diskontierung!).

Vakzine-Effizienz und Compliance

Die Screening-Compliance beläuft sich auf 80%, die perinatale Impfcompliance sogar auf 95%. Die Compliance der Schulkinder fällt mit 85%, die der Adoleszenten mit noch 80% demgegenüber kaum ab (alles „Expertenmeinung“ ohne Literaturreferenz oder statistische Erhebungen). Die Vakzine-Effizienz beträgt bei Neugeborenen und Schulkindern 95%, bei Schulkindern und Adoleszenten jedoch nur 88,5% (laut den Autoren „complianceadjustiert“, im Entscheidungsbaum werden Compliance und Grad der Anti-HBsAg-Protektion aber separat dargestellt!) Sensitivität und Spezifität des Screenings (HBsAg-Testing) werden nicht benannt, implizit also mit 100% gleichgesetzt. Eine Boosterung ist nicht vorgesehen.

Ergebnisse

Unter Berücksichtigung der gesamtgesellschaftlichen Perspektive ist die universelle Neugeborenenimpfstrategie (ohne Diskontierung der Lebensjahre) kostengünstiger als die Basis-Selektivstrategie (CHF 8.820 statt CHF 23.350) und auch kostengünstiger als sämtliche der drei weiteren Alternativen. Diskontiert jedoch erweist sich die altersgruppenübergreifende Kombinationsstrategie (Neugeborene, Schulkinder und Adoleszenten) mit CHF 52.220 gegenüber CHF 56.950 um 8,3% günstiger. Dies wird weder im Abstract (wo lediglich die inkrementelle C-E-Ratio ohne Diskontierung der Lebensjahre genannt wird) noch im Publikationstext dargestellt,

Die Ergebnisse sind in der Sensitivitätsanalyse sensibel, vor allem gegenüber dem Anteil chronischer Carrier nach Infektion jenseits des Neugeborenenalters (bei deren Anstieg die universelle Neugeborenenimpfstrategie zunehmend ökonomischer wird).

Beurteilung

Die infektionsepidemiologischen Voraussetzungen wie auch die Kostenberechnungen erscheinen – wie oben ausgeführt – undurchsichtig und hinterlassen gelegentlich

einen tendenziösen Eindruck. Das Hauptproblem, welches von den Autoren innerhalb der „Schlussfolgerungen“ selbst angesprochen wird, ist das im Rahmen der statischen Modellierung konstant bleibende Infektionsrisiko auch unter Impfung, so dass kein Herdeffekt (Reduzierung des Pools potentiell Infizierender im Verlauf der Impfstoffjahre) modelliert wird und zudem das lebenslange HBV-Infektionsrisiko ebenfalls konstant gehalten wird. Die Autoren geben als Begründung für ihre statische (statt einer dynamischen) Modellierung eine fehlende Datenbasis in der Schweiz an (S. 346, ebendort).

Die Publikation ignoriert die zwei Jahre zuvor publizierte Stellungnahme des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit²¹⁵, wo angesichts der seltenen Infektionen vor dem 15. Lebensjahr die Adoleszenten-Impfung (80% der Meldungen zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr) propagiert wird.

Die Kommission betont zwar den logistischen Vorzug, dass eine Impfung von Säuglingen problemlos in den Routine-Impfplan integriert werden könne, womit keine zusätzlichen Konsultationen notwendig wären. Dieser Vorteil werde jedoch relativiert durch die Möglichkeiten, die den Adoleszenten in der Schweiz durch die schulärztlichen Dienste angeboten würden. Je nach Kanton könnten die Adoleszenten entweder direkt im Rahmen des schulärztlichen Dienstes geimpft oder nach Information an ihren Hausarzt überwiesen werden. In beiden Fällen könne die Impfung in den Gesundheitsunterricht integriert werden (Sexualerziehung, Prävention von Aids und Drogenkonsum).

Angesprochen wird hiermit eine dritte Kostengröße, die grundsätzlich weder durch die primär-direkten (aus der Sicht der Krankenversicherungen) noch die indirekten Kosten erfasst wird und als eine zweite, separate Form direkter Kosten (Kosten des Öffentlichen Gesundheitsdienstes bzw. den Schulbehörden anheim-fallende „Programmkosten“) integriert werden müsste.

Die Ergebnisse der hier analysierten Publikation von *Zurm et al.* zu den perinatalen Infektionen mit 6,1% HBV-Infektionen bestätigen – selbst unter der fragwürdigen Zuordnung sämtlicher screeningfeindlicher Mütter zu den Carrier-Müttern – die geringe Zahl von Infektionen in dieser Altersklasse und damit indirekt die Auffassung der Kommission.

²¹⁵ Kammerlander R, Zimmermann H. Epidemiologie der Hepatitis B in der Schweiz. Soz.-Präventivmed. 1998; 43: S27-S30

7.2.13 De Wit GA, Kretzschmar MEE, Smits LJM, et al.**Kosten-effectiviteit van algemene vaccinatie tegen hepatitis B – (interimrapportage).****RIVM rapport 503 404 004. Mai 2000; 1-124****Zielsetzung und Bezugsrahmen**

Verglichen werden soll die aktuelle Situation des Schwangeren-Screenings und der gezielten Impfung von Hochrisikogruppen in den Niederlanden mit den Folgen einer zusätzlich eingeführten „allgemeinen Massen-Impfung“ (gemeint ist die Neugeborenen-Immunsierung im Rahmen des nationalen Impfprogramms) für die nächsten 50 Jahre ab dem Jahr 2000.

Studientyp

Kosten-Effektivitäts-Analyse. Als Effektivitätsmaß dienen die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr. Aus den kumulativen Nettokosten über 50 Jahre sowie dem kumulativen Anteil verlorener Lebensjahre errechnet sich die C-E-Ratio.

Sowohl Kosten als auch Effekt werden jeweils mit 4% diskontiert.

Methodik

Die HBV-Übertragung wird unter Verwendung des Kompartimentmodells (dargestellt als partielles Differentialgleichungsmodell) der sexuellen HBV-Übertragungsdynamik von *Williams et al. [1996]*²¹⁶ modelliert. Das komplexe epidemiologische Modell führt – vereinfachend ausgedrückt – zur Errechnung der jährlichen HBV-Inzidenz und Prävalenz in einer Population zwischen null und 60 Jahren unter Berücksichtigung a) der sexuellen Aktivität (beginnend mit dem 15. Lebensjahr; sechs Aktivitätsklassen) von heterosexuellen Männern und Frauen und homosexuellen Männern (definiert als Zahl neuer Partner pro Jahr) mit einer Mann-Frau-Ratio von 1:1, b) der vertikalen (perinatalen) HBV-Übertragung von Müttern auf Neugeborene sowie c) des jährlichen Zustromes von Immigranten (Netto-Immigrationsrate pro Kopf von 0,004 jährlich,

²¹⁶ Williams JR, Nokes DJ, Medley GF, Anderson RM. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model for evaluating costs and effectiveness of immunization programs. *Epidemiol Infect* 1996; 116: 71-89.

d. h. 51.600 Immigranten jährlich bei einer Bevölkerung von 12,9 Millionen unter 60 Jahren).

Nach der Geburt besteht nach diesem Modell kein Infektionsrisiko bis zum Beginn sexueller Aktivitäten, so dass jüngere Personen unterhalb des Alters von 15 Jahren nicht zur HBV-Übertragung (Zirkulation) beitragen. Im Falle einer Impfung entsteht lebenslange Immunität.

Die Population ist vollständig in 12 Altersklassen eingeteilt (jede mit einer Altersspanne von fünf Jahren), wobei jede Altersgruppe unterschiedliche Raten bei der Akquisition von Sexualpartnern aufweist. Die Häufigkeiten des Wechsels der Sexualpartner in jeder Altersklasse werden als gewichteter Mittelwert der sechs Aktivitätsklassen berechnet. Heterosexuelle und homosexuelle Segmente der Population werden separat modelliert, indem sie unterschiedliche Häufigkeiten der Zugehörigkeit zu einer der sechs Aktivitätsklassen und – die Zugehörigkeit zu einer gegebenen Aktivitätsklasse vorausgesetzt – auch differierende Häufigkeiten beim jährlichen Wechsel von Sexualpartnern und damit des Übertragungsrisikos aufweisen. Als Resultat entstehen wiederum unterschiedliche Profile hinsichtlich Inzidenz und Carrier-Prävalenz.

Die jährliche Geburtenrate (und damit die Neugeborenen, die in eins der drei Kompartimente „suszeptibel“, „Immunität durch Impfung“ (nach vorgeburtlichem Screening oder durch Massen-Impfung] oder „latente Infektion“ eingehen können) wird ausgehend von derjenigen der Niederlanden des Jahres 1996 für jeweils fünf Altersklassen zwischen dem 15. und dem 50. Lebensjahr vorausberechnet.

Ferner wird in einer „mittleren“ Schätzung bei Immigranten von einer Prävalenz von 1,7% Trägern und 11,9% Immunen ausgegangen mit einem hieraus resultierenden Zustrom von jährlich 877 neuen Trägern. Dem stehen aus der heterosexuellen und homosexuellen Aktivität der Allgemeinbevölkerung jährlich neu entstandene 69 Träger gegenüber, die nur 7,3% (gerundet) der jährlichen neuen Gesamtzahl an Trägern ausmachen.

Die errechneten jährliche Inzidenz dient als Input in eine nach *Beutels* [1996]²¹⁷ modifizierte Markov-Modellierung mit jährlichen Übergangswahrscheinlichkeiten der Patienten in verschiedene Infektionsfolgestadien.

²¹⁷ Beutels P, Tormans G, van Damme P, van Doorslaer E. Algemene vaccinatie tegen hepatitis B in Vlaanderen: kosten-effectief? T Sec Gezondheidsz 1996; 74: 272-281

Als maximale Lebensdauer werden 85 Jahre angesehen. Die Übergangswahrscheinlichkeiten sind der Literatur entnommen und durch ein Panel von 11 Experten am 21.4.1998 bewertet und endgültig festgelegt worden (22 Wahrscheinlichkeiten). Das Zeitmodell unterscheidet zwischen der akuten Phase (erstes Jahr nach Infektion) und der chronischen Phase (zweites Jahr bis zum Erreichen des fünfzigsten Jahres nach Infektion). Die Wahrscheinlichkeit, nach akuter Infektion in die chronische Phase einzutreten, d. h. postinfektiös in den Carrier-Status überzugehen, wird lebenszeitabhängig (exponentiell abnehmend) modelliert und nimmt in 12 Altersgruppen Werte zwischen 1,7% (bei den 55- bis 59-Jährigen) und 88,5% (bei den Neugeborenen) an (Tabelle 25); ansonsten bestehen fixe Übergangswahrscheinlichkeiten.

Drei Möglichkeiten bestehen, zum chronischen Träger zu werden: asymptomatische HBV-Infektion und ambulant behandelte sowie stationär behandelte nicht-fulminante Hepatitis. In der chronischen Hepatitisphase wird in einem Flussdiagramm als erste Alternative die aktive virale Replikation (mit möglicher Interferontherapie) den „gesunden Trägern“ (mit weiterer Wahrscheinlichkeit des Übergangs in ein HCC von jährlich 2,5%) gegenübergestellt. Die dynamische Modellierung, z. B. im Gegensatz zum statischen Modell von *Beutels*, schließt die „Herd-Immunität“ mit ein. Abschließend erfolgt eine ausführliche Sensitivitätsanalyse

Vakzine-Effektivität und Compliance

Aus Vakzine-Effektivität und Compliance wird ein Produkt Q mit drei Varianten (80%, 85% und 95%) dargestellt, die isolierte Compliance sei vergleichbar mit der anderer implementierter Standardimpfungen (95%).

Kostendaten

Ausgangsbasis der Berechnungen ist die Annahme, dass die gegenwärtigen Impfstoffkosten von f 219,60 (drei Impfeinheiten plus Verabreichungsgebühren) nach Ablauf eines Patents im Jahre 2003 auf f 127,00 sinken werden. Als Behandlungskosten werden die belgischen Schätzungen von *Beutels* mangels eigener niederländischer Daten übernommen, basierend auf Patientendossiers von 1994 (Tabelle 26). Die Kosten werden vom zweiten bis zum 50. Jahr diskontiert. Berechnet werden alle lebenslangen Kosten der einzelnen Krankheitszustände von f 0 bis f 484.338 (Behandlung einer abgestoßenen Lebertransplantation nach akuter fulminanter Hepatitis B).

Epidemiologische Ausgangsbasis

In den Niederlanden werden jährlich 750 Neuerkrankungen gemeldet (Inzidenz von 4,8 von 100.000). Die HBsAg-Prävalenz der Gesamtbevölkerung beträgt 0,2% (31.000. Träger im Jahre 1999). 88% der Träger sind Ausländer, vorwiegend aus Mitteleuropa, Surinam und Ostasien. Etwa die Hälfte der HBV-Infektionen werden durch sexuellen Kontakt übertragen (29% Homosexuelle, 21% Heterosexuelle), 25% auf anderem Wege; 25% weisen einen unbekanntem Transmissionsmodus auf. Über 60% der Neuinfektionen finden in definierten Risikogruppen (z. B. intravenös Drogenabhängige) statt. 87% aller Schwangeren werden tatsächlich auf HBV-Trägerschaft gescreent. Hierdurch werden aktuell ca. 200 Infektionen Neugeborener vermieden.

Eine Prävalenzminderung erscheint solange nicht in Sicht, wie die „Importe“ von Trägern andauern. Ausgehend von einem endemischen Gleichgewicht der Bevölkerung kommt es in einem dreigeteilten epidemiologischen Inzidenz-Szenario (niedrig-mittel-hoch) jährlich zu 873, 1.132 bzw. 2.460 Neuinfektionen. Jährlich gehen maximal 10% der Neuinfektionen in eine chronische Trägerschaft über. Höchstens 56 bis 169 neue Träger entstehen durch Infektionen innerhalb der Niederlande, dagegen kommen jährlich 516 bis 3.096 Träger durch Immigration hinzu.

Ergebnisse

Selbst bei einer vollständigen Massen-Impfung wird der Anteil der Träger daher in der niedrigen epidemiologischen Variante um maximal 7,5%, in der hohen Variante um 4,5% vermindert werden können. Unter der Annahme einer 90%igen Compliance (s. o.) einer Massen-Impfung wird sich allerdings die Inzidenz erheblich, nämlich um 67 bis 74% verringern lassen: Die Situation verändert sich dahingehend, dass unter Annahme der Variante mit der niedrigsten Inzidenz binnen 50 Jahren (unter Berücksichtigung der Vorausberechnungen der Geburtenzahl zwischen 2000-2050) 13.991 Infektionen vermieden werden, bei der höchsten Variante 36.404.

Lebenslangen Kosten einer Infektion als Neugeborener von f 28.000 stehen Kosten nach einer Infektion zwischen dem 15. und 19. Lebensjahr von f 3.700 bei einem mittleren Verlust von 11,75 Lebensjahren (nicht-diskontiert 28,87) bzw. 0,98 Jahren (nicht-diskontiert 2,30 Jahren) gegenüber. In der niedrigen epidemiologischen Varian-

te entstehen bei 2.203 gewonnenen Lebensjahren Kosten pro gewonnenem Lebensjahr von f 164.549, bei der hohen Variante mit 6.153 gewonnenen Lebensjahre Kosten pro gewonnenem Lebensjahr von f 56.155.

Zusammenfassend wird davon ausgegangen, dass unter unverändertem Import ausländischer Träger der Effekt der Massen-Immunsierung auf die Prävalenz gering ist. Die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr sind stark abhängig von der epidemiologischen Situation, den Impfstoffkosten und der Diskontierung. Ohne Diskontierung entstünden ungeachtet der gewählten epidemiologischen Variante nur noch Kosten pro gewonnenem Lebensjahr von unter f 20.000 (f 18.665 in der niedrigen, f 6.453 in der hohen Variante)

Beurteilung

Präzise ausgeführtes Szenario mit umfassenden Erläuterungen der (bestmöglichen) Methodik, nachvollziehbaren Berechnungen und einer transparenten Verknüpfung zur epidemiologischen Situation in den Niederlanden. Problematisch ist jedoch die nur cursorische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten (Tabelle 24), die den Rezipienten in Unklarheit darüber belässt, welche Werte aus welchem Grund vom Expertenpanel (s.o.) ausgewählt wurden. So erscheint beispielsweise die Wahrscheinlichkeit für einen „gesunden Träger“, binnen 50 Jahren ein HCC zu entwickeln, unter der Annahme einer jährlichen Wahrscheinlichkeit von 2,5% mit 72% ($1 - [0,975^{50} = 0,28]$) recht hoch.

Auch die Übernahme *sämtlicher* Kostendaten eines anderen europäischen Landes in die Studienmodellierung mangels eigener Daten muss als fragwürdig bewertet werden.

Insgesamt ist diese Studie jedoch als die qualitativ hochwertigste aller hier untersuchten gesundheitsökonomischen HBV-Studien anzusehen.

Tabelle 24:

Übergangswahrscheinlichkeiten nach Hepatitis-B-Infektion (de Wit et al. [2000])

Tabel E.1:

(Geschatte) overgangskansen naar de verschillende ziektefasen

	waarde in basis- raming	Range
% acute infectie met asymptomatisch verloop (volwassenen)	65 %	^a
% acute infectie met asymptomatisch verloop (0-jarigen)	95 %	^a
% symptomatische acute infectie met hospitalisatie	10 %	5 – 15 %
% acute symptomatische infecties dat fulminant verloopt	2 %	^a
% fulminante acute infectie met levertransplantatie	25 %	10 – 50 %
% sterfte na fulminante acute infectie, zonder transplantatie	100 %	^a
% herstel na levertransplantatie voor fulminante infectie	80 %	^a
% acute infectie dat chronisch drager wordt	Leeftijdafh.	1,7 – 88,5%
% chronische dragers met actieve virale replicatie	65 %	55 – 75 %
% actieve virale replicatie dat interferonbehandeling krijgt	30 %	20 – 50 %
Jaarlijkse kans op transmissie naar “gezond” na interferon	35 %	25 – 40 %
Jaarlijkse kans op transmissie naar “gezond” bij actieve virale replicatie	9 %	1 – 15 %
Jaarlijkse kans op HCC bij gezonde dragers	2,5 %	^a
Jaarlijkse kans op gecompenseerde cirrose bij dragers met actieve virale replicatie	5,5 %	1 – 8,5 %
Jaarlijkse kans op gedecompenseerde cirrose bij gecompenseerde cirrose	3,75 %	1,5 – 5 %
Jaarlijkse kans op HCC bij gecompenseerde cirrose	1,75 %	1 – 2,5 %
Jaarlijkse kans op HCC bij gedecompenseerde cirrose	7,75 %	5 – 10 %
Jaarlijkse kans op sterfte bij HCC	65 %	40 – 80 %
Jaarlijkse kans op transplantatie bij gedecompenseerde cirrose	12,5 %	5 – 40 %
Kans op herstel na transplantatie bij gedecompenseerde cirrose	60 %	^a
Jaarlijkse kans op sterfte bij gecompenseerde cirrose	5,5 %	3 – 7,5 %
Jaarlijkse kans op sterfte bij gedecompenseerde cirrose	22 %	17 – 60 %

^a Geen range rondom waarde in basisraming onderzocht

Tabelle 25:

Häufigkeit des postinfektiös zu erwartenden Carrier-Status in Abhängigkeit vom Lebensalter

Tabel E.2:

Het percentage geïnfecteerden dat chronisch drager wordt

Leeftijd	Percentage chronisch drager
0-jarigen	0,8850
5-9	0,2134
10-14	0,1369
15-19	0,0968
20-24	0,0722
25-29	0,0558
30-34	0,0442
35-39	0,0357
40-44	0,0293
45-49	0,0243
50-54	0,0204
55-59	0,0173

Bron: Edmunds et al., 1993

Tabelle 26:

Kostendaten der postinfektiösen HBV-Verlaufsformen nach *de Wit et al. [2000]*

Tabel E.3:

Kosten van de zorg (per ziektefase) van een Hepatitis B besmetting

Ziektefase	Kosten in NLG
Subklinische infectie; hersteld en immuun.	0
Subklinische infectie; wordt drager met actieve virale replicatie.	0
Subklinische infectie; wordt "gezonde" drager.	0
Klinische infectie; ambulant behandeld; hersteld; immuun.	782,-
Klinische infectie; ambulant behandeld; wordt drager actieve virale replicatie.	4.431,-
Klinische infectie; ambulant behandeld; wordt "gezonde" drager.	1.473,-
Klinische infectie; niet fulminant; hospitalisatie; hersteld; immuun.	5.612,-
Klinische infectie; niet fulminant; hospitalisatie; drager actieve virale replicatie.	9.262,-
Klinische infectie; niet fulminant; hospitalisatie, wordt "gezonde" drager	6.304,-
Klinische infectie; fulminant; hospitalisatie; levertransplantatie; overleden.	165.628,-
Klinische infectie; fulminant; hospitalisatie; levertransplantatie ondergaan en hersteld (inclusief 10 jaar opvolgingskosten van levertransplantatie).	484.338,-
Klinische infectie; fulminant; hospitalisatie; geen levertransplantatie overleden.	7.916,-
Actieve virale replicatie met spontane remissie naar "gezond" dragerschap.	1.345,-
Actieve virale replicatie; blijft in zelfde stadium.	2.691,-
Actieve virale replicatie; interferon succesvol nu "gezond" drager.	13.668,-
Actieve virale replicatie; interferon faalt blijft in zelfde stadium.	14.894,-
Gezonde dragers blijven in zelfde stadium.	237,-
Actieve virale replicatie; ontwikkelt gecompenseerde cirrose.	3.214,-
Gecompenseerde cirrose blijft in zelfde stadium.	3.737,-
Gezonde dragers; ontwikkelen HCC.	14.487,-
Gecompenseerde cirrose ontwikkelt gedecompenseerde cirrose.	12.264,-
Gecompenseerde cirrose ontwikkelt HCC.	16.237,-
Patiënt met HCC blijft in zelfde stadium.	28.737,-
Patiënt met HCC sterft.	14.368,-
Gedecompenseerde cirrose; blijft in zelfde stadium.	20.792,-
Gedecompenseerde cirrose; sterft.	10.396,-
Gedecompenseerde cirrose; ontwikkelt HCC.	24.764,-
Gedecompenseerde cirrose; levertransplantatie ondergaan en hersteld (inclusief 10 jaar opvolgingskosten van levertransplantatie).	467.752,-
Gedecompenseerde cirrose; transplantatie, mislukt, sterft.	166.876,-
Gecompenseerde cirrose; sterft.	1.869,-

Bron: Bewerkte gegevens uit Beutels et al., 1995

8. Veränderungen der gesundheitsökonomischen Modellierung in Deutschland – Fallpauschalenvergütung nach G-DRG 1.0

In Kapitel 5.3 wurde exemplarisch für die Hepatitis-A-Erkrankung, prinzipiell aber gleichermaßen auch für die Hepatitis-B-Infektion gültig, die Berechnungsgrundlage für eine Kostenstruktur-Analyse dargestellt. Diese wird sich künftig jedoch nachhaltig verändern:

Aufgrund des Gesetzes zur Einführung des diagnoseorientierten Fallpauschalensystems (Fallpauschalengesetz – FPG) vom 23.04.2002 (BGBl I, Nr. 27, S. 1412 ff.) basiert die Refinanzierung von Krankenhausleistungen ab dem 01.01.2004 nicht mehr über tagesgleiche Pflegesätze auf der Verweildauer, sondern fokussiert auf Art und Schweregrad der Krankheiten. Grundlage ist das bundeseinheitliche deutsche G-DRG-System, wo jedem Fall eine „diagnosis related group“ zugeordnet wird. Ein für das jeweilige Bundesland kalkulierter Basisfallwert („base rate“) seiner Krankenhäuser wird dann mit dem spezifischen Fallgewicht („cost weight“, syn. Kostengewicht, Relativgewicht) einer Krankheit multipliziert und ergibt den Erlös für das behandelnde Krankenhaus.

Die Fallschwere richtet sich neben der Hauptdiagnose und der Leistung nach den Nebendiagnosen. Diese haben unterschiedliche CCL (=„complication or comorbidity level“), im nicht-operativen Bereich maximal drei, wobei dieselbe Nebendiagnose ihren Level immer in Abhängigkeit von der Basis-DRG zugeteilt erhält, d. h. die gleiche Komplikation kann mit einem unterschiedlichen CCL-Wert belegt werden.

Ausschlaggebend für die Zuordnung zu einer bestimmten Fallschwere ist die Ermittlung der patientenbezogenen klinischen Komplexitätsstufe (PCCL= „patient clinical complexity level“). Hierzu werden die CCL durch eine spezifische Software, einen „Grouper“ (DRG-Software nach G-DRG 1.0) nach Eingabe der erforderlichen Kenngrößen (u. a. Alter, Geschlecht, nach ICD-10 verschlüsselte Hauptdiagnose, sämtliche vorherigen und unter der Behandlung aufgetretenen Nebendiagnosen, Verweildauer,

Tages- oder Nichttagesfall, Entlassungsart) mittels einer speziellen Formel aufsummiert und gewichtet²¹⁸.

Nach der Verordnung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser (KFPV), BGBl. I vom 25.09.2002, zählen Hepatitis-Erkrankungen zur Hauptdiagnosenkategorie 07 („Krankheiten und Störungen an hepatobiliärem System und Pankreas“) und werden in zwei DRG unterteilt, nämlich H63A „Erkrankungen der Leber außer bösartige Neubildung, Leberzirrhose oder Hepatitis *mit* äußerst schweren oder schweren CC“ sowie H63B „Erkrankungen der Leber außer bösartige Neubildung, Leberzirrhose oder Hepatitis *ohne* äußerst schwere oder schwere CC“. An akuter Hepatitis A (ICD 10 B15.9) bzw. Hepatitis B (ICD 10 B 16.9) Erkrankte werden der DRG H 63B zugeordnet. Jeder Schweregrad hat sein Kostengewicht (A: 1,131; B: 0,591), dem eine durchschnittliche Verweildauer von nur 7,6 bzw. 3,4 Liegetagen zugrunde gelegt wird.

Hinsichtlich der Abschätzung des Erlöses und damit der direkten Krankenhauskosten nach dem neuen Vergütungssystem erscheint der folgende Aspekt problematisch:

Obwohl theoretisch zwei Kostengewichte in Betracht kommen, ist deren Spreizung wenig transparent, weil im Falle von H63B wenig mehr als die Hälfte des Basisfallwertes, im Falle von H63A wenig mehr als der volle Basisfallwert vergütet werden. Die stationären Kosten nach Einführung der DRGs bei Hepatitis-Erkrankungen sind daher im wesentlichen abhängig von der Höhe der „base rate“.

Diese kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch nicht ermittelt werden, da ja erst ab dem 01.01.2004 landesweite Basisfallwerte angegeben werden. Innerhalb einer dreijährigen Konvergenzphase haben die Krankenhäuser entsprechend § 17 Abs. 6 des durch das Fallpauschalengesetz geänderten Krankenhausfinanzierungsgesetzes dann schrittweise jeweils zum 1. Januar der Jahre 2005, 2006 und 2007 ihre individuell ermittelten „base rates“ an den krankenhaushübergreifend festgelegten Basisfallwert und das sich daraus ergebende Erlösvolumen anzunähern. Bundesweite Basisfallraten sind vom Gesetzgeber nicht vorgesehen.

Eine Annäherung zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist allenfalls durch die Berechnung der durchschnittlichen Fallkosten für alle Krankenhäuser unter Verwendung der

²¹⁸ German Diagnosis Related Groups, Version 1.0, Definitions-Handbuch Bd. 5, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH (InEK) 2002, Siegburg

Krankenhaus-Eckdaten des Statistischen Bundesamtes²¹⁹ oder der GKV-Daten des BMGS²²⁰ möglich. Die hieraus resultierenden Kosten je Fall betragen € 3.192 bzw. € 3.036 (Tabelle 27).

Die KFPV (Abschnitt 2: Ermittlung von Abschlägen und Grenzverweildauer-Vergütungen für den Fallpauschalen-Katalog) sieht über den errechneten Fallpauschalenerlös hinaus nach § 1 Abs. 2 Satz 2 i. V. mit § 6 ein tagesbezogenes Entgelt zusätzlich zur Fallpauschale erst ab dem 23. Liegetag bei H63A und dem 18. Liegetag bei H63B, und für jeden darüber hinausgehenden Tag bis zur Entlassung vor. Dieses Entgelt beträgt 0,086 (Bewertungsrelation/Tag) der Basisfallrate für H63A und 0,099 der Basisfallrate für H63B. Bei einem Basisfallwert von € 3.192 kämen dann für H63 A als Zusatzerlös täglich € 3.192 x 0,086, d. h. € 274,51 und für H63B täglich € 3.192 x 0,099, d. h. € 316,01 hinzu.

Im Vergleich zu den Erlösen aus Pflegesätzen nach dem noch gültigen System würden die Hospitalisationskosten bei Umsetzung des DRG-Vergütungssystems für einen erwachsenen Patienten mit akuter Hepatitis A je nach gewähltem Basisfallwert € 1.886,47 (€ 3.192 x 0,591) oder € 1794,28 (€ 3.036 x 0,591) betragen und diejenigen nach dem alten System (DM 4044, 25 entsprechend € 2067,79; vgl. die Berechnungen in Kapitel 5.3.) zwischen 8,8% und 13,2% unterschreiten. Dies mag im absoluten Vergleich noch wenig spektakulär erscheinen; im Hinblick auf eine Aufsummierung über die Gesamtzahl der Erkrankungen und einer Diskontierung über einen perspektivischen Zeitraum von mindestens einem Jahrzehnt dürften sich die Ergebnisse einer Kosten-Effektivitäts-Analyse jedoch als deutlich verschlechterte Kosten-Effektivitäts-Ratio einer Massen-Impfung darstellen.

²¹⁹ Statistisches Bundesamt, Bonn (2002), Fachserie 12, Reihe 6.1 bzw. 6.3

²²⁰ BMGS (2001). KG-2- bzw. KJ-1-Statistik

Tabelle 27

Modellierung eines deutschlandweiten Basisfallwertes für Krankenhausleistungen**a) Ausgewählte Kennzahlen der Krankenhäuser in Deutschland**

	2000	2001
Bereinigte Kosten (in 1.000 Euro)	51.603.471	52.940.317
Netto-Gesamtkosten (in 1.000 Euro)*	53.017.870	54.401.166
Fallzahl**	16.486.672	16.583.906
Bereinigte Kosten je Fall (in Euro)***	3.130	3.192

Quellen: Kostennachweis der Krankenhäuser 2001 (FS 12, Reihe 6.3), April 2002

Grunddaten der Krankenhäuser und Vorsorge- und Rehabilitationseinrichtungen (FS 12, Reihe 6.1).

* Gesamtkosten: Die Netto-Gesamtkosten ergeben sich aus der Summe der Kosten des Krankenhauses und der Kosten der Ausbildungsstätten

** Fallzahl: Zahl der in den Krankenhäusern im Berichtsjahr stationär behandelten Patienten (Fälle). Stundenfälle werden hierbei nicht als Fall mitgezählt.

*** Bereinigte Kosten: Bereinigte Kosten sind die pflegesatzfähigen Kosten für allgemeine Krankenhausleistungen und ergeben sich aus der Differenz zwischen den Netto-Gesamtkosten und den Abzügen.

b) Daten der KG-2 Statistik (Krankenhausfälle) des BMGS (2001)

Mitglieder und Familienangehörige	7.787.096
Rentner und Familienangehörige	7.022.880
insgesamt	14.809.976

c) Daten KJ-1 Statistik (in 1.000 Euro) des BMGS

Krankenhausbehandlung	42.686.649
vor- und nachstationäre Krankenhausbehandlung (§ 115 a SGB V)	168.013
ambulantes Operieren im Krankenhaus (§ 115 b SGB V)	131.338
Behandlung durch Belegärzte bei Krankenhausbehandlung	381.993
Förderung der Weiterbildung in der Allgemeinmedizin nach Art. 8 GKV-SolG (ohne 407)	5.443
Mehrleistung (nur Bkn)	81.352
Investitionszuschlag nach Art. 14 Abs. 3 GSG	160.101
Stationäre Entbindung	1.347.251
Mehrleistungen (nur Bkn)	278
Investitionszuschlag nach Art. 14 Abs. 3 GSG	2.680
Krankenhaus insgesamt	44.965.097
./i. Mitglieder insgesamt (KG-2)	
Kosten je Fall (in Euro)	3.036

9. Beantwortung der initialen Fragestellungen und Schlussfolgerungen

Ausgehend von den Forderungen des Wirtschaftlichkeitsgebotes in § 12 des 5. Sozialgesetzbuches war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, aktuelle Impfstrategien zu den impfpräventablen Hepatitiden (A und B) einer evidenzbasierten Qualitätsbewertung zu unterziehen. Wenn gesundheitspolitisch das Ziel einer evidenzbasierten Versorgungssteuerung verfolgt wird, dann bilden gesundheitsökonomische Analysen hierzu eine wesentliche Voraussetzung.

Dabei muss die Gesundheitsökonomie nicht nur ihrer Verantwortung gerecht werden, gleichsam als Steuerungsinstrument zu fungieren. Sie steht zugleich in der Pflicht, die Messgrößen und Erhebungsinstrumente zur Verfügung zu stellen, die eine methodisch korrekte „Abarbeitung“ der ihr zugewiesenen Aufgabenstellungen überhaupt erst ermöglicht. Darüber hinaus erscheint die erforderliche Entwicklung und Erprobung gesundheitsökonomischer Verfahren, die dazu dienen sollen, die eigene Aussagefähigkeit zu optimieren, nicht als ausreichend. Gefordert und gefördert werden muss auch eine ausreichende Transparenz der methodischen Anwendung, welche die für die Ressourcenallokation zuständigen Leistungsträger in die Lage versetzt, eigenständig fundierte Entscheidungen zu treffen.

Die Arbeit stützt sich deshalb auf drei Schwerpunkte:

Der erste führt ein in die epidemiologischen Grundlagen der Hepatitis A und B sowie in die sich hieraus ergebenden Problemstellungen bei der gesundheitsökonomischen Modellierung (Kapitel 3). Deren Grundbegriffe werden kritisch skizziert (Kapitel 4), um in den zweiten Schwerpunkt der Arbeit überzuleiten. Dieser versucht am Beispiel der Hepatitis-A-Erkrankung in Deutschland darzustellen, wie eine evidenzbasierten Kautelen gerecht werdende Vorgehensweise bei der Erarbeitung gesundheitsökonomischer Analysen erfolgen kann (Kapitel 5):

Weil frühere Publikationen auch im internationalen Vergleich eine erhebliche Variabilität der durch die HAV-Erkrankung verursachten Kosten aufwiesen, führte der Verfasser eigene, nachprüfbar Berechnungen zur Kostenstruktur unter Hinzuziehung der bestmöglichen, öffentlich zugänglicher Daten durch. Ausgehend von der altersabhängigen Manifestationsquote und veröffentlichten Daten des Jahres 1997 wurden

in dieser Kostenanalyse die mittleren direkten ambulanten und stationären sowie die indirekten Krankheitskosten in Deutschland pro Fall berechnet.

Hiernach belaufen sich die ambulanten Kosten pro Patient im Durchschnitt auf DM 275; die mittleren stationären Kosten schwanken zwischen DM 537 für Kinder unterhalb von 15 Jahren bzw. DM 1.217 für Jugendliche über 15 Jahre und Erwachsene. Die mittleren indirekten Kosten betragen DM 4.751.

Nachdem die Hepatitis A als endemische Erkrankung in Deutschland inzwischen weitgehend eliminiert ist, stellen Urlaubsreisen in HAV-Hochprävalenzländer das Haupterkrankungsrisiko dar. Es galt daher, den Einfluß der in privater Vorsorge getragenen Reise-Impfungen auf die Inzidenzentwicklung bzw. die Auswirkungen des hiermit verbundenen Herd-Effektes möglichst realistisch abzubilden. Hierzu war eine aktuelle epidemiologische Vorstudie erforderlich, welche 1998 und 1999 in Hamburg als Bundesland mit der höchsten Hepatitis-A-Inzidenz und großstädtischen Ballungsbedingungen durchgeführt wurde und die für eine dynamische Modellierung unumgänglichen Parameter der HAV-Transmission ermittelte.

Basierend auf den altersgruppenspezifischen Neuerkrankungsraten des Jahres 1998, den zeitgleichen HAV-Seroprävalenzergebnissen des Bundes-Gesundheits-surveys des Robert-Koch-Instituts und den neuesten Vorausberechnungen des Statistischen Bundesamtes zur künftigen demographischen Entwicklung konnte nunmehr eine primär auf die Hauptreisegruppe der 15- bis 44-Jährigen ausgerichtete Prognose der Krankheitsentwicklung errechnet werden. Für einen Betrachtungszeitraum von dreimal zehn Jahren wurde anschließend die epidemiologische und ökonomische Bedeutung einer zusätzlich durchgeführten (hypothetischen) Hepatitis-A-Kollektivimpfung bei 11-15-Jährigen Adoleszenten (analog der Hepatitis-B-Impfung) sowie einer hierzu alternativen HAV-Massen-Impfung der Einjährigen analysiert.

Hiernach führen als Indikationsimpfung durchgeführte Reise-Impfungen bereits nach 10 Jahren zu einer Reduktion der gemeldeten Hepatitis-A-Erkrankungen zwischen 35 und 46%. Eine kollektive Impfung aller Einjährigen vermindert darüber hinaus die Erkrankungszahl über insgesamt 30 Jahre um 48.613, verursacht jedoch Nettokosten von ca. DM 2.579 Mio. Eine Impfung bei 11- bis 15-jährigen Adoleszenten reduziert die Erkrankungszahl nur um 17.316 bei Nettokosten der Impfstrategie von ca. DM 1.442 Mio. Die inkrementellen Nettokosten pro vermiedener Erkrankung

rangieren je nach Modifikation der Ausgangsvariablen in der Sensitivitätsanalyse zwischen DM 53.708 und DM 83.247 bei der Impfung der 11-15-Jährigen bzw. zwischen DM 37.850 und DM 53.052 bei der Einjährigenimpfung.

Unter der Voraussetzung einer zumindest gleichbleibenden Reise-Impfquote junger Erwachsener würde eine neu zu implementierende Massen-Impfung bei Kleinkindern bzw. Jugendlichen in Deutschland nicht kosteneffektiv sein. Eine Kostenübernahme derartiger Impfstrategien durch die Gesetzliche Krankenversicherung erschiene daher nicht sinnvoll. Der inzwischen zu beobachtende, drastische Rückgang der Hepatitis-A-Erkrankungen in Deutschland (Kapitel 3.1.2) über die prognostizierten Inzidenzzahlen hinaus bestätigt im Nachhinein die Zuverlässigkeit der (konservativen) gesundheitsökonomischen Modellierung und die Bedeutung einer dynamischen Methodik.

Der dritte Schwerpunkt der Arbeit umfasst eine systematische Qualitätsbewertung der vorliegenden gesundheitsökonomischen Publikationen zur Hepatitis-A- bzw. Hepatitis-B-Impfung, anhand derer – im Gegensatz zu den ansonsten üblichen synoptischen Übersichten von Einzelindikatoren – für jede Publikation eine komprimierte, aber kohärente Darstellung erfolgte. Diese Arbeitsweise sollte es auch dem Nicht-Ökonomen ermöglichen, die Systematik der jeweiligen Arbeit einer kritischen Betrachtung im Hinblick auf deren Evidenz unterziehen zu können.

Die hier vorgelegte Analyse zeigt als Beantwortung der initialen Fragestellung (Kapitel 2), dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine gesundheitsökonomische Publikation existiert, welche für die Einführung einer kollektiven HBV- oder HAV-Impfung bzw. deren Kombination in Deutschland ausreichende Evidenz dokumentierte.

Als Ergebnis einer umfangreichen internationalen Literaturrecherche (Kapitel 6) wurden zur Hepatitis A vier Studien aus Spanien, USA, Irland sowie Deutschland ausgewertet (Kapitel 7.1), zur Hepatitis B 13 Studien, davon zwei deutsche Krankheitskosten-Studien und ein niederländisches Gutachten (Kapitel 7.2):

Bei der Hepatitis A kamen alle drei ausländischen Studien zum Schluss, dass unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten eine Massen-Impfstrategie (ungeachtet der jeweils betrachteten Altersgruppen) zusätzliche Kosten verursachen würde, jedoch in keinem Fall ein negatives Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Einsparungen) erzielt werden könne. Die deutsche Studie kam für alle gewählten Szenarien (Impfung Einjähriger, Adoleszenten oder Massen-Impfung in Kombination) zu einem positiven

Ergebnis. Dieses beruhte jedoch vor allem auf den unterstellten hohen Kosten einer Hepatitis-A-Erkrankung (DM 15.878 bei symptomatischen und DM 8.734 bei asymptomatischen Erwachsenen) und einer konstanten Hepatitis-A-Inzidenz über den dreißigjährigen Implementierungszeitraum ohne Einflussnahme privater Reise-Impfungen. Hiermit steht sie im Widerspruch zu den in Kapitel 5 erläuterten Analysen des Verfassers.

Von den 11 Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzen-Analysen zur Hepatitis B berechnen sieben die Kosten eines durch die Impfintervention geretteten Lebensjahrs, die übrigen vier die Kosten pro vermiedener HBV-Infektion. Alle internationalen Studien haben trotz ihrer divergierenden infektionsepidemiologischen Voraussetzungen ein gemeinsames Ergebnis, nämlich, dass – je nach gewählter Perspektive (gesellschaftlich und/oder nur auf das Gesundheitssystem bezogen) – aus einer Massen-Immunsierung keine Einsparungen im gewählten Beobachtungszeitraum der Studien resultieren.

Lediglich die deutsche Veröffentlichung geht von Einsparungen aus, sofern eine Dunkelziffer der HBV-Inzidenz von fünf bis 10 einbezogen wird. Den nicht-repräsentativen Behandlungskosten kommen in Verbindung mit der gewählten Methodik (keine Diskontierung der vermiedenen Infektionen, statischer epidemiologischer Ansatz) hierbei entscheidende Bedeutung für das Studienergebnis zu. Insbesondere die kritische Untersuchung der beiden Kostenstruktur-Analysen aus den Jahren 1997 und 2000 – die erstere als Grundlage für die deutsche Kosten-Effektivitäts-Analyse – demonstriert, wie problematisch der Verzicht auf die Einbeziehung offizieller statistischer Daten sein kann.

Dies gilt jedoch auch für die Herkunft der Kostengrößen in den internationalen Studien, so dass eine verbindliche Übereinkunft darüber erzielt werden sollte, wie Kostenberechnungen mit dem Anspruch auf nationale Gültigkeit künftig zu erfolgen haben.

Die Einzelbetrachtung der publizierten Studien zeigt ferner auf, dass im Hinblick auf die Modellierung der Eintritts- und Übergangswahrscheinlichkeiten für die postinfektiösen Verlaufsformen in der Regel nur selten das Niveau des Evidenzgrades III überschritten wird²²¹. Darüber hinaus leidet die Vergleichbarkeit der Aussagen an der

²²¹ Agency for Health Care Policy and Research. Management of cancer pain (Clinical Practice Guideline, No.9), 1994, ACHR Publications No 94-0592

Verwendung unterschiedlicher Nomenklaturen, der heterogenen Gewichtung einzelner epidemiologischer Kenngrößen (wie z. B. bei der Modellierung des Übergangs aus dem HBeAg-Status in chronische Verlaufsformen) und der in hohem Maße differierenden Latenzzeiten zwischen einzelnen Übergängen.

Keine der besprochenen Arbeiten offerierte dem Leser als Anhang die verwendeten Programmierungen bzw. die einzelnen Schritte der Originalberechnungen, was die wissenschaftliche Transparenz entscheidend schmälert. Sofern dies aus Platzgründen in dem für die Veröffentlichung ausgewählten Journal nicht möglich ist, sollten die Autoren grundsätzlich dazu verpflichtet werden, zumindest auf Anforderung ihre Rechenschritte offenzulegen.

Die Voraussetzungen für eine qualitativ hochwertige und zudem infektionsepidemiologisch valide, gesundheitsökonomische Hepatitis-Impfstudie zu schaffen, welche als Entscheidungsanalyse im Ungewissen dann auch einer (retrospektiven) Überprüfung durch die „Wirklichkeit“ standhält, ist jedoch langwierig und diffizil: Zwischen der Konzeption einer prospektiven epidemiologischen Hepatitis-A-Studie zur Begründung von Hypothesen für ein gesundheitsökonomisches Studiendesign (Kapitel 5.2), der Erarbeitung einer Kostenstruktur der Hepatitis A (Kapitel 5.3) und der Modellierung des Einflusses der Reise-Impfungen auf die deutsche Gesamtinzidenz (Kapitel 5.4) lagen vier Jahre (1997-2000). Dies belegt – trotz aller eingangs aufgeführten Empfehlungen für eine Qualitätsverbesserung – zugleich die eingeschränkten Möglichkeiten der gesundheitsökonomischen Methodik, auf infektionsepidemiologischem Terrain überhaupt zu einer aktuellen (zeitnahen) Gesundheitsberatung beitragen zu können.

Während die Modellierungen zur Hepatitis-A-Erkrankung wegen ihres kurzen, stets akuten Verlaufs noch vergleichsweise einfach erscheinen, kann die Komplexität der HBV-Infektion nicht nur leicht zu divergierenden Ergebnissen führen, sie verweist auch auf bisher ungelöste methodische Herausforderungen in der ökonomischen Evaluation: Steigenden Behandlungskosten (Interferon, Lebertransplantation) aufgrund des medizinischen Fortschritts und sinkenden Vakzinekosten (u. a. auch der mögliche Verzicht auf Boosterungen) steht ein Abfall der Inzidenz in manchen Ländern trotz Abwesenheit einer kollektiven HBV-Impfung, aber mit wirksamen HIV-Programmen gegenüber. Hinzu kommen etwaige kurzfristige Veränderungen der Kostenvergütung im Gesundheitssystem auf gesetzlicher Grundlage (Kapitel 8). Einen

weiteren Einfluss haben Marketing-Strategien von Impfstoffherstellern, welche die HBV-Impfbereitschaft im Rahmen einer Neugeborenenstrategie in einzelnen europäischen Ländern unterschiedlich beeinflussen könnte:

Nach der Analyse der Schweizerischen Impfkommision²²² schien eine gute Durchimpfung von Säuglingen bislang nur in Ländern mit einer hohen oder mittleren Prävalenz, wie in Italien, erreicht zu werden, während beispielsweise Frankreich, welches seit 1994 eine Impfung von Säuglingen und Adoleszenten empfiehlt, eine zufriedenstellende Durchimpfung nur in der Gruppe der Adoleszenten erzielte²²³. Demgegenüber verfügt Deutschland nun allerdings über zwei Sechsfach-Impfstoffe mit HBV-Komponente (Hexavac® bzw. Infanrix Hexa®), welche die Compliance künftig zugunsten der Säuglingsimpfung verschieben dürfte. Beide Impfstoffe sind europaweit zugelassen, werden jedoch (Hexavac®) nur für Deutschland, Österreich und Italien vertrieben.

Weitere Studien mit integrierten epidemiologischen und ökonomischen Komponenten wären also erforderlich, um für Deutschland die bereits eingeführte Hepatitis-B-Impfung von Kindern und Jugendlichen evidenzbasiert zu evaluieren. Aus zwei Gründen darf jedoch bezweifelt werden, dass dies in absehbarer Zeit möglich sein wird: Aufgrund der aktuellen Gesetzeslage in Deutschland, bei der Carrier nicht dem Robert-Koch-Institut zu melden sind und ausländische Immigranten diesbezüglich nicht einem systematischen Screening unterzogen werden können, ist keine Verbesserung der epidemiologischen Datenbasis zu erwarten. Bezugnehmend auf den ökonomischen Anteil ist vor allem die unklare Kostenentwicklung durch die bevorstehende Einführung der G-DRG in Deutschland abzuwarten. Dies lässt jedoch zugleich auch Zweifel darüber aufkommen, ob Impfeempfehlungen zur Hepatitis B in Deutschland überhaupt von gesundheitsökonomischen Studien abhängig gemacht werden sollten.

²²² Schweizer Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung, Kapitel 1, Supplementum 2, S. 8, Stand Dez. 1997

²²³ Guérin N, Nicolas L, Aufère A. Impact des recommandations sur la couverture vaccinale contre l'hépatite B. BEH 1996;27: 119-20

10. Programmierung zur Prognose von Hepatitis A

* Basisjahr 1997;

* Demografische Faktoren initialisieren;

data jahr97;

* age = Anzahl pro Altersjahr;

* durchseu = Durchseuchung;

* f100000 = Inzidenzrate, Faelle pro 100000;

input age durchseu f100000;

cards;

811000 0 4.0

798000 0 11.3

771000 0 11.3

780000 0 11.3

812000 0 11.3

833000 0 11.3

865000 0 11.4

951000 0 11.4

940000 0 11.4

966000 0 11.4

945000 0 11.4

929000 0 11.4

897000 0 11.4

894000 0 11.4

901000 0 11.4

927000 0 11.4

929000 7 7.7

934000 8 7.7

889000 9 7.7

```
885000 10 7.7
888000 11 7.7
885000 12 7.7
871000 13 7.7
897000 14 7.7
920000 15 7.7
1022000 16 7.7
1140000 17 7.4
1201000 18 7.4
1297000 19 7.4
1364000 20 7.4
1403000 21 7.4
1445000 22 7.4
1457000 23 7.4
1482000 24 7.4
1473000 25 7.4
1429000 26 7.4
1409000 27 7.4
1372000 28 7.4
1330000 29 7.4
1265000 30 7.4
1243000 31 7.4
1215000 32 7.4
1183000 33 7.4
1166000 34 7.4
1133000 35 7.4
```

```
;
```

```
run;
```

* Weitere Modellannahmen initialisieren;

```
data jahr97 ; set jahr97;
```

```
geb_koh = 785000;
```

* Geburtskohorte;

```
if _N_ le 2 then ikosten = 158.1 ;
else ikosten = 55.77;          * Impfkosten;

suszept = age * (1-durchseu/100); * Suszeptive;

if _N_ le 11 then complia = 0.8;
else complia = 0.2;          * Impfcompliance;

effekt = 0.99;              * Impfeffektivitaet;

ekost15 = 538.52;          * Krankheitskosten unter 15;
ekost45 = 6148.33;        * Krankheitskosten Erwachsene;

if _N_ le 15 then symptom = 0.1;
else symptom = 0.75;      * Anteil symptomatischer Erkrankungen;

faelle = age * f100000 / 100000; * Faelle insgesamt;
dunkel = 1;                * Dunkelziffer (Faktor);
faelle_d = faelle * dunkel; * alle Faelle;

drop durchseu;
run;

* Informationen aggregieren;

data info97 ; set jahr97;

* Aggregation bis Alter 15;

if _N_ = 1 then do;
anz_15 = age;
sus_15 = suszept;
erk_15 = faelle_d;
```

```
retain anz_15;
retain sus_15;
retain erk_15;
end;
else if _N_ le 15 then do;
anz_15 = anz_15 + age;
sus_15 = sus_15 + suszept;
erk_15 = erk_15 + faelle_d;
retain anz_15;
retain sus_15;
retain erk_15;
end;
else do;
retain anz_15;
retain sus_15;
retain erk_15;
end;
```

* Aggregation ueber Alter 15;

```
if _N_ = 16 then do;
anz_45 = age;
sus_45 = suszept;
erk_45 = faelle_d;
retain anz_45;
retain sus_45;
retain erk_45;
end;
else if _N_ gt 16 then do;
anz_45 = anz_45 + age;
sus_45 = sus_45 + suszept;
erk_45 = erk_45 + faelle_d;
retain anz_45;
retain sus_45;
```

```
retain erk_45;
```

```
end;
```

```
if _N_ = 45 then do;
```

```
output ;
```

```
end;
```

```
run;
```

```
data info97; set info97;
```

```
eko_15 = ekost15 * erk_15;          * Krankheitskosten bis 15;
eko_45 = ekost45 * erk_45;          * Krankheitskosten 15 bis 45;
anz_ges = anz_15 + anz_45;          * Gesamtpopulation;
sus_ges = sus_15 + sus_45;          * Gesamtsuszeptive;
erk_ges = erk_15 + erk_45;          * Gesamterkrankte;
eko_ges = eko_15 + eko_45;          * Gesamtkrankheitskosten;
iko_ges = 0; * Impfkosten;
kosten = eko_ges + iko_ges;          * Gesamtkosten;
```

```
keep anz_15 sus_15 erk_15 eko_15 anz_45 sus_45 erk_45 eko_45 iko_ges
anz_ges sus_ges erk_ges eko_ges kosten;
```

```
run;
```

```
*****,
```

```
* Modellierung dynamischer Algorithmus *****;
```

```
*****;
```

```
* Makro fuer die Impfstrategie 1;
```

```
* Modifikationen fuer keine Impfung bzw. Strategie 2;
```

```
%macro iter1(jahralt,jahrneu,info);
```

```
data &jahrneu; set &jahralt;
```

```
age = lag(age);
```

```
if _N_ = 1 then age = geb_koh;
```

```
***** Zuwanderung *****;
```

```
age = age + 2222; * 100.000 Einwanderer;
```

```
***** Reise-Impfungen *****;
```

```
if _N_ le 15 then reise_i = 0;
```

```
else reise_i = 54000; * Impfquote 30 %;
```

```
***** Impfstrategie *****;
```

```
if _N_ = 2 then impfrate = 0; * Alle Einjährigen werden geimpft;
```

```
else impfrate = 0;
```

```
impfung = impfrate * complia * age;
```

```
impfrate = impfung * effekt; * Korrektur der Impfrate;
```

```
*****;
```

```
ikosten = ikosten * 1.05; * Aufzinsung Kosten;
```

```
ikostenb = ikostenb * 1.05;
```

```
ekost15 = ekost15 * 1.05;
```

```
ekost45 = ekost45 * 1.05;
```

```
suszept = max(0, lag(suszept) - lag(faelle_d) - reise_i - (impfrate)*lag(suszept));
```

```
if _N_ = 1 then suszept = age;
```

```
***** Berechnung der Hepatitis A Faelle *****;
```

```
faelle_d = lag(faelle_d) * 0.25641 * suszept/age; * Ansteckung durch Indexfaelle;
```

```
if _N_ = 1 then faelle_d = age * 4.0/100000;  
faelle_d = 3.9 * faelle_d;          * + Reiseinfektionen;
```

```
run;
```

```
***** Information aggregieren *****;
```

```
data &info; set &jahrneu;
```

```
if _N_ = 1 then do;  
  imp_15 = impfung;  
  anz_15 = age;  
  sus_15 = suszept;  
  erk_15 = faelle_d;  
  retain anz_15;  
  retain sus_15;  
  retain erk_15;  
  retain imp_15;  
end;  
else if _N_ le 15 then do;  
  imp_15 = imp_15 + impfung;  
  anz_15 = anz_15 + age;  
  sus_15 = sus_15 + suszept;  
  erk_15 = erk_15 + faelle_d;  
  retain anz_15;  
  retain sus_15;  
  retain erk_15;  
  retain imp_15;  
end;  
else do;  
  retain anz_15;  
  retain sus_15;  
  retain erk_15;  
  retain imp_15;
```

```
end;
```

```
if _N_ = 16 then do;
```

```
anz_45 = age;
```

```
sus_45 = suszept;
```

```
erk_45 = faelle_d;
```

```
retain anz_45;
```

```
retain sus_45;
```

```
retain erk_45;
```

```
end;
```

```
else if _N_ gt 16 then do;
```

```
anz_45 = anz_45 + age;
```

```
sus_45 = sus_45 + suszept;
```

```
erk_45 = erk_45 + faelle_d;
```

```
retain anz_45;
```

```
retain sus_45;
```

```
retain erk_45;
```

```
end;
```

```
if _N_ = 45 then do;
```

```
output;
```

```
end;
```

```
run;
```

```
data &info; set &info;
```

```
eko_15 = ekost15 * erk_15;
```

```
eko_45 = ekost45 * erk_45;
```

```
anz_ges = anz_15 + anz_45;
```

```
sus_ges = sus_15 + sus_45;
```

```
erk_ges = erk_15 + erk_45;
```

```
eko_ges = eko_15 + eko_45;
```

```
iko_ges = imp_15 * ikosten;
```

```
kosten = eko_ges + iko_ges;
```

```
keep anz_15 sus_15 erk_15 eko_15 anz_45 sus_45 erk_45 eko_45 iko_ges
anz_ges sus_ges erk_ges eko_ges kosten;
```

```
run;
```

```
%mend iter1;
```

```
*****
* Simulation *****
*****
```

```
%iter1(jahr97,jahr98,info98);
```

```
%iter1(jahr98,jahr99,info99);
```

```
%iter1(jahr99,jahr00,info00);
```

```
%iter1(jahr00,jahr01,info01);
```

```
%iter1(jahr01,jahr02,info02);
```

```
%iter1(jahr02,jahr03,info03);
```

```
%iter1(jahr03,jahr04,info04);
```

```
%iter1(jahr04,jahr05,info05);
```

```
%iter1(jahr05,jahr06,info06);
```

```
%iter1(jahr06,jahr07,info07);
```

```
%iter1(jahr07,jahr08,info08);
```

```
%iter1(jahr08,jahr09,info09);
```

```
%iter1(jahr09,jahr10,info10);
```

```
%iter1(jahr10,jahr11,info11);
```

```
%iter1(jahr11,jahr12,info12);
```

```
%iter1(jahr12,jahr13,info13);
```

```
%iter1(jahr13,jahr14,info14);
```

```
%iter1(jahr14,jahr15,info15);
```

```
%iter1(jahr15,jahr16,info16);
```

```
%iter1(jahr16,jahr17,info17);
```

```
%iter1(jahr17,jahr18,info18);
```

```
%iter1(jahr18,jahr19,info19);
```

```
%iter1(jahr19,jahr20,info20);
```

```
%iter1(jahr20,jahr21,info21);
```

```
%iter1(jahr21,jahr22,info22);  
%iter1(jahr22,jahr23,info23);  
%iter1(jahr23,jahr24,info24);  
%iter1(jahr24,jahr25,info25);  
%iter1(jahr25,jahr26,info26);  
%iter1(jahr26,jahr27,info27);
```

* Zusammenfassung der 30 Jahre;

```
data verlauf;  
set info98 info99 info00 info01  
info02 info03 info04 info05 info06  
info07 info08 info09 info10 info11  
info12 info13 info14 info15 info16  
info17 info18 info19 info20 info21  
info22 info23 info24 info25 info26  
info27 ;  
run;
```

* Darstellung der 30 Jahre;

```
proc print data = verlauf;  
var anz_ges sus_ges erk_ges eko_ges iko_ges kosten;  
run;
```

* Deskriptive Statistik ueber 30 Jahre;

```
proc univariate data = verlauf;  
var anz_ges sus_ges erk_ges eko_ges iko_ges kosten;  
run;
```

11. Literaturverzeichnis

- Agency for Health Care Policy and Research. Management of cancer pain (Clinical Practice Guideline, No.9), 1994, ACHR Publications No 94-0592
- Altmann D, Breuer T, Rasch G. Impfstatus und Erkrankungen bei Fernreisen. Gesundheitswes 1999; 61: S106-09
- Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. Lancet 1990; 335: 641-5
- Anonymus. Hepatitis A im Kindesalter: Leidtragende sind die Erwachsenen! Hyg Med 1999; 24: 8-9
- Antonanzas F, Garuz R, Rovira J, Anton F, Trinxet C, Navas E, Salleras L. Cost effectiveness analysis of hepatitis B vaccination strategies in Catalonia, Spain. Pharmacoeconomics 1995; 7: 428-43
- Arbeitsgruppe Reha-Ökonomie des Förderschwerpunktes Rehabilitationswissenschaften: Ökonomische Evaluation in der Rehabilitation. DRV-Schriften Band 16 (1999) 103-246
- Arnal JM, Frisas O, Garuz R, Antonanzas F. Cost effectiveness of hepatitis A virus immunization in Spain. Pharmacoeconomics 1997; 12: 361-73
- Arzneilieferungsvertrag zwischen VdAK/AEK und DAV vom 4.5.1996
- Bader TF. Hepatitis A vaccine. Am J Gastroenterol 1996; 91: 217-22
- Banz K, Rohrbacher R, Schwicker D (1993). Die Sozioökonomie der chronischen Lebererkrankungen in Deutschland. Lang, Bern,
- Basis-Information Twinrix® Erwachsene/Kinder, SmithKline Beecham, Kapitel 7.2.4.5
- Beck JR, Pauker SG. The markov proces in medical prognosis. Med Decis Making 1983; 3: 419-58
- Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. BMJ 1994; 309: 918-22

Beutels B. Economic evaluations of hepatitis B immunization:

A global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10: 751-74

Bloom BS, Hillman AL, Fendrick AM, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Int Med* 1993; 118: 298-306

Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 59-68

BMGS (2001). KG-2- bzw. KJ-1-Statistik

Carande-Kulie VG, Maciosek MV, Briss PA, et al. Methods for systematic reviews of economic evaluations for the *Guide to Community Preventive Services*. *Am J Prev Med* 2000; 18: 75-91

Centers for Disease Control and Prevention (1998). Summary of notifiable diseases, United States, 1998. *Morb Mortal Wkly Rep* 47 (NO. RR-53): 77

Centers for Disease Control and Prevention (1999). Ascertainment of secondary cases of Hepatitis-A--Kansas, 1996-1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 48 (No. RR-28): 608

Centers for Disease Control and Prevention (1999). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 48 (No. RR-12): 16

Chen HL, Chang MH, Ni YH, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass immunisation in Taiwan. *JAMA* 1996; 276: 906-8

Christenson B, Böttiger M, Grillner L. The prevalence of hepatitis B in Sweden; A statistical serosurvey of 3381 Swedish inhabitants. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 221-5

Chu C-M. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

J Gastroenterol Hepatol 2000; 15 : E25-30

Coyle D, Tolley K. Discounting of health benefits in the pharmacoeconomic analysis of drug therapies: an issue for debate? *PharmacoEconomics* 1992; 2: 153-62.

Da Villa G, Sepe A. Immunization programme against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness. *Vaccine* 1999; 17: 1734-8

Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology* 1999; 29: 548-52

- Dasgupta AK, Pearce DW.(1978). Cost-benefit analysis: Theory and practice. MacMillan, New York
- De Wit GA, Kretzschmar MEE, Smits LJM, et al. Kosten-effectiviteit van allgemene vaccinatie tegen hepatitis B – (interimrapportage). RIVM rapport 503 404 004. Mai 2000; 1-124
- De Wit GA, Welte R. Economic evaluation of hepatitis B vaccination strategies. A systematic review of the literatur. November 1999. RIVM report 403505003; 1-79
- Demicheli V, Jefferson TO. Cost-benefit analysis of the introduction of mass vaccination against hepatitis B in Italy. J Pub Health Med 1992; 14: 367-75
- Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (1999). Jahresbericht 1998, Berlin
- Diaz-Mitoma F, Law B, Parsons J. A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 109-14
- Diel R, Rappenhöner B. The cost structure of illness due to hepatitis A in Germany. HEPAC 2000; 1: 20-5
- Diel R, Rappenhöner B, Schneider S. Cost-effectiveness of hepatitis A immunization of children and adolescents in Germany. HEPAC 2001; 2: 96-103
- Diel R, Schneider S. Transmission of hepatitis A in Hamburg, Germany, 1998-1999 – A prospective population based study. Europ J Epidemiol 2001; 17: 175-82
- Diel R. Routine vaccination of children reduces incidence of hepatitis A. Evidence-based healthcare 2002; 6: 95-6
- Drummond MF, Jefferson T. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. BMJ 1996; 313: 275-83
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW (1997). Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, Oxford
- Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); mit den Vertragsgebührenordnungen (1999) Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen (BMÄ) [und Ersatzkassen-Gebührenordnung (E-GO)], Stand 1.7.1999. Dt. Ärzte-Verlag, Köln
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. Hepatology 2002; 36; S74-83

- Experten-Gespräch: Sinn und Nutzen der Impfung gegen Hepatitis A und B. Allgemeinartz 2000; 10: 782
- Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. Semin Liver Dis 2003; 23: 47-58
- Fenn P, Gray A, McGuire A. An economic evaluation of universal vaccination against hepatitis B virus. J Infect 1996; 32: 197-204
- Garuz R, Torrea JL, Arnal JM, Forcen T, Trinxet C, Anton F, Antonanzas F. Vaccination against hepatitis B virus in Spain: a cost-effectiveness analysis. Vaccine 1997; 15: 1652-60
- Gebührenordnungen für Ärzte. Privatabrechnungen für Ärzte Teil II (1999). 95. Ergänzungslieferung zur 54. Auflage, Stand 1. Oktober 1998. Dt. Ärzte-Verlag: Köln
- German Diagnosis Related Groups, Version 1.0, Definitions-Handbuch Bd. 5, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH (InEK) 2002, Siegburg
- Glaeske G. Evidenz-basierte Medizin aus Sicht der Krankenkassen – ein Rahmen für qualifizierte Therapiefreiheit und verbesserte Wirtschaftlichkeit? Z.ärztl. Fortbild. Qual.sich. 1999; 93: 421-6
- Goldberg D, McMenamin J. The United Kingdom's hepatitis B immunization strategy – where now? Commun Dis Public Health 1998; 1: 79-83
- Göpel H. HAV- und HBV-Impfung für Kinder dringend empfohlen. hautnah pädiatrie 1997; 2: 3
- Greco D, De Giacomi G, Piersante GP, Bibby L, Nicastro M, Cavalcanti P. A person to person hepatitis A outbreak. Int J Epidemiol 1986; 15: 108-11
- Guérin N, Nicolas L, Aufère A. Impact des recommandations sur la couverture vaccinale contre l'hépatite B. BEH 1996; 27: 119-20.
- Hadler S, McFarland L. Hepatitis in day care centers: Epidemiology and prevention. Rev Infect Dis 1986; 8: 548-57
- Harbarth S, Szucs T, Berger K, Jilg W. The economic burden of hepatitis B in Germany. Eur J Epidemiol 2000; 16: 173-7

- Hesketh LM, Rowlatt JD, Gay NJ, Morgan-Capner P, Miller E. Childhood infection with hepatitis A and B viruses in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7: 60-3
- Hinman AR. Evaluating interventions for prevention and control of infectious diseases. *J Public Health Management Pract* 1998; 4: 106-13
- Iino S. Natural history of hepatitis B and C virus infections. *Oncology* 2002; 62: S18-23
- Instituto Nazionale Di Statistica (1999). Italy in Figures
- Iwarson S. Why the Scandinavian countries have not implemented universal vaccination against hepatitis B. *Vaccine* 1998; 16: S56-7
- Jefferson T, Demicheli V, Vale L. Quality of systematic reviews of economic evaluations in health care. *JAMA* 2002; 287: 2809-12
- Jefferson T, Demicheli V. Is vaccination against hepatitis B efficient? A review of world literature. *Health Econ* 1994; 3: 25-37
- Jefferson T, Smith R, Yee Y, et al. Evaluating the *BMJ* Guidelines for economic submissions. Prospective audit of economic submissions to *BMJ* and *The Lancet*. *JAMA* 1998; 280: 275-7.
- Jilg W. Adult use of hepatitis A vaccine in developed countries. *Vaccine* 1993; 11: S6-8
- Jilg W. Hepatitis-B-Impfung bei Kindern und Jugendlichen. *Fortschr Med* 1997; 117: 26-33
- Jilg W, Hottenträger B, Weinberger K, et al. Prevalence of markers of Hepatitis B in the adult German population. *J Med Virol* 2001; 63: 96-102
- Kammerlander R, Zimmermann H. Epidemiologie der Hepatitis B in der Schweiz. *Soz-Präventivmed* 1998; 43: S27-30
- Kane MA. Global status of hepatitis B immunisation. *Lancet* 1996; 348: 696
- Kassirer JP, Angel M. The journal's policy on cost-effectiveness analyses. *NEJM* 1994; 331: 669-70
- Keeler E. Decision trees and Markov Models (1996). In Sloan FA (ed): *Valuing Health Care: Costs, benefits, and effectiveness of pharmaceuticals and other medical technologies*. Cambridge University Press, New York

- Kirschner W, Schwartländer B (1996). Sentinel-Surveillance von HIV und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten: Ergebnisse der ANOMO-Studie 1989 bis 1994. Nomos Verl.-Ges., Baden-Baden
- Koff RS. The case for routine childhood vaccination against hepatitis A. *NEJM* 1999; 340: 644-5
- Kou UK. More vaccines? Using economic analysis to decide. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 263
- Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis. *Med Dec Making* 1993; 13: 4-20
- Kubicka S, Rudolph KL, Hanke M, Tietze MK, Tillmann HL, Trautwein C, Manns M. Hepatocellular carcinoma in Germany: a retrospective epidemiological study from a low-endemic area. *Liver* 2000; 20: 312-8
- Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 226-33
- Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH. Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1995; 126: 716-21
- Lee WM. Hepatitis B virus infection. *NEJM* 1997; 337: 1733-45
- Leroux-Roels G, Moreau E, Desombere I, Safary A. Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and hepatitis B vaccine in young healthy adults. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 1027-31
- Liao SS, Li RC, Li H, et al. Long-term efficiency of plasma-derived hepatitis B vaccine. A 15-year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17: 2661-6
- Lock W. Zur derzeitigen Tuberkulosesituation. *Prax Pneumol* 1979; 33: 555-60
- Lothar Sachs. *Angewandte Statistik* (2002). 10. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Mangtani P, Hall AJ, Normand CE. Hepatitis B vaccination: the cost effectiveness of alternative strategies in England and Wales. *J Epidemiol Comm Health* 1995; 49: 238-44

Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendation. *JAMA* 1995; 274: 1201-8

Matricardi PM, D'Amelio R, Biselli R, Rapicetta M, Napoli A, Chionne P, Stroffolini T. Incidence of hepatitis A virus infection among an Italian military population. *Infection* 1994; 22: 51-2

Mele A, Stroffolini T, Palumbo F, Gallo G, Ragni P, Balocchini E, Tosti ME, Corona R, Marzolini A, Moiraghi A. Incidence of and risk factors for hepatitis A in Italy: public health indications from a 10-year surveillance. *J Hepatol* 1997; 26: 743-7

Meltzer M, Messonnier ML. Economic models of hepatitis A virus immunization [letter; comment]. *Hepatology* 1999; 30: 343-5

Mitteilungen des Bundesverbandes der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes: ÖGD-Info, Ausgabe Nr. 8, Mai 1999

Mulley AG, Silverstein MD, Dienstag JL. Indication for use of hepatitis B vaccine based on cost-effectiveness analysis. *N Engl J Med* 1982; 307: 644-52

Naglie G, Krahn MD, Naimark D, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: Part 3 – Estimating probabilities and utilities. *Med Decis Making* 1997; 17: 136-41

Naimark D, Krahn MD, Naglie G, et al. Primer on medical decision analysis: Part 5 – Working with markov processes. *Med Decis Making* 1997; 17: 152-19

Neumann PJ, Stone PW, Chapman RH, et al. The quality of reporting in published cost-utility analyses, 1976-1997. *Ann Intern Med* 2000; 132: 964-72

Nokes DJ, Anderson RM. The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidem Inf* 1988; 101: 1-20

O'Connor JB, Imperiale TF, Singer ME. Cost-effectiveness analysis of Hepatitis A vaccination strategies for adults. *Hepatology* 1999; 30: 1077-81

Parasher K, Bartsch M, Gstettenbauer M, et al. Generelles Hepatitis-B-Screening in der Schwangerschaft. *Dtsch Ärztebl* 2001; 98: 329-31

Rajan E, Shattock AG, Fielding JF. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 223-6

Ramsay M, Gay N, Balogun K, Collins M. Control of hepatitis B in the United Kingdom. *Vaccine* 1998; 16: S52-5

Reese RE, Betts RF (1996). *Practical Approach to Infectious Diseases*. Lippincott Williams & Wilkins, Hagerstown

Robert-Koch-Institut. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2002*, Berlin 2003

Robert-Koch-Institut (1997): *Jahresbericht 1996 über meldepflichtige Infektionskrankheiten in Deutschland, Teil 2: Virushepatitiden*.
Epidemiologisches Bulletin vom 28. Februar

Robert-Koch-Institut (1998). *Bemerkungen zur Quartalsstatistik ausgewählter meldepflichtiger Infektionskrankheiten I/98*. Epidemiologisches Bulletin vom 8. Mai

Robert-Koch-Institut (1998). *Zur Situation bei ausgewählten meldepflichtigen Infektionskrankheiten im Jahr 1997-Teil 3: Virushepatitiden*. Epidemiologisches Bulletin vom 3. April

Robert-Koch-Institut (1999). *STIKO zur Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A/B*. Epidemiologisches Bulletin vom 11. Juni

Robert-Koch-Institut (1999). *Zur Kombinationsimpfung gegen Hepatitis A und B im Kindesalter*. Epidemiologisches Bulletin vom 15. Januar

Robert-Koch-Institut (1999). *Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten im Jahr 1998. Teil 2: Virushepatitiden*. Epidemiologisches Bulletin vom 30. April

Robert-Koch-Institut (2000). *Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut, Stand: Januar 2000*.
Epidemiologisches Bulletin vom 14. Januar

Robert-Koch-Institut (2000). *Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten im Jahr 1999. Teil 2: Virushepatitiden*. Epidemiologisches Bulletin vom 14. Juli

Roure C. Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region. *Vaccine* 1995; 13: S18-21

Russel LB, Gold MR, Sieg JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1172-7

Rychlik R. Stellenwert und Notwendigkeit der Pharmacoökonomie.

Pharm Ind 1995; 57: 274-7

Schönfeld C. Schutz vor Hepatitis auf Reisen. Immunologie & Impfen 1999; 2: 43-5

Schulenburg JM Graf vd, Greiner W, Schöffski O. Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – Hannoveraner Konsens. ZfA 1996; 72: 485-7

Schwartländer B, Altmann D, Tiemann F (1996). ANOMO-Untersuchung. Infektions-epidemiologische Forschung *InfFo A/96*, Sonderheft März

Schweizer Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen zur Hepatitis-B-Impfung, Stand Dez. 1997

Severo CA, Fagnani F, Lafuma A. Cost effectiveness of hepatitis A prevention in France. *Pharmacoeconomics* 1995; 8: 46-61

Shaw JW, Zachry WM. Application of probabilistic sensitivity analysis in decision analytic modelling. *Formulary* 2002; 37: 32-40

Silverstein MD, Albert DA, Hadler NM, et al. Prognosis in SLE. Comparison of Markov model to life table analysis. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 623-33

Sloan F, Conover C (1996). The use of cost-effective? cost benefit analysis in actual decision making: current status and prospects. In Sloan F (ed): *Valuing health care; costs, benefits and effectiveness of pharmaceutical and other medical technologies*. Cambridge University Press, New York,

Smala AM, Szucs TD, Berger K, Windorfer A. Kombinierte Impfung gegen Hepatitis A und B bei Kindern und Jugendlichen. *Fortschr Med* 1999; 117: 115-9

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: A practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13: 322-38

Statistisches Bundesamt, Bonn. Meldepflichtige Krankheiten. Fachserie 12, Reihe 2

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis Jahr 2050

Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Tourismuserhebung 1988, Tabelle 3.1.

Tourismus in Zahlen 1999

Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine* 2000; 18: S 86-9

Szucs TD, Ruckdäschel S, Berger K, Jilg W. Die Kostenstruktur der Hepatitis-B-Infektion. *Fortschr Med* 1997; 115: 9-15

Szucs TD, Smala A, Berger K, Windorfer A. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien bei Kindern und Jugendlichen. *Med Klin* 1998; 93: 468-77

Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, et. al. Natural histories of Hepatitis C virus infection in men and women simulated by the markov model. *J Med Virol* 2003; 70: 378-86

Thanassi WT. Immunizations and travel. *Emerg Med Clin North Am* 1997; 15: 43-70

Thierfelder W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Die Prävalenz von Antikörpern gegen Hepatitis-A-, Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren in der deutschen Bevölkerung. *Gesundheitsw* 1999; 61: S110-4

Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992; 10: 88-92

Van Damme P, Beutels PH, Meheus A. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination in low-endemic countries. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the IX. Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Rom, Italy, 21-25 April 1996*

Van Damme P, Kane M, Meheus A. Integration of hepatitis B vaccination into national immunization programmes. *BMJ* 1997; 314: 1033-6

Van Hout B, Maiwenn AI, Gordon G, Rutten F. Costs, effects and C/E ratios alongside a clinical trial. *Health Econ* 1994; 3: 309-19.

Viviani S, Jack A, Hall AJ, et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine* 1999; 17: 2946-50

Wasem J, Siebert U. Gesundheitökonomische Parameter einer Evidence-based medicine. *Z.ärztl. Fortbild. Qual.sich.* 1999; 93: 427-36

Wezel H, Liebold R (1999). Handkommentar zum EBM und BMÄ, E-GO und GOÄ mit UV-GOÄ, 6. Aufl., 43. Ergänzungslieferung, St. Augustin

Wiebe T, Ferguson P, Horne D, et al. Hepatitis B immunization in a low-incidence province of Canada. *Med Dec Making* 1997; 17: 472-82

Wiedermann G, Kindi M, Ambrosch F. Estimated persistence of Anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0–6 schedule).

Acta Tropica 1998; 69: 121-5

Williams JR, Nokes DJ, Medley GF, Anderson RM. The transmission dynamics of hepatitis B in the UK: a mathematical model for evaluating costs and effectiveness of immunization programs. *Epidemiol Infect* 1996; 116: 71-89.

World Health Organization. Expanded programme on immunization – global advisory group. *Weekly Epidemiol Record* 1992; 3: 11-6.

Zurn P, Carrin G, Danthine JP, et al. The economics of hepatitis B virus vaccination. An analysis of cost-effectiveness results for Switzerland.

Dis Manage Health Outcomes 2000; 7: 331-47