

Zusammenspiel von unterschiedlichen Forschungsmethoden in der Gesundheitsökonomie zur Unterstützung einer rationalen Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen

Von der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover
zur Erlangung des akademischen Grades
DOKTORIN DER WIRTSCHAFTSWISSENSCHAFTEN

- Doctor rerum politicarum -

Genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Ök. Ulrike Theidel

Geboren am 17.09.1975 in Stendal

2017

Referent: Prof. Dr. J.-M. Graf von der Schulenburg

Korreferent: Prof. Dr. W. Greiner

Tag der Promotion: 02.05.2017

Inhalt

Danksagung	iv
Zusammenfassung	v
Abstract	vi
Publikationsliste	vii
Redundanzen	viii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Forschungsprogramme zur Evaluation von Gesundheitsleistungen	1
1.2 Gesundheitsökonomie als Bestandteil von Evaluationsforschungsprogrammen	2
2 Forschungsfragen	3
3 Vorgehensweise	3
4 Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation	3
4.1 Empirische Methoden	4
4.1.1 Datenerhebung	4
4.1.2 Datenauswertung	6
4.2 Theoretische Methoden (Modellierung)	7
4.2.1 Entscheidungsbäume	8
4.2.2 Markov Modelle	8
4.2.3 Differentialgleichungsmodelle	9
4.2.4 Diskrete Ereignissimulation	9
5 Abfolge gesundheitsökonomischer Evaluation im Rahmen von Evaluationsforschungsprogrammen	9
6 Beiträge der einzelnen Arbeiten zu den Forschungsfragen, einschließlich Diskussion ..	10
6.1 Kurzvorstellung der Arbeiten	10
6.1.1 Empirische Methoden	10
6.1.2 Theoretische Methoden	11
6.2 Forschungsfrage 1: Wo liegen die Grenzen gesundheitsökonomischer Methoden? ..	12
6.3 Forschungsfrage 2: Welche Methoden können einen ergänzenden Beitrag leisten? ..	14
6.4 Forschungsfrage 3: Wann sollte über die Kombination von Methoden nachgedacht werden? ..	15
7 Schlussfolgerung	17
8 Referenzen	18

Danksagung

An dieser Stelle gilt mein Dank vor allem meinem Doktorvater Herrn Prof. Graf von der Schulenburg für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. Mittendorf von der Xcenda GmbH, der diese Arbeit möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Herrn Dr. Kuhlmann und Herrn Dr. Braun danke ich für die zahlreichen und unermüdlichen fachliche Gespräche, Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen. Auch die vielen nicht-wissenschaftlichen und motivierenden Gespräche haben meine Arbeit unterstützt.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie danken, für die unermüdliche Stärkung und Motivierung, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Evaluationsforschung befasst sich damit, wie wissenschaftliche Forschungsmethoden systematisch im Rahmen von Evaluationen eingesetzt werden können. Es geht nicht um eine Methode *per se*, sondern darum, einen Forschungsgegenstand in seiner Komplexität bestmöglich zu erschließen. Gesundheitsökonomie ist Bestandteil von Forschungsprogrammen zur Evaluation von Gesundheitsleistungen. Die derzeit eingesetzten gesundheitsökonomischen Methoden sind vorrangig quantitativ. Durch die Kombination unterschiedlicher Methoden wird eine systematische Integration unterschiedlicher Ansätze angestrebt. Ziel dieser Arbeit ist es zu hinterfragen, ob eine Kombination der derzeit angewandten gesundheitsökonomischen Methoden für die Evaluation von Gesundheitsleistungen ausreichend ist.

Methodik: Die vorgelegte Arbeit stellt einen Ausschnitt gesundheitsökonomischer Methoden dar und würdigt diese kritisch. Hierzu werden publizierte Arbeiten der Autorin aus dem Bereich der gesundheitsökonomischen Evaluation herangezogen. Mithilfe dieser Arbeiten wird aufgezeigt, an welchen Stellen über die Kombination von unterschiedlichen Forschungsmethoden nachgedacht werden kann und auch, wo der Einsatz rein quantitativer Methoden an seine Grenzen kommt.

Ergebnisse: Die Unterstützung einer rationalen Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen erfordert eine umfassende Evaluation von Gesundheitsleistungen. Hierfür ist die Kombination von gesundheitsökonomischen Methoden notwendig. Insbesondere in komplexen Forschungsvorhaben kommt die reine Kombination von quantitativen Methoden an ihre Grenzen. Hier erscheint es sinnvoll, auch Instrumente aus dem Bereich der qualitativen Forschung zu integrieren. Es gibt zurzeit keine allgemein akzeptierte Vorgehensweise zur Kombination qualitativer und quantitativer Daten als auch zur Synthese qualitativer Daten.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die existierenden Forschungsmethoden für bestimmte Forschungsgegenstände mehr oder weniger gut geeignet. Bei der Planung von Forschungsprogrammen zur Evaluation von Gesundheitsleistungen kommt es deshalb auf das Forschungsinteresse und die Angemessenheit der Methoden für die geplante Untersuchung an. Auch ist darauf zu achten, wann und wie die Methoden kombiniert werden. Als kritische Einflussfaktoren für die Planung von Evaluationsprogrammen und Methodenkombinationen gelten Zeit, Geld und Sach- sowie Personalmittel.

Schlagworte: Evaluation, Methoden, Gesundheitsökonomie

Abstract

Background and objective: Evaluation research defines the way of systematic use of research methods. It means not a method *per se*, but rather to understand a research object and its complexity in the best possible way. Health economics is part of programs evaluating health care services. The applied health economic methods are mainly quantitative. The combination of various methods tries to integrate different approaches systematically. The aim of this work is to question, if the combination of the current applied health economic methods is sufficient enough for the evaluation of health services.

Methodology: This study points out an excerpt of health economic methods including a critical appraisal. For this, published studies of the author in the field of health economic evaluation are included. Based on these studies it should be shown at which part of a health economic evaluation a combination of different methods is useful and where the exclusive use of quantitative methods is limited.

Results: To support a rational decision making in the health care system a comprehensive evaluation of health services is required. Therefore a combination of different research methods is necessary. Especially in complex research projects, an exclusive combination of quantitative methods reaches its limits. Because of this, it seems to be appropriate to integrate also tools from qualitative research. At this time there is no in general accepted approach to combine qualitative and quantitative data as well as for the synthesis of qualitative studies.

Conclusion: In summary, the existing research methods are somewhat suitable for certain research objectives. When planning a research program for evaluation of health care services, research interests and the appropriateness of the research methods used are relevant for the planned research study. Attention has to be paid, when and how the different research methods are useful to combine. Critical factors for planning a research program and combination of methods are time, money, material and human resources.

Keywords: evaluation, methods, health economics

Publikationsliste

In der vorgelegten Dissertation sind die folgenden Arbeiten der Autorin enthalten:

Peer-reviewed

1. **Theidel U**, Väättäin S, Martikainen M, Soini E, Hardt T, Doehner W. Budget impact of i.v. iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. 2017. Status: "Accepted" ESC Heart Failure.
2. **Theidel U**, von der Schulenburg JM. Benefit assessment in Germany: implications for price discounts. Health Econ Rev. 2016 Dec;6(1):33.
3. Andersohn F, Bornemann R, Damm O, Frank, M, Mittendorf T, **Theidel U**. [Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine]. 2014; URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta474_bericht_de.pdf, Access date: 01.04.2015.
Siehe auch die veröffentlichte Kurzfassung: Andersohn F, Bornemann R, Damm O, Frank, M, Mittendorf T, **Theidel U**. 2014. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine - analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. GMS Health Technology Assessment, 10, Doc03.
4. **Theidel U**, Kuhlmann A, Braem A. [Pneumococcal vaccination rates in adults in Germany – an analysis of statutory health insurance data on more than 850 000 individuals]. Dtsch Arztebl Int 2013; 110 (44):743-50.
5. **Theidel U**, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. Clin Res Cardiol. 2013 Jun;102(6):447-58. Erratum in: Clin Res Cardiol. 2013 Jun;102(6):477.
6. **Theidel U**, Braem A, Rückinger S. [Determination of vaccination quotas for pneumococcal conjugate vaccine in children on the basis of routine data of the statutory health insurance]. Gesundheitswesen. 2013 May;75(5):309-16.
7. Kuhlmann A, **Theidel U**, Pletz MW, von der Schulenburg JM. Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany. Health Econ Rev. 2012 Mar 30;2(1):4.
8. Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, **Theidel U**, Kontodimas S, Klok R, Papanicolaou S. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. J Infect. 2012 Jan;64(1):54-67.
9. Prenzler A, Mittendorf T, von der Schulenburg JM, **Theidel U**, Montag T, Müller-Busch HC. Aspects of outpatient palliative care in Germany - a survey among office-based physicians. J Public Health (2011) 19:155–160.
10. Prenzler A, Müller-Busch CH, Mittendorf T, **Theidel U**, von der Schulenburg MJ, Montag T. [Aspects of outpatient palliative care and assessment of the nursing workload. Survey among care givers in Germany]. Pflege Z. 2010 May;63(5):300-4.

Redundanzen

Die Autorin hat mit der Zusammenstellung der Beiträge und dem Erstellen der Klammer versucht, inhaltliche Redundanzen so weit wie möglich zu vermeiden. So wurden in der Klammer die in den Artikeln enthaltenen Inhalte, Begriffsbestimmungen und Definitionen nur in Kürze und zusammenfassend wiedergegeben.

Die jeweiligen Schlussfolgerungen und die Diskussion erfolgen im letzten Abschnitt nur auf der übergeordneten Ebene und werden dort nicht im Detail wiederholt. Nicht immer waren Doppelungen zu umgehen. Insgesamt jedoch sollten redundante Darstellungen auf ein Minimum gebracht worden sein.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Informationsspektrum für die Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen 1

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienformen gesundheitsökonomischer Evaluation..... 4

Tabelle 2: Modellsystematik 7

Abkürzungsverzeichnis

COI	(Krankheits-)Kosten-Analyse (cost of care oft subsummiert unter cost of illness)
CMA	Kosten-Minimierungs-Analyse (cost minimisation analysis)
CBA	Kosten-Nutzen-Analyse (cost benefit analysis)
CEA	Kosten-Effektivitäts (Wirksamkeits)-Analyse (cost effectiveness analysis)
CUA	Kosten-Nutzwert-Analyse (cost utility analysis)
COI	(Krankheits-)Kosten-Analyse (cost of care oft subsummiert unter cost of illness)
CMA	Kosten-Minimierungs-Analyse (cost minimisation analysis)
MM	Marko-Modell
ODE	ordinary differential equations
PDE	partial differential equations
sog.	sogenannte
DES	Discrete Event Simulation

1 Einleitung

1.1 Forschungsprogramme zur Evaluation von Gesundheitsleistungen

Technologischer Fortschritt und demografischer Wandel stellen das Gesundheitswesen vor die Herausforderung einer zunehmenden Ressourcenknappheit. Es stellt sich die Frage, wie diese Ressourcen rational verteilt werden können, wobei die Identifikation der besten Handlungsalternative zur optimalen Ressourcenallokation im Gesundheitswesen sehr komplex sein kann. Dies gilt insbesondere dann, wenn Versorgungsformen und -prozesse analysiert werden sollen. Zur Unterstützung einer rationalen Entscheidungsfindung stehen dem Entscheidungsträger Informationen aus unterschiedlichen Forschungsbereichen zur Verfügung (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Informationsspektrum für die Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen

(eigene Darstellung in Anlehnung an (Rüther & Dauben, 2010))

Um den Informationsbedarf der Entscheider bestmöglich zu bedienen, werden Gesundheitsleistungen umfassend bewertet. Dafür werden Evaluationsforschungsprogramme entwickelt. Diese Programme können z.B. die Perspektive der Kostenträger, Gesellschaft oder Anwender (Arzt/Patient) haben. (Greiner & Schöffski, 2012) Insbesondere bei der Evaluation von komplexen Interventionsprogrammen wie z.B. in der Impfprävention sind häufig Partikularinteressen und Strategien einzelner Akteure zu berücksichtigen. (Robert & Bayerisches, 2012) Je nach Interessenslage ist das Verhalten der Akteure im Gesundheitswesen entscheidend für den Verlauf und den Erfolg einer Gesundheitsleistung bzw. eines Versorgungskonzeptes. Die optimale Handlungsalternative kann je nach Interessengruppe variieren. Auch existieren möglicherweise rechtliche Hürden in der Umsetzung und Informationsasymmetrien. Wie Robra und Wille folgerichtig feststellen, muss eine Evaluation sich „mit mehreren Zielen, mehreren Akteuren und Interessenhorizonten“ (Wille & Robra, 2002; S. 111) auseinandersetzen.

Forschungsprogramme zur Evaluation von Gesundheitsleistungen können normativ oder positiv ausgerichtet sein. Ersteres fragt danach, wie etwas sein sollte und nimmt Werturteile anhand eines bestimmten Beurteilungsmaßstabes vor. Letzteres hält sich mit Werturteilen zurück und untersucht, wie etwas ist (Beschreibung), und warum es so ist (Erklärung/Prognose). (Weber, 1968) Etwaige Zusammenhänge können entweder in der Realität beobachtet werden und anhand beobachtbarer Daten werden theoretische Vorhersagen überprüft (empirische Forschung) oder sie werden modelliert und mathematisch/stochastisch gelöst (theoretische Forschung). (Bortz & Döring, 2006)

Die Evaluation einer Gesundheitsleistung kann bereits in der Planungsphase (Planungsevaluation) beginnen, aber auch während der Implementation (Prozessevaluation) oder in der Ergebnisphase (Ergebnisevaluation) ist dies möglich. (Rossi, Lipsey, & Freeman, 2004) Das dafür zur Verfügung stehende Methodenset setzt sich zusammen aus: (1) Methoden der Versuchsplanung und der statistischen Analysestrategien, (2) Methoden und Verfahren der Datenerhebung und (3) Planungs-, Zielfindungs-, Bewertungs- und Entscheidungshilfen. (Bortz & Döring, 2006; Wittmann, Nübling, & Schmidt, 2002)

1.2 Gesundheitsökonomie als Bestandteil von Evaluationsforschungsprogrammen

Für eine rationale Entscheidungsfindung zur Ressourcenverteilung ist neben der medizinischen Wirksamkeit („Effektivität“) die Wirtschaftlichkeit („Effizienz“) einer Maßnahme von Bedeutung. Das macht eine gesundheitsökonomische Evaluation als Teil von Evaluationsforschungsprogrammen unabdinglich. Die Gesundheitsökonomie gehört zu den sog. Bindestrichökonomien. (Schulenburg, 2012) Sie sind auf Vor- und Zuarbeiten so wie eine enge Kooperation mit anderen wissenschaftlichen Disziplinen angewiesen. Dies ist ein Indikator für die Interdisziplinarität von gesundheitsökonomischen Projekten.

Drummond et al. definiert die ökonomische Evaluation von Gesundheitsleistungen als „[...] a comparative analysis of alternative courses of action in terms of both their costs and consequences. Therefore, the basic tasks of any economic evaluation are to identify, measure, value, and compare the costs and consequences of the alternatives being considered“ (Drummond, Sculpher, O'Brian, Stoddart, & Torrance, 2005; S. 9).

Grundlegendes Kennzeichen ist zum einen die vergleichende Bewertung von Handlungsalternativen, zum anderen die Berücksichtigung sowohl der Kosten als auch der Ergebnisse dieser Alternativen. Gesundheitsökonomische Evaluation kann einen vergleichenden oder nicht vergleichenden Charakter aufweisen. Die vergleichende Evaluation stellt eine Beziehung zwischen dem medizinischen Ergebnis und den Kosten her. Hingegen betrachtet die nicht vergleichende Evaluation die reinen Kosten einer Maßnahme oder Krankheit. (Schöffski, 2011)

Medizinische Ergebnisse leiten sich häufig aus randomisiert durchgeführten kontrollierten Studien ab. Neben diesen Daten bedarf es Angaben zur Epidemiologie. Krankheitsinzidenz, Lebenserwartung und Hintergrundmortalität sowie zur Effektivität in der Zielpopulation. Als Kostenparameter werden medizinische und nicht-medizinische Kosten herangezogen. Diese können direkter (z.B. Arzneimittelkosten), indirekter (z.B. Arbeitsausfall) oder intangibler (z.B. Schmerzen) Natur sein. (Schulenburg & Greiner, 2007; S. 212ff.)

2 Forschungsfragen

Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist ein Verständnis für das Zusammenspiel von unterschiedlichen Methoden in der gesundheitsökonomischen Evaluation anhand der von der Autorin vorgelegten Arbeiten zu generieren.

Folgende Fragenstellungen sollen hierzu beantwortet werden:

- (1) Wo liegen die Grenzen gesundheitsökonomischer Methoden?
- (2) Welche Methoden können einen ergänzenden Beitrag leisten?
- (3) Wann sollte über eine Kombination von Methoden nachgedacht werden?

3 Vorgehensweise

Verschiedene Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation werden in Kapitel 4 überblicksartig dargestellt. Dabei orientiert sich die Autorin vorrangig an den von ihr vorgelegten Arbeiten. Welche Überlegungen es zur Reihenfolge in der Anwendung dieser Methoden im Rahmen von Forschungsprogrammen zur Evaluation von Gesundheitsleistungen gibt, zeigt Kapitel 5. Kapitel 6 umfasst die Diskussion und den Beitrag der Arbeiten der von der Autorin publizierten zehn Arbeiten und den Forschungsfragen. Schlussendlich wird ein Ausblick für die weitere Forschungspraxis gegeben.

4 Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation

In klassischen gesundheitsökonomischen Evaluationen nehmen quantitative Methoden eine vorrangige Stellung ein. Die zur Anwendung kommenden Verfahren sind nicht neu und leiten sich aus denen der Investitionstheorie ab. Die Besonderheit in der Bewertung von Gesundheitsleistungen liegt im schwer messbaren und in Geldeinheiten quantifizierbaren Nutzen. (Schulenburg, 2012) Bei der Evaluation von Gesundheitsleistungen bedient sich die Gesundheitsökonomie des Alternativkostenkonzepts. (Schulenburg & Greiner, 2007; S. 20) Die klassischen Studienformen sind die (Schöffski, 2011):

- (1) (Krankheits-)Kosten-Analyse (*cost of care oft subsummiert unter cost of illness, COI*),
- (2) Kosten-Minimierungs-Analyse (*cost minimisation analysis, CMA*),
- (3) Kosten-Nutzen-Analyse (*cost benefit analysis, CBA*),
- (4) Kosten-Effektivitäts (Wirksamkeits)-Analyse (*cost effectiveness analysis, CEA*) und
- (5) Kosten-Nutzwert-Analyse (*cost utility analysis, CUA*).

Alle Studienformen unterscheiden sich in der Dimension der Ergebnisparameter. Typische Ergebnisparameter sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 1: Studienformen gesundheitsökonomischer Evaluation

Charakter	Studienform	Ergebnisparameter	Evaluationskriterium
Nicht-vergleichend	Kostenanalysen	Kosten	C_c
	Krankheitskostenanalysen	Kosten	C_i
Vergleichend	Kosten-Minimierungs-Analyse/ Kosten-Kosten-Analyse	Kosten	Min [C_1, C_2]
	Kosten-Effektivitäts-Analyse	Kosten pro vermiedenen Ereignis oder gewonnenem Lebensjahr	$(C_1 - C_2) / (E_1 - E_2)$
	Kosten-Nutzwert-Analyse	Kosten pro qualitätsadjustierten Lebensjahren	$(C_1 - C_2) / (U_1 - U_2)$
	Kosten-Nutzen-Analyse	Benefit-Cost-Ration, Return-On-Investment, Net-Present-Value	$(B_1 - C_1) / (B_2 - C_2)$
C - Kosten, E - Effekte, U - Utilities (Nutzwerte), B - Monetärer Nutzen, 1 - neue Technologie, 2 - Vergleichstechnologie, I - Krankheit, C - Versorgung Quelle: Eigene Darstellung, in Anlehnung an (Schöffski, 2011)			

Die Wahl der Studienform hängt wesentlich vom Anwendungsbereich und dem gewünschten Aufwand ab (Perspektive und Komplexität). Für die Durchführung dieser Studien stehen empirische und theoretische Methoden zur Verfügung, die im Folgenden ausschnittsweise betrachtet werden.

4.1 Empirische Methoden

Mittels empirischer Methoden zur (1) Datenerhebung und (2) Auswertung wird versucht, Zusammenhänge in der Realität zu beobachten und theoretische Vorhersagen anhand beobachtbarer Daten zu überprüfen. Im Rahmen quantitativer empirischer Forschung werden in der Regel theoriegeleitet Daten gesammelt (deduktives Vorgehen). (Bortz & Döring, 2006; S. 30) Diese Daten dienen primär der Prüfung vorangestellter Theorien und Hypothesen.

4.1.1 Datenerhebung

An dieser Stelle soll ausschließlich auf das Befragen und Beobachten als Mittel der primären Datenerhebung näher eingegangen werden. Beides hat eine lange Tradition in der empirischen Forschung. Abhängig vom Zeitpunkt der Hypothesenstellung kann die Datenerhebung prospektiv und retrospektiv erfolgen. Als Spezialfall empirischer Methoden wird die Sekundär-Analyse vorgestellt.

Das *Befragen* kann mündlich oder schriftlich erfolgen. (Stier, 1996; S. 173) Neben Face-to-Face Interviews und schriftlicher Befragung wurde das telefonische Interview und das computergestützte Interview in den letzten Jahren immer beliebter. (Brosius, Haas, & Koschel, 2012; S. 103ff.) Am einfachsten ist es, wenn die Befragung nicht nur strukturiert, sondern in Form eines konkreten Fragenkatalogs schriftlich fixiert werden kann. Bei der mündlichen Befragung (Interview) ist es unstrittig, dass die Person, die das Interview durchführt, das Ergebnis entscheidend beeinflussen kann. Die Anzahl der Interviewer und der Aufbau des Interviews sowie die Erreichbarkeit der Interviewpartner und die Genauigkeit ihrer Angaben tragen zu seinem Erfolg bei. Bei der schriftlichen Befragung, ist die Fragenbogenkonstruktion und die Fragenformulierung ein wichtiger Garant für objektive, valide und reliable Ergebnisse. (Albers, Klapper, Konradt, Walter, & Wolf, 2009; S. 38ff.) Antwortende und nichtantwortende Personen können sich systematisch in Bezug auf die untersuchten Merkmale unterscheiden. Für die Repräsentativität der Ergebnisse ist ein hoher Fragenbogenrücklauf auszuwertenden Materi-

als wichtig. In beiden Fällen (mündlich wie auch schriftlich) ist die Qualität der Interviewresultate vor allem abhängig von den Eigenschaften der Befragten, des Interviewers und der Befragungssituation.(Bortz & Döring, 2006; S. 256ff.)

Alternativ kann das *Beobachten* Mittel der Wahl zur Datenerhebung sein. Der Beobachter kann sich intervenierend am Experiment beteiligen. Dies steht im Gegensatz zu Alltagsbeobachtungen, die keinen Eingriff in die Untersuchungssituation erlauben. Diese Art der Beobachtung geht damit mehr oder weniger beliebig von statten.(Albers et al., 2009; S. 40ff.) Handelt es sich um eine systematische Beobachtung, wird ein genauer Beobachtungsplan vorausgesetzt. Dabei wird vorab definiert, was zu beobachten ist und was nicht, in welcher Weise es gedeutet werden darf, wann und wo zu beobachten ist sowie wie das Beobachtete dokumentiert werden darf. Die systematische Beobachtung unterliegt einigen Regeln. Das Beobachtete wird auf einige Merkmale / Ereignisse reduziert, die nun zu klassifizieren sind. Klassifikation bezeichnet den Vorgang des Zuordnens zu bestimmten Ereignis- oder Merkmalsklassen. Die Systematisierung erlaubt die durch Zeichen, Zahlen oder Begriffe kodierte Einzelbeobachtungen zu einem übersichtlichen Gesamtprotokoll zusammenzustellen, wobei das Gesamtprotokoll der Zielsetzung Rechnung tragen sollte.(Bortz & Döring, 2006; S. 263ff.; Brosius et al., 2012; S. 16ff.) Die Teilnehmer einer Beobachtungsstudie können offen oder verblindet sein. Das bedeutet, dass der Beobachter und/oder die zu beobachtenden Objekte der Studie den zu untersuchenden Gegenstand kennen oder nicht. Der Aussagegehalt einer Beobachtungsstudie ist gefährdet, wenn es unvorhergesehene Ereignisse gibt oder das Beobachtete für die Fragestellung nicht typisch gewesen ist. Unsicherheit bei der Protokollführung oder andere Störfaktoren stellen ebenfalls eine Gefährdung dar.(Stier, 1996; S. 169ff.)

Ein Spezialfall sind *Sekundär-Analysen*, wo keine Daten erhoben werden, sondern vielmehr auf bereits existierende Datenbestände von Krankenkassen, anderen Sozialversicherungsträgern oder bevölkerungsbezogenen Krankheitsregistern zurückgegriffen wird. Sekundär-Daten sind, im Vergleich zu einer Erhebung von Primär-Daten, kostengünstig und aufgrund der zunehmenden internationalen Vernetzung immer schneller verfügbar.(Swart, 2014) Neben ihrer Aktualität ist weiter der eindeutige Personen- bzw. Bevölkerungsbezug zu nennen. Darüber hinaus ermöglichen sie Analysen aus leistungserbringerübergreifender Perspektive und Längsschnittanalysen. Jedoch sind Sekundärdaten für andere Zwecke als den Auswertungszweck erhoben worden, was ihren Nutzen und die Verwendbarkeit aufgrund des Verzerrungspotentials einschränken kann. Kritisiert werden an Sekundärdaten z.B. das Fehlen klinischer Daten, eine unzureichende Validität der Klassifikation von Diagnosen oder Prozeduren sowie das Verzerrungspotential bei Analyse des Datenbestands nur eines Kostenträgers.(Albers et al., 2009; S. 12)

Die Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ (Swart et al., 2015) empfiehlt daher verschiedene Maßnahmen zur Sicherung der Qualität von Sekundärdatenanalysen, darunter die Erstellung eines Studienplans, eine studienbegleitende Qualitätssicherung sowie eine transparente und konsistente Datenaufbereitung und -analyse.

4.1.2 Datenauswertung

Um vermutete Zusammenhänge in den erhobenen Daten zu bestimmen, werden statistische Analysen durchgeführt. Als Auswertungsmethoden stehen uni- und multivariate Verfahren zur Verfügung. *Univariate* Verfahren untersuchen den Einfluss nur einer Variable, *multivariate* hingegen den Einfluss von mehreren. (Albers et al., 2009; S. 13)

Grundsätzlich muss vor der Datenerhebung die Fragestellung und die Nullhypothese formuliert werden. Zusammen mit Datenstruktur und Studiendesign erfolgt dann die Entscheidung für den statistischen Test. Um den Einfluss nur einer Variable zu untersuchen, ist zu entscheiden, ob ein- oder zweiseitig getestet werden soll. Zweiseitig bedeutet, dass die Richtung des erwarteten Unterschiedes unklar ist. Ein einseitiger Test sollte nur dann durchgeführt werden, wenn es eine klare Evidenz dafür gibt, dass eine Intervention nur in eine Richtung wirken kann. (du Prel, Rohrig, Hommel, & Blettner, 2010)

Ferner entscheidend für die Testauswahl ist, ob es sich *um verbundene oder unverbundene Stichproben* handelt und ob es sich um eine normal- oder nicht normalverteilte Variable handelt. Eine Stichprobe ist verbunden, wenn es sich um eine Anwendung innerhalb einer Gruppe handelt. Im Gegensatz dazu ist diese unverbunden wenn die Anwendung/Beobachtung in zwei oder mehreren voneinander unterschiedlichen Gruppen erfolgt. (Albers et al., 2009; S. 12f.)

Multivariate Verfahren kommen zum Einsatz, wenn der Einfluss unabhängiger Variablen (X) auf eine abhängige Zielvariable (Y) untersucht werden soll. Die Koeffizienten der unabhängigen Variablen müssen geschätzt werden. Nicht direkt zu beobachten ist die Störvariable. Ist die abhängige Variable eine Linearkombination der Regressionskoeffizienten, so findet das *lineare Regressionsmodell* Anwendung. (Darüber hinaus gibt es Modelle, die komplexere Zusammenhänge erklären: z.B. wird in der logistischen Regression das Modell erweitert um die Frage, ob ein Ereignis überhaupt eintritt. Hazard-Regressionen gehen noch einen Schritt weiter und fragen nicht nur ob ein Ereignis eintritt, sondern auch wann. (Albers et al., 2009; S. 331)) Für die Beurteilung der Güte eines Modells steht eine Vielzahl von Gütemaßen zur Verfügung. Ein naheliegendes Gütemaß ist das Bestimmtheitsmaß R^2 , während r (oder Pearson's r) als Maß für die Stärke einer Korrelation herangezogen wird. R kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, R^2 dagegen Werte von 0 bis 1. Je näher R^2 an 1 liegt, desto besser erklärt es die Varianz. Mit zunehmender Anzahl an unabhängigen Variablen wird R^2 jedoch automatisch größer, so dass auf ein adjustiertes Bestimmtheitsmaß zurückgegriffen werden muss. Hierfür wird in der Berechnung der Varianz die Anzahl der Modellparameter mit einbezogen. (Swinscow, 1997) Außerdem gilt, dass bei einer multivariaten Regression etwa 20-mal mehr Beobachtungen vorliegen sollten als einbezogene Variablen. (Schneider, Hommel, & Blettner, 2010) Anderenfalls kommt es zu einer Überanpassung und irrelevante Variablen zeigen zufällig einen Einfluss. Schließlich sollte man beachten, dass R^2 nur bei linearen Zusammenhängen sinnvoll ist. R^2 allein gibt keinen Aufschluss über die tatsächliche Verteilung der Daten - hierfür empfiehlt sich eine graphische Darstellung.

Welche unabhängigen Variable in das Regressionsmodell aufzunehmen sind, sollte in erster Linie nach substanzwissenschaftlichen Überlegungen entschieden werden (Theorien bzw. Hypothesen). Wenn keine eindeutige Entscheidung möglich ist, dann stehen für die Auswahl mehrere Möglichkeiten zur Verfügung: vorwärts, rückwärts oder schrittweise Selektion, jedoch gibt es keine Garantie dafür, dass das beste Modell auf diesem Wege gefunden wird. (Stier, 1996; S. 239ff.)

Werden alle empirischen Daten nach einer vordefinierten Strategie zusammengetragen, ihre Validität bewertet und ggf. meta-analytisch zusammengefasst, so handelt es sich um einen *systematischen Review*. Dies hat zum Ziel, den Bias zu minimieren und reliable Ergebnisse zu liefern, von denen aus Entscheidungen getroffen werden können. (The, 2011)

Für unsystematische Übersichtsarbeiten existieren derartige Vorgaben nicht. Sie werden unter dem Begriff *narrativer Review* zusammengefasst.

4.2 Theoretische Methoden (Modellierung)

Modellierung ist eine Vorhersage- oder Optimierungsmethodik. Sie dient beispielsweise dafür, Aussagen über das Verhalten von Individuen oder die Wirksamkeit einer Maßnahme über einen längeren Zeitraum zu treffen. Sie kann angewendet werden, um neue Theorien zu bilden, die im Nachgang empirisch belegt werden müssen. Modelle sind "... a simplification of reality and modeling is necessarily a reductionist methodology." (Caro, Briggs, Siebert, & Kuntz, 2012; S. 796)

Die existierenden Modellarten werden nach Aggregationslevel und Grad der Dynamik unterschieden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Modellsystematik

Aggregationslevel	Grad der Dynamik	
	Statisch	Dynamisch
Deterministisch		
Aggregiert (Kompartiment/Kohorte)	<ul style="list-style-type: none"> Entscheidungsbäume Zustandsübergangsmodelle (z.B. MM) Gemischte Modelle (z.B. ein Entscheidungsbaum, eingebettet im MM) 	<ul style="list-style-type: none"> Zeitdiskrete Differentialgleichungen Einfache Differentialgleichungen (kontinuierlich, ODE) Partielle Differentialgleichungen (kontinuierlich, PDE) Andere Modelltypen, die Interaktionen erlauben z.B. Transmissionsdynamiken auf dem aggregierten Level
Individuell	(Nicht unmöglich, aber unüblich*)	(Nicht unmöglich, aber unüblich*)
Stochastisch (probabilistisch)		
Aggregiert (Kompartiment/Kohorte)	z.B. Monte-Carlo Simulation (Samm- lung von Ergebnissen) eines Ent- scheidungsbaums oder ein Zustands- übergangsmodell	z.B. einzelne Probennahme eines dynami- schen Kompartimentmodells
Individuell	z.B. Monte-Carlo Mikrosimulation (einzelne Probenahme) eines Entscheidungsbaums oder ein Zu- standsübergangsmodell	<ul style="list-style-type: none"> Monte-Carlo Simulation (einzelne Pro- bennahme) eines MM mit Interaktion DES Agent-basiertes Modell z.B. Transmissionsdynamiken auf dem individuellen Level
<p>*Die meisten Modelle auf individueller Ebene sind stochastisch. MM = Marko-Modell, ODE = ordinary differential equations, PDE = partial differential equations. Quelle: Eigene Darstellung, in Anlehnung an (Kim & Goldie, 2008)</p>		

Modellierungen können deterministisch oder stochastisch sein, wobei auch Mischformen existieren. Sind sie deterministisch angelegt, bestehen sie aus einem Set von Variablen und Differen- zen- oder Differentialgleichungen. Das Ergebnis ist vordefiniert durch die Werte der ein- fließenden Parameter sowie den Eingangsbedingungen. Dieselben Eingabewerte führen im- mer zu denselben Ergebnissen. Stochastisch angelegte Modelle bedienen sich statistischen Methoden. Hier kann ein identisches Set an Eingabeparametern und Eingangsbedingungen

zu abweichenden Ergebnissen führen.(Kim & Goldie, 2008; Stahl, 2008) Existiert ein Datensatz (empirische Daten) können mittels Regression die Eingabevariablen in Bezug zur Ausgabe gesetzt werden, um möglichst gut („best fit“) den in zuvor durchgeführten Versuchen erhobenen Daten zu entsprechen. Die Regressionsgleichungen bilden dann die Grundlage des Modells. Sind keine (empirischen) Daten vorhanden, werden für die Durchführung Annahmen getroffen. Hier ist die Unsicherheit erster Ordnung (Parameterunsicherheit) von der Unsicherheit zweiter Ordnung (strukturelle Unsicherheit) zu unterscheiden. Letztere ist nicht begründet in den zugrunde liegenden Daten (Parametern) sondern z.B. in den Annahmen, die dem Modell die Struktur geben.(Briggs, Claxton, & Sculpher, 2011; S. 82f.)

4.2.1 Entscheidungsbäume

Die einfachste Form der Modellierung stellt der *Entscheidungsbaum* dar.(Briggs et al., 2011; S. 23) Entscheidungsbäume sind in eine Richtung ausgerichtete Graphen ohne Umkehrmöglichkeit und bestehen aus den klassischen Komponenten der Entscheidungsanalyse: Entscheidungsknoten, Entscheidungsstrategie und Ergebnisknoten. Entscheidungsbäume können deterministisch oder stochastisch angelegt sein. Deterministisch stellen sie auf aggregiertem Niveau die Effekte (Kosten oder klinische Ergebnisse) dar. Wenn sie stochastisch angelegt sind, werden einzelne Entitäten mit Zufallswahrscheinlichkeiten versehen. Die Summe aller individuellen Möglichkeiten stellt den Wert der Strategie dar. Das Ergebnis kann je nach „Durchlauf“ abweichend sein.(Stahl, 2008)

4.2.2 Markov Modelle

Markov Modelle (MM) ist die in der Gesundheitsökonomie am häufigsten angewandte Modellart. Sie bestehen aus teilweise zyklisch gerichteten Graphen. Dies ist besonders wichtig, wenn sich Risiken oder Ereignisse erst über die Zeit ausbilden. MM bilden jeden möglichen Gesundheitszustand, den ein Individuum einnehmen kann ab. Jeder Gesundheitszustand muss demnach modelliert werden. Das führt dazu, dass vereinfachende Annahmen getroffen werden müssen, um bei komplexeren Fragen die Anzahl der Zustände zu begrenzen. MM sind „state-transition models“(Siebert et al., 2012). Bei einfachen MM sind die Übergänge von einem Gesundheitszustand in den nächsten über die Zeit konstant (sog. *Markov Chains*). Variieren die Übergänge zwischen den einzelnen Gesundheitszuständen über die Zeit, handelt es sich um Semi-Markov Transitions/Simulationsmodelle.(Stahl, 2008) Die Entscheidungsprobleme werden via Simulation gelöst. Wie lange ein Individuum in einem bestimmten Zustand verweilt (Zykluslänge) wird i.d.R. durch das kürzeste, klinisch sinnvolle Zeitintervall bestimmt. Für gewöhnlich greifen die Übergangswahrscheinlichkeiten immer am Ende eines Zyklus. Daher ist es manchmal sinnvoll, diese zu korrigieren, um die stetige Natur der Zeit besser abzubilden (sog. *half-cycle correction*). (Caro et al., 2012) Überlappende Gesundheitszustände sind in einem MM nicht abbildbar und es gibt keine Erinnerungsfunktion. Letztere kann durch Tunnelzustände (sog. *tunnel states*) oder im Rahmen einer Mikrosimulation über Trackervariablen hinzugefügt werden.(Siebert et al., 2012)

MM sind häufig zeit-diskrete Modelle, obwohl es auch zeit-stetige Versionen gibt.(Stahl, 2008) Am Ende eines jeden Zyklus wechseln die Entitäten in den nächsten Zustand. Bei sog. *Kohortenmodellen* wandert eine bestimmte Gruppe Patienten/Individuen unter vordefinierten Wahrscheinlichkeiten von Gesundheitszustand zu Gesundheitszustand, ergänzt um Kosten und Nutzwerte. Im Ergebnis stehen Mittelwerte, wobei im Vorfeld abgeklärt werden muss, ob diese ausreichen, das Entscheidungsproblem zu lösen.(Briggs et al., 2011; S. 22) Wenn das Problem eine mehr zufällige Antwort erfordert, ist eine *Monte Carlo Simulation* in Erwägung zu

ziehen. Dabei werden die Individuen basierend auf Zufallsexperimenten durch das Modell geleitet, was dem MM den höchsten Grad an Dynamik gibt. (Siebert et al., 2012)

4.2.3 Differentialgleichungsmodelle

Differentialgleichungsmodelle stehen beispielhaft für dynamisch deterministische Modelle. Sie beschreiben die Beziehungen zwischen den Kompartimenten anhand von Differentialgleichungen. Sie eignen sich, um Systemdynamiken darzustellen und zu untersuchen, wie z.B. die Ausbreitung von Infektionskrankheiten oder die Wirkung von Impfstrategien. (Pitman et al., 2012) Auch die Entstehung von indirekten Effekten einer Impfung (Herdenimmunität) über einen längeren Zeitraum kann wiedergegeben werden. (Kim & Goldie, 2008) Diese Modellart unterliegt drei wichtigen Annahmen: 1. Die Ergebnisse sind nicht linear, wobei die Gleichungen selbst deterministisch sind, 2. Ein Teil der untersuchten Kohorte existiert in einem bestimmten Zeitraum, 3. Zeit ist ein kontinuierlicher Parameter. (Stahl, 2008)

4.2.4 Diskrete Ereignissimulation

Die *diskrete Ereignissimulation* (sog. *Discrete Event Simulation*, DES) ist ebenfalls eine Form der dynamischen Modellierung, aber stochastisch angelegt. Objekte interagieren auf individuellem Level miteinander oder stehen im Wettbewerb um Ressourcen (sog. *Activity Based Simulation*). DES setzt sich hauptsächlich aus Objekten, Ressourcen, Puffer und Attributen zusammen. (Karnon et al., 2012) Im Gegensatz zu Markov Modellen sind viele Eigenschaften beim DES in den Objekten enthalten. Die Objekte haben dadurch mehr Freiheit, sich im System zu bewegen. Zusätzlich zu den „Standardergebnisparametern“ wie QALY und Kosten, können durch diese Art der Simulation zusätzlich operationale Ergebnismaße wie beispielsweise Durchlaufleistung, Auslastung, Fluss- und Wartezeit gewonnen werden. Jede Interaktion zwischen den Objekten ist ein Ereignis und ändert den Zustand sowie das System als Ganzes. Es gibt diverse Möglichkeiten, diese Ereignisse zu managen: Prozessinteraktionsmethode, Event-Auflistung, Aktivitäten-Abfragende und 3-Phasen Methode. (Stahl, 2008)

5 Abfolge gesundheitsökonomischer Evaluation im Rahmen von Evaluationsforschungsprogrammen

Die für die Bewertung einer Gesundheitsleistung notwendigen Informationen können oft nicht mit einer Methode allein gesammelt werden. Daher macht es durchaus Sinn, über die Kombination von Methoden nachzudenken. Die häufigsten Gründe dafür sind nach Bryman et al.: umfassendere Informationen zur Forschungsfrage zu generieren (*Completeness*), das Sammeln von Antworten zu erleichtern (*Sampling*), die bereits existierenden Ergebnisse zu verbessern/bekräftigen (*Enhancement*). (Bryman, 2006)

Die Abfolge eines Forschungsprogrammes für die Evaluation einer Gesundheitsleistung ist ausgerichtet an der Forschungsfrage, dem Ziel, dem Zeithorizont und der vorhandenen Mittel festzulegen. Dabei setzt das „Mischen“ von Methoden eine entsprechende Qualifikation des Forschungsteams voraus bzw. ist durch diese ebenfalls limitiert. Die Reihenfolge einer Kombination hängt oft von den bereits existierenden Daten und der Dringlichkeit der jeweiligen Forschungsfrage ab. Für gewöhnlich ist die Konzeptentwicklung für ein Forschungsprogramm ein iterativer Prozess. (Roberts et al., 2012) Es können beispielsweise eine Modellierung zur Kosteneffektivität und eine Datenerhebung zum selben Thema parallel laufen und deren Ergebnisse ins Verhältnis gesetzt bzw. verglichen werden (*convergent parallel design*). Alle Ergebnisse liegen dann zur selben Zeit vor. Kann das Entscheidungsproblem bereits in der Frühphase anhand von Annahmen und Expertenaussagen spezifiziert und modelliert werden

(„*early modelling*“), so erfolgt die Datenerhebung im Nachgang um die vorhandenen Lücken zu füllen und Annahmen zu bestätigen oder auch zu widerlegen (*explanatory sequential design*). Durch die Modellierung des Entscheidungsproblems können auch Informationen für die nachgelagerte Datenerhebung bereitgestellt werden. Dann handelt es sich um ein „*multiphase design*“.(Creswell & Plano Clark, 2011; S. 66)

6 Beiträge der einzelnen Arbeiten zu den Forschungsfragen, einschließlich Diskussion

6.1 Kurzvorstellung der Arbeiten

6.1.1 Empirische Methoden

Theidel U, von der Schulenburg JM. *Benefit assessment in Germany: implications for price discounts*. Health Econ Rev. 2016 Dec;6(1):33. (Theidel & von der Schulenburg, 2016): Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Einflussfaktoren bei der Preisbestimmung für Arzneimittel zu ermitteln. Dafür wurden Daten zu veröffentlichten Arzneimittelbewertungen gesammelt und die Ergebnisse in Relation zum Preis vor und nach Preisverhandlung gesetzt. Um die Stärke des Einflusses zu ermitteln, wurde ein T-Test für einen Mittelwertvergleich unabhängiger Stichproben sowie eine lineare Regression durchgeführt. Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass das Ergebnis der Bewertung (Zusatznutzen ja/nein) sowie der Status des Arzneimittels (Orphan/non-Orphan) einen signifikanten Unterschied im verhandelten Preis ergeben. Dennoch war es nicht möglich, anhand eines Regressionsmodells den finalen Preis zuverlässig vorherzusagen.

Andersohn F, Bornemann R, Damm O, Frank, M, Mittendorf T, **Theidel U**. [*Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine*]. 2014; URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta474_bericht_de.pdf, Access date: 01.04.2015.(Andersohn et al., 2014): Ziel dieses *Health Technology Assessment (HTA)* war die Beantwortung verschiedener Forschungsfragen zur Impfung mit LAIV, insbesondere bei Kindern, aus medizinischer, epidemiologischer, gesundheitsökonomischer sowie aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive. Hierbei wurden systematisch Informationen zu den Themenbereichen gesucht und aufbereitet. Dieser HTA deckt Lücken für die Bewertung der LAIV Impfung auf und bietet so umfangreiche Grundlagen für weitere Forschungsprojekte bzw. anstehende gesundheitspolitische Entscheidungen. Beispielsweise lag zu diesem Zeitpunkt noch kein allgemeinverbindliches Modell für den deutschen Versorgungskontext vor, so dass Aussagen zur Kosten-Effektivität nur eingeschränkt getroffen werden konnten.

Theidel U, Kuhlmann A, Braem A. [*Pneumococcal vaccination rates in adults in Germany – an analysis of statutory health insurance data on more than 850 000 individuals*]. Dtsch Arztebl Int 2013; 110 (44):743-50. (Theidel, Kuhlmann, & Braem, 2013): Anhand von Routinedaten der Deutschen BKK wurde die Impfrate nach Alter und Risiko für die Pneumokokken-Impfungen für den Zeitraum 1. 7. 2008–30. 6. 2009 errechnet. Zum Vergleich wurde die Zahl der Influenza-Impfungen im gleichen Zeitraum analysiert. Da die Pneumokokken-Impfung keine jährliche Impfung ist, unterschätzen die errechneten Raten den Anteil geimpfter Personen. Ein Simulationsmodell soll den Anteil geimpfter Personen aus Vorperioden entsprechend korrigieren. Die Impfraten wurden auf Basis verschiedener Szenarien geschätzt. Im Ergebnis sind die Raten der Pneumokokken-Impfung bei Erwachsenen zu niedrig und im besten Fall so hoch

wie die der Influenza-Impfung. Es sollte eine Ergebnisvalidierung durch ein deutschlandweites Monitoring der Pneumokokken-Impfprogramme erfolgen. Beispielsweise könnte die Pneumokokken-Impfung im Rahmen der GEDA-Studie des Robert-Koch-Instituts mit abgefragt werden.

Theidel U, Braem A, Rückinger S. [*Determination of vaccination quotas for pneumococcal conjugate vaccine in children on the basis of routine data of the statutory health insurance*]. Gesundheitswesen. 2013 May;75(5):309-16. doi: 10.1055/s-0032-1321747. Epub 2012 Oct 16. (Theidel, Braem, & Ruckinger, 2013): Im Rahmen der vorliegenden Sekundärdatenanalyse wurden für die Pneumokokken-Impfung die Impfquote, die Impfzeitpunkte bei Säuglingen und Kleinkindern sowie der Anteil der regelgerecht abgeschlossenen Impfzyklen bestimmt. Hierfür standen Abrechnungsdaten einer bundesweit tätigen gesetzlichen Krankenkasse zur Verfügung. Es konnte festgestellt werden, dass die Impfserien wurden vielfach nicht gemäß dem STIKO-Zeitplan fortgeführt und für zwei Drittel der geimpften Kinder die empfohlenen Impfzeitpunkte nicht eingehalten. Aufgrund des vergleichsweise kurzen Studienzeitraums (01.05.2008–30.09.2009) kann nur bedingt ein Rückschluss auf die Vollständigkeit der Impfserien gezogen werden.

Prenzler A, Mittendorf T, von der Schulenburg JM, **Theidel U**, Montag T, Müller-Busch HC. *Aspects of outpatient palliative care in Germany - a survey among office-based physicians*. J Public Health (2011) 19:155–160. (Prenzler et al., 2011): Für die Befragung von 1.003 niedergelassenen Ärzten wurde ein strukturierter Fragebogen entwickelt, mit dem Informationen über den Behandlungsalltag der ambulanten Palliativversorgung generiert werden. 300 Fragebögen konnten für die Auswertung verwendet werden. Diese Studie zeigt auf, dass Palliativpatienten einen höheren und komplexeren Bedarf an Gesundheitsversorgung haben als Nicht-Palliativpatienten.

Prenzler A, Müller-Busch CH, Mittendorf T, **Theidel U**, von der Schulenburg MJ, Montag T. [*Aspects of outpatient palliative care and assessment of the nursing workload. Survey among care givers in Germany*]. Pflege Z. 2010 May;63(5):300-4. (Prenzler et al., 2010): Ziel dieser Befragungsstudie war es, Einblicke in die ambulanten pflegerische Versorgung von Palliativpatienten zu erhalten und die berufliche Belastung der Pflegenden zu untersuchen sowie die Entwicklung der zukünftigen Versorgungssituation, auch im Hinblick auf die Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern. Dafür wurden 188 ambulant tätige Pflegenden schriftlich mittels eines selbstentwickelten Fragebogens Anfang 2009 befragt, wobei lediglich 69 Fragebögen näher ausgewertet werden konnten.

6.1.2 Theoretische Methoden

Theidel U, Väätäinen S, Martikainen M, Soini E, Hardt T, Doehner W. *Budget impact of iv iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany*. 2017. Status: "Accepted" ESC Heart Failure.: Diese Arbeit evaluiert den Einfluss einer Behandlung mit intravenösem Eisen bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf das 1-Jahres Gesundheitsbudget. Hier konnten patientenindividuelle Daten aus vier klinischen Studien „gepoolt“ und mittels Regression für den Zeithorizont von einem Jahr fortgeschrieben werden. Die zugrundeliegenden Kostendaten konnten einer zuvor durchgeführten Sekundärdatenanalyse entnommen werden.

Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. *Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary*

syndrome in Germany. Clin Res Cardiol. 2013 Jun;102(6):447-58. doi: 10.1007/s00392-013-0552-7. Epub 2013 Mar 9. Erratum in: Clin Res Cardiol. 2013 Jun;102(6):477. (Theidel, Asseburg, Giannitsis, & Katus, 2013): Zur Modellierung der Kosteneffektivität von Ticagrelor konnte für das erste Jahr der Modellierung (Entscheidungsbaum) auf die Daten einer klinischen Studie zurückgegriffen werden. Durch eine Weibullregression wurden die Daten für das nachgelagerte Markov-Modell extrapoliert, so dass Vorhersagen zur Kosteneffektivität dieser Maßnahmen auch über die Lebenszeit getroffen werden konnten. Mithilfe dieses Modells konnten Faktoren identifiziert werden, die die Kosteneffektivität maßgeblich beeinflussen (wie z.B. der Preis).

Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, **Theidel U**, Kontodimas S, Klok R, Papanicolaou S. *Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands*. J Infect. 2012 Jan;64(1):54-67. (Strutton et al., 2012): Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls ein Markov-Modell entwickelt, welches den Einfluss eines neuen Pneumokokken-Impfstoffes (Kinderimpfung) im Vergleich zu den bereits existierenden Pneumokokken-Impfungen auf die Gesundheitsausgaben in Relation zu den jeweiligen Effekten evaluiert. Es standen hierfür ebenfalls Daten aus klinischen Studien zur Verfügung. Der neue Impfstoff wurde als kosteneffektiv und z. T. auch als kostensparend evaluiert.

Kuhlmann A, **Theidel U**, Pletz MW, von der Schulenburg JM. *Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany*. Health Econ Rev. 2012 Mar 30;2(1):4. (Kuhlmann, Theidel, Pletz, & von der Schulenburg, 2012): Für die Evaluation der Pneumokokken-Impfung bei Erwachsenen in Deutschland wurde ebenfalls ein cross-sectional steady state Markov Modell entwickelt um den neuen Impfstoff gegenüber einem etablierten zu vergleichen. Die Ergebnisse zur Kosteneffektivität zeigen, dass der ausschließliche Einsatz des bereits existierenden Impfstoffes nicht ausreichend sein kann.

6.2 Forschungsfrage 1: Wo liegen die Grenzen gesundheitsökonomischer Methoden?

Die vorgestellten Methoden zeigen einen Ausschnitt der Vielfalt in der gesundheitsökonomischen Evaluation. Wie eingangs erwähnt stammen diese aus dem quantitativen Forschungsumfeld und unterliegen einigen Beschränkungen.

Empirische Methoden

Die Erhebung und Analyse von Daten ist aufgrund von Ressourcenbeschränkungen oft nur für spezielle Fragestellungen möglich (wie z.B. klinische Effektivität) und zeigt dem Entscheidungsträger eine begrenzte Anzahl von Handlungsalternativen auf. Systematische Übersichtsarbeiten fassen die vorhandene Evidenz sehr gut zusammen und helfen Informationslücken zu schließen.

Aufgrund der hohen Standardisierung sind quantitative Datenerhebungsmethoden nicht flexibel genug, sich ändernden Rahmenbedingungen anzupassen oder Studienteilnehmer zu berücksichtigen, die Rückfragen haben. Ein individuelles Eingehen auf die Testpersonen oder die jeweilige zu untersuchende Situation ist nicht mehr möglich. Ursachen für einen Befund oder eine Einstellung können ebenfalls nicht mehr ermittelt werden. (Bortz & Döring, 2006; S. 308f.)

Nachstehend soll dies an Beispielen aus den vorgelegten Arbeiten dargelegt werden:

Zwar konnte ermittelt werden, dass der Aufwand in der Palliativpflege sowie die Belastung sehr hoch sind.(Prenzler et al., 2010) Aber warum das so ist und was zur Entlastung beitragen könnte, das konnte nicht mit dieser Befragung herausgefunden werden.

Warum die Impfrate zur Pneumokokken-Impfung nicht zufriedenstellend ist und wo es Ansätze zur Verbesserung des Impfverhaltens geben könnte, war mit der reinen Auswertung von Krankenkassendaten (Theidel, Braem, et al., 2013; Theidel, Kuhlmann, et al., 2013) nicht möglich in Erfahrung zu bringen. Gleiches gilt für andere Abfragen bzw. Bewertungen zur *compliance* in Bezug auf Gesundheitsmaßnahmen. Anhand von Verschreibungs- oder Verkaufsdaten lässt sich nicht ermitteln, ob die verschriebenen Maßnahmen nach Vorgabe in Anspruch genommen wurden.(Breitscheidel et al., 2012; Egert-Schmidt, Kolbe, Mussler, & Thum-Oltmer, 2014)

Wenn Patienten zu ihren Präferenzen oder zur Lebensqualität befragt werden, kann nicht hinterfragt werden, warum sie diese Präferenz haben oder jene Einstellung zur Lebensqualität äußern. Eine kürzlich durchgeführte Analyse zum AMNOG-Verfahren hat ergeben, dass in nur 49/193 Fällen Daten zur Lebensqualität bei der Bewertung des Nutzens vom G-BA berücksichtigt wurden.(Theidel & von der Schulenburg, 2016) Ist die Rücklaufquote zu Fragebögen der Lebensqualität aus den Studien <80%, lehnt der G-BA die Verwertung der Ergebnisse i.d.R. ab.(Klackow-Frank, 2013; S. 30) Alle Erhebungen waren Bestandteil klinischer Studien, die als systematische Beobachtungen sehr standardisiert und strukturiert ablaufen. Warum die Rücklaufquoten so schlecht waren, wurde bislang nicht hinterfragt.

Theoretische Methoden (Modellierung)

Mit Hilfe von Modellen können Informationen zusammengefasst und Unsicherheiten analysiert werden. Dabei können unterschiedliche Perspektiven eingenommen und Daten aus verschiedenen Quellen verknüpft werden.

Valide Modelle benötigen jedoch valide Eingabedaten. Die Validität der Eingabedaten ist für Entscheidungsträger nicht immer nachvollziehbar, wodurch Modelle unübersichtlich und intransparent erscheinen. Den getroffenen Annahmen fehlt zum Teil die empirische Basis. Die Auswahl der Datenquellen und Annahmen scheint manipulierbar. Daten aus früheren Studien entsprechen nicht den typischen Behandlungsabläufen oder aber die Patientenpopulation war zu klein. Es kann sein, dass die Ergebnisse auf naturalistischen Untersuchungen basierten und diese später durch klinische Untersuchungen widerlegt wurden.(Caro et al., 2012)

Beispielsweise ergab die Modellierung zur Kosteneffektivität der Pneumokokken-Impfung (Kuhlmann et al., 2012; Strutton et al., 2012) ergab zwar, dass der Einsatz des Impfstoffes auf lange Sicht kostensparend ist. Der Nachweis durch z.B. eine Krankenkassendatenanalyse wurde noch nicht erbracht. Außerdem sind viele Annahmen (wie z.B. zu den indirekten Effekten, der Höhe der Impfrate oder der Breite der Sensitivitätsanalyse) noch nicht abschließend hinterfragt. Auch die Effekte der Therapie des akuten Koronarsyndroms (Theidel, Asseburg, et al., 2013) sind nicht abschließend empirisch belegt. Die Daten einer groß angelegten randomisiert-kontrollierten klinischen Studie wurden extrapoliert, um eine Vorhersage auf Lebenszeit zur Mortalität und nachfolgenden klinischen Ereignissen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall zu treffen. Der zugrundeliegende Datenpool zur Kostenanalyse der intravenösen Eisentherapie (Theidel et al., 2017) beschränkt sich auf weniger als 1.000 Patienten, was die Aussagekraft der Ergebnisse und die Vorhersagesicherheit der Regressionen limitiert.

6.3 Forschungsfrage 2: Welche Methoden können einen ergänzenden Beitrag leisten?

Um dem Entscheidungsträger umfassende Informationen für eine rationale Entscheidung zu einer Gesundheitsleistung zu liefern, kommen die in den Arbeiten angewandten Methoden an ihre Grenzen. Es ist zu überlegen, ob das Einbringen weiterer Methoden dazu führen kann, ein breiteres und tieferes Verständnis in einem Forschungsprojekt zu erhalten sowie Ergebnisse zu bestätigen oder weitere Fragen zu generieren.

Warum die Impfquote nicht zufriedenstellend ist oder warum der STIKO Impfplan nicht eingehalten wird (Theidel, Braem, et al., 2013; Theidel, Kuhlmann, et al., 2013), könnte z.B. mithilfe einer ergänzenden Befragung von impfenden Ärzten oder Interviews betroffener Patienten/ Eltern ermittelt werden.

Ob die erwarteten klinischen und ökonomischen Effekte (vermiedene Fälle, vermiedene Krankenhauseinweisungen/ Arztbesuche, Herdenimmunität, Einsparungen) einer medizinischen Maßnahme sich auch in der Realität einstellen (Kuhlmann et al., 2012; Strutton et al., 2012; Theidel, Asseburg, et al., 2013; Theidel et al., 2017), wäre anhand einer Kassendatenanalyse oder einer Beobachtungsstudie zu ermitteln.

Welche Faktoren wirklich eine Rolle bei der Preisfindung nach AMNOG spielen (Theidel & von der Schulenburg, 2016), könnte ebenfalls über eine Befragung von Entscheidungsträgern in den Verhandlungen ermittelt werden.

Auch könnte nachträglich erhoben werden, wie sich die Verbesserung der NYHA-Klasse durch eine intravenöse Eisentherapie (Theidel et al., 2017) auf die Lebensqualität der Patienten mit Herzinsuffizienz auswirkt.

Warum die Belastung in der Palliativpflege so hoch ist und was zur Entlastung beitragen könnte (Prenzler et al., 2011; Prenzler et al., 2010), müsste ebenfalls über eine Befragung ermittelt werden.

Insbesondere in komplexen Forschungsvorhaben kommt die reine Kombination von quantitativen Methoden an ihre Grenzen. Quantitative Methoden sind darauf beschränkt, was erhoben werden soll. Die Forschungsfragen/Beobachtungspläne sind vorab festgelegt und nicht mehr veränderbar. Es scheint sinnvoll, nicht nur quantitative Methoden zu kombinieren, sondern auch Instrumente aus dem Bereich der qualitativen Forschung zu integrieren.

Das IQWiG legt in seinen aktualisierten Methoden dar: „*Qualitative Forschungsmethoden werden eingesetzt, um subjektives Erleben, subjektive Erfahrungen und individuelles Handeln sowie die soziale Realität zu erforschen und zu verstehen. Sie können Zugang zu den Sichtweisen und Erfahrungen von Patientinnen und Patienten, Angehörigen und des medizinischen Personals mit einem bestimmten Krankheitsbild oder einer Intervention schaffen. Instrumente der qualitativen Forschung sind z.B. Fokusgruppen etwa mit Teilnehmenden einer randomisierten, kontrollierten Studie. Qualitative Daten können auch über Interviews, Beobachtungen und schriftliche Dokumente wie Tagebücher erhoben werden. An die Erhebung schließt sich eine Analyse an, die zumeist das Ziel hat, übergreifende Themen und Konzepte in den erhobenen Daten zu identifizieren und zu analysieren. ... Qualitative Forschung wird als Mittel angesehen, um die Verbindung zwischen Evidenz und Praxis zu fördern.*“ (IQWiG, 2015; S. 182f.)

Bei der Anwendung von qualitativen Methoden gilt das Prinzip der Offenheit, was einen Verzicht auf die Formulierung von Hypothesen vor Untersuchungsbeginn bedeutet. Es geht nicht

um die Interpretation im Sinne der Fragestellung anhand von Häufigkeiten, Mengenangaben und statistischen Berechnungen. Qualitative Methoden sind flexibel und passen sich an den Untersuchungsgegenstand an. Die Offenheit des Vorgehens ermöglicht es, neue, bisher unbekannte Sachverhalte zu entdecken. Da die Teilnehmer keinerlei Vorgaben haben, erhält man eher wahre und vollständige Informationen über die subjektive Sicht der Gesprächspartner. Der Fokus wird vom Teilnehmer selbst bestimmt, wodurch er vor allem auf den für den Teilnehmer relevanten Sachverhalt liegt. Durch die persönliche Interaktion gibt es die Möglichkeit, Hintergründe zu erfragen und Unklarheiten zu beseitigen. (Bortz & Döring, 2006; S. 308f.) Es besteht durch die nicht prädeternierte Vorgehensweise eine hohe inhaltliche Validität. Durch eine offene Befragung wird ein tieferer Informationsgehalt erarbeitet. Es liegt eine größere Subjektivität der Ergebnisse vor, wenn gleich diese Erhebungsformen sehr zeit- und kostenintensiv sind. Die Anforderungen an die Qualifikation des Interviewers/Beobachters sind ebenfalls recht hoch, wovon die Qualität der erhobenen Daten zu einem gewissen Teil abhängig ist. Die Auswertung solcher Daten ist ebenfalls sehr aufwendig, da aus qualitativen Daten keine zahlenmäßigen Mengenangaben abgeleitet werden können. (Albers et al., 2009; S. 52ff.)

Die Datenauswertung kann mittels *Inhaltsanalyse* oder nach der *Grounded Theory* erfolgen. Die Inhaltsanalyse ist eine systematische und theoriegeleitete Bearbeitung von Textmaterial gemäß vorab festgelegten Analyseregeln. Hingegen ist die *Grounded Theory* eher ein Konstrukt ineinandergreifender Verfahren. Eine Analysetechnik hier wäre z.B. die „Methode des permanenten Vergleichs“, wobei Datenerhebung und -auswertung parallel stattfinden, um neue Theorien abzuleiten. (Bortz & Döring, 2006; S. 331ff.)

Ein typisches Studiendesign, um Entscheidungsträgern unterstützende Informationen zu liefern, wäre eine 2-phasige Studie. Der Fokus liegt auf der quantitativen Datensammlung. Zunächst werden qualitative Daten erhoben, gefolgt von einer quantitativen Erhebung (sequenzielles Design). Wird auf die Resultate beider Forschungsstränge abgezielt, handelt es sich um Triangulation. Beide Stränge werden i.d.R. zeitgleich durchgeführt, um das Forschungsproblem zu verstehen. Es ist ebenfalls vorstellbar, dass eine qualitative Studie durchgeführt wird und die erhobenen Informationen numerisch umkodiert werden, um sie statistisch auswerten zu können. (Creswell, Fetters, & Ivankova, 2004)

6.4 Forschungsfrage 3: Wann sollte über die Kombination von Methoden nachgedacht werden?

Um ein breiteres und tieferes Verständnis sowie eine Bestätigung für Ergebnisse und Fragen in einem Forschungsprojekt zu erhalten, scheint es sinnvoll, verschiedene Forschungsmethoden zu kombinieren. Diesen Gedanken versuchen die Ansätze

- *Mixed-Methods* (qualitativen und quantitativen Forschung werden miteinander kombiniert) und
- *Multi-Method* (entweder qualitative oder quantitative Methoden werden kombiniert)

aufzugreifen. Die Herausforderungen beider Ansätze sind vorwiegend gleicher Art.

Idealerweise liegen Ergebnisse aus empirischen Arbeiten vor, um auf deren Basis Modelle zu entwickeln. Ist dies nicht der Fall, müssen Annahmen getroffen werden, die in der Folge empirische überprüft werden müssen. Am Beispiel der Evaluation zur Kosteneffektivität der Pneumokokken-Impfung ist dies zu sehen: die klinische Evidenz zeigt, dass die Impfung ef-

fektiv und das Modell, dass diese unter bestimmten Annahmen kosteneffektiv ist. Die Modellierung erfolgte mit theoretischen Annahmen zur Impfrate, welche nachgelagert mit Hilfe einer retrospektiven Datenauswertung bestimmt wurde. (Kuhlmann et al., 2012; Theidel, Kuhlmann, et al., 2013). Obwohl die klinische Evidenz die Überlegenheit der Impfung eindeutig belegt, zeigte die Datenauswertung, dass die Impfrate verbesserungswürdig ist. Um Herauszufinden, warum dies so ist, wäre eine qualitative Analyse erforderlich.

Die Kombination von Forschungsmethoden ist in allen Bereichen und zu jedem Zeitpunkt eines Forschungsprojektes denkbar. (Kuckartz, 2014; S. 30-33) Nach Teddlie und Tashakkorie sollen nicht nur einfach die Methoden gemischt werden, sondern ausschließlich die gewählt werden, die das Beste für die jeweilige Forschungssituation zu sein scheinen. (Teddlie & Tashakkori, 2010)

Bei der Auswahl geeigneter Methoden gilt: keine Methode ist *per se* ‚gut‘ oder ‚schlecht‘. Die existierenden Methoden sind vielmehr für bestimmte Gegenstände mehr oder weniger gut geeignet. Im Prinzip können für alle Studientypen, egal ob explorativ, deskriptiv, explanativ oder evaluierend, sowohl als rein qualitative als auch als rein quantitative Untersuchungen durchgeführt werden. Die Art der Kombination wird durch die theoretische Ausrichtung (explizit, implizit) und die Priorität der Forschungsstrategie (gleich, mehr qualitativ, mehr quantitativ) bestimmt. Dadurch ist eine Vielzahl an Studiendesigns möglich. (Nastasi, Hitchcock, & Brown, 2010)

Daher unterliegt die Durchführung solcher Projekte einem gewissen Pragmatismus. (Teddlie & Tashakkori, 2010) Dieser erlaubt den Projektbeteiligten ein Verständnis für den Wechsel von einer Methode auf eine andere zu entwickeln, Forschungsergebnisse zu bestätigen oder einander anzunähern. Neben der Zeit, die für ein Forschungsprojekt zur Verfügung steht (sequenzielles und transformatives Vorgehen sind zeitintensiv), ist immer abzuwägen, welche Methoden von den Projektbeteiligten beherrscht werden (trianguläre Strategie erfordert umfangreiche Methodenkenntnis) und in welchem Rahmen finanzielle Mittel zur Verfügung stehen. Jeder Auftraggeber/Beteiligte einer solchen Studie bringt seine eigenen Beweggründe mit, was die Inhalte der zu erhebenden Daten sowie deren Interpretation beeinflusst (Zielkonflikt). (Creswell & Plano Clark, 2011; S. 53ff.)

Es besteht grundsätzlich die Gefahr, die Komplexität der Situation zu unterschätzen. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass es bislang keine anerkannte Methode zur Synthese qualitativer Daten (IQWIG, 2015) gibt. Das stellt sich als Herausforderung dar. Möglicherweise sind die Trennlinien zwischen beiden Bereichen verschwommener, als in der Literatur angegeben. Dies zeigt sich in der Vielzahl von Variationen und Inkonsistenzen. Bryman et al. wiesen nach, dass in 27 % der von ihnen untersuchten Veröffentlichungen nicht angegeben wurde, warum eine Methodenkombination als Evaluationsansatz gewählt wurde. (Bryman, 2006)

Deshalb wird diesem Vorgehen oft eine gewisse „Unreife“ in der Anwendung vorgeworfen, da viele (vor allem junge) Forscher zwar davon sprechen, dass sie diesen Ansatz anwenden, aber diesen nicht konsequent verfolgen. Die Qualität der Forschungsprojekte kann auf Basis qualitativer (z.B. interne und externe Validität) oder quantitativer (z.B. Übertragbarkeit und Glaubwürdigkeit) Kriterien oder beidem beurteilt werden. (Albers et al., 2009; S. 44ff.) Die Validierung sollte als ein kontinuierlicher, diskursiver Verhandlungsprozess gesehen werden (Leech, Dellinger, Brannagan, & Tanaka, 2010): Von der Designqualität (Ist das Design angemessen? Wurden die Methoden konsequent angewendet? etc.) bis hin zur Interpretationsstrenge (Sind

die Auslegungen konsistent mit den Ergebnissen? Sind die Schlussfolgerungen konsistent mit der existierenden Theorie und Forschung? etc.).

Um Schwierigkeiten bei der Validierung vorzubeugen, ist es umso wichtiger die Ergebnisdarstellung so genau wie möglich vorzunehmen. Herangehensweisen, die Resultate der verschiedenen Erhebungsmethoden darzustellen wären z.B. ein *side-by-side* Vergleich, ein Punktvergleich oder eine Kategorie, in der die Ergebnisse vereint dargestellt werden. Bei der Publikation der Ergebnisse muss darauf geachtet werden, dass die Einleitung explizit auf die verwendeten Methoden verweist und eine Begründung angegeben wird, warum genau diese Art gebraucht wird. Die Methoden müssen im Methodenteil beschrieben und im Ergebnisteil dargestellt werden. Im Diskussionsteil sollte auf Meta-Interferenzen eingegangen werden. (Creswell & Plano Clark, 2011)

7 Schlussfolgerung

Für die Evaluation von Gesundheitsleistungen und zur Vorbereitung einer rationalen Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen, zeigt die ausschließliche Anwendung einer Forschungsmethode Schwächen auf. Für eine umfassende Bewertung ist ein breites und tiefes Methodenverständnis erforderlich, auch um einschätzen zu können, wo eine Kombination von Methoden eine sinnvolle Alternative darstellen kann.

Durch die Anwendung von verschiedenen Methoden in Programmen zur Evaluation von Gesundheitsleistungen können typische Schwächen der eingesetzten Einzelmethoden durch komplementäre Stärken ausgeglichen werden. Um genug Zeit zu haben, Programme zur umfassenden Evaluation von Gesundheitsleistungen durchzuführen, ist es ratsam, diese frühzeitig auf den Weg zu bringen (möglichst z.B. schon in der Entwicklungsphase z.B. eines Arzneimittels).

8 Referenzen

- Albers, S., Klapper, D., Konradt, U., Walter, A., & Wolf, J. (2009). *Methodik der empirischen Forschung* (3. Aufl.). Wiesbaden: Gabler, Springer Fachmedien.
- Andersohn, F., Bornemann, R., Damm, O., Frank, M., Mittendorf, T., & Theidel, U. (2014). Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine - analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technology Assessment*, 10, Doc03. doi:10.3205/hta000119
- Bortz, J., & Döring, N. (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler* (4. Aufl.). Heidelberg: Springer.
- Breitscheidel, L., Ehlken, B., Kostev, K., Oberdiek, M. S., Sandberg, A., & Schmieder, R. E. (2012). Real-life treatment patterns, compliance, persistence, and medication costs in patients with hypertension in Germany. *J Med Econ*, 15(1), 155-165. doi:10.3111/13696998.2011.635229
- Briggs, A., Claxton, C., & Sculpher, M. (2011). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press.
- Brosius, H. B., Haas, A., & Koschel, F. (2012). *Methoden der empirischen Kommunikationsforschung: Eine Einführung* (4. Aufl.). Wiesbaden: Verlage für Sozialwissenschaften.
- Bryman, A. (2006). Integrating quantitative and qualitative research: How is it done? *Qualitative Research*, 6, 97-133. doi:10.1177/146879410605887
- Caro, J. J., Briggs, A. H., Siebert, U., & Kuntz, K. M. . (2012). Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force—1. *Value Health*, 15, 796-803.
- Creswell, J. W., Fetters, M. D., & Ivankova, N. V. (2004). Designing a mixed methods study in primary care. *The Annals of Family Medicine*, 2(1), 7-12.
- Creswell, J. W., & Plano Clark, V. L. (2011). Choosing mixed methods design. In J. W. Creswell & V. L. Plano Clark (Hrsg.), *Designing and conducting mixed methods research* (2. Aufl., S. 251-272). Los Angeles: SAGE publications.
- Drummond, M. F., Sculpher, M., O'Brian, B., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2005). *Methods for the economic evaluation of health care programmes Oxford University Press* (3. Aufl., S. 9). New York.
- du Prel, J. B., Rohrig, B., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Choosing statistical tests: part 12 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(19), 343-348. doi:10.3238/arztebl.2010.0343
- Egert-Schmidt, A. M., Kolbe, J. M., Mussler, S., & Thum-Oltmer, S. (2014). Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. *Patient Prefer Adherence*, 8, 1475-1481. doi:10.2147/PPA.S70326
- Greiner, W., & Schöffski, O. (2012). Offenlegung der Perspektive. In O. Schöffski & J.-M. Schulenburg (Hrsg.), *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (4. Aufl., S. 155ff.). Berlin, Heidelberg: Springer.

IQWiG. (2015). Allgemeine Methoden 4.2. Webpage:
https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf, Letzter Zugriff:
05.12.2016

Karnon, J., Stahl, J., Brennan, A., Caro, J. J., Mar, J., & Moller, J. (2012). Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--4. *Value Health, 15*(6), 821-827. doi:10.1016/j.jval.2012.04.013

Kim, S. Y., & Goldie, S. J. (2008). Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes : a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics, 26*(3), 191-215.

Klackow-Frank, R. (2013). *Die Bedeutung von Lebensqualität - Für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Paper presented at the IQWiG-Herbstsymposium, Köln. www.iqwig.de

Kuckartz, U. (2014). Definitionen von Mixed-Methods. In U. Kuckartz (Hrsg.), *Mixed Methods: Methodologie, Forschungsdesigns und Analyseverfahren* (S. 30-36). Wiesbaden: Springer.

Kuhlmann, A., Theidel, U., Pletz, M. W., & von der Schulenburg, J.-M. (2012). Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany. *Health Economics Review, 2*(1), 4. doi:10.1186/2191-1991-2-4

Leech, Nancy L., Dellinger, Amy B., Brannagan, Kim B., & Tanaka, Hideyuki. (2010). Evaluating Mixed Research Studies: A Mixed Methods Approach. *Journal of Mixed Methods Research, 4*(1), 17-31. doi:10.1177/1558689809345262

Nastasi, B.K., Hitchcock, J.H., & Brown, L.M. (2010). An inclusive framework for conceptualizing mixed methods design typologies: Moving toward fully integrated synergistic research models. In A. Tashakkori & C. Teddlie (Hrsg.), *Sage handbook of mixed methods in social and behavioral research* (2. Aufl., S. 305-338). Los Angeles: SAGE publications.

Pitman, R., Fisman, D., Zaric, G. S., Postma, M., Kretzschmar, M., Edmunds, J., et al. (2012). Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. *Value Health, 15*(6), 828-834. doi:10.1016/j.jval.2012.06.011

Prenzler, A., Mittendorf, T., von der Schulenburg, J.-M., Theidel, U., Montag, T., & Muller-Busch, C. H. (2011). Aspects of outpatient palliative care in Germany—a survey among office-based physicians. *Journal of Public Health, 19*(2), 155-160. doi:10.1007/s10389-010-0360-8

Prenzler, A., Muller-Busch, C. H., Mittendorf, T., Theidel, U., von der Schulenburg, M. J., & Montag, T. (2010). Aspects of outpatient palliative care and assessment of the nursing workload. Survey among care givers in Germany. *Pflegezeitschrift, 63*(5), 300-304.

Robert, Koch-Institut, & Bayerisches, Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (Hrsg.). (2012). *Evaluation komplexer Interventionsprogramme in der Prävention: Lernende Systeme, lehrreiche Systeme?*. Berlin: RKI.

Roberts, M., Russell, L. B., Paltiel, A. D., Chambers, M., McEwan, P., & Krahn, M. (2012). Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value Health, 15*(6), 804-811. doi:10.1016/j.jval.2012.06.016

Rossi, P. H., Lipsey, M. W., & Freeman, H. E. . (2004). *Evaluation: A systematic approach* (7. Aufl.). Thousand Oaks, London, New Delhi: SAGE publications.

- Rüther, A., & Dauben, H.-P. (2010). Health Technology Assessment (HTA) und seine Rolle in der Versorgungsforschung. In K.W. Lauterbach, M. Lungen & M. Schrappe (Hrsg.), *Gesundheitsökonomie, Management und Evidence-based Medicine* (3. Aufl., S. 532f.). Stuttgart: Schatter.
- Schneider, A., Hommel, G., & Blettner, M. (2010). Lineare Regressionsanalyse. *Deutsches Ärzteblatt*, 107(44), 776-782. doi:10.3238/arztebl.2010.0776
- Schöffski, O. (2011). Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluation. In O. Schöffski & J.-M. Schulenburg (Hrsg.), *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (4. Aufl., S. 43ff.). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schulenburg, J.-M. (2012). Die Entwicklung der Gesundheitsökonomie. In O. Schöffski & J.-M. Schulenburg (Hrsg.), *Gesundheitsökonomische Evaluationen* (4. Aufl., S. 13-21). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Schulenburg, J.-M., & Greiner, W. (2007). *Gesundheitsökonomik* (2. Aufl.). Tübingen: Mohr Siebeck.
- Siebert, U., Alagoz, O., Bayoumi, A. M., Jahn, B., Owens, D. K., Cohen, D. J., et al. (2012). State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*, 15(6), 812-820. doi:10.1016/j.jval.2012.06.014
- Stahl, J. E. (2008). Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics*, 26(2), 131-148. doi:10.2165/00019053-200826020-00004
- Stier, W. (1996). *Empirische Forschungsmethoden*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Strutton, D. R., Farkouh, R. A., Earnshaw, S. R., Hwang, S., Theidel, U., Kontodimas, S., et al. (2012). Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. *Journal of Infection*, 64(1), 54-67. doi:10.1016/j.jinf.2011.10.015
- Swart, E. (2014). Vorwort. In E. Swart, P. Ihle, H. Gothe, & D. Matusiewicz (Hrsg.), *Routinedaten im Gesundheitswesen* (2. Aufl., S. 16-18). Bern: Verlag Hans Huber.
- Swart, E., Gothe, H., Geyer, S., Jaunzeme, J., Maier, B., Grobe, T. G., et al. (2015). Good Practice of Secondary Data Analysis (GPS): guidelines and recommendations. *Gesundheitswesen*, 77(2), 120-126. doi:10.1055/s-0034-1396815
- Swinscow, T.D.V. (1997). Statistics at Square One: Correlation and regression Webpage: <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one/11-correlation-and-regression>, Letzter Zugriff: 05.12.2016
- Teddlie, C., & Tashakkori, A. (2010). Overview of contemporary issues in mixed methods research. In N. K. Denzin & Y. S. Lincoln (Hrsg.), *SAGE Handbook of Mixed Methods in Social & Behavioral Research* (2. Aufl., S. 8ff.). Los Angeles: SAGE Publications.
- The, Cochrane Collaboration. (2011). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). Webpage: <http://handbook.cochrane.org/>, Letzter Zugriff: 05.12.2016
- Theidel, U., Asseburg, C., Giannitsis, E., & Katus, H. (2013). Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute

coronary syndrome in Germany. *Clinical Research in Cardiology*, 102(6), 447-458. doi:10.1007/s00392-013-0552-7

Theidel, U., Braem, A., & Ruckinger, S. (2013). Determination of vaccination quotas for pneumococcal conjugate vaccine in children on the basis of routine data of the statutory health insurance. *Gesundheitswesen*, 75(5), 309-316. doi:10.1055/s-0032-1321747

Theidel, U., Kuhlmann, A., & Braem, A. (2013). Pneumococcal vaccination rates in adults in Germany: an analysis of statutory health insurance data on more than 850,000 individuals. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(44), 743-750. doi:10.3238/arztebl.2013.0743

Theidel, U., Väätäinen, S., Martikainen, J., Soini, E., Hardt, T., & Döhner, W. (2017). Budget impact of iv iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany (under review). *ESC Heart Failure*.

Theidel, U., & von der Schulenburg, J.-M. (2016). Benefit assessment in Germany: implications for price discounts. *Health Economic Reviews*, 6(1), 33. doi:10.1186/s13561-016-0109-3

Weber, M. (1968). *Methodologische Schriften: Studienausgabe*. Frankfurt am Main: Fischer.

Wille, E., & Robra, B.-P. (2002). Evaluationskonzept für das Praxisnetz Berlin. In K.-J. Preuß, J. Rübiger & Sommer J. H. (Hrsg.), *Managed Care. Evaluation und Performance-Measurement integrierter Versorgungsmodelle* (S. 108-115). Stuttgart: Schattauer.

Wittmann, W. W., Nübling, R., & Schmidt, J. (2002). Evaluationsforschung und Programmevaluation im Gesundheitswesen. *Zeitschrift für Evaluation*, 1(1), 39-60.

TITLE PAGE

Budget impact of i.v. iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany

Ulrike Theidel, MSc¹ / Saku Väättäinen, MSc² / Janne Martikainen, PhD² / Erkki Soini, MSc² / Thomas Hardt, PhD³ / Wolfram Doehner, MD, PhD⁴

¹ Xcenda GmbH, Lange Laube 31, 30159 Hannover, Germany; ² ESiOR Oy, Tulliportinkatu 2 LT4, 70100 Kuopio, Finland; ³ Vifor Pharma Deutschland GmbH, Baierbrunner Str. 29, 81379 Munich, Germany; ⁴ Center for Stroke Research and Dept. of Cardiology Charite Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Corresponding author:

Ulrike Theidel

Xcenda GmbH, Lange Laube 31, 30159 Hannover, Germany

Telephone number: +49 511 897 093 24

Fax number: +49 511 897 093 03

E-mail address: ulrike.theidel@xcenda.de

ABSTRACT

Aims: Treatment of iron deficiency (ID) in patients with heart failure (HF) with iv iron substitution (ferric carboxymaltose, FCM) has previously shown significant improvements in exercise capacity, NYHA functional class, quality of life and reduction of hospitalization. The aim of this study was to estimate the budget impact of FCM treatment for patients with HF and ID.

Methods and results: Individual patient data from four double-blind randomized controlled trials were pooled for this analysis. Expected outcomes were modelled for a treatment period of one year, using multivariate statistical methods. Associated unit costs were derived from claims data. Budget impact was calculated from the perspective of the Statutory Health Insurance. Multiple deterministic sensitivity analyses were performed.

Results: The annual budget impact for therapy with FCM vs. no-iron therapy was 2,735,505 and 2,695,474€ for 1,000 patients, respectively resulting in additional annual costs of 40.03€ for each treated patient. Main costs drivers are the FCM treatment cost and cost of hospitalizations due to HF worsening. FCM therapy compared to no-iron therapy resulted in reduced cost per 1,000 patients: for reduced hospitalisation due to HF worsening (52 vs. 129 hospitalisations amounting to 230,591€ vs. 597,078€), for reduced other medication (1,611,007€ vs. 1,679,908€), fewer outpatient visits (332,523€ vs. 378,019€) and home visits (29,627€ vs. 40,469€). Sensitivity analyses showed robustness of the results.

Conclusion: Therapy with FCM has a minimal budget impact of 40,031€ per 1,000 patients per year. This budget impact translates into reduced and shorter hospitalizations and improved symptomatic status of the patients.

Keywords

iron deficiency, chronic heart failure, cost, budget impact, ferric carboxymaltose, Ferinject

Introduction

Chronic heart failure (CHF) is a debilitating and life-threatening chronic disease, where the heart fails to deliver oxygen to fulfil metabolism tissues requirements. Symptoms (breathlessness, fatigue and fluid retention) appear slowly and worsen over time (1, 2) which leads to a significant impact on patient's quality of life (QoL) (3-5).

In Germany, it is estimated that 1.6Mio patients suffer from CHF with 200,000-300,000 incident cases per year and increases with age (6). CHF is the most common reason for hospital admissions with increasing numbers over the past 10 years from 306,736 in 2005 to 432,893 in 2014 (7). In 2014, CHF was in absolute numbers the fourth most frequent cause of death, affecting 5% of all deaths in Germany (8).

Economically, CHF is responsible for 1% to 2% of direct health care costs in the Western industrialized nations, and for around 1.1% in Germany (9). Studies of the German Competence Network Heart Failure (CNHF) showed that patients with CHF have 6.14 (± 9) annual contacts to their GP but 72% of all medical costs are for hospital admissions (10). Overall, treatment of CHF causes in 2.3 times higher cost compared to the average insured individuals of the Statutory Health Insurance (SHI) in Germany (11).

Approximately 50% of patients with CHF are iron deficient (12-14). Iron deficiency (ID) is defined as a ferritin level $<100\mu\text{g/L}$ or ferritin $100-299\mu\text{g/L}$ with a transferrin saturation $<20\%$ (12). It is a progressive condition, which can be linked to worsening symptomatic conditions and is a poor prognostic sign, independently of other prognostic factors. In CHF, ID is related to the severity of disease and may be present with or without the clinical occurrence of anaemia. Recent ESC guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure confirm ID being an important comorbidity and recommend that treatment specifically with FCM should be considered in symptomatic patients with systolic CHF and ID (15).

Randomized placebo-controlled trials (RCT) with ferric carboxymaltose (FCM) have shown a clinical benefit of the correction of ID in patients with CHF (16-19). Compared to placebo (no-iron), treatment with FCM is associated with significant improvements in functional capacity, symptoms and quality of life.

These improvements are related to a reduction in the risk of first hospitalisation as well as recurrent hospitalisation due to worsening HF in patients with systolic CHF+ID.

The aim of this study is therefore to evaluate the net budget impact of treatment with FCM in patients with CHF and ID in the German public health care setting compared to no-iron treatment.

Methods

Patient Population and treatment

Data from four RCTs (FER-CARS-01 (18), FAIR-HF (16), EFFICACY-HF (19), CONFIRM-HF (17)) examining FCM's safety and efficacy in treatment of patients with CHF and ID were pooled on a patient level. All studies have been completed up to December 2014. For the model population, baseline information from 833 eligible patients with systolic HF and ID and baseline New York Heart (NYHA) functional class II/III participating in the trials were included in our analysis. The budget impact model (BIM) compares treatment of FCM with no-iron, based on the pooled RCT data.

Analytical framework

To estimate the budget impact of FCM in patients with CHF and ID compared to no-iron, we developed a decision analytic BIM. Trial data were used to develop statistical models predicting the NYHA class distribution over time, rates of hospitalizations and average length of stay (LOS) for all NYHA class I-IV.

Figure 1 shows the model structure. ~~(Figure 1).~~

Figure 1: Model structure

The modelled sample size for the base case is 1,000 patients with CHF and ID per treatment arm, based on an extrapolation from the pooled trial data. For the base case the chosen time horizon is one year. Due to different follow-up times in the included trials, the pooled dataset was limited to 24 weeks of follow-up. In order to extend the time horizon to 52 weeks, CONFIRM-trial data alone is used to model the clinical outcomes to predict the population-averaged transition probabilities from week 24 to week 36 and from week 36 to week 52 using repeated measures logistic regression models (generalized estimating equations

(GEE), with logit-link function, binomial distribution and exchangeable correlation structure). The chosen perspective for the base case of the BIM is the Statutory Health Insurance (SHI). Improvements in NYHA class and decrease in related health resource use as well as avoided hospitalizations due to HF worsening define the budget impact.

Model inputs and statistics

Clinical parameter

The key clinical outcomes to inform the BIM are 1) probabilities to be in specific NYHA class (I-IV) or death over time, 2) rate of hospitalization due to worsening of CHF and 3) average length of hospital stay (LOS). To predict these outcomes, we analysed the pooled data set with suitable multivariate statistical methods to find the best statistical fit. All prediction models implemented into the BIM included baseline age, gender, haemoglobin, and NYHA class. Geographical region was considered in the analyses, and was included as predictor if the region variable improved model fit or model predictions. The variable selection for the statistical models were guided by information criteria (Akaike AIC, Bayesian BIC), Log-likelihood ratio test (LR-test), and most importantly by the accuracy and credibility of the statistical model predictions. A significance level of $p < 0.05$ was considered significant. For all statistical analyses, STATA MP 64 bit Version 14.0 or later (StataCorp, College Station, TX, USA) commercial statistical software was used.

NYHA class distributions over time and number of deaths

To predict the disease status in terms of NYHA class over time, multinomial logistic regression model was built and implemented to the BIM. According to the RCTs, we assumed that, if# the subject was hospitalized or had died at the time of the planned NYHA assessment, the subject was considered as having NYHA class IV or death, respectively. If an observation was missing and the subject were neither dead nor hospitalized at the time of the study visit on week 12 or 24 visits, the missing observations were imputed by carrying forward the last observation. The clustered nature of the data (repeated measures) was accounted for in the estimation. We established three separate statistical models predicting 1) improvement of NYHA class; 2)

worsening of NYHA class and 3) death after week 24 with the same covariates that were used in the final statistical model predicting NYHA class distribution over time up to 24 weeks.

Rate of hospitalization and average length of stay

Hospitalization rate due to worsening of CHF was estimated using a log-link negative binomial regression model with length of observation included as an offset variable to adjust for the differing observation periods (to control for the length time bias) between patients and trials. The average LOS per hospitalization due to worsening of CHF was estimated using a log-link negative binomial regression model. In order to obtain robust estimates, the multivariate analyses used the data from all cardiovascular hospitalizations with a variable for reason of hospitalization (other cardiovascular vs worsening HF) included as an additional covariate.

Economic parameter

For the BIM, only direct costs were of interest. ~~(Table 1).~~

Table 1: Resource use and cost parameter

The costs include the disease related costs of: hospitalization, medications, outpatient visits, home visits, and other health care resources. In the base case we used the cost data from the German AnyCare Database. This database includes anonymised data from SHI-services for CHF patients. The analysis sample covers reimbursed services and costs of 369,361 insured individuals located across Germany and is representative for the SHI-population in gender and age (20, 21). Cost from the claims data base were inflation-adjusted to 2014. The model estimates the costs of FCM for the mean cumulative dose of 1,679 mg based on pooled dataset multiplied by the calculated mean cost per milligram of FCM (0.317€). Price for FCM came from the official German drug price list (“Lauertaxe”) (22). For more information see Table 1.

Table 1: Resource use and unit costs

Sensitivity analysis

Deterministic sensitivity analyses (DSA) were carried out to test the robustness of the results by varying the results $\pm 25\%$ as well as using reasonable published costs and resource uses from fee catalogues and other

studies. Multiple extreme scenarios were run (see Table A1). The results of the DSAs are also presented as a form of a tornado diagram, which depicts graphically how selected variations (default $\pm 25\%$) in selected input affect the budget impact result. Each line represents the calculated impact if costs of the respective economic parameter are changed by 25% increase (white bars) or 25% decrease (black bar) of the assumed costs.

Results

Results of the pooled analysis

Population and treatment

Of the pooled trial participants, 33% and 67% were in the NYHA class II and III, respectively. Mean age was 68.1 years with balanced gender distribution (49% were women). Mean haemoglobin was 12.1g/dL. The mean cumulative annual dose coming from the trials was 1,679mg for FCM treatment.

Predicted NYHA class distributions over time and number of deaths

According to the base case model, 33% of the patient cohort are in NYHA class II and 67% in NYHA class III before treatment. Following treatment (Table 2), more patients improved in NYHA class in the FCM treated group compared to no treatment. At week 52, 63.1% of the patients treated with FCM were in NYHA II and 23.5% in NYHA III. By contrast, in the “no-iron” group more patients remained in NYHA class III (44.2%) than in NYHA II (39.2%). At week 52, 2.1% of the patients treated with FCM were predicted to be in NYHA IV, compared to 6.9% in patients in no-iron group. The respective numbers for death at week 52 were 5.2% and 8.9% of the patients in FCM group and no-iron treatment group, respectively.

Table 2: Predicted Predictions of NYHA distributions over time in the base case patient cohort distribution for week 24 and 52

Predicted rate of hospitalization and average length of stay

For the modelled 52-week time horizon, the FCM group had 52 hospitalizations per 1,000 patients vs. 129 hospitalizations in the no-iron group (Table 3). When considering the predicted average LOS in each

treatment group, these corresponds to total of 718 days and 2,240 days of inpatient care over the 52-week period in FCM and no-iron therapy groups, respectively.

Table 3: Predicted Predictions of hospitalization rates and length of stay (LOS) in the base case patient cohort

Results of the BIM

Economic outcome

Annual total costs of health care resources in our model for state of the art HF therapy without iron supplementation amounted to 2,694,474€ per year for 1,000 patients (Table 4).

Table 4: Modelled annualAnnual costs (€) of FCM and no-iron per 1,000 German CHF patients

The improved disease state (NYHA class) and fewer hospitalisations due to FCM therapy, however, resulted in reduced health care costs of 2,203,749€ or savings of 491,724€. The cumulated savings resulted from lower costs for hospitalization due to HF worsening (-366,487€), from reduced costs for other HF related medication (-68,900€), for outpatient visits (-45,496€) and for home visits (-10,841€). These cost savings on HF therapy were counterbalanced by costs for FCM treatment totalling at 531,756€.

The base case according to the model has an annual budget impact of 40,031€ per 1,000 patients for iv iron substitution using FCM compared to no-iron during the first year after initiation of FCM treatment. In other words, iv iron therapy accounts for additional costs of 40 € per patient per year. These costs are the financial equivalent of 1,522 patient-days saved from hospitalization per 1,000 patients and 36.2% of patients being improved by at least one NYHA class in the FCM group compared to 7.1% in the no-iron group.

Sensitivity analysis

The DSA Tornado diagram in Figure 2 shows the most important financial factors influencing the base case analysis, starting from the base case (i.e. 40,032€ per 1,000 patients).

Figure 2: ResultsTornado diagram of the deterministic sensitivity analysis DSA results

The change of the hospitalization rate in the no-iron group has the highest impact on the health care budget. Assuming higher hospitalisation costs by 25% would mean additional costs savings by FCM therapy of -109,238€; and 25% lower hospitalisation costs mean increased expenses for FCM therapy of 189,301€.

Following cost factors are change of mean cumulative FCM dose (+25%: 172,971€; -25%: -92,907€) and the change of costs of other medication in NYHA class III (+25%: -55,745€; -25%: 135,809€). When only treating patients in NYHA class III or II, therapy with FCM leads to net budget impact of -110,380€ or 321,137€ compared to no-iron treatment. Assuming same clinical effects and using real world data for mean FCM dose of 925mg, taken from a real world study of Bierbaum et al. (23), the annual FCM costs will be 292,957€ and the net budget impact changes to -198,768€ demonstrating cost savings. Changing the FCM price by 25%, the budget impact ranges from 173,495€ (price +25%) to -92,626€ (price -25%). Detailed results shows Appendix Table A 1.

Discussion

This is the first study to analyse the budget impact of treatment of iron deficiency using FCM in patients with HF in the German public health care setting. Our analysis model shows that the treatment with FCM is associated with minimal budget impact over the first year of FCM treatment. On average, patients treated with FCM were predicted to have better symptomatic disease status and fewer and shorter hospitalisations for HF compared to patients without iron therapy. Clinical benefit was observed already within 4 weeks of therapy (16) and persisted throughout the 52 week treatment period (17). Consistent with Ponikowski et al. (24), the rate of hospitalized patients was significantly lower in the FCM treated patient group. The cost category with the highest contribution to the estimated costs was “CHF related medications” (FCM group 1,611,007€ vs. no-iron group 1,679,908€, Table 4). Nevertheless, the highest potential for savings was for the FCM treated group in the category “Hospitalizations due to HF worsening” (-366,487€). Compared to the patients with ~~no-iron~~iron therapy, the FCM treated group had additional expenditures for the iv iron supplementation with FCM (531,756€). Summarizing all net costs in the base case model, the incremental treatment cost for FCM compared to no-iron treatment were only 40€ per patient during the first year of treatment.

Walter et al. (25) developed a cost-utility analysis utilizing a four-year time horizon for an Austrian setting, based on the pivotal FCM studies FAIR-HF and CONFIRM-HF. They found that FCM treatment is clearly

below the NICE cost-effectiveness threshold of 22,000€-33,000€/QALY (quality adjusted life year) when comparing FCM with oral iron treatment in CHF patients with ID and without anaemia. Gutzwiller et al. (26) also modelled cost-effectiveness from the perspective of an UK payer using the FAIR-HF data. Their analysis only modelled the time horizon of 24 weeks but showed similar conclusions. Comin-Colet et al. (27) came to the same results in their cost-effectiveness analysis in Spain. They used the data of the FAIR-HF trial and took only the time horizon of 24 weeks. A Swedish analysis based on FAIR-HF trial concluded that treatment of ID in CHF with FCM compared with placebo is estimated to be cost-effective. The base case scenario is noticeably below SEK 500,000 (€54,300) per QALY, an informal average reference value used by the Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency.(28) In comparison to these~~In comparison to these two~~ analysis, in our study we utilised the available data of 52 weeks therapy in the CONFIRM-HF study, which allowed for the longer time horizon of 52 weeks. We also used more comprehensive efficacy data in our model by employing patient-level data of four FCM trials.

For the Swiss Health Care System, Brock et al. (29) evaluated all ID related diagnoses including CHF to show the impact of FCM treatment over a six-year period. They used unpublished data from different databases (e.g. IMS, prescriber analysis, “Anaemia Patient Record Study”) but not from clinical trials. In all clinical indications except in patients with dialysis treatment with FCM led to cost savings. Overall, it seems problematic to compare the results from these individual health economic studies. Different patient populations were studied and different types of modelling were applied. Nevertheless, our study is in agreement with the existing economic evaluations in other countries all confirming advantages for FCM treatment (15).

Limitations

One of the key limitations of the present budget impact analysis is that all studies included in the data analyses were placebo-controlled, double blind, multinational, multicentre RCTs, and may not reflect the real world treatment patterns and effectiveness in the German health care setting. Wherever they had impact on the model fit or predictions, the regional differences were accounted for in the multivariate prediction

models. Unfortunately, specific subgroup analysis for the German population could not be done due to the small sample size.

Mean cumulative dose used in the model was 1,679mg given in 2.1 applications. Assuming annual real life dose of 925mg per patient, taken from a real world study of Bierbaum et al. (23), the annual FCM costs would decrease by 45% per patient and treatment with FCM would be net cost-saving compared to no-iron. Excluding the usual 10€ co-payment by the patients himself for a 1,000mg package of FCM, the price would decrease to 306.71€, and budget impact of FCM treatment would decrease to 23€ per treated patient compared to a no-iron therapy. Besides this, the baseline distribution of NYHA class and effectiveness might be different in real world setting.

A recently published cost comparison for Germany using accounting data from the pharmacy data processing centres (23) concluded that treatment with FCM is less costly than using other intravenous iron compounds. Also extreme scenario analysis show that, when only treating NYHA class III or II CHF per 1,000 patients, therapy with FCM leads to cost savings (i.e. -110,380€) or additional costs (i.e. 321,137€) compared to no-iron treatment, respectively.

Our approach for the base case (perspective of the Statutory Health Insurance) does not account for the predicted LOS reduction or the improved productivity, which is associated with reduced number of deaths and improved functional capacity of patients. In turn, we did not account for the costs per died individual because we do not know exactly the cost of death in Germany. Based on the trial data, treatment with FCM is associated with substantial reduction in average LOS (on average $(2,240/129)-(718/52)=3,6$ days per hospitalization). From the health economic perspective as from the hospital manager perspective, treatment with FCM resulted in cost savings.

The health care costs obtained from the claims data analysis are inflation-adjusted because up-to-date cost data were not available for CHF+ID patients. These costs are reimbursed fees from a SHI data sample with limited observations ($N_{\text{with NYHA I-IV}}=4,989$) and without considering any co-payments. It may be argued that this sample may not reflect the whole SHI population. However, due to our conservative approach, all cost-

relevant services included in the model only differ by NYHA class and not between the treatment arms. This might be different in real world setting.

Our analysis was restricted to direct health care related costs and at a one-year time horizon, not extrapolating the efficacy predictions or cost impacts beyond the available trial data. Other economic evaluations may cover a longer time period and take a wider perspective or the social perspective (e.g. including productivity costs).

Conclusion

In conclusion, ID is a relevant co-morbidity in HF associated with a worse symptomatic status and increased hospitalisation. Treating this complication by iv supplementation of iron results in improved symptomatic status and reduced frequency and duration of hospitalisation. This clinical benefit is achieved by additional costs of a mere 40 € per patient per year. Our study confirms that treatment with FCM addresses the unmet medical need in patients with HF and ID patients at minimum economic impact to the German public health care system.

ACKNOWLEDGMENTS

None.

FUNDING

Vifor Pharma GmbH, Munich, Germany.

DECLARATION OF INTERESTS

Ulrike Theidel received fees from Vifor Pharma GmbH and other companies due to consultancy work for Xcenda GmbH.

Saku Väätäinen is employee of ESiOR Oy a consultancy company serving Xcenda and other companies.

Janne Martikainen is employee and holds stock of ESiOR Oy a consultancy company serving Xcenda and other companies.

Erkki Soini is employee and holds stock of ESiOR Oy a consultancy company serving Xcenda and other companies.

Thomas Hardt is employee of Vifor Pharma Germany.

Wolfram Döhner received honoraria and research funding from Vifor Pharma.

References

1. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2012 Sep-Oct;**21**:365-371.
2. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure*. 2014;**1**(1):4-25.
3. Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca C, Serrano JM, Parissis J, Fedele F, Wikstrom G, Agostoni P, Atar S, Baholli L, Brito D, Colet JC, Edes I, Gomez Mesa JE, Gorjup V, Garza EH, Gonzalez Juanatey JR, Karanovic N, Karavidas A, Katsytadze I, Kivikko M, Matskeplishvili S, Merkely B, Morandi F, Novoa A, Oliva F, Ostadal P, Pereira-Barretto A, Pollesello P, Rudiger A, Schwinger RH, Wieser M, Yavelov I, Zymliński R. The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 15;**191**:256-264.
4. Peters-Klimm F, Kunz CU, Laux G, Szecsenyi J, Muller-Tasch T. Patient- and provider-related determinants of generic and specific health-related quality of life of patients with chronic systolic heart failure in primary care: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;**8**:98.
5. Pisa G, Eichmann F, Hupfer S. Assessing patient preferences in heart failure using conjoint methodology. *Patient Prefer Adherence*. 2015;**9**:1233-1241.
6. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prutz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol*. 2015 Aug;**104**(8):688-696.
7. Statistisches Bundesamt. Die 20 häufigsten Diagnosen. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Diagnosen.html;jsessionid=1878304D3BB52F659B91BC1CC5314860.cae4> (17 February 2016).
8. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachenstatistik.html> (17 February 2016).

9. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Apr;**106**(16):269-275.
10. Biermann J, Neumann T, Angermann CE, Erbel R, Maisch B, Pittrow D, Regitz-Zagrosek V, Scheffold T, Wachter R, Gelbrich G, Wasem J, Neumann A, German Competence Network Heart F. Economic burden of patients with various etiologies of chronic systolic heart failure analyzed by resource use and costs. *Int J Cardiol.* 2012 May 3;**156**:323-325.
11. Zugck C, Muller A, Helms TM, Wildau HJ, Becks T, Hacker J, Haag S, Goldhagen K, Schwab JO. [Health economic impact of heart failure: An analysis of the nationwide German database]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2010 Apr;**135**(13):633-638.
12. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, Lok DJ, Rosentryt P, Torrens A, Polonski L, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Jankowska EA. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J.* 2013 Apr;**165**(4):575-582 e573.
13. Krum H, Gilbert RE. Demographics and concomitant disorders in heart failure. *Lancet.* 2003 Jul 12;**362**(9378):147-158.
14. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul;**33**(14):1787-1847.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the

diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 May 20.

16. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P, Investigators F-HT. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17; **361**:2436-2448.

17. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, McDonagh T, Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Mori C, Roubert B, Filippatos G, Ruschitzka F, Anker SD, Investigators C-H. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015 Mar 14; **36**(11):657-668.

18. Arutyunov G. The safety of intravenous (IV) ferric carboxymaltose versus IV iron sucrose on patients with chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease (CKD) with iron deficiency (ID). *European journal of heart failure*. 2009; **8**:ii71.

19. Effect of Ferric Carboxymaltose on exercise Capacity and Cardiac Function in Patients With Iron deficiency and Chronic Heart Failure (EFFICACY-HF) (data on file). U.S. National Institutes of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00821717> (05 April 2017).

20. Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. www.gbe-bund.de (13. April 2016).

21. Anycare. Versorgungsforschung Anycare: Herzinsuffizienz (Auswertungsjahr 2011). Data on file 2013.

22. Preisinformation Ferinject 50mg Eisen/ml. Lauertaxe. <http://www2.lauer-fischer.de/home/> (16. November 2015).

23. Bierbaum M, Schöffski O. Kosten-Kosten-Studie zur parenteralen Eisentherapie bei Eisenmangelanämie in der ambulanten Versorgung der GKV in Deutschland. *Gesundh ökon Qual manag*. 2013; **18**:173-179.

24. Rocca HP, Crijns HJ. Iron i.v. in heart failure: ready for implementation? *Eur Heart J*. 2015 Mar 14;**36**(11):645-647.

25. Walter E, Bauer M, Ressler S. Cost-Effectiveness Of Ferric Carboxymaltose In Patients With Iron Deficiency And Chronic Heart Failure In Austria. *Value Health*. 2015 Nov;**18**(7):A392.

26. Gutzwiller FS, Schwenkglens M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, Ponikowski P, Anker SD. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail*. 2012 Jul;**14**(7):782-790.

27. Comin-Colet J, Rubio-Rodriguez D, Rubio-Terres C, Enjuanes-Grau C, Gutzwiller FS, Anker SD, Ponikowski P. A Cost-effectiveness Analysis of Ferric Carboxymaltose in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015 Oct;**68**(10):846-851.

28. Hofmarcher T, Borg S. Cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose in iron-deficient patients with chronic heart failure in Sweden. *J Med Econ*. 2015;**18**(7):492-501.

29.28, Brock E, Braunhofer P, Troxler J, Schneider H. Budget impact of parenteral iron treatment of iron deficiency: methodological issues raised by using real-life data. *Eur J Health Econ*. 2014 Dec;**15**:907-916.

Formatiert: Schriftart:

Figure legends

Not necessary.

Appendices

Table A 1: Overview for diverse extreme scenario analysis (all costs in € per 1,000 patients)

Parameters varied	No-iron	FCM	Net Budget Impact
Base case	2,695,474	2,735,505	40,032
Proportion of NYHA II = 100%	2,191,435	2,512,572	321,137
Proportion of NYHA III = 100%	3,116,291	3,005,911	-110,380
Average haemoglobin lower limit (9,9g/dL)	2,759,981	2,751,578	-8,403
Average haemoglobin upper limit (14,3g/dL)	2,608,996	2,701,725	92,729
Proportion of men = 100%	2,853,825	2,769,679	-84,146
Proportion of women = 100%	2,582,260	2,719,841	137,580
Age lower limit (50 years on average)	2,514,056	2,652,635	138,579
Age upper limit (82 years on average)	2,724,631	2,734,772	10,142
Real world FCM dose by Bierbaum et al. (23)	2,695,474	2,496,706	-198,768
Costs by Biermann et al. (10) (adjusted to 2014)	859,362	1,211,713	352,351
Costs by Zugck et al. (11) (adjusted to 2014)	3,600,314	3,286,292	-314,022
Lump sums from fee catalogues ^a	654,138	945,372	353,080
Account for the predicted LOS reduction	3,030,138	2,803,548	-226,590
FCM = ferric carboxymaltose / NYHA = New York Heart Association. ^a EBM 03000/03220 (29,45€) for GP visits and DRG F62A/B (weighted average 2,969,04€) for hospitalization			

Tables

Table 1: Economic parameters: Resource use and unit costs

Economic parameter	Value (annual unit cost in €)				Source
	I	II	III	IV	
Price of FCM (1,000mg)	316.71 ^a				(22)
Cost of other medication per year	1,201.53	1,574.95	1,921.53	2,013.70	(20, 21)*
Cost of outpatient visits per year	190.84	294.32	459.16	638.56	
Cost of home visits per year	11.44	20.28	49.40	141.44	
Cost of one hospitalization period	4,141.00	4,288.00	4,744.00	6,104.00	
* Costs were inflation-adjusted to 2014					
^a List ex-factory price excluding mandatory rebates.					

Table 2: Disease progression: Predicted NYHA distributions over time in the base case patient cohort

NYHA class	Treatment										Regression model*
	no-iron (%)					FCM (%)					
	I	II	III	IV	Death	I	II	III	IV	Death	
Baseline	0	33	67	0	0	0	33	67	0	0	Multinomial
Week 4	0.1	30.1	65.6	4.0	0.2	0.9	51.6	46.0	1.4	0.1	logistic regression ¹
Week 12	0.4	35.9	57.2	4.2	2.2	5.1	55.9	36.4	1.3	1.3	
Week 24	0.5	43.3	45.8	6.3	4.1	5.4	63.1	27.3	1.9	2.3	
Week 36	0.7	41.1	45.1	6.6	6.5	5.8	63.2	25.2	2.0	3.8	Repeated measures
Week 52	0.9	39.2	44.2	6.9	8.9	6.1	63.1	23.5	2.1	5.2	logistic regression ²

FCM = ferric carboxymaltose / HF = Heart Failure / NYHA class = New York Heart Association Functional Classification.

*Regression models utilize baseline characteristics: Age, gender, Haemoglobin (Hb) and baseline NYHA (III vs II) were included in the models. ¹ Within patient clustering accounted in the variance estimator. Utilizes pooled data from all four RCTs. ² Generalized estimating equations (GEE) model with logit link-function, binomial distribution and exchangeable correlation structure. Data for weeks 36 and 52 from CONFIRM-trial.

Formatierte Tabelle

Table 3: Hospitalizations: Predicted hospitalization rates and length of stay (LOS) in the base case patient cohort

Clinical outcome	no-iron	FCM	Regression model
Hospitalization rate ^a	0.0026	0.0010	Negative binomial regression
Average LOS ^b	17.40	13.85	Negative binomial regression

HF = Heart Failure / LOS = Length Of Stay / NYHA = New York Heart Association Functional Classification.

^a Number of hospitalizations per patient-week. Predicted using baseline characteristics: age, gender, haemoglobin, NYHA (III vs II) and region. Only hospitalizations due to HF worsening included.

^b Days per hospitalization period. Predicted using baseline age, gender, haemoglobin, NYHA (III vs II) and reason for hospitalizations (Other cardiovascular vs. worsening of CHF).

Formatierte Tabelle

Table 4: Modelled annual costs (€) of FCM and no-iron per 1,000 German CHF patients

Cost driver	Treatment	No-iron	FCM	Net budget impact
Health care resources				
Home visits		40,469	29,627	-10,842
Outpatient visits		378,019	332,523	-45,496
Hospitalizations due to HF worsening		597,078	230,591	-366,487
CHF related medications		1,679,908	1,611,007	-68,900
Total cost of health care resources		2,695,474	2,203,749	-491,725
Total cost of FCM treatment		0	531,756	531,756
Total cost		2,695,474	2,735,505	40,031

Formatierte Tabelle

Figures

Figure 1: Model structure

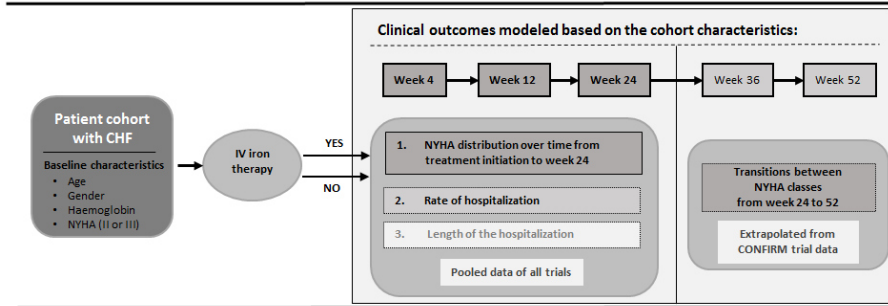
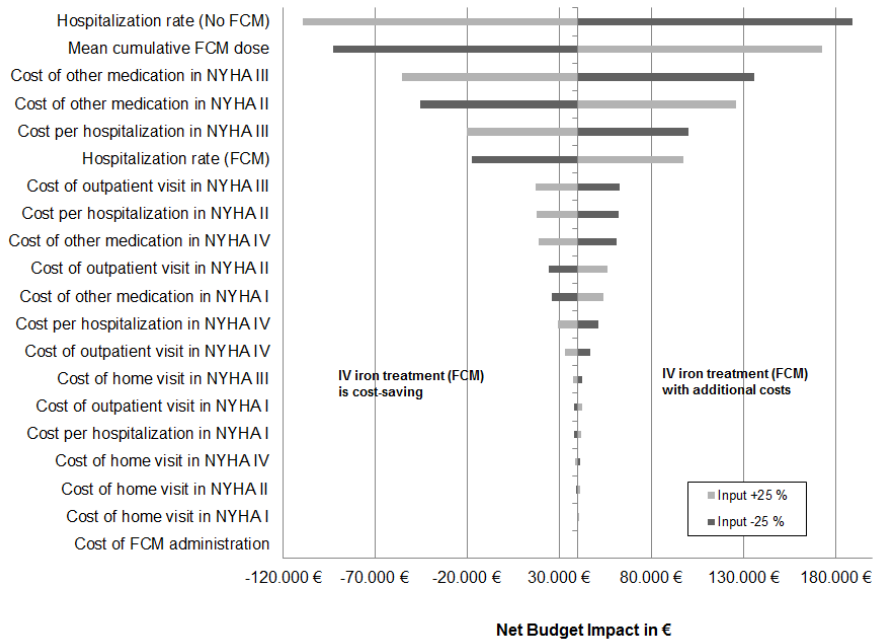


Figure 2: Results of the deterministic sensitivity analysis



RESEARCH

Open Access



Benefit assessment in Germany: implications for price discounts

Ulrike Theidel^{1*}  and J-Matthias Graf von der Schulenburg²

Abstract

Background: The AMNOG regulation, introduced in 2011 in Germany, changed the game for new drugs. Now, the industry is required to submit a dossier to the GBA (the central decision body in the German sickness fund system) to show additional benefit. After granting the magnitude of the additional benefit by the GBA, the manufacturer is entitled to negotiate the reimbursement price with the GKV-SV (National Association of Statutory Health Insurance Funds). The reimbursement price is defined as a discount on the drug price at launch. As the price or discount negotiations between the manufacturers and the GKV-SV takes place behind closed doors, the factors influencing the results of the negotiation are not known.

Objectives: The aim of this evaluation is to identify factors influencing the results of the AMNOG price negotiation process.

Methods: The analysis was based on a dataset containing detailed information on all assessments until the end of 2015. A descriptive analysis was followed by an econometric analysis of various potential factors (benefit rating, size of target population, deviating from appropriate comparative therapy and incorporation of HRQoL-data).

Results: Until December 2015, manufacturers and the GKV-SV finalized 96 negotiations in 193 therapeutic areas, based on assessment conducted by the GBA. The GBA has granted an additional benefit to 100/193 drug innovations. Negotiated discount was significantly higher for those drugs without additional benefit ($p = 0.030$) and non-orphan drugs ($p = 0.015$). Smaller population size, no deviation from recommended appropriate comparative therapy and the incorporation of HRQoL-data were associated with a lower discount on the price at launch. However, neither a uni- nor the multivariate linear regression showed enough power to predict the final discount.

Conclusions: Although the AMNOG regulation implemented binding and strict rules for the benefit assessment itself, the outcome of the discount negotiations are still unpredictable. Obviously, negotiation tactics, the current political situation and soft factors seem to play a more influential role for the outcome of the negotiations than the five hard and known factors analyzed in this study. Further research is needed to evaluate additional factors.

Keywords: Health policy, Pharmaceuticals, Market access, Rebate, Negotiation, New substance

Abbreviations: ACT, appropriate comparative therapy; AMNOG, Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz; GBA, Gemeinsamer Bundesausschuss (Federal Joint Committee); GKV, Gesetzliche Krankenversicherung (German Statutory Health Insurance); GKV-SV, Spitzenverband Bund der Krankenkassen (National Association of Statutory Health Insurances Funds); HRQoL, health-related quality of life; IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE, National Institute for Health and Care Excellence

* Correspondence: ulrike.theidel@xcenda.de

¹Xcenda GmbH, Lange Laube 31, 30159 Hannover, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

Background

The Act on the Reform of the Market for Medical Products (*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz*, AMNOG) became effective in 2011. Upon market registration, pharmaceutical companies are obliged by law to submit a dossier to the Federal Joint Committee (*Gemeinsamer Bundesausschuss*, GBA) in order to prove a patient-relevant medical benefit in mortality, morbidity, and health-related quality of life (HRQoL). The GBA is the decision-making body of the joint self-governing board of stakeholders in healthcare (physicians, dentists, hospitals and sickness funds) in the German Statutory Health Insurance (*Gesetzliche Krankenversicherung*, GKV). The methodological basis of the underlying assessment and the uncertainties regarding outcomes and study results is in accordance with the principles of evidence-based medicine. The Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, IQWiG) publishes its own methods on assessments in a specific method paper including key elements on how assessments are to be carried out [1].

A ruling on additional benefit for a specific compound by the GBA (appraisal) is based on the overall assessment of the evidence presented in the dossier for effects on mortality, morbidity, and HRQoL. Besides a rating based on self-assessment by the manufacturer when the dossier is submitted, an assessment from the IQWiG and/or the GBA is vital for the final benefit rating [2]. Sometimes a manufacturer decides not to submit a dossier and accepts a rating of no additional benefit from the beginning.

As mentioned, the acknowledgement of a patient-relevant medical benefit by the GBA is crucial. An independent assessment of the evidence by the IQWiG supports the decision by the GBA. As an institution, designated by law, IQWiG supports the GBA with providing independent, evidence-based expert reports. IQWiG submits the results of their assessment to the GBA with a recommendation regarding the additional patient-relevant benefit of the investigated drug. Overall, the GBA decision is based on the manufacturers' dossier and submitted data, the IQWiG evaluation, as well as the results of the public hearing as part of the commenting procedure.

The following categories define the magnitude of additional benefit: (1) major, (2) considerable, (3) minor, (4) non-quantifiable, (5) no additional benefit, or (6) less benefit. The number and characteristics of studies provided, the certainty of results, and the observed effects determine the level or quality of evidence ('proof', 'indication' or 'hint') [3]. The GBA decides about the additional benefit of a new compound compared to the appropriate comparative therapy (ACT) usually named within the scientific advice. The final decision on the ACT is taken by the GBA when deciding on the added benefit ultimately.

Price negotiations begin after a final decision on the (additional) medical benefit, announced by the GBA. The negotiation procedure contains mainly the negotiation of a discount on the published list price in addition to already existing mandatory discounts in accordance with §130a of the 5th Social Law Book. Representatives of the manufacturer negotiate the price with representatives of the National Association of Statutory Health Insurance Funds (*Spitzenverband Bund der Krankenkassen*, GKV-SV). The negotiations have to be finalized within 6 months after market access. In case that no final agreement is achieved on price discount after an additional 6 months, an arbitration will be initiated. During a 3-month timeframe, an official arbitration board will set the final price decision. Companies are free to set the price for the first 12 months after market launch, the negotiated (or arbitrated) discount becomes effective immediately after this first year [4].

Until now, no published analyses have been conducted addressing factors that might influence the magnitude of a discount. Therefore, the aim of this evaluation was to identify potential factors influencing final negotiated discounts.

Methods

Conceptual framework and analytic strategy

Based on the "hunches of experts", we have identified several factors, which might influence the final discount. Factors influencing the negotiated discount on the price of a new drug are many and we had to be selective in this study to ensure that the analysis is significant. Five potential influencing factors were scoped in our analysis, which are assumed as most relevant:

1. Rating (as the result of the benefit assessment)
2. Indication class
3. Orphan drug status (also reflected by size of target population)
4. ACT (depending on number and annual costs)
5. HRQoL data (when incorporated in the assessment).

Data sources

The underlying dataset contains all dossiers with benefit ratings published and negotiated until December 31st, 2015. Excluding those admitted to a reference price group or choosing opt-out, all benefit assessments were analyzed with respect to these factors and their impact on negotiated discounts. Besides these factors, other potential differentiators were scoped.

For this analysis, we evaluated the discount per therapeutic area assessed. It has to be noted, that one new drug might have been subject to one or more assessments, for instance after a label extension, requiring a reassessment and/or the need to split up a single process in one or more therapeutic areas (e.g. the usual number of therapeutic areas in diabetes is five).

The basis for calculation of discounts were price information published by the official Germany drug price list (“Lauerntaxe”). Prices and discounts for the time at start of negotiations and end of negotiations were gathered and used for the analysis. Label extensions might change the price and negotiated discounts. In that case, we considered the latest discount update.

Statistical analysis

We analyzed the data in a two-step approach with IBM SPSS Statistics 23. First, to describe this comprehensive data sample with respect to the assumed potential influence factors, we report quantitative variables, e.g. mean, standard deviation, minimum and maximum.

Second, based on our description, we derived some hypotheses on what influences the price. Hereby we conducted a linear regression model to analyze the impact of these factors on the final discount. The dependent variable in the model was the price change (discount) of the new therapy.

The independent variables in the regression model were as mentioned above and we decided to

1. build a univariate regression for each independent variable,
2. build a multivariate regression model including all variables with $p < 0.05$.

Results

Descriptive analysis

Manufacturers and GKV-SV finalized price negotiations for 193 assessed therapeutic areas within 96 assessments until December 31st, 2015. The GBA granted an additional benefit for 100/193. Of these, one was major, 29 were considerable, 48 minor, and 22 non-quantifiable additional benefit ratings. One rating was with additional harm potential (=less benefit). Manufacturers presented no dossier for five assessments.

Rating

The overall mean discount was 21.96 % [0–78.02; SD 13.14] on the initially freely set price at launch. The mean discount for “no additional benefit” ($n = 93$) of 24.09 % [0–78.02; SD 14.19] was significantly higher than discount for an “additional benefit” ($n = 100$) 19.98 % [0–58.73; SD 11.81] ($p = 0.030$). One assessment resulted in a “major additional benefit” (13.64 %) and one in “additional harm potential” (9.00 %). Overall, two indication classes showed significant results for the mean discount compared to the others: “Diseases of the Respiratory System” and “Diseases of the Nervous System”. They present the minimum and the maximum mean discount when comparing discounts per indication class (Tables 1 and 2).

Manufacturers’ own rating of the additional benefit was different from the rating of the additional benefit by IQWiG and/or GBA in 95/193 assessments and often overestimated. An identical rating between IQWiG and GBA ($n = 95$) led to an average discount of 22.14 % [0–78.02; SD 14.39] compared to a discount of 23.81 % [0–58.73; SD 13.79] in assessments without identical rating ($n = 69$). When renouncing a dossier submission ($n = 5$) the negotiated average discount was 31.51 % [3.97–78.02; SD 29.95] vs. 23.84 % [0–67.30; SD 13.0] with dossier submission and the GBA granted “no additional benefit” ($n = 86$).

Number of target populations assessed were more than one in 47/96 assessments. The overall size, measured by the upper level mentioned in the GBA decision, was $n = 122,808$ [6–3,253,000; SD 409,065]. For discounts by size of target population see Table 3.

Orphan drug status

Mean discount for orphan drugs (29/193) was 18.31 % [1.00–29.78; SD 7.27] compared to non-orphan drugs (164/193) 22.60 % [0–78.02; SD 13.83] ($p = 0.015$). When comparing orphan drugs only with non-orphans with additional benefit (71/193) 20.67 % [0–58.73; SD 13.21] the difference was not significant ($p = 0.256$). Table 4 presents the results per indication class and benefit category.

Appropriate comparative therapy

For orphan drugs ($n = 29$) the additional benefit is preset by law independent from the chosen ACT. Table 5 shows that for 67/164 assessments the manufacturer did not follow the GBA recommendations regarding the ACT. For 83/164 assessments, more than one ACT was recommended by the GBA (30 of those not following the GBA and 53 who followed the GBA recommendation). When comparing the annual cost of the new drug to the cheapest ACT recommended by the GBA, annual costs were at least 54 % higher for those with more than one ACT.

The mean discount did not significantly differ compared to those where the manufacturer followed the recommendation and no noticeable differences were seen regarding indication groups (Table 5).

For the assessments where the manufacturer deviated from GBA recommendation ($n = 30$), the manufacturer chose the more costly ACT in 19 assessments. Annual cost of the new compound ranged from 94–8100 % compared to ACT. Mean discount was 21.72 % [10.75–43.08; SD 6.56]. In 11 assessments, the definition of subgroups was different so that no comparison was possible.

Incorporated HRQoL-data

In 49/193 assessments, the GBA incorporated HRQoL-data in their assessment and granted an additional benefit for 33 (21 of them with minor). Overall, the mean

Table 1 Discounts by benefit categories and indication class

Additional benefit: overall					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Certain infectious and parasitic diseases	51	22.01	0.00	42.54	12.00
Diseases of the blood and blood-forming organs	2	24.50	23.15	25.85	1.91
Diseases of the circulatory system	14	25.25	4.65	58.73	16.10
Diseases of the digestive system	6	27.42	14.87	31.02	6.52
Diseases of the eye and adnexa	7	19.46	3.06	78.02	26.57
Diseases of the genitourinary system	2	19.80	19.80	19.80	0.00
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1	39.44	39.44	39.44	–
Diseases of the nervous system	9	37.84 *	24.32	67.30	14.40
Diseases of the respiratory system	9	12.93 *	2.01	25.74	11.24
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	1	42.75	42.75	42.75	–
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	24	19.86	1.00	48.60	12.43
Mental and behavioral disorders	2	25.68	17.36	34.00	11.77
Neoplasms	57	20.01	0.00	53.71	11.16
Other	8	20.73	13.64	28.55	6.43
Overall ^a	193	21.96	0.00	78.02	13.14
Size of target population ^a (upper level)	193	122808	6	3253000	409065
Additional benefit: overall <u>with</u> additional benefit					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Certain infectious and parasitic diseases	29	20.16	0.00	42.54	12.57
Diseases of the circulatory system	8	27.32	4.65	58.73	17.77
Diseases of the digestive system	2	20.21	14.87	25.54	7.54
Diseases of the eye and adnexa	1	15.43	15.43	15.43	–
Diseases of the genitourinary system	2	19.80	19.80	19.80	0.00
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1	39.44	39.44	39.44	–
Diseases of the nervous system	2	40.69 *	29.71	51.67	15.53
Diseases of the respiratory system	3	4.99 *	2.01	10.96	5.17
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	11	14.11	1.00	25.31	7.60
Other	4	16.36	13.64	24.50	5.43
Neoplasms	37	20.09	4.74	46.44	9.66
Overall	100	19.98	0.00	58.73	11.81
Size of target population (upper level)	100	80418	6	2542810	302323

Abbreviations: *Min* minimum, *Max* maximum, *SD* standard deviation

All discounts presented in %

* $p < 0.05$ compared to mean discount of the other indications

^aIncluding the assessment with major benefit

discount for drugs with incorporated HRQoL-data was 19.29 % [0–40.77; SD 10.93] compared to those without incorporated HRQoL-data 22.87 % [0–78.02; SD 13.73], $p = 0.100$. No significant differences were shown for discounts per benefit category, indication class or drug status (orphan/non-orphan) (Table 6).

Linear regression

The univariate regression provided significant results for factor “Rating” and “Indication”, which significantly

correlate with the dependent variable (Appendix 1). For the multivariate regression, we included all significant variables. To avoid a non-inclusion of categories due to the low number of observations, we included all benefit categories and indication classes too. Running the multivariate regression, two of the included variables were excluded automatically and the variable with the maximum mean discount (“Diseases of the nervous system”, $n = 9$) was significant (Appendix 2). There were statistically significant differences between group means

Table 2 Discounts by benefit categories and indication class

Additional benefit: considerable					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Certain infectious and parasitic diseases	11	23.80	10.07	42.54	13.96
Diseases of the circulatory system	1	19.35	19.35	19.35	–
Diseases of the eye and adnexa	1	15.43	15.43	15.43	–
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1	39.44	39.44	39.44	–
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	1	5.05	5.05	5.05	–
Neoplasms	14	18.44	6.35	35.19	8.69
Overall	29	20.66	5.05	42.54	11.55
Size of target population (upper level)	29	18172	143	221000	40788
Additional benefit: minor					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Certain infectious and parasitic diseases	12	18.48	0.00	42.54	13.78
Diseases of the circulatory system	6	29.97	4.65	58.73	20.21
Diseases of the digestive system	1	25.54	25.54	25.54	–
Diseases of the genitourinary system	2	19.80	19.80	19.80	0.00
Diseases of the nervous system	2	40.69	29.71	51.67	15.53
Diseases of the respiratory system	2	2.01 *	2.01	2.01	0.00
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	10	15.02	1.00	25.31	7.36
Neoplasms	12	23.16	4.74	46.44	12.83
Other	1	24.50	24.50	24.50	–
Overall	48	20.93	0.00	58.73	20.16
Size of target population (upper level)	48	153723	6	2542810	425313
Additional benefit: non-quantifiable					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Certain infectious and parasitic diseases	6	16.86	10.07	21.25	5.33
Diseases of the circulatory system	1	19.35	19.35	19.35	–
Diseases of the digestive system	1	14.87	14.87	14.87	–
Diseases of the respiratory system	1	10.96	10.96	10.96	–
Neoplasms	11	18.84	9.00	29.78	6.29
Other	2	13.64	13.64	13.64	0.00
Overall	22	17.31 *	9.00	29.778	55.32
Size of target population (upper level)	22	6081	25	34000	9994
No additional benefit					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Certain infectious and parasitic diseases	22	24.45	3.16	42.54	11.01
Diseases of the digestive system	4	31.02	31.02	31.02	0.00
Diseases of the blood and blood-forming organs	2	24.50	23.15	25.85	1.91
Diseases of the circulatory system	6	22.49	4.65	49.52	14.69
Diseases of the eye and adnexa	6	20.13	3.06	78.02	29.04
Diseases of the nervous system	7	37.03	24.32	67.30	15.26
Diseases of the respiratory system	6	16.90	2.01	25.74	11.60
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	1	42.75	42.75	42.75	–
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	13	24.72 *	12.78	48.60	13.86

Table 2 Discounts by benefit categories and indication class (Continued)

Mental and behavioral disorders	2	25.68	17.36	34.00	11.77
Neoplasms	19	20.43	0.00	53.71	13.92
Other	4	25.10 *	21.65	28.55	3.98
Overall	92	24.25 *	0.00	78.02	14.18
Size of target population (upper level)	92	170203	15	3253000	499215

Abbreviations: *Min* minimum, *Max* maximum, *SD* standard deviation

All discounts presented in %

Assessment with "Major Benefit" = 13.64 % (TP upper level = 2333.33)

Assessment with "Less Benefit" = 9.00 % (TP upper level = 1460)

* $p < 0.05$ compared to mean discount of the other indications

($p = 0.020$). The model explained 16.3 % of the variations.

Discussion

The present study analyses possible factors influencing the final negotiated discount after AMNOG-assessment. Therefore, results of this analysis should be interpreted as a trend and starting point for further research.

Of the analyzed 193 assessments, 91 rated with "no additional benefit". This is nearly half of all assessments, whereas for orphan drugs (29/193) the law presets an additional benefit. As expected, a proven additional benefit influences the final discount positively. However, the rating itself seems not to fully "reflect" the expected discount. For example, 0 % given for a rating with minor additional benefit and 78.02 % for a rating with no additional benefit. Discounted prices negotiated based on the early benefit assessment show that the new system has resulted in

substantial rebates within a wide range of results. However, free pricing for the first year seems not to impose a structurally negative impact [5].

The number of target populations assessed did not show any significant differences on final discount. For size of target population, there was only a hint that a smaller target population leads to lower discounts. This might reflect the circumstance that discounts for orphan drugs were lower, compared to non-orphan drugs.

Orphan drugs need to be treated differently due to the circumstance that the law presets their additional benefit. When separating orphan drugs, mean discount for orphan drugs was not significantly different to those with additional benefit and non-orphan drug status.

If the manufacturer does not deviate from GBA recommendations on the ACT, discounts seem to be smaller. When deviating from recommendation, assessments were granted with "no additional benefit" if no adequate reason existed. For half of all assessments, the GBA recommended more than one ACT. If the manufacturer chose the more costly ACT, it had no significant impact on discounts.

The acceptance and consideration of HRQoL-data within the GBA appraisal tends to influence the final discount positively. In the future, measured quality of life data and other patient-reported outcomes might play a greater role in early benefit assessment [6]. For example, crizotinib was not able to show an improvement of overall survival and the GBA did not analyze the surrogate parameter progression-free survival to assess the benefit of the drug. However, the significant reduction in non-fatal symptoms and a significant improvement in quality of life led to a considerable additional benefit ruling in comparison to best supportive care [7].

Based on current evidence and chosen influence factors, it was not possible to develop a model that reliably explains how much the discount level is expected to change in response. With $R^2 = 0.163$ the regression model explained only a small proportion of total variation [8]. On

Table 3 Target population and discount

Overall					
Size of target population	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
0–< 1000	34	20.84	1.00	53.71	12.15
1000–< 2500	38	21.28	0.00	42.54	11.53
2500–< 7500	31	19.79	4.74	39.44	9.00
7500–< 25000	32	21.61	2.01	46.44	11.43
25000–< 150000	34	23.88	3.16	67.30	15.12
150000+	24	25.18	2.01	78.02	19.50
Orphan drugs					
Size of target population	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
0–< 300	10	13.70	1.00	24.50	8.15
300–< 1500	10	20.66	9.00	29.78	6.52
1500+	9	20.81	10.96	25.54	4.66

All discounts presented in %

Abbreviations: *Min* minimum, *Max* maximum, *SD* standard deviation

Table 4 Discounts by benefit categories and indication class (Orphan drugs)

Additional benefit: overall					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Diseases of the respiratory system	1	10.96	10.96	10.96	–
Diseases of the circulatory system	3	22.31	20.72	25.49	2.75
Neoplasms	16	19.59	9.00	29.78	5.82
Other	1	24.50	24.50	24.50	–
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	6	12.43	1.00	25.31	10.17
Diseases of the digestive system	2	20.21	14.87	25.54	7.54
Overall	29	18.31	1.00	29.78	7.27
Size of target population (upper level)	29	1896	11	7850	2583
Additional benefit: considerable					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Neoplasms	2	20.80	19.78	21.81	1.44
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	1	5.05	5.05	5.05	–
Overall	3	15.55	5.05	21.81	9.15
Size of target population (upper level)	3	2348	143	5000	2459
Additional benefit: minor					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Diseases of the circulatory system	3	22.31	20.72	25.49	2.75
Neoplasms	3	21.55	13.85	25.81	6.68
Other	1	24.50	24.50	24.50	–
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	5	13.91	1.00	25.31	10.62
Diseases of the digestive system	1	25.54	25.54	25.54	–
Overall	13	19.32	1.00	25.54	8.21
Size of target population (upper level)	13	2167	11	7850	2924
Additional benefit: non-quantifiable					
Indication class by ICD-10	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Diseases of the respiratory system	1	10.96	10.96	10.96	–
Neoplasms	11	18.84	9.00	29.78	6.29
Diseases of the digestive system	1	14.87	14.87	14.87	–
Overall	13	17.93	9.00	29.78	6.21
Size of target population (upper level)	13	1521	25	7500	2393

All discounts presented in %

Abbreviations: *Min* minimum, *Max* maximum, *SD* standard deviation

the one hand, this might be a result of the limited sample size and inter-correlation between independent variables. On the other hand, other influence factors and/or analysis tools might be necessary to consider (e.g. respective benchmarks introduced in the framework agreement signed by the GKV-SV and the manufacturers' unions [9]). This seems the fact especially when predicting human behavior because the decision making process is overly complex: clarifying objectives, generating alternatives, define the BATNA (the "Best Alternative To Negotiated Agreement"), evaluating consequences and making tradeoffs. Some influencing factors may not be directly observable, such as the negotiation skills of the manufacturer, acceptance and "attitude" of the manufacturer, or "good will" in situations of high-unmet clinical need, to name just a few. Decisions must be made in the presence of multiple usually conflicting and incommensurate criteria or attributes, what makes a multi-criteria decision making approach reasonable [10].

For discount calculation, we used data from the official German drug price list "Lauertaxe" for the largest package (N3). Often smaller packages exist or the manufacturer decides to withdraw package sizes from the market. In addition to the negotiated discount, a manufacturer might lower the initial price that was set at market launch at their discretion any time before or after finalization of negotiations [11]. Regarding the prices and discounts it is important to note, that if one product covers different therapeutic areas with different ratings, mixed prices and/or discounts exist.

When evaluating the discount by assessment level ($n = 96$) the overall mean discount was 23.16 % [0–78.02 %; SD 14.66]. Hence, 92 subgroups assessed with "no additional benefit" within 96 assessments totally changes the picture. When taken "no additional benefit" as the highest rating granted, the number of assessments is 29 [2, 12, 13].

The small number of observations (especially when differing by benefit categories, drug status or indication) and the wide spread of negotiated discounts limit our analysis. Due to the limited group size, all significant results need to be interpreted with caution.

While the early benefit assessment and appraisal of clinical evidence itself is a very clear and transparent procedure, no official algorithm exists for a prediction of levels of negotiated price discounts [4, 14]. This is a result of confidentiality between the negotiation parties. Thus, a high uncertainty remains due to modalities regarding setting the maximum reimbursable price (e.g. premium over the price of the ACT or discount on an existing market price of the new product) and the proceedings of the arbitration board when negotiations fail.

Table 5 Acceptance of ACT and discounts ($N = 164$, excl. orphan drugs)

Acceptance of ACT set by GBA: no										
Additional benefit category	ACT ≤ 1					ACT > 1				
	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Overall	37	20.25	3.40	67.30	13.21	30	22.46	0.00	53.71	11.88
Overall with additional benefit	18	16.63	4.74	39.65	10.05	9	19.72	0.00	51.67	15.30
Considerable	7	18.05	10.07	32.87	7.93	4	15.06	10.07	23.15	6.29
Minor	8	16.70	4.74	39.65	13.26	5	23.45	0.00	51.67	19.99
Non-quantifiable	3	13.16	10.07	19.35	5.36	0	–	–	–	–
No	19	20.25	3.40	67.30	13.21	21	23.63	3.16	53.71	10.30
Acceptance of ACT set by GBA: yes										
Additional benefit category	ACT ≤ 1					ACT > 1				
	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Overall	44	24.14	0.00	78.02	15.22	53	23.07	2.01	58.73	14.25
Overall with additional benefit	17	23.26	6.35	35.19	12.60	27	22.05	2.01	58.73	14.69
Major	1	13.64	13.64	13.64	–	0	–	–	–	–
Considerable	7	19.05	6.35	35.19	11.70	8	29.08	10.38	42.54	14.21
Minor	7	31.58	19.80	46.44	11.77	15	18.78	2.01	58.73	16.10
Non-quantifiable	2	13.64	13.64	13.64	0.00	4	20.25	19.25	21.25	1.15
No	27	24.69	0.00	78.02	16.86	25	24.73	2.01	49.52	13.92
Additional harm potential	0	–	–	–	–	1	9.00	9.00	9.00	–

Abbreviations: *Min* minimum, *Max* maximum, *SD* standard deviation
All discounts presented in %

Some hard criteria for the discount negotiation are mandatory and pre-set:

- Result of the GBA-assessment
- Price as set by the manufacturer
- Annual costs of comparable therapies

That leads to the presumption that the negotiation by itself is a “black box” with uncertain outcome and

perhaps contrary to the interests of the individuals insured in the GKV [15]. This seems to be a fact, although the GBA is obliged to make considerations of economic efficiency when including a new health care service into the service catalogue.

From an economic standpoint, there are two approaches to explain price building for pharmaceuticals and for the assessment of functionality as well as appropriateness of negotiation criteria. The first

Table 6 Incorporated HRQoL data and discounts

Additional benefit category	Incorporated HRQoL-data									
	No					Yes				
	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD	<i>n</i>	Mean	Min	Max	SD
Overall	144	22.87	0.00	78.02	13.73	49	19.29	0.00	40.77	10.93
Overall with additional benefit	67	20.89	4.65	58.73	12.38	33	18.15	0.00	39.65	10.49
Major	1	13.64	13.64	13.64	–	0	–	–	–	–
Considerable	19	23.02	9.99	42.54	12.00	10	16.19	5.05	39.44	9.64
Minor	27	22.73	4.65	58.73	15.70	21	18.63	0.00	39.65	11.33
Non-quantifiable	20	16.74	9.00	29.78	5.33	2	22.99	19.04	26.93	5.58
No	76	24.80	0.00	78.02	14.65	16	21.66	2.01	40.77	11.77
Additional harm potential	1	9.00	9.00	9.00	–	0	–	–	–	–

Abbreviations: *HRQoL* health-related quality of life, *Min* minimum, *Max* maximum, *SD* standard deviation
All discounts presented in %

approach calculates the price of a new pharmaceutical based on research and development costs (plus X for innovation). The second approach measures the willingness-to-pay in dependence of patient preferences of the society (assessing the properties and advantages of a product). Pareto-optimum might be reached when full information about preferences and willingness-to-pay and low transaction costs exist [4]. In reality, this is only true in a very limited number of cases. Hidden information and hidden action between market players and transaction costs are not known.

Under highly specific assumptions, it is possible to internalize occurring external effects with bilateral negotiations and reach pareto-efficient negotiation results. However, manufacturers do not negotiate with patients directly. GKV-SV acts on behalf of the sickness funds and representative for patients (insured community). Physicians influence the distribution of new drugs when prescribing drugs and there is a need for a reserve capacity of health services that has to be offered by the government independent of the actual demand.

In addition, monetization of the additional benefit by the arbitration board would also require the measurement of patients' willingness-to-pay. Preferences and the willingness-to-pay of subjects (patients) are not known [11, 16] and the calculation of the reimbursable price is not able to consider this within its individual price components: result of benefit rating, price of ACT and undefined price if additional benefit is proven. Other unconsidered issues are incentives for innovation or optimal patient access [17].

Most other European countries focus more on cost-effectiveness approaches. For instance, the British National Institute for Health and Care Excellence (NICE), besides evaluating the "clinical effectiveness" of a new technology, also performs cost-effectiveness assessments. Cost-effectiveness approaches are also established in several other European countries such as Sweden, the Netherlands, Austria, and Poland [18, 19]. Hence, an assessment of the relation of benefits of a new compound to costs seems necessary for the preparation of centralized price negotiations [11, 20, 21].

In the United States, no organization performs drug assessments similar to those in Europe, although the relevance of a comparative effectiveness research has increased with the introduction of the American Recovery and Reinvestment Act of 2009 [22].

Discounts in Germany are based on early benefit assessment. Evaluations of the society's willingness-to-pay and the welfare maximizing price cap are not relevant [15]. Of course, there is a high incentive for choosing the negotiation solution before doing a health economic

evaluation. From a regulatory perspective, currently a health economic assessment conducted by IQWiG may only start the earliest 15 months after launch and might take up to 3 years. During that time, the arbitration award builds the foundation for reimbursement. From a scientific as well as pragmatic point of view, that implies a loss of producer surplus and patient benefits. When a manufacturer is presenting a new drug with additional benefit, he does not need a cost-benefit-assessment. If the new drug has no additional benefit, a cost-benefit-assessment would not change anything as per current regulations. If a manufacturer decides to provide cost-effectiveness results with the dossier, the GBA will certainly ignore that based on formal grounds. The GBA stated for the Ticagrelor case, that any cost offset that lower incremental costs of Ticagrelor should be discussed in the negotiation with the GKV-SV or could be become relevant in a cost-benefit analysis that any party can ask for post arbitration [23, 24].

Manufacturers value this process in a different way. On the one hand, incentives for the development of innovative drugs could be lower due to (sometimes misleading) assessments. One year after launch, they are no longer able to achieve monopolistic prices for their innovative products. On the other hand, when negotiating individual discounts it is possible to focus on individual product properties so that the final discount prevents the abuse of the monopolistic position [25].

As a final point, the negotiation procedure ties up public resources and may lead to overwhelming bureaucracy costs because of delayed negotiations and the inability to find a price (when going to the arbitration court). This raises the question what the real amount of budget impact and cost savings is [26].

Conclusions

Negotiations alone seem not to be the appropriate way to find a price optimum for new drugs. With the influence factors assessed in this study, the results are not properly predictable. Each negotiation process starts under new conditions. With respect to the negotiated discounts, there is a potential risk that the aim of a mere cost reduction becomes dominant with significant spillover effects worldwide.

Decision-analytic assessments might help to fill potential gaps when planning different price strategies. For that reason, cost-benefit-assessment might be an essential tool for negotiations. Cost-benefit-assessments conducted by the manufacturer and/or payer at the time of dossier submission may help to give a first impression about the adequacy of the true value for a new drug.

Appendix 1

Table 7 Results of the univariate regression^a (N = 193)

Predictor (X)	n	Beta	SE	Coeff (β)	p-value	R ²
Additional benefit	100	-0.041	0.019	-0.156	0.030*	0.024
Major	1	-0.084	0.132	-0.046	0.527	0.002
Considerable	29	-0.015	0.027	-0.042	0.564	0.002
Minor	48	-0.014	0.022	-0.045	0.532	0.002
Non-quantifiable	22	-0.052	0.030	-0.127	0.078	0.016
No additional benefit	92	0.044	0.019	0.167	0.020*	0.028
Less benefit (additional harm potential)	1	-0.130	0.132	-0.071	0.324	0.005
Orphan status	29	-0.043	0.026	-0.117	0.104	0.014
Indication per category						
Certain infectious and parasitic diseases	51	0.001	0.022	0.002	0.975	0.000
Diseases of the blood and blood-forming organs	2	0.026	0.094	0.020	0.784	0.000
Diseases of the circulatory system	14	0.035	0.036	0.070	0.332	0.005
Diseases of the digestive system	6	0.056	0.054	0.075	0.303	0.006
Diseases of the eye and adnexa	7	-0.026	0.051	-0.037	0.609	0.001
Diseases of the genitourinary system	2	-0.022	0.094	-0.017	0.816	0.000
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1	0.176	0.131	0.096	0.183	0.008
Diseases of the nervous system	9	0.167	0.043	0.268	0.000**	0.072
Diseases of the respiratory system	9	-0.095	0.044	-0.152	0.034*	0.023
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	1	0.209	0.131	0.114	0.113	0.013
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	24	-0.024	0.029	-0.060	0.403	0.004
Mental and behavioral disorders	2	0.038	0.094	0.029	0.689	0.001
Neoplasms	57	-0.028	0.021	-0.097	0.181	0.009
Other	8	-0.013	0.048	-0.020	0.787	0.000
Number of ACT >1	83	0.016	0.019	0.059	0.418	0.003
Incorporated HRQoL-data	49	-0.036	0.022	-0.119	0.100	0.014

Abbreviations: HRQoL health-related quality of life, Beta standardized coefficient, SE standard error, Coeff coefficient, R² coefficient of determination

** Significant at the 0.01 level

* Significant at the 0.05 level

^a Dependent Variable (Y): price change (discount)

Appendix 2

Table 8 Summary of the multivariate regression

Model Summary ^a					
R	R ²		R ² corr		SE
0.404 ^a	0.163		0.076		0.1262671
ANOVA ^a					
	SS	df	MS	F	p-value
Regression	0.540	18	0.030	1.882	0.020*
Residual	2.774	174	0.016	–	–
Total	3.314	192	–	–	–
Coefficients ^a					
Predictors (X)	Beta	SE	Coeff (β)		p-value
(constant)	0.228	0.021			0.000
Major benefit	–0.102	0.135	–0.056		0.451
Considerable benefit	–0.033	0.029	–0.091		0.249
Minor benefit	–0.029	0.024	–0.094		0.228
Non-quantifiable benefit	–0.060	0.031	–0.147		0.055
Less benefit	–0.138	0.128	–0.076		0.282
Diseases of the digestive system	0.061	0.055	0.080		0.270
Diseases of the genitourinary system	–0.002	0.093	–0.001		0.984
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	–0.017	0.032	–0.042		0.608
Other	0.010	0.051	0.016		0.839
Diseases of the nervous system	0.156	0.047	0.252		0.001**
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	0.199	0.129	0.109		0.124
Certain infectious and parasitic diseases	0.013	0.025	0.043		0.604
Diseases of the circulatory system	0.043	0.038	0.085		0.264
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	0.199	0.128	0.109		0.122
Diseases of the blood and blood-forming organs	0.017	0.092	0.013		0.856
Diseases of the eye and adnexa	–0.029	0.052	–0.041		0.575
Diseases of the respiratory system	–0.086	0.046	–0.138		0.064
Mental and behavioural disorders	0.028	0.092	0.022		0.757

Predictors “Neoplasms” and “No additional benefit” automatically excluded from the model

Abbreviations: Beta standardized coefficient; df degrees of freedom; MS mean squares (SS/dfs); F F statistic; R correlation coefficient; R² coefficient of determination; R² corr coefficient of determination corrected; SE standard error; SS sums of squares

** Significant at the 0.01 level

* Significant at the 0.05 level

^a Dependent Variable (Y): price change (discount)

Acknowledgements

The authors wish to thank Jan-Frederik Löpmeier for his valuable assistance in drafting the manuscript.

Authors' contributions

UT designed this study, extracted and interpreted the data, and drafted the manuscript. JMS made significant contributions to the conception of the study, interpretation of the data, and were involved in the critical revision of the manuscript. Both authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

UT and JMS have no conflicts of interest to declare.

Author details

¹Xcenda GmbH, Lange Laube 31, 30159 Hannover, Germany. ²Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, 30159 Hannover, Germany.

Received: 23 September 2015 Accepted: 22 July 2016

Published online: 02 August 2016

References

- IQWiG. Allgemeine Methoden. 2015. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. Accessed 15 Feb 2016.
- Ruof J, Schwartz FW, Schulenburg JM, Dintsios CM. Early benefit assessment (EBA) in Germany: analysing decisions 18 months after introducing the new AMNOG legislation. *Eur J Health Econ*. 2014;15(6):577–89.
- Horn H, Nink K, Mcgauran N, Wieseler B. Early benefit assessment of new drugs in Germany—results from 2011 to 2012. *Health Policy*. 2014;116(2–3):147–53.
- Henke K-D. Wert und Preisermittlung bei Innovationen: Eine ökonomische Analyse zu den Verhandlungskriterien beim AMNOG. 2014. <http://docplayer.org/308462-Wert-und-preisermittlung-bei-innovationen-eine-oekonomische-analyse-zu-den-verhandlungskriterien-beim-amnog.html>. Accessed 15 Feb 2016.
- Greiner W, Witte J. AMNOG-Report 2015 - Arzneimittelreform auf dem Prüfstand. DAK-Gesundheit. 2015. https://www.dak.de/dak/download/Praesentation_des_AMNOG-Reports-1574986.pdf. Accessed 24 May 2015.
- Ruof J, Knoerzer D, Dunne AA, Dintsios CM, Staab T, Schwartz FW. Analysis of endpoints used in marketing authorisations versus value assessments of oncology medicines in Germany. *Health Policy*. 2014;118(2):242–54.
- Gemeinsamer-Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Crizotinib. 2013. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf. Accessed 15 Feb 2016.
- Swinscow T. Correlation and regression. In: Swinscow T, editor. *Statistics at Square One*, 9th ed. <http://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one/11-correlation-and-regression>: BMJ Publishing Group 1997. Accessed 15 May 2016.
- GKV-Spitzenverband. Rahmenvereinbarung nach §130b Abs. 9 SGB V GKV-Spitzenverband. 2015. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/pharmazeutische_unternehmer/Arzneimittel_RV_nach_130b_Abs_9_SGB-V_20150826.pdf. Accessed 09 Feb 2015.
- Karwan MH, Spronk J, Wallenius J. *Essays in decision making: a volume in honour of Stanley Zionts*. Berlin: Springer; 1997.
- Kaier K, Fetzer S. Das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) aus ökonomischer Sicht. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2015;58(3):291–7.
- Orben T, Rasch A, Dintsios CM. Re: "Early benefit assessment of new drugs in Germany—Results from 2011 to 2012" [*Health Policy* 116(2–3), 2014, pp. 147–153]. *Health Policy*. 2014;118(2):271.
- Ruof J, Dintsios CM, Schwartz FW. Questioning patient subgroups for benefit assessment: challenging the German Gemeinsamer Bundesausschuss approach. *Value Health*. 2014;17(4):307–9.
- Ujeyl M, Schlegel C, Gundert-Remy U. The costs of new drugs compared to current standard treatment. *ZEFQ*. 2013;107(7):461–7.
- Kifmann M. Preisregulierung von patentgeschützten Arzneimitteln. In: BARMER GEK, editor. *Gesundheitswesen aktuell 2010*. Barmer GEK 2010. p. 16–31.
- Herr A. Rationalisierung und Wettbewerb im Arzneimittelmarkt Ordnungspolitische Perspektiven 31. Düsseldorf: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2012.
- Cassel D, Ulrich V. AMNOG-Schiedsstelle: Schlichter oder Richter? Schiedsamliche Preisermittlung bei neuen Arzneimitteln jenseits von Angebot und Nachfrage. Diskussionspapier 03–14. Universität-Bayreuth; 2014. http://www.fwiwi.uni-bayreuth.de/de/download/WP_03-14.pdf. Accessed 15 May 2016.
- Fischer KE, Stargardt T. Early benefit assessment of pharmaceuticals in Germany: manufacturers' expectations versus the Federal Joint Committee's decisions. *MDM*. 2014;34(8):1030–47.
- Greiner W. Germany's drug pricing after AMNOG – What comes next? 2011. <http://cges.umn.edu/docs/Greiner.Workshop>. GermanyDrugPricingafterAMNOG.pdf. Accessed 25 May 2015.
- Henschke C, Sundmacher L, Busse R. Structural changes in the German pharmaceutical market: price setting mechanisms based on the early benefit evaluation. *Health Policy*. 2013;109(3):263–9.
- SVR G. Bedarfsgerechte Versorgung – Perspektiven für ländliche Regionen und ausgewählte Leistungsbereiche. 2014. http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2014/SVR-Gutachten_2014_Langfassung.pdf. Accessed 18.02.2016.
- Quality AfHRa. Text of the Recovery Act Related to Comparative Effectiveness Funding American Recovery and Reinvestment Act of 2009 (Sec. 804) 2009. <http://archive.ahrq.gov/funding/arra/arra-comparative-effectiveness-excerpt.html>. Accessed 15 Jan 2016.
- Runge C. Separating the wheat from the chaff. *Eur J Health Econ*. 2012;13(2):121–6.
- Gemeinsamer-Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ticagrelor. 2011. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_ZD.pdf. Accessed 15 Feb 2016.
- Schlender M, Jäcker A, Völk M. Arzneimittelpreisregulierung nach den Prinzipien der Sozialen Marktwirtschaft. *pharmind*. 2013;75:384–9.
- Verband-forschender-Arzneimittelhersteller. Statement for the German Federal Ministry of Health On the experience of the research-based pharmaceutical companies with the Act on the Restructuring of the Pharmaceutical Market (AMNOG). Berlin: Written inquiry of the German Federal Ministry of Health to the associations on February 14, 2013; 2013.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Immediate publication on acceptance
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment

Abstract

Background: Influenza is a worldwide prevalent infectious disease of the respiratory tract annually causing high morbidity and mortality in Germany. Influenza is preventable by vaccination and this vaccination is so far recommended by the *The German Standing Committee on Vaccination* (STIKO) as a standard vaccination for people from the age of 60 onwards. Up to date a parenterally administered trivalent inactivated vaccine (TIV) has been in use almost exclusively. Since 2011 however a live-attenuated vaccine (LAIV) has been approved additionally. Consecutively, since 2013 the STIKO recommends LAIV (besides TIV) for children from 2 to 17 years of age, within the scope of vaccination by specified indications. LAIV should be preferred administered in children from 2 to 6 of age. The objective of this Health Technology Assessment (HTA) is to address various research issues regarding the vaccination of children with LAIV. The analysis was performed from a medical, epidemiological and health economic perspective, as well as from an ethical, social and legal point of view.

Method: An extensive systematic database research was performed to obtain relevant information. In addition a supplementary research by hand was done. Identified literature was screened in two passes by two independent reviewers using predefined inclusion and exclusion criteria. Included literature was evaluated in full-text using acknowledged standards. Studies were graded with the highest level of evidence (1++), if they met the criteria of *European Medicines Agency (EMA)-Guidance: Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study.*

Results: For the medical section, the age of the study participants ranges from 6 months to 17 years. Regarding study efficacy, in children aged 6 months to ≤ 7 years, LAIV is superior to placebo as well as to a vaccination with TIV (Relative Risk Reduction – RRR – of laboratory confirmed influenza infection approx. 80% and 50%, respectively). In children aged >7 to 17 years (= 18th year of their lives), LAIV is superior to a vaccination with TIV (RRR 32%). For this age group, no studies that compared LAIV with placebo were identified. It can be concluded that there is high evidence for superior efficacy of LAIV (compared to placebo or TIV) among children aged 6 months to ≤ 7 years. For children from >7 to 17 years, there is moderate evidence for superiority of LAIV for children with asthma, while direct evidence for children from the general population is lacking for this age group. Due to the efficacy of LAIV in children aged 6 months to ≤ 7 years (high evidence) and the efficacy of LAIV in children with asthma aged >7 to 17 years (moderate evidence), LAIV is also very likely to be efficacious among children in the general population aged >7 to 17 years (indirect evidence). In the included studies with children aged 2 to 17 years, LAIV was safe and well-tolerated; while in younger children LAIV may increase the risk of obstruction of the airways (e.g. wheezing).

In the majority of the evaluated epidemiological studies, LAIV proved to be effective in the prevention of influenza among children aged 2–17 years under everyday conditions (effectiveness). The trend appears to indicate that LAIV is more effective than TIV, although this can only be

Frank Andersohn^{1,2}
Reinhard Bornemann³
Oliver Damm³
Martin Frank⁴
Thomas Mittendorf⁵
Ulrike Theidel^{4,5}

- 1 Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany
- 2 Frank Andersohn Consulting & Research Services, Berlin, Germany
- 3 Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld, Germany
- 4 Center for Health Economics Research Hannover, Germany
- 5 Herescon GmbH – health economic research & consulting, Hannover, Germany

based on limited evidence for methodological reasons (observational studies). In addition to a direct protective effect for vaccinated children themselves, indirect protective ("herd protection") effects were reported among non-vaccinated elderly population groups, even at relatively low vaccination coverage of children. With regard to safety, LAIV generally can be considered equivalent to TIV. This also applies to the use among children with mild chronically obstructive conditions, from whom LAIV therefore does not have to be withheld. In all included epidemiological studies, there was some risk of bias identified, e.g. due to residual confounding or other methodology-related sources of error.

In the evaluated studies, both the vaccination of children with previous illnesses and the routine vaccination of (healthy) children frequently involve cost savings. This is especially the case if one includes indirect costs from a societal perspective. From a payer perspective, a routine vaccination of children is often regarded as a highly cost-effective intervention. However, not all of the studies arrive at consistent results. In isolated cases, relatively high levels of cost-effectiveness are reported that make it difficult to perform a conclusive assessment from an economic perspective. Based on the included studies, it is not possible to make a clear statement about the budget impact of using LAIV. None of the evaluated studies provides results for the context of the German healthcare setting.

The efficacy of the vaccine, physicians' recommendations, and a potential reduction in influenza symptoms appear to play a role in the vaccination decision taken by parents/custodians on behalf of their children. Major barriers to the utilization of influenza vaccination services are a low level of perception and an underestimation of the disease risk, reservations concerning the safety and efficacy of the vaccine, and potential side effects of the vaccine. For some of the parents surveyed, the question as to whether the vaccine is administered as an injection or nasal spray might also be important.

Conclusion: In children aged 2 to 17 years, the use of LAIV can lead to a reduction of the number of influenza cases and the associated burden of disease. In addition, indirect preventive effects may be expected, especially among elderly age groups. Currently there are no data available for the German healthcare setting. Long-term direct and indirect effectiveness and safety should be supported by surveillance programs with a broader use of LAIV.

Since there is no general model available for the German healthcare setting, statements concerning the cost-effectiveness can be made only with precaution. Beside this there is a need to conduct health economic studies to show the impact of influenza vaccination for children in Germany. Such studies should be based on a dynamic transmission model. Only these models are able to include the indirect protective effects of vaccination correctly.

With regard to ethical, social and legal aspects, physicians should discuss with parents the motivations for vaccinating their children and upcoming barriers in order to achieve broader vaccination coverage. The present HTA provides an extensive basis for further scientific approaches and pending decisions relating to health policy.

Keywords: Health Technology Assessment, HTA, LAIV, live attenuated vaccine, TIV, trivalent inactivated vaccine

Background

Influenza is a worldwide prevalent infectious disease of the respiratory tract resulting from influenza viruses A or B, causing high morbidity and mortality in Germany. The Robert Koch Institute (RKI) estimates the disease burden of influenza in Germany for the population as a whole during the season of 2012/13 as follows [1]:

- Number of additional GP visits (GP = general practitioner) during the influenza epidemic (excess consultations): 7.7 million (95% CI 7.1–8.1 million).
- Influenza-related inability to work or need for care in dependent children and non-workers: 4.3 million (95% CI 4.0–4.7 million).
- Number of influenza-related additional hospital admissions: 32,000 (95% CI: 28,000–35,000).

Children up to four years of age caused the highest number of consultations due to acute respiratory tract infections. For this age group, the RKI estimates the number of additional GP visits as 28,000 per 100,000 children. The number of babies and infants in need of care due to influenza was estimated as 270,000 (95% CI 210,000–330,000). The highest incidence of consultations was estimated for school children (five to 14 years). For this age group, the number of additional GP visits was estimated as 16,000 per 100,000 children. 470,000 children between the ages of five to 14 years (95% CI 410,000–530,000) were absent from school due to influenza [1].

Influenza is preventable by vaccination; the influenza vaccination is recommended by the *German Standing Committee on Vaccinations* (STIKO) as a standard vaccination for the elderly over the age of 60. To date, parentally administered trivalent inactivated vaccines (TIV) have been used almost exclusively, even if in 2011 nasally administered live attenuated inactive vaccine (LAIV) has also been licensed. In August 2013, STIKO amended its vaccination recommendations for influenza noting that children and adolescents between two and 17 years of age could be vaccinated with a TIV or LAIV, provided there were no contraindications according to the prescribing information. Preferred use of LAIV vaccination for children aged two to six years is recommended.

After an influenza infection, there is generally protection against reinfection with this specific influenza virus (“immunological memory”). However, because of the constant mutation of circulating influenza viruses, this does not lead to reliable protection against annual or seasonally reoccurring infections with shift variants – and the same also applies to vaccine protection. For that reason, vaccination against influenza should be repeated annually. In terms of their own disease burden as well as their role in the dissemination of the disease to other age groups, children are considered as a particularly important target group for vaccination against influenza. Because influenza epidemics do not spread across all age groups at the same speed, but primarily affect children, a general vac-

ination of children may have a beneficial effect in terms of “herd protection”.

Influenza and its consequences are thus of great significance to the public health system because of increased demands on health services with associated costs for the German health care system. However, cost-of-illness analyses for influenza in Germany are difficult to conduct due to significant annual/seasonal variations in spread and disease burden. Reducing the influenza-related disease burden is an important objective of public health policy. In this regard, high effectiveness of available vaccines as well as the achievement of high vaccination coverage rates in relevant target groups could be of crucial importance for public health policy.

Therefore, the aim of this study was to answer various research questions on the vaccination of children with LAIV – from a medical, epidemiological and health-economic perspective as well as from an ethical, social and legal (ESL) one.

Methodology

An extensive systematic database research was performed to obtain relevant information. In addition, a supplementary hand search was carried out. A search strategy as well as inclusion or exclusion criteria in accordance with *German Institute of Medical Documentation and Information* (DIMDI) specifications were developed for all areas (medical, epidemiological and health economic as well as ethical, social and legal aspects). The search terms or their combinations were prepared in detail over several trial runs (see Attachment 1). No search for “grey literature” was conducted.

Titles and abstracts of identified publications were first checked on the basis of specified inclusion or exclusion criteria and the remaining sources then assessed on the basis of their full-text versions. This review was conducted by two independent experts. Criteria for the literature selection were defined in accordance with the PICO (Population-Intervention-Comparison-Outcome) framework [2] and supplemented with further specifications regarding study type and setting (Attachment 2). The content of sources remaining after this process were evaluated in a structured form and assessed with the aid of recognised standards for the assessment of scientific studies. The flow diagram of the search is shown in Attachment 3. For the quality assessment of the included literature, medical and epidemiological studies were assessed on the basis of checklists provided by the *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care* [3]. In addition, in order to evaluate the evidence in medical and epidemiological publications, the classification developed by the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) *Grading Review Group* was used [4]. Included reports on studies were classified in accordance with their evidence grade. Primary studies were only graded with the highest level of evidence (1++) if they met the strict criteria for a pivotal study as defined by the

European Medicines Agency (EMA)-Guidance Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [5]. Assessment of the methodological quality of included health-economic studies was guided by the *Good Practice Guidelines for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment* [6] as well as the *Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations* [7].

This was followed by comprehensive documentation of the methodological aspects or the results from the included literature, respectively. Results were exhibited in a standardised format in order to permit an assessment in excerpts as required for the HTA (Health Technology Assessment) report on the review and comparability of studies. The remaining literature was used to provide answers to the following research questions:

Medical research questions

- What is the efficacy of LAIV vaccination in children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions and placebo?
- How safe is LAIV for children and adolescents up to the age of 18 years in comparison to other interventions and placebo?
- Are there differences regarding the efficacy and safety of LAIV in relation to particular factors?
- From a medical perspective, where is further research required due to inconsistent study results or missing studies?

In order to answer questions regarding the efficacy of LAIV, the primary emphasis was placed on the endpoint of influenza cases confirmed through laboratory analysis. Additionally, further direct patient relevant endpoints, such as otitis media, were depicted.

Epidemiological research questions

- How effective is LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years in comparison to other interventions, placebo or no intervention (effectiveness)?
- What is the safety of LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years in comparison to other interventions, placebo or no intervention?
- Does the vaccination against influenza of children and adolescents up to the age of 18 years produce indirect protective effects (“herd protection”)?
- Are there differences regarding the effectiveness and safety of LAIV in relation to particular factors?

Health-economic research questions

- What is the general assessment of the cost-effectiveness of vaccination against influenza in children and adolescents up to the age of 18 years (efficiency)?
- Is the use of LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years a cost-effective option?
- What are the budgetary impacts of using LAIV?

- From a health-economic perspective, where is further research required due to inconsistent study results or missing studies? What methodological recommendations can be given for future studies?

Ethical/social/legal research questions

- Which factors influence individual decision-making in children and adolescents up to the age of 18 years for or against an influenza vaccination? In this decision, what is the impact of administration method and information provided by GP? What are the preferences of children and adolescents up to the age of 18 years, their parents or guardians, as well as society regarding the vaccination against influenza?
- Do ethical conflicts exist between the right to self-determination by children and parents and the societal desire for general vaccine protection (herd immunity)? Is it permissible to restrict children and adolescents, as spreaders of infection, or their parents or guardians in their individual right to decide for or against vaccination in order to protect vulnerable groups from infection?
- What is the current situation in Germany regarding access to vaccination against influenza in general or specifically for different vaccines? What is the assessment of the practice of reimbursement? Which access barriers exist? What is the impact of the current practice of a tendering process for influenza vaccines by the statutory health insurance?
- Which legal aspects should be taken into account?

Results of the literature search

On the basis of the search strategy, the systematic literature search identified the following: 375 medical hits, 1,228 hits in the field of epidemiology, 474 economic publications and 411 hits for ESL (review of search process and results in Attachment 3 and Attachment 4).

A total of 37 studies were included in the assessment of the medical section (see Table A4-1, Table A4-2 and Table A4-3 in Attachment 4), 16 studies in the assessment of the epidemiological section (see Table A4-4, Table A4-5 and Table A4-6 in Attachment 4), 27 studies in the assessment of the health-economic section (see Table A4-7, Table A4-8 and Table A4-9 in Attachment 4) and seven studies in the assessment of the ESL section [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14].

Answering the research questions

Medical research questions

- **What is the efficacy of the LAIV vaccination in children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions and placebo?**

This HTA determines efficacy primarily in terms of the prevention of laboratory-confirmed cases of symptomatic influenza. Randomized Controlled Trials (RCT) reveal that for children from six months to 18 years of age, LAIV is superior to placebo and TIV in terms of efficacy. No efficacy studies were identified for children aged <6 months. For the differentiated characterisation of available evidence, characteristics of the target population (general population versus children with asthma) as well as the age group have to be considered (Table 1):

- For children from six months to ≤ 7 years, both LAIV and placebo are superior to TIV. Efficacy compared to placebo or to TIV for laboratory-confirmed influenza was approx. 80% or 50%, respectively. The evidence is high for children from the general population (i.e. concomitant diseases were no inclusion criterion in these studies) and also for children with asthma.
- For children aged >7 to 17 years (= 18th birthday), LAIV is superior to vaccinations with TIV. No studies are available that compared LAIV with placebo. Efficacy as compared to TIV was approx. 32%. The evidence for this statement originates from one randomised open study, conducted during one influenza season on children with asthma [15]. For that reason, the evidence for children with asthma has to be rated moderate; no studies were available for children in the general population. In view of the proven efficacy of LAIV in children aged six months to ≤ 7 years (high evidence) and the proven efficacy of LAIV in children with asthma aged >7 to 17 years (moderate evidence), LAIV is also very likely to be efficacious in children from the general population aged >7 to 17 years. However, because this is indirect evidence, the evidence for this statement has to be rated as low (Table 1, [16], [17]).
- **How safe is LAIV for children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions and placebo?**

In the included studies with children aged two to 17 years, LAIV was safe and well-tolerated. The most common side effects were local reactions to the vaccine (rhinorrhoea/rhinitis/blocked nose) as well as general signs of reactogenicity (e.g. fever, loss of appetite, vomiting, reduced activity, and increased irritability). In the included studies, there were no differences for this age group in the frequency of (severe) adverse events that led to the termination of treatment (as far as reported). There was no report of fatal events potentially related to vaccination in the included studies.

One study [18] indicates a higher rate of hospital admissions for a variety of reasons as well as a higher rate of

severe adverse events associated with LAIV in children aged six to eleven months as compared to TIV. The same study also indicates a higher incidence rate of acute wheezing in children aged six to 24 months under LAIV. Based on these findings, the use of LAIV was restricted to children from 24 months to 18 years of age.

- **Are there differences regarding the efficacy and safety of LAIV in relation to particular factors?**

Gender: There are indications from a meta-analysis that the efficacy of LAIV may be higher in females receiving the vaccine than in males; however, the superiority of LAIV (compared to TIV and placebo) was observed for both genders (quantitative interaction).

Age: A subgroup analysis of four studies [19] showed LAIV to be consistently effective in children from six months to six years of age across the analysed age range. No studies were identified that analysed whether the efficacy in the age range <6 years differed from that in the age range from seven to 17 years. With regard to safety endpoints, two studies indicated that the tolerability of LAIV declines in younger children, particularly less than 24 months of age, compared to older children (higher rate of acute wheezing/reactive respiratory ailments and hospital admissions for any reason).

Region: There are indications that the efficacy of LAIV is lower in studies conducted in Asia than in other regions.

- **From a medical perspective, where is further research required due to inconsistent study results or missing studies?**

Evidence on the efficacy of LAIV for children aged from seven to 17 years is limited (see answer to the first research question). In this age population, additional studies, particularly with children from the general population (without concomitant diseases as an inclusion criterion), would be desirable. A particular focus of such studies could be the analysis of whether superiority over comparators can be concluded for the entire age range (from seven to 17 years) or whether there are indications of age-related interactions.

Subgroup analyses of the studies by Ashkenazi et al. [16] and Belshe et al. [18] indicate that LAIV was safe for children ≥ 24 months with a medical history of mild or moderate asthma or wheezing, specifically in relation to acute wheezing and hospital admissions for any reason. However, there are no studies to date on children with acute wheezing or children with severe asthma; additional studies would be desirable for these risk populations. If the tolerability of the vaccination in children aged twelve to 23 months can be improved by using alternative vaccination schedules (e.g. ascending doses; initial vaccination with TIV, followed by LAIV) might also be investigated in additional studies.

A tetra- or quadrivalent LAIV (LAIV-Q) has recently been licensed in Germany. This is in accordance with the amended WHO (*World Health Organisation*) recommendation for the composition of influenza vaccines. From the vaccination season 2014-15, LAIV-Q will completely

Table 1: Scope of evidence on the efficacy of LAIV (in comparison to placebo or TIV) derived from RCT, measured in terms of the prevention of laboratory-confirmed cases of influenza

Target population	Age group	
	From 6 months to ≤7 years	>7 to 17 years
Children from the general population ¹	high⁺ (7 studies; 10 influenza seasons)	<i>low*</i> <i>(n=0 studies)</i>
Children with asthma	high⁺ (2 studies²; 2 influenza seasons)	moderate⁺ (1 study; 1 influenza season)

⁺direct evidence (in bold); ^{*}indirect evidence (in italics). See description in text.

¹Concomitant diseases were no inclusion criterion in these studies (but could well be present in individual study participants). The inclusion criterion defined by Ashkenazi *et al.* (2006) [16] (at least two respiratory tract infections within the preceding twelve months) was rated as compatible with the definition of the general population, as this criterion does not indicate the presence of a significant concomitant illness in the age group of included children (from six to 71 months).

²Subgroup analyses of children with asthma as reported by Ambrose *et al.* (2012) [17]

replace the current trivalent live vaccine (LAIV-T). LAIV-Q is intended to ensure protection against both of the influenza-B strains currently in global circulation (*Yamagata* and *Victoria*) and could thus show a greater efficacy compared to placebo treatments. More detailed studies on the efficacy and effectiveness of this vaccine would be desirable.

Epidemiological research questions

- **How effective is LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions, placebo or no intervention?**

The great majority of evaluated studies showed that LAIV was effective in the prevention of influenza in clinical practice under real world conditions. Compared to non-vaccination, the effect size can be estimated approx. 10%. The interpretation of these results must take into consideration that acute respiratory tract infection was the chosen target parameter; however, this could not just be caused by influenza but also by a number of other pathogens. The superiority of LAIV over TIV as shown in the included observational studies has to be interpreted with caution due to methodological reasons (high risk of bias, e.g. as a consequence of limited consideration of potential confounders). Except of age, the analyses did not consider any other potential confounder such as socio-economic variables, day-care attendance, domestic living conditions and/or the number of persons per household.

- **What is the safety of LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years compared to other interventions, placebo or no intervention?**

In the included observational studies, LAIV was safe and well tolerated. There were no indicators for an increased rate of adverse effects that may have challenged the positive risk-benefit ratio. Differences between LAIV and TIV as shown in the included observational studies have to be interpreted with caution for methodological reasons. In particular, this applies to parameters used in the as-

essment of undesirable effects because of their partial overlap with symptoms of respiratory infections. There were no indicators of clinically relevant higher risks for undesirable effects under LAIV compared to TIV. This also applies to the administration to children with mild chronic-obstructive diseases. There was a high risk of bias in the studies, e.g. as a consequence of limited consideration of potential confounders.

- **Does the vaccination against influenza of children and adolescents up to the age of 18 years produce indirect protective effects (“herd protection”)?**

Included studies investigating these questions showed a herd protection effect for non-vaccinated elderly population groups, based on decreased rates of *Medically Attended Acute Respiratory Illness* (MAARI). This protection was already evident at rather low vaccination rates of children within the respective vaccination programmes compared to a potentially more comprehensive vaccination rate as part of a general vaccination recommendation for children. However, it seems very difficult to quantify this effect in a valid way because too many different influencing factors (including age structure, frequency of nursery or school attendance, contact rates between age groups) would need to be considered. There was a high risk of bias in the studies, e.g. in consequence of insufficient consideration given to disturbance variables. With the exception of age, the analyses did not consider any other potential confounders of the association under study (such as socio-economic variables, day-care attendance, domestic living conditions and the number of persons per household).

- **Are there differences regarding the effectiveness and safety of LAIV in relation to particular factors?**

Effectiveness: The evaluated studies indicate that the vaccination is most effective in pre-school children and that this effect is continually decreasing with increasing patient age. No differences in effectiveness were found in respect of other factors such as gender, ethnic origins

or state of health/comorbidities (unless the applicability of LAIV was ruled out as a result).

Safety: Even though there is some differentiation according to age groups in the included studies, it is very difficult to deduce age-related differences in relation to undesirable effects under real world conditions because of the original intention of the studies themselves, i. e. compare LAIV to TIV, or the manner in which the results are presented. Furthermore, there were no indications that the aforementioned factors had an impact on the safety of LAIV.

Health-economic research questions

- **What is the general assessment of the cost-effectiveness of vaccination against influenza of children and adolescents up to the age of 18 years?**

In the evaluated studies, both the vaccination of children with previous illnesses and the routine vaccination of (healthy) children are frequently associated with cost savings. This is especially the case if indirect costs from a societal perspective are also included. From a payer's perspective, routine vaccination of children is often regarded as a highly cost-effective form of intervention. However, not all studies give consistent results. There are individual reports of comparatively high cost-benefit ratios that complicate a final assessment from an economic perspective.

- **Is the use of LAIV in children and adolescents up to the age of 18 years a cost-effective option?**

A number of studies assess the use of LAIV as a cost-saving or cost-effective intervention [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47]. However, not all studies reach consistent results. Compared to TIV, vaccination with LAIV represents the more cost-effective alternative. One of the assessed studies evaluated both the use of LAIV and TIV and assumed an identical price of LAIV and TIV based on the price level of the latter.

- **What are the budgetary impacts of using LAIV?**

Based on the included studies, it is not possible to make a clear statement about the budgetary impacts of using LAIV.

- **From a health-economic perspective, where is further research required due to inconsistent study results or missing studies? What methodological recommendations can be given for future studies?**

None of the assessed health-economic studies provides results based on the German health care context. The transfer of results from other countries to a national context is viewed as problematic due to varying health care structures, among other reasons. For that reason, there is a growing need for health-economic studies on the effects of influenza vaccination of children that give appropriate consideration to the German health care

context. Such studies should be based on a dynamic transmission model which includes indirect protective effects of vaccination.

Ethical, social and legal research questions

- **Which factors influence individual decision-making in children and adolescents up to the age of 18 years for or against an influenza vaccination? In this decision, what is the impact of the administration method and information provided by GP? What are the preferences of children and adolescents up to the age of 18 years, their parents or guardians, as well as society regarding the vaccination against influenza?**

The efficacy of the vaccine, physician recommendations as well as a potential reduction in influenza symptoms seemed to have played a role in the parent and guardian decision-making for their children. Major barriers to the utilisation of influenza vaccination services include low level of perception and underestimation of disease risk, reservations concerning the safety and efficacy of the vaccine as well as potential side effects of the vaccine. For some of the parents surveyed, the question as to whether the vaccine is administered as injection or nasal spray might also be important. Efficacy and the method of administration could be the most important features in decision-making regarding childhood vaccination. For children, a preference for LAIV over TIV could be assumed. In this particular respect, however, the significance of the evidence is very limited; to permit further conclusions, studies should be conducted within the German health care context. On the whole, it is evident that the attitude of the GP has a significant impact on the decision by parents and guardians in favour of vaccination. GP are the most important source of information about influenza vaccines. For that reason, physician recommendations play an important role in the decision-making process. However, other professions involved in the care of children, e.g. nursery staff, communicate their individual views on vaccination to parents. The availability of such information is an important influencing factor for the decision in favour of influenza vaccinations. Information about disease risk, efficacy, safety, possible side effects, but also about positive effects for society via herd protection is of great relevance. Parents and guardians, children and adolescents as well as service providers are to receive comprehensive information via a range of different media, with information material provided.

- **Do ethical conflicts exist between the right to self-determination by children and parents and societal desires for general vaccine protection (herd immunity)? Is it permissible to restrict children and adolescents, as spreaders of infection, or respectively their parents or guardians in their individual right to decide for or against vaccination in order to protect vulnerable groups from infection?**

Ethical conflicts between children's or parents' right to self-determination are possible. For that reason, careful consideration has to be given to the question as to whether children and adolescents could also be vaccinated against their parents' will. Impairments of the parents' right to a decision may be more advisable in line with the level of risk to the child's welfare. A similar approach is also appropriate for the question as to whether or not vaccinations can be ordered against the will of an individual for the benefit of society or the protection of vulnerable populations. A definite answer to this problem cannot be given as a social debate is necessary. However, vaccination against influenza as compulsory measure should be viewed and discussed most critically. Moreover, vaccination information should be provided and discussed, vaccination characteristics should be further explained, and methods of vaccine administration should be taken into consideration as well as examining how public opinion is influenced.

- **What is the current situation in Germany regarding access to vaccination against influenza in general or specifically for different vaccines? What is the assessment of the practice of reimbursement? Which access barriers exist? What impact of the current practice of a tendering process for influenza vaccines by the statutory health insurance?**

The current situation of influenza vaccine access in Germany is to be analysed critically. Particularities of reimbursement policies of the various health insurance companies should have no impact on the reimbursement of a vaccination generally recommended by the STIKO. In addition, the reference pricing system is to be analysed critically due to the risk of competitive distortion. In addition to the reference pricing system, the discount system comprehensively used by individual health insurance companies has to be questioned because of the conflicting objectives between cost savings for the insured and ensuring the supply of influenza vaccines. Bottlenecks in supply, which are partially caused by this, have a negative impact on proposed high vaccination rates, as the desired target in terms of health policy. Furthermore, an exclusive focus on price as the criterion for decisions and disregarding further aspects relating to quality and economy is counter-productive. If certain vaccines show a superior protective effect in individual target groups, access via the reimbursement of costs should be ensured. As STIKO recommends LAIV as preferred option for children aged two to six years, access to LAIV for this target group should be made possible for all statutory health insurance members. In the future, there should be a fundamental debate whether the extra benefit of a particular vaccine could not also be reflected in a higher market price.

- **Which legal aspects should be taken into account?**

Because of the current STIKO recommendations, legal aspects concerning information and liability play a minor role. No further important legal aspects have been raised

so far. However, it is to be noted that medical service providers to date are encouraged to meet particularly high standards in informing patients and parents in the absence of an indication for vaccination (according to STIKO recommendation) for a particular patient group. Accordingly, questions of liability could become more important.

Discussion

Study design of clinical and epidemiological studies

The clinical studies that were included to answer the medical questions had a high to very high internal validity. The primary efficacy endpoint measured in efficacy studies (influenza infection confirmed in laboratory tests by polymerase chain reaction (PCR) or virus culture) was of a high methodological standard. The inclusion and exclusion criteria applied were appropriate and did not impede the transferability of the clinical studies to the reality of medical practice. In three of the efficacy studies conducted over two influenza seasons [48], [49], [50], participants did not undergo randomisation in the second vaccination season. This is potentially problematic as participation in the second study could have been influenced by effects of the vaccination in the first study, such as side effects or incidence of influenza infections during the first season. Thus, the equal distribution of characteristics of study participants achieved by randomisation can no longer be guaranteed. The other important methodological limitation of included RCTs is the lack of blinding in some studies.

As expected, study types in the epidemiological section were less consistent, e.g. in the collection of primary data on the one hand and the use of secondary data e.g. compiled by health insurances on the other. This inconsistency in epidemiological designs is somewhat counter-balanced by the fact that these studies were generally conducted in everyday medical care environments, thus meeting the transferability and wider applicability criterion of an intervention as desired for an HTA. It is to be assumed that vaccination effects were increasingly higher according to when the respective influenza outbreak began after the period of vaccination; this respective time interval could represent a potential distortion factor.

Age groups in clinical studies

In the interpretation of clinical efficacy results, two aspects are of special importance: the age of children included in the study and the characteristics of the target population (particularly "healthy" children versus children with relevant morbidity). Most of the included clinical studies had strict age range specifications for the inclusion of participants. Because of indications of an age-specific effect and side-effect spectrum of LAIV, results from those studies cannot simply be transferred to chil-

dren of different ages. In contrast to epidemiological studies that mainly investigated vaccination effects in influenza seasons for healthy children predominantly between 18 months and 17 years of age, the body of evidence particularly in respect to the (clinical) efficacy of LAIV in children from seven to 17 years of age is limited. Additional studies, especially with children from the general population (i.e. without concomitant diseases as an inclusion criterion) would be desirable. Investigating the potential interaction between the efficacy of LAIV and age could be a potential focus. Subgroup analyses indicated that LAIV was safe for children aged ≥ 24 months with a medical history of mild or moderate asthma or wheezing, specifically with respect to acute wheezing and hospital admissions for any reason. However, there no studies on children with a history of acute wheezing or children with severe asthma were identified; additional studies would be desirable for these 'at risk' populations. Additional studies could also investigate whether in relation to incidences of acute wheezing the tolerability of LAIV could be improved with the aid of different vaccination schedules (e.g. ascending doses; initial vaccination with TIV, followed by LAIV).

Transferability of study results

It is questionable to which degree efficacy/efficiency and safety of LAIV in the various infantile age groups are comparable to each other because some studies have a comparatively narrow age range, others a broad one. No data is available to date for the German health care context. Most studies were conducted in the United States with the majority of the epidemiological studies being conducted in different settings of general health care. The epidemiological studies cover the influenza seasons from 1998/99 to 2009/10 and generally recorded healthy children, but also some children with chronic respiratory tract diseases and in some instances even included further household members. These studies investigated LAIV either in comparison to TIV or to non-vaccination. The general target parameter for effectiveness was the prevention of acute respiratory tract infections or acute respiratory tract infections requiring medical treatment. In terms of safety, adverse events or severe adverse events both requiring medical treatment were included.

For that reason, the long-term efficacy/effectiveness and safety of LAIV should be accompanied and investigated in additional evaluation programmes.

Impact of the herd protection effect

There is general agreement in the analysed literature regarding the targeted vaccination against influenza in children and its ability to make a significant contribution towards reducing the disease burden (reduction of MAARI rates) in higher age groups. Apart from age, the analyses did not consider other potentially confounding factors a

fact, which leaves the possibility of bias due to residual confounding.

Cost-effectiveness and access to vaccination services

The great majority of health-economic studies assess the influenza vaccination of children as a cost-saving and highly cost-effective investment. Particularly, relevant factors of influence are the choice of perspective, the price of the vaccination and the consideration of indirect protective effects. No health-economic model is available for the German health care context; this makes the transferability of the results more difficult. For that reason, there is need for health-economic studies on the effects of influenza vaccination of children in Germany. Such a study should be based on a dynamic transmission model to include the indirect protective effects of vaccination. The current situation of access to influenza vaccines in Germany is to be analysed critically. Peculiarities of individual health insurance companies should have no impact on the reimbursement of vaccinations as recommended by the STIKO. In addition to the reference pricing system, the discount system comprehensively used by individual health insurance companies has to be questioned because of the conflicting objectives between cost savings for the insured and ensuring the supply of influenza vaccines. Bottlenecks in supply partially caused by this have a negative impact on reaching high vaccinations rates, a desired health policy goal. Furthermore, an exclusive focus on price as the criterion for decisions and a disregard of other aspects relating to quality and economy is not very productive. If certain vaccines show a superior protective effect in individual target groups, increased access via the reimbursement of costs should be ensured. As STIKO recommends LAIV as the preferred option for children aged two to six years, general access to LAIV for this target group should be made possible for all statutory health insurance patients. The German Ethics Council is currently discussing the ethical dimensions of compulsory vaccinations [51].

Methodology

Literature search

Even though all search terms and their combinations were developed in detail in several runs, it is possible that some relevant search terms were not included reducing the sensitivity of the search. There could also be some language bias as publications in languages other than English or other global languages may not have been displayed in the searched databases, or may not have included an English language abstract as well as publication bias due to preference given to result-dependent publications, specifically to articles showing positive or "significant" results of innovations.

Literature selection

The first selection step on the basis of title and abstract naturally opens up the possibility of impaired sensitivity through the possibility of not identifying relevant articles as such. Despite the use of two experts, misclassifications are theoretically also possible during the subsequent full-text selection which may have led to the inclusion or exclusion of individual studies. In this case, the compilers of a systematic review face a real dilemma: on the one hand, the aim must be to identify as many relevant publications as possible; on the other hand, the number of hits (approx. 2,500 articles) shows that an evaluation of all full-text versions would have been logistically impossible with the given means.

Literature assessment

To assess the quality of the included literature, the working group opted for the use of recognised check-lists. The advantage of such tools with broad applicability lies in their standardised structure. Their disadvantage may be an insufficient evaluation of individual study features which may be better recorded with more specific tools.

Literature evaluation

The desire for standardisation and concise representation of actually available details results in a potential loss of some of these details. However, this is counterbalanced by the added value of a systematic review. Independent of methodological or result-related data, it is thus possible to show the important trends in the effects of an intervention.

Conclusion

In children two to 17 years of age, the use of LAIV can lead to a reduction of the number of influenza cases and the associated burden of disease. Additionally, supplementary protection effects may be expected, especially among elderly age groups. However, as for all vaccinations, the achievement of high vaccination coverage rates is crucial in order to reach this target. Currently, no sufficient data is available for the German healthcare setting. Long-term direct and indirect effectiveness and safety should be supported by surveillance programs with a broader use of LAIV.

Since there is no generally accepted model available for the German healthcare setting, statements regarding the cost-effectiveness can be made only with precaution. In this respect, there is additional need to conduct health economic studies concerning the impact of influenza vaccinations for children in Germany. Such studies should be based on dynamic transmission models as these models address indirect protective effects of vaccination correctly.

With regard to ethical, social and legal aspects, there seems to be a need for further analysis of parental/guardian motivation in childhood vaccination decisions and of possible barriers to comprehensive vaccination coverage, particularly in respect of the German population.

This HTA provides an extensive basis for further scientific approaches and pending decisions relating to health policy.

LAIV has recently been licensed as a tetra-/quadrivalent vaccine in Germany. It is intended to ensure protection against both of the Influenza-B strains currently in global circulation (*Yamagata* and *Victoria*) and could thus show a greater efficacy compared to placebo. More detailed studies on efficacy, effectiveness and efficiency for a better assessment of this vaccine would be desirable.

Notes

Competing interests

The compilation of the HTA report was supported by a funding of the AstraZeneca GmbH, Wedel to the Herescon GmbH. The authors had the entire formal and substantial control about the HTA report.

Attachments

Available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000119.shtml>

- hta000119-Attachment1.pdf (65 KB)
Search terms
- hta000119-Attachment2.pdf (30 KB)
Inclusion and exclusion criteria
- hta000119-Attachment3.pdf (72 KB)
Flow diagram of the literature search
- hta000119-Attachment4.pdf (210 KB)
Included studies in individual sections

References

- Buda S, Köpke K, Prahm K, Schweiger B, Wedde M, Duwe S, Buchholz U, an der Heiden M, Haas W. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Berlin: Robert Koch Institut; 2013 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>
- Higgins J, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. London: Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
- Fricke FU, Dauben HP. Health technology assessment: a perspective from Germany. Value Health. 2009 Jun;12 Suppl 2:S20-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00555.x
- Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001 Aug;323(7308):334-6. DOI: 10.1136/bmj.323.7308.334

5. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. 31-05-2001. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf
6. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):355-71. DOI: 10.2165/00019053-200624040-00006
7. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-5.
8. Flood EM, Rousculp MD, Ryan KJ, Beusterien KM, Divino VM, Toback SL, Sasané M, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. Parents' decision-making regarding vaccinating their children against influenza: A web-based survey. *Clin Ther*. 2010 Aug;32(8):1448-67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.06.020
9. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. A survey of children's preferences for influenza vaccine attributes. *Vaccine*. 2011 Jun;29(26):4334-40. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.018
10. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Divino VM, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. Parent preferences for pediatric influenza vaccine attributes. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Apr;50(4):338-47. DOI: 10.1177/0009922810391247
11. King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, Rubin JD, Englund JA, Neuzil K. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2006 Dec;355(24):2523-32. DOI: 10.1056/NEJMoa055414
12. Penfold RB, Rusinak D, Lieu TA, Shefer A, Messonnier M, Lee GM. Financing and systems barriers to seasonal influenza vaccine delivery in community settings. *Vaccine*. 2011 Dec;29(52):9632-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.10.041
13. Schuller KA, Probst JC. Factors associated with influenza vaccination among US children in 2008. *J Infect Public Health*. 2013 Apr;6(2):80-8. DOI: 10.1016/j.jiph.2012.12.001
14. Shim E, Chapman GB, Townsend JP, Galvani AP. The influence of altruism on influenza vaccination decisions. *J R Soc Interface*. 2012 Sep;9(74):2234-43. DOI: 10.1098/rsif.2012.0115
15. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Øymar K, Garcia ML, Krygier A, Costa H, Heining U, Pregaldien JL, Cheng SM, Skinner J, Razmpour A, Saville M, Gruber WC, Forrest B; CAIV-T Asthma Study Group. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):860-9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237797.14283.cf
16. Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kühn J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Study Group. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):870-9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237829.66310.85
17. Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB, Ashkenazi S. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Oct;31(10):2549-57. DOI: 10.1007/s10096-012-1595-9
18. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM; CAIV-T Comparative Efficacy Study Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007 Feb;356(7):685-96. DOI: 10.1056/NEJMoa065368
19. Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010 May;4(3):141-5. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00124.x
20. Chen SC, Liao CM. Cost-effectiveness of influenza control measures: a dynamic transmission model-based analysis. *Epidemiol Infect*. 2013 Dec;141(12):2581-94. DOI: 10.1017/S0950268813000423
21. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):973-6. DOI: 10.1542/peds.106.5.973
22. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gómez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine*. 2001 Jul;19(30):4204-13. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00160-8
23. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Lambertini L, Claut L, Faelli N, Bianchi C, Colombo GL, Principi N. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine*. 2006 Jan;24(5):629-35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.054
24. Fitzner KA, Shortridge KF, McGhee SM, Hedley AJ. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health Policy*. 2001 Jun;56(3):215-34.
25. Giglio N, Gentile A, Lees L, Micone P, Armoni J, Reygrobellet C, Crépey P. Public health and economic benefits of new pediatric influenza vaccination programs in Argentina. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Mar;8(3):312-22. DOI: 10.4161/hv.18569
26. Hall JL, Katz BZ. Cost of influenza hospitalization at a tertiary care children's hospital and its impact on the cost-benefit analysis of the recommendation for universal influenza immunization in children age 6 to 23 months. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):807-11. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.06.031
27. Hibbert CL, Piedra PA, McLaurin KK, Vesikari T, Mauskopf J, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccine, trivalent in preventing influenza in young children attending day-care centres. *Vaccine*. 2007 Nov;25(47):8010-20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.018
28. Lee BY, Tai JH, McGlone SM, Bailey RR, Wateska AR, Zimmer SM, Zimmerman RK, Wagner MM. The potential economic value of a 'universal' (multi-year) influenza vaccine. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 May;6(3):167-75. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00288.x
29. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, Mendelman PM, Yan L, Wolff MC, Cho I, Marcy SM, Iacuzio D, Belshe RB. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E24.
30. Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin*. 2007 Jan-Feb;3(1):14-22. DOI: 10.4161/hv.3.1.3657
31. Meltzer MI, Neuzil KM, Griffin MR, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine*. 2005 Jan;23(8):1004-14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.07.040
32. Navas E, Salleras L, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Sentís J, Garrido P. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine*. 2007 Apr;25(16):3233-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.038

33. Newall AT, Dehollain JP, Creighton P, Beutels P, Wood JG. Understanding the cost-effectiveness of influenza vaccination in children: methodological choices and seasonal variability. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):693-702. DOI: 10.1007/s40273-013-0060-7
34. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine*. 2013 Jan;31(6):927-42. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.010
35. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, Schwartz B, Thompson WW, Fukuda K, Lieu TA. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerging Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1548-58. DOI: 10.3201/eid1210.051015
36. Salleras L, Navas E, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Garrido P, Asenjo MA, Torner N. Economic benefits for the family of inactivated subunit virosomal influenza vaccination of healthy children aged 3-14 years during the annual health examination in private paediatric offices. *Vaccine*. 2009 May;27(25-26):3454-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.01.053
37. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine*. 2006 Jun;24(23):4934-41. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.03.057
38. Schmier J, Li S, King JC Jr, Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff (Millwood)*. 2008 Mar-Apr;27(2):w96-104. DOI: 10.1377/hlthaff.27.2.w96
39. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine*. 2006 May;24(19):4222-32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.12.036
40. Tarride JE, Burke N, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:287-98. DOI: 10.2147/CEOR.S33444
41. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170.
42. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM Jr, Nizam A, Ciuryla V, Oster G. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine*. 2005 Jan;23(10):1284-93. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.08.044
43. Yoo BK, Humiston SG, Szilagyi PG, Schaffer SJ, Long C, Kolasa M. Cost effectiveness analysis of elementary school-located vaccination against influenza - results from a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2013 Apr;31(17):2156-64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.02.052
44. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf
45. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis - Synthesis. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204Cs_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf
46. Luce BR, Nichol KL, Belshe RB, Frick KD, Li SX, Boscoe A, Rousculp MD, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States. *Vaccine*. 2008 Jun;26(23):2841-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.03.046
47. Prosser LA, Meltzer MI, Fiore A, Epperson S, Bridges CB, Hinrichsen V, Lieu TA. Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Feb;165(2):112-8. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.182
48. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, Iacuzio D, Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998 May;338(20):1405-12. DOI: 10.1056/NEJM199805143382002
49. Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD; D153-P504 LAIV Study Group. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):365-71. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819219b8
50. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2298-312. DOI: 10.1542/peds.2006-0725
51. Ethikrat. Pflichtimpfungen - ja oder nein? Gerechte Gesundheit. Berlin: Presseagentur Gesundheit; 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.gerechte-gesundheit.de/news/archiv/detail/news-eintrag/2014/1343.html>
52. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, King J, Kotloff K, Bernstein DI, Hayden FG, Zangwill K, Yan L, Wolff M. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr*. 2000 Feb;136(2):168-75. DOI: 10.1016/S0022-3476(00)70097-7
53. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 May;19(5 Suppl):S66-71. DOI: 10.1097/00006454-200005001-00010
54. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, Belshe RB. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine*. 2000 Mar;18(18):1902-9. DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00419-3
55. Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, Treanor J, Munoz F, Wolff M, Cho I, Mendelman PM, Cordova J, Belshe RB. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):662-72. DOI: 10.1542/peds.110.4.662
56. Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Jul;15(7):1042-53. DOI: 10.1128/CVI.00397-07

57. Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, Tantracheewathorn T, Schmitt HJ, Lau YL, Bowonkiratikachorn P, Tam JS, Lee BW, Tan KK, Pejcz J, Cha S, Gutierrez-Brito M, Kalteneck P, Vertruyen A, Czajka H, Bojarskas J, Brooks WA, Cheng SM, Rappaport R, Baker S, Gruber WC, Forrest BD. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010 Feb;28(6):1566-74. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.11.054
58. Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, Rajamohanam KP, Narayanan SN, Kirubakaran C, Rappaport R, Razmpour A, Gruber WC, Forrest BD; Pan-Asian CAIV-T Pediatric Efficacy Trial Network. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jul;26(7):619-28. DOI: 10.1097/INF.0b013e31806166f8
59. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Feb;23(2):138-44. DOI: 10.1097/O1.inf.0000109392.96411.4f
60. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, Londoño JA, Lum LC, Rappaport R, Razmpour A, Walker RE, Gruber WC, Forrest BD. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009 Sep;27(40):5472-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.07.002
61. Halasa N, Englund JA, Nachman S, Weinberg GA, Huber VC, Allison K, Dubovsky F, Yi T, McCullers JA, Flynn PM. Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. *Vaccine*. 2011 May;29(24):4110-5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.03.097
62. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, Weinberg GA, Wolff M, Yan L, Newman F, Belshe RB, Kovacs A, Deville JG, Jelonek M; HIV Influenza Study Group. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Dec;20(12):1124-31. DOI: 10.1097/00006454-200112000-00006
63. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, Hilty M, Keyserling HL, Marchant C, Marshall H, Richmond P, Yogev R, Cordova J, Cho I, Mendelman PM; LAIV Study Group. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):508-16. DOI: 10.1542/peds.2007-1064
64. Redding G, Walker RE, Hessel C, Virant FS, Ayars GH, Bensch G, Cordova J, Holmes SJ, Mendelman PM. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jan;21(1):44-8. DOI: 10.1097/00006454-200201000-00010
65. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, O'Neill R, Georgiu A, Gruber W, Mendelman PM, Forrest B; CAIV-T Transmission Study Group. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jul;25(7):590-5. DOI: 10.1097/01.inf.0000220229.51531.47
66. Vesikari T, Karvonen A, Smith HM, Dunning A, Razmpour A, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD. Safety and tolerability of cold-adapted influenza vaccine, trivalent, in infants younger than 6 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e568-73. DOI: 10.1542/peds.2007-1405
67. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Aug;20(8):740-6. DOI: 10.1097/00006454-200108000-00005
68. Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Creech CB, Gerber MA, Bernstein DI, Newman F, Graham I, Anderson EL, Belshe RB. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *J Infect Dis*. 2011 Sep;204(6):845-53. DOI: 10.1093/infdis/jir436
69. Levin MJ, Song LY, Fenton T, Nachman S, Patterson J, Walker R, Kemble G, Allende M, Hultquist M, Yi T, Nowak B, Weinberg A. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine*. 2008 Aug;26(33):4210-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.054
70. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE; CAIV-T Study Group. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Nov;51(11):4001-8. DOI: 10.1128/AAC.00517-07
71. Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul;31(7):745-51. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825687b0
72. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, Fewlass C, Halloran ME, Longini IM Jr, Glezen WP. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jan;158(1):65-73. DOI: 10.1001/archpedi.158.1.65
73. Halloran ME, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Piedra PA, Chu H, Herschler GB, Glezen WP. Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol*. 2003 Aug;158(4):305-11.
74. Halloran ME, Piedra PA, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Schmotzer B, Fewlass C, Herschler GB, Glezen WP. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine*. 2007 May;25(20):4038-45. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.02.060
75. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, Fewlass C, Watts M, Hessel C, Cordova J, Glezen WP. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005 Feb;23(13):1540-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.09.025
76. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler GB, Fewlass C, Harvey D, Zimmerman N, Glezen WP. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e553-64. DOI: 10.1542/peds.2006-2836
77. King JC Jr, Cummings GE, Stoddard J, Readmond BX, Magder LS, Stong M, Hoffmaster M, Rubin J, Tsai T, Ruff E; SchoolMist Study Group. A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):e868-73. DOI: 10.1542/peds.2005-1301

78. Poehling KA, Talbot HK, Williams JV, Zhu Y, Lott J, Patterson L, Edwards KM, Griffin MR. Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: comparison of two Tennessee counties. *Vaccine*. 2009 May;27(20):2695-700. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.043
79. Gaglani MJ, Piedra PA, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Glezen WP. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 May;27(5):444-52. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181660c2e
80. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Watts M, Kozinetz C, Hessel C, Glezen WP. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e397-407. DOI: 10.1542/peds.2004-2258
81. Baxter R, Toback SL, Sifakis F, Hansen J, Bartlett J, Aukes L, Lewis N, Wu X, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine*. 2012 Apr;30(19):2989-98. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.039
82. Mears CJ, Lawler EN, Sanders LD 3rd, Katz BZ. Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. *J Adolesc Health*. 2009 Jul;45(1):91-4. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2008.12.010
83. Tennis P, Toback SL, Andrews E, McQuay LJ, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the frequency of use and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years. *Vaccine*. 2011 Jul;29(31):4947-52. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.113
84. Tennis P, Toback SL, Andrews EB, McQuay LJ, Ambrose CS. A US postmarketing evaluation of the frequency and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years: 2009-2010 season. *Vaccine*. 2012 Sep;30(42):6099-102. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.031
85. Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Lewis N, Wu X, Baxter R. A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24-59 months of age. *Vaccine*. 2013 Apr;31(14):1812-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.01.055
86. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub4

Corresponding author:

Ulrike Theidel

Herescon GmbH, Health Economic Research & Consulting,
Lange Laube 31, 30159 Hannover, Germany
theidel@herescon.com

Please cite as

Andersohn F, Bornemann R, Damm O, Frank M, Mittendorf T, Theidel U. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technol Assess*. 2014;10:Doc03. DOI: 10.3205/hta000119, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001199

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000119.shtml>

Published: 2014-10-30

The complete HTA Report in German language can be found online at: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta474_bericht_de.pdf

Copyright

©2014 Andersohn et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

Impfung von Kindern mit einem lebend-attenuierten, nasal verabreichbaren Influenza-Impfstoff – Analyse und Bewertung mittels Health-Technology-Assessment

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Influenza ist eine weltweit verbreitete Infektionskrankheit der Atemwege, die jährlich in Deutschland zu hoher Morbidität und Mortalität führt. Influenza ist impfpräventabel, zudem wird die Impfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO) als Standardimpfung für über Sechzigjährige empfohlen. Bislang kam dafür fast ausschließlich ein per Injektion zu verabreichender trivalenter inaktivierter Impfstoff (TIV) zum Einsatz. Seit 2011 ist zusätzlich ein nasal zu verabreichender lebend-attenuierter inaktivierter Impfstoff (LAIV) zugelassen, der seit 2013 von der STIKO – im Rahmen der Indikationsimpfung – neben TIV für die Impfung der Altersgruppe von zwei bis 17 Jahren empfohlen wird. LAIV soll dabei bevorzugt in der Altersgruppe zwei bis sechs angewendet werden. Ziel dieses *Health Technology Assessment* (HTA) war die Beantwortung verschiedener Forschungsfragen zur Impfung mit LAIV, insbesondere bei Kindern, aus medizinischer, epidemiologischer und gesundheitsökonomischer sowie aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive.

Methode: Die für die Bewertung relevanten Informationen wurden mittels einer systematischen Datenbankrecherche sowie einer ergänzenden Handrecherche ermittelt. Die gefundene Literatur wurde auf Basis vorgegebener Ein- bzw. Ausschlusskriterien von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern durchgesehen und inhaltlich ausgewertet. Eingeschlossene Literatur wurde mittels anerkannter Standards bewertet. Die höchste Bewertung (1++) wurde Primärstudien nur dann zugesprochen, wenn diese die strengen Qualitätsanforderungen an eine pivotale Studie im Sinne der *European Medicines Agency (EMA)-Guidance Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study* erfüllten.

Ergebnisse: Für den medizinischen Teil liegt die Altersverteilung von Studienteilnehmern bei sechs Monaten bis 17 Jahren. Hinsichtlich der Wirksamkeit (*Efficacy*) ist LAIV bei Kindern von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren sowohl Placebo als auch TIV überlegen (Relative Risikoreduktion – RRR – einer laborbestätigten Influenzainfektion ca. 80% bzw. 50%). Bei Kindern im Alter von >7 bis 17 Jahren mit Asthma ist die Wirksamkeit der Impfung mit LAIV der Impfung mit TIV überlegen (RRR 32%); im Vergleich zu Placebo liegen keine Studien vor. Die Evidenzlage für Kinder >7 bis 17 Jahren mit Asthma ist als moderat einzuschätzen; für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium) lagen keine Studien vor. Angesichts der nachgewiesenen besseren Wirksamkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren (hohe Evidenz) und der nachgewiesenen besseren Wirksamkeit von LAIV bei Kindern mit Asthma im Alter von >7 bis 17 Jahren (moderate Evidenz) ist LAIV höchstwahrscheinlich auch bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von >7 bis 17 Jahren ebenso wirksam (indirekte Evidenz). LAIV war in den eingeschlossenen Studien bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren sicher und gut verträglich.

In der Mehrzahl der ausgewerteten epidemiologischen Studien zeigte sich LAIV unter Alltagsbedingungen (*Effectiveness*) als wirksam in der Prävention von Influenza bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren.

Frank Andersohn^{1,2}
Reinhard Bornemann³
Oliver Damm³
Martin Frank⁴
Thomas Mittendorf⁵
Ulrike Theidel^{4,5}

1 Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

2 Frank Andersohn Consulting & Research Services, Berlin, Deutschland

3 Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Bielefeld, Deutschland

4 Center for Health Economics Research Hannover, Deutschland

5 Herescon GmbH – health economic research & consulting, Hannover, Deutschland

Im Trend war LAIV dabei wirksamer als TIV, was jedoch Methodik bedingt (Beobachtungsstudien) nur eingeschränkt zu bewerten ist. Neben einem direkten Schutzeffekt für die Kinder selbst, konnten bereits bei einer relativ geringen Impfquote auch indirekte Schutzeffekte („Herden-schutz“) bei nichtgeimpften älteren Bevölkerungsgruppen gezeigt werden. In Bezug auf die Sicherheit kann LAIV im Vergleich zu TIV insgesamt als gleichwertig betrachtet werden. Dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen, denen daher LAIV nicht vorenthalten werden muss.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht geht in den bewerteten Studien sowohl die Impfung von Kindern mit Vorerkrankungen als auch die Routineimpfung von (gesunden) Kindern häufig mit Kosteneinsparungen einher. Diese werden insbesondere erzielt, wenn im Rahmen einer gesellschaftlichen Perspektive auch indirekte Kosten berücksichtigt werden. Aus Kostenträgerperspektive wird die Routineimpfung von Kindern häufig als hochkosteneffektiv beurteilt. Nicht alle Studien kommen jedoch zu konsistenten Ergebnissen; vereinzelt werden verhältnismäßig hohe Kosteneffektivitätsverhältnisse berichtet, die eine abschließende Bewertung aus ökonomischer Perspektive erschweren. Auf Basis der eingeschlossenen Studien kann daher keine eindeutige Aussage zu den budgetären Auswirkungen des Einsatzes von LAIV getroffen werden. Keine der bewerteten Studien kann ohne weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Im Rahmen der untersuchten ethischen, sozialen und juristischen Studien konnte unter anderem gezeigt werden, dass die Wirksamkeit des Impfstoffes, ärztliche Empfehlungen und eine mögliche Reduzierung von Influenzasymptomen bei der Impfentscheidung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten für ihre Kinder eine Rolle zu spielen scheinen. Wesentliche Barrieren im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Influenza-Impfleistungen sind eine geringe Wahrnehmung und Unterschätzung des Erkrankungsrisikos, Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit sowie mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffes. Für einen Teil der befragten Eltern ist es zudem bedeutsam, ob der Impfstoff injiziert oder in Form eines Nasensprays verabreicht wird.

Schlussfolgerung: Der Einsatz von LAIV kann bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren zu einer Reduktion der Influenza-Erkrankungen bzw. der damit verbundenen Krankheitslast führen. Zusätzlich können Herdenschutzeffekte, insbesondere bei Personengruppen mit höherem Alter, erwartet werden. Jedoch liegen noch keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor, so dass bei einem breiteren Einsatz von LAIV dessen langfristige direkte und indirekte Wirksamkeit sowie Sicherheit mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet und untersucht werden sollten.

Da kein allgemeinverbindliches Modell für den deutschen Versorgungskontext vorliegt, können Aussagen zur Kosten-Effektivität bisher nur eingeschränkt getroffen werden. Auch unter diesem Aspekt besteht Bedarf an der Durchführung gesundheitsökonomischer Studien zu den Auswirkungen der Influenzaschutzimpfung von Kindern. Solche Studien sollten auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung berücksichtigen zu können.

Aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive erscheint eine weitere Auseinandersetzung mit der Impfmotivation der Eltern bzw. Sorgeberechtigten und mit möglichen Barrieren gegen eine umfassende Impfbereitschaft, insbesondere im Hinblick auf die deutsche Bevölkerung, erforderlich.

Der vorliegende HTA-Bericht bietet umfangreiche Grundlagen für weitere wissenschaftliche Ansätze bzw. anstehende gesundheitspolitische Entscheidungen.

Hintergrund

Die Influenza ist eine durch die Influenzaviren-A oder -B bedingte weltweit verbreitete Infektionskrankheit der Atemwege, die jährlich in Deutschland zu hoher Morbidität und Mortalität führt. Das Robert Koch-Institut (RKI) schätzt die Krankheitslast der Influenza in Deutschland für die Gesamtbevölkerung in der vergleichsweise schweren Saison 2012/13 folgendermaßen ein [1]:

- Anzahl der während der Influenzawelle aufgetretenen zusätzlichen Arztbesuche (Exzess-Konsultationen): 7,7 Millionen (95%-KI 7,1–8,1 Millionen).
- Influenza-assoziierte Arbeitsunfähigkeiten bzw. Pflegebedürftigkeit bei Kindern und Nicht-Berufstätigen: 4,3 Millionen (95%-KI 4,0–4,7 Millionen).
- Anzahl der Influenza-bedingten zusätzlichen Krankenhauseinweisungen: 32.000 (95%-KI: 28.000–35.000).

Säuglinge und Kleinkinder bis zum Alter von vier Jahren weisen mit deutlichem Abstand die höchste Konsultationshäufigkeit aufgrund akuter Atemwegserkrankungen auf. Das RKI schätzt die Anzahl der zusätzlichen Arztbesuche in dieser Altersgruppe auf 28.000 je 100.000 Kinder. Die Anzahl der Influenza-bedingt pflegebedürftigen Säuglinge und Kleinkinder wurde auf 270.000 (95%-KI 210.000–330.000) geschätzt. Die Konsultationsinzidenz war in der Altersgruppe der Schulkinder (fünf bis 14 Jahre) am zweithöchsten. Für diese Personengruppe wurde die Anzahl der zusätzlichen Arztbesuche auf 16.000 je 100.000 Kinder geschätzt. Bei 470.000 Kindern zwischen fünf und 14 Jahren (95%-KI 410.000–530.000) führte die Influenza zum Fehlen in der Schule [1].

Influenza ist impfpräventabel, und die Impfung wird von der STIKO als Standardimpfung für ab Sechzigjährige empfohlen. Bisher kam dafür fast ausschließlich ein per Injektion zu verabreichender trivalenter inaktivierter Impfstoff (TIV) zum Einsatz. Seit 2011 ist zusätzlich ein nasal zu verabreichender lebend-attenuierter inaktivierter Impfstoff (LAIV) zugelassen. Im August 2013 ergänzte die STIKO ihre Impfeempfehlungen für die Influenza um den Hinweis, dass Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis einschließlich 17 Jahren mit einer TIV oder LAIV geimpft werden können, sofern keine Kontraindikation gemäß der Fachinformation besteht. Bei Kindern im Alter von zwei bis einschließlich sechs Jahren sollte hierbei LAIV bevorzugt angewendet werden.

Nach einer durchgemachten Influenzainfektion besteht zwar im Allgemeinen ein Schutz gegen den ursprünglichen Influenza-Erreger („Immungedächtnis“). Aufgrund der kontinuierlichen Veränderung der Influenzaviren lässt sich hieraus aber kein zuverlässiger Schutz vor jährlich bzw. saisonal wiederkehrenden Neuinfektionen ableiten – was analog auch für den Impfschutz gilt. Daher muss die Influenzaschutzimpfung jährlich wiederholt werden. Kinder werden sowohl hinsichtlich ihrer eigenen Krankheitslast als auch hinsichtlich ihrer Rolle bei der Verbreitung von Influenza in andere Altersgruppen hinein als besonders wichtige Zielgruppe für eine Influenzaschutzimpfung angesehen. Da sich Influenzaepidemien nicht

zeitgleich über alle Altersstufen ausbreiten, sondern vornehmlich zunächst Kinder betreffen, könnte eine allgemeine Impfung von Kindern einen zusätzlichen wünschenswerten Effekt in Bezug auf einen „Herdenschutz“ erbringen.

Die Influenza und ihre Folgen haben somit eine hohe Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen, da vermehrt Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen werden, die entsprechende Kosten für das deutsche Gesundheitssystem verursachen. Krankheitskostenanalysen der Influenza für Deutschland sind allerdings schwer durchführbar, da Ausbreitung und Krankheitslast saisonal stark variieren. Ein wesentliches gesundheitspolitisches Ziel ist die Verringerung der Influenza-bedingten Krankheitslast. Hierfür könnten unter anderem eine möglichst gute Wirksamkeit verfügbarer Impfstoffe sowie die Erzielung hoher Durchimpfungsraten bei relevanten Zielgruppen von entscheidender Bedeutung sein.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, verschiedene Forschungsfragen zur Impfung von Kindern mit LAIV zu beantworten – aus medizinischer, epidemiologischer und gesundheitsökonomischer sowie aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive.

Methodik

Die für die Bewertung relevanten Informationen wurden mittels einer umfangreichen systematischen Datenbankrecherche sowie einer ergänzenden Handrecherche ermittelt. Hierfür wurde eine Suchstrategie sowie Ein- bzw. Ausschlusskriterien nach Vorgaben des DIMDI für alle Bereiche (Medizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie sowie Ethik, Soziales und Juristik/ESR) erarbeitet. Die Suchbegriffe bzw. deren Verknüpfungen wurden von den Autoren in mehreren Durchläufen detailliert erarbeitet (siehe Anhang 1). Eine Recherche nach „grauer Literatur“ erfolgte nicht.

Die gefundene Literatur wurde zunächst auf Basis vorgegebener Ein- bzw. Ausschlusskriterien anhand Titel und Abstract durchgesehen und die verbleibenden Quellen anschließend anhand der Volltexte bewertet. Die Durchsicht erfolgte von jeweils zwei unabhängigen Gutachtern. Für die Auswahl der Literatur wurden Kriterien nach dem PICO-(Population-Intervention-Comparison-Outcome)-Schema [2] definiert und durch weitere Vorgaben zu Studientyp und Setting ergänzt (Anhang 2). Die danach noch eingeschlossenen Quellen wurden in strukturierter Form inhaltlich ausgewertet und mittels anerkannter Standards zur Bewertung wissenschaftlicher Arbeiten bewertet. Das Flussdiagramm zur Recherche befindet sich in Anhang 3.

Für die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Literatur wurden für die Bewertung der medizinischen und epidemiologischen Studien die Checklisten der *German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care* [3] herangezogen. Zur Evidenzbewertung der medizinischen und epidemiologischen Artikel wurde zusätzlich die von der *Scottish Intercollegiate Guidelines*

Network (SIGN) Grading Review Group entwickelte Klassifizierung verwendet [4]. Die eingeschlossenen Berichtserstattungen über Studien wurden entsprechend der Evidenzgrade eingeteilt. Die höchste Bewertung (1++) wurde Primärstudien nur dann zugesprochen, wenn diese die strengen Qualitätsanforderungen an eine pivotale Studie im Sinne der *European Medicines Agency (EMA)-Guidance Points to consider on applications with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study* [5] erfüllten. Die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen ökonomischen Studien orientiert sich an den *Good Practice Guidelines for Decision-Analytic Modelling in Health Technology Assessment* [6] sowie der *Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations* [7].

Abschließend wurden die methodischen Aspekte bzw. die Ergebnisse der eingeschlossenen Literatur umfangreich dargestellt. Die Ergebnisdarstellung wurde vereinheitlicht, um eine auszugsweise Erfassung, wie sie für den HTA-Bericht zur Übersicht und Vergleichbarkeit der Studien erforderlich ist, zu ermöglichen. Mit der verbleibenden Literatur wurden die folgenden Forschungsfragen beantwortet:

Medizinische Forschungsfragen

- Wie ist die Wirksamkeit (*Efficacy*) von LAIV zur Impfung gegen Influenza bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?
- Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?
- Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?
- Wo besteht aus medizinischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf?

Zur Beantwortung der Fragestellung zur Wirksamkeit von LAIV wurde primär der Endpunkt laborbestätigter Influenza-Erkrankungen herangezogen; als ergänzende Endpunkte wurden weitere, direkt patientenrelevante Endpunkte wie z.B. Otitis Media dargestellt.

Epidemiologische Forschungsfragen

- Wie ist die Wirksamkeit (*Effectiveness*) von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?
- Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?
- Entstehen durch eine Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr indirekte Schutzeffekte (Herdschutz)?

- Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?

Gesundheitsökonomische Forschungsfragen

- Wie ist die Kosteneffektivität einer Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr generell zu beurteilen?
- Stellt der Einsatz von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr eine kosteneffektive Option dar?
- Welche budgetären Auswirkungen sind mit dem Einsatz von LAIV verbunden?
- Wo besteht aus gesundheitsökonomischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf? Welche Empfehlungen können aus methodischer Sicht bezüglich zukünftiger Studien gegeben werden?

Ethische/soziale/juristische Forschungsfragen

- Welche Faktoren beeinflussen die individuelle Entscheidung bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr für oder gegen eine Influenzaschutzimpfung? Welchen Einfluss haben dabei die Applikationsart und Arzthinweise? Welche Präferenzen haben Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr und ihre Eltern bzw. Sorgeberechtigten sowie die Gesellschaft im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung?
- Gibt es dabei ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung zur Impfung und dem Wunsch der Gesellschaft nach einem allgemeinen Impfschutz (Herdschutz)? Sollten Kinder und Jugendliche als Multiplikatoren der Influenza bzw. ihre Sorgeberechtigten in ihrem individuellen Recht der Impfentscheidung zum Schutz anfälliger Personen vor Infektion eingeschränkt werden dürfen?
- Wie ist die gegenwärtige Situation des Zugangs zur Influenzaschutzimpfung generell bzw. speziell zu den verschiedenen Impfstoffen in Deutschland? Wie ist die Praxis der Kostenerstattung zu bewerten? Welche Zugangsbarrieren bestehen? Welchen Einfluss hat hierauf die gegenwärtige Ausschreibungspraxis von Influenza-Impfstoffen durch die gesetzliche Krankenversicherung?
- Welche weiteren juristischen Aspekte sind zu bedenken?

Ergebnisse der Literaturrecherche

Auf der Grundlage der beschriebenen Suchstrategie wurden in der systematischen Literaturrecherche identifiziert: 375 medizinische Treffer, 1.228 Treffer zum Themenbereich Epidemiologie, 474 ökonomische Veröffent-

lichungen und 411 Treffer im Bereich ESR (Abbildung Suchverlauf und Ergebnisse im Anhang 3 und Anhang 4). Insgesamt 37 Studien wurden in die Bewertung des medizinischen Teils (siehe Tabelle A4-1, Tabelle A4-2 und Tabelle A4-3 im Anhang 4), 16 Studien in der Bewertung des epidemiologischen Teils (siehe Tabelle A4-4, Tabelle A4-5 und Tabelle A4-6 im Anhang 4), 27 Studien in die Bewertung des gesundheitsökonomischen Teils (siehe Tabelle A4-7, Tabelle A4-8 und Tabelle A4-9 im Anhang 4) und 7 Studien für die Bewertung des ESR-Teils eingeschlossen [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14].

Beantwortung der Forschungsfragen

Medizinische Forschungsfragen

- **Wie ist die Wirksamkeit (Efficacy) von LAIV zur Impfung gegen Influenza bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?**

Die Wirksamkeit (*Efficacy*) wurde im Rahmen dieses HTA primär in Bezug auf die Verhinderung laborbestätigter Influenza-Erkrankungen erfasst. RCT belegen diesbezüglich, dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis zum 18. Lebensjahr sowohl Placebo als auch TIV hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen ist. Es wurden keine Wirksamkeitsstudien mit Kindern im Alter von <6 Monaten identifiziert.

Zur differenzierten Charakterisierung der Evidenzlage dieser Aussage muss dabei die Zielpopulation (Allgemeinbevölkerung versus Kinder mit Asthma) und die Altersgruppe berücksichtigt werden (Tabelle 1):

- Bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren ist LAIV sowohl Placebo als auch TIV überlegen. Die Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo bzw. zu TIV gegen eine laborbestätigte Influenza beträgt ca. 80% bzw. ca. 50%. Die Evidenzlage ist sowohl für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium), wie auch für Kinder mit Asthma als hoch einzuschätzen.
- Bei Kindern im Alter von >7 bis 17 Jahren (=18. Lebensjahr) ist LAIV der Impfung mit TIV überlegen. Im Vergleich zu Placebo lagen keine Studien vor. Die Wirksamkeit im Vergleich zu TIV betrug ca. 32%. Die Evidenz für diese Aussage stammt aus einer randomisierten, offenen Studie, die über eine Influenzasaison bei Kindern mit Asthma durchgeführt wurde [15]. Die Evidenzlage für Kinder mit Asthma ist daher als moderat einzuschätzen; für Kinder aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium) lagen keine Studien vor. Angesichts der nachgewiesenen Wirksamkeit von LAIV bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis ≤ 7 Jahren (hohe Evidenz) und der nachgewiesenen Wirksamkeit von LAIV bei Kinder mit Asthma im Alter von >7 bis 17 Jahren (moderate Evidenz) ist LAIV höchstwahrscheinlich auch bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung im Alter von >7 bis 17 Jahren wirksam. Da es sich hierbei aber um indirekte Evidenz handelt, ist die Evidenzlage für diese Aussage als gering einzustufen (Tabelle 1, [16], [17]).
- **Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen oder Placebo?**

LAIV war in den eingeschlossenen Studien bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren sicher und gut verträglich. Häufigste Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen auf

Tabelle 1: Ausmaß der aus RCT abgeleiteten Evidenz zur Wirksamkeit von LAIV (im Vergleich zu Placebo oder TIV), gemessen als Verhinderung laborbestätigter Influenza-Erkrankungen

Zielpopulation	Altersgruppe	
	Von 6 Monate bis ≤7 Jahre	>7 bis 17 Jahre
Kinder aus der Allgemeinbevölkerung ¹	hoch ⁺ (7 Studien; 10 Influenzasaisons)	gering* (n=0 Studien)
Kinder mit Asthma	hoch ⁺ (2 Studien ² ; 2 Influenzasaisons)	moderat* (1 Studie; 1 Influenzasaison)

⁺direkte Evidenz (fett gedruckt); *indirekte Evidenz (kursiv gedruckt). Siehe Beschreibung im Text.
¹Begleiterkrankungen waren kein Einschlusskriterium für diese Studien (konnten aber bei einzelnen Studienteilnehmern durchaus vorliegen). Das von Ashkenazi *et al.* (2006) [16] definierte Einschlusskriterium (mindestens zwei Atemwegsinfektionen innerhalb der letzten 12 Monate) wurde als kompatibel mit dem Begriff Allgemeinbevölkerung eingeschätzt, da dieses Kriterium für die Altersgruppe der eingeschlossenen Kinder (von sechs bis 71 Monaten) nicht auf das Vorliegen einer wesentlichen Begleiterkrankung hinweist.
²Subgruppenanalyse der Kinder mit Asthma, berichtet in Ambrose *et al.* (2012) [17]

den Impfstoff (Rhinorrhoe/Rhinitis/verstopfte Nase) sowie allgemeine Reaktogenitätszeichen (wie z.B. Fieber, erniedrigter Appetit, Erbrechen, erniedrigte Aktivität, erhöhte Erregbarkeit). In den eingeschlossenen Studien fanden sich für diese Altersgruppe keine Unterschiede in der Häufigkeit von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen, die zum Absetzen führten (sofern berichtet). Potenziell mit der Impfung assoziierte Todesfälle wurden in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet.

Es liegen Hinweise aus einer Studie vor [18], dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis elf Monaten im Vergleich zu TIV zu einer erhöhten Rate an Hospitalisierungen jeglicher Ursache sowie zu einer erhöhten Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse führt. Aus derselben Studie liegen Hinweise vor, dass LAIV bei Kindern im Alter von sechs bis 24 Monaten zu einer erhöhten Rate akuten Giemens führt. Basierend auf diesen Befunden wurde die Zulassung von LAIV auf Kinder im Alter von 24 Monaten bis zum vollendeten 18. Lebensjahr beschränkt.

- **Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?**

Geschlecht: Es liegen Hinweise aus einer Meta-Analyse vor, dass die Wirksamkeit von LAIV bei weiblichen Geimpften höher sein könnte als bei männlichen; eine Überlegenheit von LAIV (gegenüber TIV und Placebo) wurde aber bei beiden Geschlechtern beobachtet (quantitative Interaktion).

Alter: Eine Subgruppenanalyse von vier Studien [19] zeigte für Kinder im Alter von sechs Monaten bis sechs Jahren eine konsistente Wirksamkeit von LAIV über den analysierten Altersbereich. Studien zur Frage, ob sich die Wirksamkeit im Altersbereich <6 Jahren von der Wirksamkeit im Altersbereich von sieben bis 17 Jahren unterscheidet, wurden nicht identifiziert. In Bezug auf Sicherheitsendpunkte ergaben zwei Studien Hinweise darauf, dass die Sicherheit und Verträglichkeit von LAIV bei jüngeren Kindern, insbesondere im Alter unter 24 Monaten, schlechter ist als bei älteren Kindern (höhere Rate an

akutem Giemen/reaktiven Atemwegserkrankungen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache).

Region: Es liegen Hinweise vor, dass die Wirksamkeit von LAIV in den Studien im asiatischen Raum niedriger war als in anderen Regionen.

- **Wo besteht aus medizinischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf?**

Die Evidenzlage zur Wirksamkeit von LAIV für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren ist eingeschränkt (siehe Beantwortung der ersten Forschungsfrage); hier wären zusätzliche Studien, insbesondere bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (ohne Begleiterkrankungen als Einschlusskriterium) wünschenswert. Ein besonderer Schwerpunkt könnte dabei die Untersuchung darstellen, ob eine Wirksamkeit bzw. Überlegenheit gegenüber Komparatoren über den gesamten Altersbereich (von sieben bis 17 Jahre) nachzuweisen ist oder ob Hinweise auf Interaktion mit Alter vorliegen.

Subgruppenanalysen der Studien von Ashkenazi *et al.* [16] und Belshe *et al.* [18] weisen darauf hin, dass LAIV bei Kindern im Alter von ≥24 Monaten mit mildem/moderatem Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte sicher war, speziell auch in Bezug auf akutes Giemen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Für Kinder mit akutem Giemen oder Kinder mit schwerem Asthma liegen hingegen noch keine Studien vor; in dieser Risikopopulation wären daher zusätzliche Studien wünschenswert. Ob für Kinder im Alter von zwölf bis 23 Monaten die Verträglichkeit der Impfung mit LAIV in Bezug auf das Auftreten akuten Giemens durch andere Impfschemata (z.B. ansteigende Dosierung; Erstimpfung mit TIV, gefolgt von LAIV) verbessert werden kann, könnte ebenfalls durch zusätzliche Studien untersucht werden.

Vor kurzem wurde eine tetra- bzw. quadrivalente LAIV (LAIV-Q) in Deutschland zugelassen. Damit wird der geänderten WHO-Empfehlung zur Zusammensetzung der Influenza-Impfstoffe entsprochen. Ab der Impfsaison 2014/2015 wird LAIV-Q den bisherigen trivalenten Lebendimpfstoff (LAIV-T) komplett ersetzen. Er soll Schutz gegen

beide der weltweit zirkulierenden Influenza-B-Linien (Yamagata und Victoria) gewährleisten und könnte daher (im Vergleich) zu Placebo eine bessere Wirksamkeit aufweisen. *Efficacy*- und *Effectiveness*-Studien zur genaueren Untersuchung dieses Impfstoffs wären wünschenswert.

Epidemiologische Forschungsfragen

- **Wie ist die Wirksamkeit (Effectiveness) von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?**

In der überwiegenden Mehrzahl der ausgewerteten Studien zeigte sich LAIV unter Alltagsbedingungen als wirksam in der Prävention von Influenza. Die Effektstärke kann, gegenüber Nichtimpfung, mit etwa 10% geschätzt werden. Bei der Interpretation muss berücksichtigt werden, dass als Zielparameter in der Regel akute Atemwegsinfektionen gewählt wurden, die nicht nur durch Influenza, sondern auch durch eine Reihe anderer Erreger bedingt sein konnten. Eine in den eingeschlossenen Beobachtungsstudien zum Teil gezeigte Überlegenheit von LAIV gegenüber TIV ist methodikbedingt nur mit Einschränkungen zu bewerten. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z.B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen. Außer dem Alter wurden in den Analysen keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z.B. sozioökonomische Variablen, Besuch von Kindertagesstätten, häusliche Wohnsituation/Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt.

- **Wie ist die Sicherheit von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr im Vergleich zu anderen Interventionen, Placebo oder keiner Intervention?**

In den eingeschlossenen Beobachtungsstudien war LAIV sicher und gut verträglich. Es fanden sich keine Hinweise auf eine erhöhte Rate von unerwünschten Effekten, die das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis infrage gestellt hätten. In den herangezogenen Beobachtungsstudien zum Teil gezeigte Unterschiede zwischen LAIV und TIV sind methodikbedingt nur eingeschränkt zu bewerten. Dies gilt insbesondere mit Blick auf Parameter, die für die Bewertung von unerwünschten Wirkungen herangezogen wurden, da sich diese zum Teil mit Symptomen von respiratorischen Infekten überschneiden.

Es fanden sich keine Hinweise auf klinisch relevante höhere Risiken unter LAIV als unter TIV. Dies gilt auch für die Anwendung bei Kindern mit leichten chronisch-obstruktiven Erkrankungen. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z.B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen.

- **Entstehen durch eine Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr indirekte Schutzeffekte (Herdenschutz)?**

In den Studien mit entsprechender Fragestellung konnte ein Herdenschutzeffekt bei nichtgeimpften älteren Bevölkerungsgruppen anhand einer Reduktion von *Medically Attended Acute Respiratory Illness* (MAARI)-Raten gezeigt werden. Dieser Schutz konnte bereits bei einer im Rahmen der jeweiligen Impfprogramme relativ geringen Impfquote bei Kindern, verglichen mit einer potenziell umfassenderen Impfquote im Rahmen einer allgemeinen Impfpflicht für Kinder, gezeigt werden. Diesen Effekt zu quantifizieren erscheint jedoch nicht möglich, da hier zu viele Einflussfaktoren (inklusive Altersstruktur, Frequenz des Kindertagesstätten- oder Schulbesuchs, Kontaktraten zwischen den Altersgruppen) berücksichtigt werden müssen. Bei allen eingeschlossenen Studien besteht die Möglichkeit der Verzerrung der Studienergebnisse, z.B. durch unzureichend berücksichtigte Störgrößen. Außer dem Alter wurden in den Analysen keine weiteren potentiellen Störgrößen (wie z.B. sozioökonomische Variablen, Besuch von Kindertagesstätten, häusliche Wohnsituation/Anzahl Personen je Haushalt) berücksichtigt.

- **Existieren Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in Abhängigkeit von bestimmten Faktoren?**

Wirksamkeit: Ausweislich der ausgewerteten Studien bestehen Hinweise darauf, dass die Impfung von Kindern im Vorschulalter die höchste Effektstärke erreicht, und dass diese Effektstärke mit zunehmendem Alter abnimmt. Bezüglich weiterer Faktoren, wie etwa Geschlecht, Ethnie oder Gesundheitszustand/Komorbidität (soweit dies nicht die Anwendbarkeit von LAIV ausschließt) wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit gefunden.

Sicherheit: Obwohl die ausgewerteten Studien zum Teil in Altersgruppen differenzieren, lassen sich aufgrund der jeweiligen Intention (Vergleich zu TIV) bzw. Form der Ergebnisdarstellung kaum mögliche altersbezogene Unterschiede bezüglich unerwünschter Effekte unter Alltagsbedingungen ableiten. Es wurden auch keine Hinweise gefunden, dass die übrigen vorgenannten Faktoren einen Einfluss auf die Sicherheit von LAIV haben.

Gesundheitsökonomische Forschungsfragen

- **Wie ist die Kosteneffektivität einer Influenzaschutzimpfung von Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr zu beurteilen?**

Sowohl die Impfung von Kindern mit Vorerkrankungen als auch die Routineimpfung von (gesunden) Kindern geht in den bewerteten Studien häufig mit Kosteneinsparungen einher. Diese werden insbesondere erzielt, wenn im Rahmen einer gesellschaftlichen Perspektive auch indirekte Kosten berücksichtigt werden. Aus Kostenträgerperspektive wird die Routineimpfung von Kindern häufig als hochkosteneffektive Intervention beurteilt. Nicht alle Studien kommen jedoch zu konsistenten Ergebnissen. Vereinzelt werden auch verhältnismäßig hohe

Kosteneffektivitätsverhältnisse berichtet, die eine abschließende Bewertung aus ökonomischer Perspektive erschweren.

- **Stellt der Einsatz von LAIV bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr eine kosteneffektive Option dar?**

Der Einsatz von LAIV wird in einer Reihe von Studien als kostensparende oder kosteneffektive Intervention beurteilt [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47]. Jedoch kommen auch hier nicht alle Studien zu einheitlichen Ergebnissen. Die Impfung mit LAIV stellt im Vergleich zur Verwendung von TIV die kosteneffektivere Alternative dar. In einer der zu Grunde liegenden Studien, in der sowohl der Einsatz von LAIV als auch die Verwendung von TIV evaluiert werden, wird jedoch von einem gleichen Preis für LAIV und TIV auf TIV-Niveau ausgegangen.

- **Welche budgetären Auswirkungen sind mit dem Einsatz von LAIV verbunden?**

Auf Basis der eingeschlossenen Studien kann keine eindeutige Aussage zu den budgetären Auswirkungen des Einsatzes von LAIV getroffen werden.

- **Wo besteht aus gesundheitsökonomischer Perspektive aufgrund uneinheitlicher Studienergebnisse oder fehlender Studien weiterer Forschungsbedarf? Welche Empfehlungen können aus methodischer Sicht bezüglich zukünftiger Studien gegeben werden?**

Keine der bewerteten gesundheitsökonomischen Studien liefert Ergebnisse aus dem deutschen Versorgungskontext. Die Übertragung von Ergebnissen aus anderen Ländern auf einen nationalen Kontext ist jedoch unter anderem aufgrund unterschiedlicher Versorgungsstrukturen als problematisch anzusehen. Daher besteht Bedarf an der Durchführung einer gesundheitsökonomischen Studie zu den Auswirkungen einer Influenzaschutzimpfung von Kindern, die den deutschen Versorgungskontext in angemessener Weise berücksichtigen. Entsprechende Studien sollten auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung einbeziehen zu können.

Ethische, soziale und juristische Forschungsfragen

- **Welche Faktoren beeinflussen die individuelle Entscheidung bei Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr für oder gegen eine Influenzaschutzimpfung? Welchen Einfluss haben dabei die Applikationsart und Arztinweise? Welche Präferenzen haben Kinder und Jugendliche bis zum 18. Lebensjahr und ihre Eltern bzw. Sorgeberechtigten sowie die Gesellschaft im Hinblick auf die Influenzaschutzimpfung?**

Die Wirksamkeit des Impfstoffes, ärztliche Empfehlungen und eine mögliche Reduzierung von Influenzasymptomen

scheinen bei der Impfscheidung der Eltern bzw. Sorgeberechtigten für ihre Kinder eine Rolle zu spielen. Wesentliche Barrieren im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Influenza-Impfleistungen sind eine geringe Wahrnehmung und Unterschätzung des Erkrankungsrisikos, Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffes sowie mögliche Nebenwirkungen des Impfstoffes. Für einen Teil der befragten Eltern könnte es zudem bedeutsam sein, ob der Impfstoff injiziert oder in Form eines Nasensprays verabreicht wird. Die wichtigsten Eigenschaften des Impfstoffes könnten für Kinder die Wirksamkeit sowie die Applikationsart sein. Eine Präferenz eines Großteils der Kinder zugunsten von LAIV gegenüber TIV könnte gegeben sein. Allerdings ist gerade in diesem Bereich die Aussagekraft der Studienlage sehr beschränkt, so dass für weitergehende Schlussfolgerungen Studien im Rahmen des deutschen Versorgungskontextes durchgeführt werden sollten. Es zeigt sich insgesamt, dass das Verhalten des niedergelassenen Arztes einen großen Einfluss auf die Impfscheidung von Eltern bzw. Sorgeberechtigten zu haben scheint. Vor allem der niedergelassene Arzt ist die wesentliche Informationsquelle über Influenza-Impfstoffe. Arzttempfehlungen nehmen daher eine bedeutsame Rolle im Entscheidungsfindungsprozess ein. Aber auch andere, mit Kindern betraute Professionen, z.B. KiTa-Personal, kommunizieren ihre individuellen Ansichten zur Impfung mit den Eltern. Die Verfügbarkeit von solchen Informationen ist ein wesentlicher Treiber für eine Influenza-Impfscheidung. Informationen über das Erkrankungsrisiko, die Wirksamkeit, die Sicherheit, mögliche Nebenwirkungen, aber auch über positive Effekte für die Gesellschaft über einen Herdenschutz sind von großer Relevanz. Eltern bzw. Sorgeberechtigte, Kinder und Jugendliche aber auch Leistungserbringer sollten umfassend über verschiedene Medien aufgeklärt und Informationsmaterial sollte zur Verfügung gestellt werden.

- **Gibt es dabei ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung zur Impfung und dem Wunsch der Gesellschaft nach allgemeinem Impfschutz (Herdenschutz)? Sollten Kinder und Jugendliche als Multiplikatoren der Influenza bzw. ihre Sorgeberechtigten in ihrem individuellen Recht der Impfscheidung zum Schutz anfälliger Personen vor Infektion eingeschränkt werden dürfen?**

Ethische Konflikte zwischen der kindlichen bzw. elterlichen Selbstbestimmung sind möglich. Ob Kinder und Jugendliche auch gegen den Elternwillen geimpft werden können, sollte daher jeweils unter Beachtung des Verhältnismäßigkeitsgrundsatzes abgewogen werden, wobei Eingriffe in das Entscheidungsrecht der Eltern zunehmend mit dem Grad der Gefährdung des Kindeswohls geboten sein könnten. Ein ähnliches Vorgehen ist auch bei der Fragestellung angemessen, ob auch gegen den individuellen Willen einer Person Impfungen zum Wohle der Gesellschaft bzw. zum Schutz anfälliger Personen angeordnet werden sollten. Eine konkrete Beantwortung dieser Fragestellung kann an dieser Stelle nicht vorgenommen

werden, sondern bedarf einer gesellschaftlichen Diskussion. Influenzaschutzimpfungen als Zwangsmaßnahme sollten allerdings sehr kritisch betrachtet und diskutiert werden. Vielmehr sollte über die Möglichkeit der Impfung und die Eigenschaften des Impfstoffes aufgeklärt und diskutiert werden, auf welchen Wegen die Impfung angeboten und der öffentliche Meinungsbildungsprozess beeinflusst werden kann.

- **Wie ist die gegenwärtige Situation des Zugangs zur Influenzaschutzimpfung generell bzw. speziell zu den verschiedenen Impfstoffen in Deutschland? Wie ist die Praxis der Kostenerstattung zu bewerten? Welche Zugangsbarrieren bestehen? Welchen Einfluss hat hierauf die gegenwärtige Ausschreibungspraxis von Influenza-Impfstoffen durch die gesetzliche Krankenversicherung?**

Die gegenwärtige Situation des Zugangs zu Influenza-Impfstoffen in Deutschland sollte kritisch diskutiert werden. Kassenspezifische Besonderheiten sollten keinen Einfluss auf die Kostenerstattung von durch die STIKO empfohlenen Schutzimpfungen haben. Zudem sollte das Referenzpreissystem kritisch hinterfragt werden, da Wettbewerbsverzerrungen möglich sind. Neben dem Referenzpreissystem ist insbesondere das durch die einzelnen Krankenkassen umfänglich genutzte Rabattvertragssystem zu hinterfragen, da ein Zielkonflikt zwischen Kostenersparnissen für die Versichertengemeinschaft und der Gewährleistung einer Versorgung mit Influenza-Impfstoffen besteht. Die hierdurch mitverursachten Lieferengpässe wirken sich nachteilig auf gesundheitspolitisch anzustrebende hohe Impfquoten aus. Eine ausschließliche Fokussierung auf den Preis als Entscheidungskriterium und Ausklammerung von Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsaspekten ist darüber hinaus nicht zielführend. Wenn bestimmte Impfstoffe bei einzelnen Zielgruppen eine überlegene Schutzwirkung zeigen sollten, so sollte ein Zugang über eine Kostenerstattung gewährleistet werden. Da die STIKO bevorzugt LAIV bei zwei- bis sechsjährigen Kindern empfiehlt, sollte für diese Zielgruppe ein genereller Versorgungszugang aller GKV-Versicherten zu LAIV ermöglicht werden. Zukünftig sollte grundsätzlich diskutiert werden, ob sich der Preis von Impfstoffen mit einem zusätzlichen Nutzen nicht auch in einem höheren Preis niederschlagen kann.

- **Welche weiteren juristischen Aspekte sind zu bedenken?**

Aufklärungs- und haftungsrechtliche Fragestellungen spielen aufgrund der derzeit bestehenden STIKO-Empfehlung eine untergeordnete Rolle. Weitere wesentliche juristische Aspekte, die zu beachten sind, wurden nicht aufgeworfen. Allerdings ist zu beachten, dass ärztliche Leistungserbringer besonders hohe Maßstäbe an die Patienten- und Elternaufklärung anlegen müssen, wenn keine Indikation für die Impfung (nach STIKO-Empfehlung) für eine bestimmte Patientengruppe vorliegt. In diesem Fall könnten haftungsrechtliche Fragestellungen eine höhere Bedeutung erlangen.

Diskussion

Studiendesign der klinischen und epidemiologischen Studien

Die eingeschlossenen klinischen Studien zur Beantwortung der medizinischen Fragestellungen wiesen eine hohe bis sehr hohe interne Validität auf. Der in den Wirksamkeitsstudien gemessene primäre Wirksamkeitsendpunkt (Influenza-Erkrankungen, laborbestätigt durch PCR oder Viruskultur) war von hoher Qualität. Die verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien waren angemessen und schränkten die Übertragbarkeit der klinischen Studien auf die Versorgungsrealität nicht ein. Bei Wirksamkeitsstudien, die über zwei Influenzasaisons durchgeführt wurden, erfolgte bei drei Studien [48], [49], [50] in der zweiten Impfsaison keine erneute Randomisierung der Studienteilnehmer. Dies kann insofern problematisch sein, weil die Teilnahme an dieser zweiten Studie durch die Effekte der Impfung in der ersten Studie beeinflusst sein kann (Nebenwirkungen, Auftreten von Influenza-Erkrankung in der ersten Saison) – die durch die Randomisierung erreichte Gleichverteilung der Eigenschaften der Studienteilnehmer ist daher nicht mehr garantiert. Als wesentlichste weitere methodische Limitation der eingeschlossenen RCT ist die bei einigen Studien fehlende Verblindung zu nennen.

Die Studientypen im epidemiologischen Teil waren erwartungsgemäß inhomogener, etwa in der Erhebung von Primärdaten einerseits versus in der Verwendung von Krankenkassendaten andererseits. Diese Inhomogenität der epidemiologischen Designs wird allerdings dadurch ausgeglichen, dass diese Studien in der Regel in der Versorgungsrealität stattfanden und somit die für einen HTA gewünschte Übertragbarkeit auf eine breite Anwendbarkeit einer Intervention erfüllen. Es ist anzunehmen, dass die Impfeffekte umso größer ausfallen konnten, je später der jeweilige Influenzaausbruch nach der Impfung stattfand; somit könnte der entsprechende Zeitabstand einen Verzerrungsfaktor darstellen.

Altersgruppen in den klinischen Studien

Bei der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit sollten zwei Aspekte besonders berücksichtigt werden: das Alter der eingeschlossenen Kinder sowie die Charakteristika der Zielpopulation (insbes. „gesunde“ Kinder vs. Kinder mit relevanten Grunderkrankungen). Die eingeschlossenen klinischen Studien hatten meist auch strikte Altersbereiche der einzuschließenden Studienteilnehmer. Da Hinweise auf ein altersabhängiges Wirkungs- und Nebenwirkungsspektrum von LAIV existieren, können Ergebnisse aus derartigen Studien nicht ohne weiteres auf Kinder anderen Alters übertragen werden. Im Gegensatz zu den epidemiologischen Studien, wo die Impfeffekte in Influenzasaisons überwiegend bei gesunden Kindern im Alter von zumeist 18 Monaten bis 17 Jahren untersucht wurden, ist die Evidenzlage insbesondere zur (klinischen)

Wirksamkeit von LAIV für Kinder im Alter von sieben bis 17 Jahren eingeschränkt. Hier sind zusätzliche Studien, speziell bei Kindern aus der Allgemeinbevölkerung (das heißt ohne Begleiterkrankungen als Einschlusskriterium) wünschenswert. Ein besonderer Schwerpunkt könnte dabei auf der Untersuchung einer potentiellen Interaktion der Wirksamkeit von LAIV mit dem Alter liegen. Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass LAIV bei Kindern im Alter von ≥ 24 Monaten mit mildem/moderatem Asthma oder Giemen in der Vorgeschichte sicher ist, speziell auch in Bezug auf akutes Giemen und Hospitalisierungen jeglicher Ursache. Für Kinder mit akutem Giemen oder Kinder mit schwerem Asthma liegen hingegen noch keine Studien vor; in dieser Risikopopulation sind daher zusätzliche Studien wünschenswert. Zusätzlich könnte untersucht werden, ob für Kinder im Alter zwischen zwölf und 23 Monaten die Verträglichkeit von LAIV in Bezug auf das Auftreten akuten Giemens durch andere Impfschemata (z.B. ansteigende Dosierung, Erstimpfung mit TIV gefolgt von LAIV) verbessert werden kann.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse

Inwieweit Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV in den verschiedenen kindlichen Altersgruppen untereinander vergleichbar sind, ist fraglich, da einige Studien ein relativ schmales Altersspektrum aufweisen, andere ein eher breites.

Für den deutschen Versorgungskontext liegen bisher keine Daten vor. Die meisten Studien wurden in den USA durchgeführt, die epidemiologischen Studien zumeist in unterschiedlichen Umfeldern der Allgemeinversorgung. Die epidemiologischen Studien überdecken zudem die Influenzasaisons 1998/1999 bis 2009/2010 und erfassen meist gesunde Kinder, teilweise jedoch auch Kinder mit chronischen Atemwegserkrankungen sowie in bestimmten Bereichen auch deren Haushaltsmitglieder. In diesen Studien wurde LAIV entweder im Vergleich zu TIV oder zu Nichtimpfung betrachtet. Zielparameter für die Wirksamkeit waren meist die Vermeidung akuter Atemwegserkrankungen bzw. ärztlich behandelter akuter Atemwegserkrankungen. Hinsichtlich der Sicherheit wurden ärztlich behandelte unerwünschte Ereignisse bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfasst. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von LAIV sollte daher mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet und untersucht werden.

Einfluss des Herdenschutzeffektes

In der ausgewerteten Literatur besteht Übereinstimmung darin, dass eine gezielte Influenzaschutzimpfung von Kindern relevant zur Minderung der Krankheitslast (Reduktion MAARI-Raten) in höheren Altersgruppen beitragen kann. Außer dem Alter wurden in den Analysen keine weiteren potentiellen Störgrößen berücksichtigt. Somit besteht die Möglichkeit der Verzerrung.

Kosteneffektivität und Zugang zur Impfleistung

Die überwiegende Anzahl der gesundheitsökonomischen Studien bewertet die Influenzaschutzimpfung von Kindern als kostensparende oder hoch-kosteneffektive Intervention. Relevante Einflussfaktoren sind insbesondere die Wahl der Perspektive, der Impfstoffpreis und die Berücksichtigung indirekter Schutzeffekte. Es liegt kein Modell für den deutschen Versorgungskontext vor, was eine Übertragbarkeit der Ergebnisse erschwert. Es besteht Bedarf an der Durchführung einer gesundheitsökonomischen Studie zu den Auswirkungen einer Influenzaschutzimpfung von Kindern in Deutschland. Eine entsprechende Studie sollte auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung einbeziehen zu können.

Die gegenwärtige Situation des Zugangs zu Influenza-Impfstoffen in Deutschland sollte kritisch diskutiert werden. Kassenspezifische Besonderheiten sollten keinen Einfluss auf die Kostenerstattung von durch die STIKO empfohlenen Schutzimpfungen haben. Neben dem Referenzpreissystem ist insbesondere das durch die einzelnen Krankenkassen umfänglich genutzte Rabattvertragssystem zu hinterfragen, da ein Zielkonflikt zwischen Kostenersparnissen für die Versicherungsgemeinschaft und der Gewährleistung einer Versorgung mit Influenza-Impfstoffen besteht. Die hierdurch mitverursachten Lieferengpässe wirken sich nachteilig auf gesundheitspolitisch anzustrebende hohe Impfquoten aus. Eine ausschließliche Fokussierung auf den Preis als Entscheidungskriterium und eine Ausklammerung von Qualitäts- und Wirtschaftlichkeitsaspekten ist nicht zielführend. Wenn bestimmte Impfstoffe bei einzelnen Zielgruppen eine überlegene Schutzwirkung zeigen sollten, so sollte ein Zugang über eine Kostenerstattung gewährleistet werden. Da bei zwei- bis sechsjährigen Kindern bevorzugt die Verwendung von LAIV von der STIKO empfohlen wird, sollte für diese Zielgruppe folglich ein genereller Versorgungszugang aller gesetzlich Krankenversicherten zu LAIV ermöglicht werden. Aktuell diskutiert der Deutsche Ethikrat die ethischen Dimensionen von Pflichtimpfungen [51].

Methodik

Literaturrecherche

Auch wenn die Suchbegriffe bzw. deren Verknüpfungen in mehreren Durchläufen detailliert erarbeitet wurden, kann es möglich sein, dass relevante Suchbegriffe nicht einbezogen wurden, was die Sensitivität der Recherche beeinträchtigt. Ebenso zu nennen wären Verzerrungen durch Sprachen („*language bias*“) – Publikationen in anderen Sprachen als Englisch oder weiteren globalen Hauptsprachen werden zum Teil nicht abgebildet oder zumindest nicht mit Abstract erfasst – oder Verzerrungen durch ergebnisabhängige Publikation („*publication bias*“) – veröffentlicht werden bevorzugt Artikel, die positive oder „signifikante“ Ergebnisse einer neuen Intervention darstellen.

Literaturauswahl

Der erste Auswahlsschritt, anhand der Titel und Abstracts, eröffnet naturgemäß die Möglichkeit der Beeinträchtigung der Sensitivität, indem gegebenenfalls relevante Artikel nicht als solche identifiziert werden. Trotz des Einsatzes zweier Gutachter wären auch in der späteren Volltextauswahl Missklassifikationen möglich, welche zu einem ungerechtfertigten Ein- oder Ausschluss einzelner Studien geführt haben könnten. Hier stehen die Ersteller einer systematischen Übersicht vor einem klaren Dilemma: einerseits soll soviel wie möglich an relevanter Literatur aufgespürt werden, andererseits zeigt die Treffermenge (ca. 2.500 Artikel), dass mit den gegebenen Mitteln eine Auswertung anhand aller Volltexte logistisch nicht darstellbar gewesen wäre.

Literaturbewertung

Für die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Literatur entschied sich die Arbeitsgruppe für anerkannte Checklisten. Der Vorteil solch breiter anwendbarer Instrumente liegt in der einheitlichen Struktur. Der Nachteil ist möglicherweise die unzureichende Bewertung von einzelnen Studiencharakteristika, welche mit spezifischeren Instrumenten gegebenenfalls besser erfasst werden können.

Literaturauswertung

Der Wunsch nach Vereinheitlichung und griffiger Darstellung der prinzipiell verfügbaren Details führt zu einem potenziellen Verlust an Details. Dem steht jedoch der Mehrwert einer systematischen Übersicht gegenüber. Unabhängig von methodischen oder ergebnisbezogenen Details können so wesentliche Trends der Auswirkung einer Intervention gezeigt werden.

Schlussfolgerung

Der Einsatz von LAIV kann bei Kindern im Alter von zwei bis 17 Jahren zu einer Reduktion der Influenza-Erkrankungen bzw. der damit verbundenen Krankheitslast führen. Zusätzlich können Herdenschutzeffekte, insbesondere bei älteren Personengruppen, erwartet werden. Wie bei Impfungen allgemein ist die Erzielung hoher Durchimpfungsraten von wesentlicher Bedeutung, um dieses Ziel zu erreichen. Jedoch liegen noch keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor, so dass bei einem breiteren Einsatz von LAIV dessen langfristige direkte und indirekte Wirksamkeit sowie Sicherheit mit weiteren Evaluationsprogrammen begleitet und untersucht werden sollten.

Da kein allgemeinverbindliches Modell für den deutschen Versorgungskontext vorliegt, können Aussagen zur Kosteneffektivität bisher nur eingeschränkt getroffen werden. Auch unter diesem Aspekt besteht Bedarf an der Durchführung von gesundheitsökonomischen Studien zu den

Auswirkungen der Influenzaschutzimpfung von Kindern in Deutschland. Solche Studien sollten auf einem dynamischen Transmissionsmodell basieren, um indirekte Schutzeffekte der Impfung berücksichtigen zu können.

Aus ethischer, sozialer und juristischer Perspektive erscheint eine weitere Auseinandersetzung mit der Impfmotivation der Eltern bzw. Sorgeberechtigten und mit möglichen Barrieren gegenüber einer umfassenden Impfbereitschaft, insbesondere im Hinblick auf die deutsche Bevölkerung, erforderlich.

Der vorliegende HTA-Bericht bietet umfangreiche Grundlagen für weitere wissenschaftliche Ansätze bzw. anstehende gesundheitspolitische Entscheidungen.

Vor kurzem wurde LAIV auch als tetravalenter Impfstoff in Deutschland zugelassen. Er soll Schutz gegen beide der weltweit zirkulierenden Influenza-B-Linien (Yamagata und Victoria) gewährleisten und könnte daher (im Vergleich) zu Placebo eine bessere Wirksamkeit aufweisen. *Efficacy*- und/oder *Effectiveness*-Studien zur genaueren Bewertung dieses Impfstoffs wären wünschenswert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die Erstellung dieses HTA-Berichtes wurde finanziell unterstützt durch eine Forschungszuwendung der AstraZeneca GmbH, Tinsdaler Weg 183 in 22880 Wedel an die Herescon GmbH. Die Autoren hatten die volle inhaltliche und formale Kontrolle über die Erstellung des HTA-Berichtes.

Anhänge

Verfügbar unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000119.shtml>

1. hta000119-Anhang1.pdf (70 KB)
Suchbegriffe
2. hta000119-Anhang2.pdf (124 KB)
Ein- und Ausschlusskriterien
3. hta000119-Anhang3.pdf (71 KB)
Flussdiagramm der Literaturrecherche
4. hta000119-Anhang4.pdf (246 KB)
Eingeschlossene Studien in den Abschnitten

Literatur

1. Buda S, Köpke K, Prahm K, Schweiger B, Wedde M, Duwe S, Buchholz U, an der Heiden M, Haas W. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2012/13. Berlin: Robert Koch Institut; 2013 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://influenza.rki.de/Saisonberichte/2012.pdf>
2. Higgins J, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. London: Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>

3. Fricke FU, Dauben HP. Health technology assessment: a perspective from Germany. *Value Health*. 2009 Jun;12 Suppl 2:S20-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2009.00555.x
4. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001 Aug;323(7308):334-6. DOI: 10.1136/bmj.323.7308.334
5. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. 31-05-2001. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2001. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf
6. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):355-71. DOI: 10.2165/00019053-200624040-00006
7. Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240-5.
8. Flood EM, Rousculp MD, Ryan KJ, Beusterien KM, Divino VM, Toback SL, Sasané M, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. Parents' decision-making regarding vaccinating their children against influenza: A web-based survey. *Clin Ther*. 2010 Aug;32(8):1448-67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.06.020
9. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. A survey of children's preferences for influenza vaccine attributes. *Vaccine*. 2011 Jun;29(26):4334-40. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.018
10. Flood EM, Ryan KJ, Rousculp MD, Beusterien KM, Divino VM, Block SL, Hall MC, Mahadevia PJ. Parent preferences for pediatric influenza vaccine attributes. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Apr;50(4):338-47. DOI: 10.1177/0009922810391247
11. King JC Jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, Rubin JD, Englund JA, Neuzil K. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med*. 2006 Dec;355(24):2523-32. DOI: 10.1056/NEJMoa055414
12. Penfold RB, Rusinak D, Lieu TA, Shefer A, Messonnier M, Lee GM. Financing and systems barriers to seasonal influenza vaccine delivery in community settings. *Vaccine*. 2011 Dec;29(52):9632-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.10.041
13. Schuller KA, Probst JC. Factors associated with influenza vaccination among US children in 2008. *J Infect Public Health*. 2013 Apr;6(2):80-8. DOI: 10.1016/j.jiph.2012.12.001
14. Shim E, Chapman GB, Townsend JP, Galvani AP. The influence of altruism on influenza vaccination decisions. *J R Soc Interface*. 2012 Sep;9(74):2234-43. DOI: 10.1098/rsif.2012.0115
15. Fleming DM, Crovari P, Wahn U, Klemola T, Schlesinger Y, Langussis A, Øymar K, Garcia ML, Krygier A, Costa H, Heininguer U, Pregaldien JL, Cheng SM, Skinner J, Razmpour A, Saville M, Gruber WC, Forrest B; CAIV-T Asthma Study Group. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):860-9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237797.14283.cf
16. Ashkenazi S, Vertruyen A, Arístegui J, Esposito S, McKeith DD, Klemola T, Biolek J, Kühn J, Bujnowski T, Desgrandchamps D, Cheng SM, Skinner J, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Study Group. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Oct;25(10):870-9. DOI: 10.1097/01.inf.0000237829.66310.85
17. Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB, Ashkenazi S. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Oct;31(10):2549-57. DOI: 10.1007/s10096-012-1595-9
18. Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, Black SV, Walker RE, Hultquist M, Kemble G, Connor EM; CAIV-T Comparative Efficacy Study Group. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007 Feb;356(7):685-96. DOI: 10.1056/NEJMoa065368
19. Belshe RB, Toback SL, Yi T, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza Other Respir Viruses*. 2010 May;4(3):141-5. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2009.00124.x
20. Chen SC, Liao CM. Cost-effectiveness of influenza control measures: a dynamic transmission model-based analysis. *Epidemiol Infect*. 2013 Dec;141(12):2581-94. DOI: 10.1017/S0950268813000423
21. Cohen GM, Nettleman MD. Economic impact of influenza vaccination in preschool children. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):973-6. DOI: 10.1542/peds.106.5.973
22. Dayan GH, Nguyen VH, Debbag R, Gómez R, Wood SC. Cost-effectiveness of influenza vaccination in high-risk children in Argentina. *Vaccine*. 2001 Jul;19(30):4204-13. DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00160-8
23. Esposito S, Marchisio P, Bosis S, Lambertini L, Claut L, Faelli N, Bianchi C, Colombo GL, Principi N. Clinical and economic impact of influenza vaccination on healthy children aged 2-5 years. *Vaccine*. 2006 Jan;24(5):629-35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.08.054
24. Fitzner KA, Shortridge KF, McGhee SM, Hedley AJ. Cost-effectiveness study on influenza prevention in Hong Kong. *Health Policy*. 2001 Jun;56(3):215-34.
25. Giglio N, Gentile A, Lees L, Micone P, Armoni J, Reygrobellet C, Crépey P. Public health and economic benefits of new pediatric influenza vaccination programs in Argentina. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Mar;8(3):312-22. DOI: 10.4161/hv.18569
26. Hall JL, Katz BZ. Cost of influenza hospitalization at a tertiary care children's hospital and its impact on the cost-benefit analysis of the recommendation for universal influenza immunization in children age 6 to 23 months. *J Pediatr*. 2005 Dec;147(6):807-11. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.06.031
27. Hibbert CL, Piedra PA, McLaurin KK, Vesikari T, Mauskopf J, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live-attenuated influenza vaccine, trivalent in preventing influenza in young children attending day-care centres. *Vaccine*. 2007 Nov;25(47):8010-20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.018
28. Lee BY, Tai JH, McGlone SM, Bailey RR, Wateska AR, Zimmer SM, Zimmerman RK, Wagner MM. The potential economic value of a 'universal' (multi-year) influenza vaccine. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 May;6(3):167-75. DOI: 10.1111/j.1750-2659.2011.00288.x
29. Luce BR, Zangwill KM, Palmer CS, Mendelman PM, Yan L, Wolff MC, Cho I, Marcy SM, Iacuzio D, Belshe RB. Cost-effectiveness analysis of an intranasal influenza vaccine for the prevention of influenza in healthy children. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E24.
30. Marchetti M, Kühnel UM, Colombo GL, Esposito S, Principi N. Cost-effectiveness of adjuvanted influenza vaccination of healthy children 6 to 60 months of age. *Hum Vaccin*. 2007 Jan-Feb;3(1):14-22. DOI: 10.4161/hv.3.1.3657
31. Meltzer MI, Neuzil KM, Griffin MR, Fukuda K. An economic analysis of annual influenza vaccination of children. *Vaccine*. 2005 Jan;23(8):1004-14. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.07.040

32. Navas E, Salleras L, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Sentís J, Garrido P. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3-14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine*. 2007 Apr;25(16):3233-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.01.038
33. Newall AT, Dehollain JP, Creighton P, Beutels P, Wood JG. Understanding the cost-effectiveness of influenza vaccination in children: methodological choices and seasonal variability. *Pharmacoeconomics*. 2013 Aug;31(8):693-702. DOI: 10.1007/s40273-013-0060-7
34. Pitman RJ, Nagy LD, Sculpher MJ. Cost-effectiveness of childhood influenza vaccination in England and Wales: Results from a dynamic transmission model. *Vaccine*. 2013 Jan;31(6):927-42. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.010
35. Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, Schwartz B, Thompson WW, Fukuda K, Lieu TA. Health benefits, risks, and cost-effectiveness of influenza vaccination of children. *Emerging Infect Dis*. 2006 Oct;12(10):1548-58. DOI: 10.3201/eid1210.051015
36. Salleras L, Navas E, Domínguez A, Ibáñez D, Prat A, Garrido P, Asenjo MA, Torner N. Economic benefits for the family of inactivated subunit virosomal influenza vaccination of healthy children aged 3-14 years during the annual health examination in private paediatric offices. *Vaccine*. 2009 May;27(25-26):3454-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.01.053
37. Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine*. 2006 Jun;24(23):4934-41. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.03.057
38. Schmier J, Li S, King JC Jr, Nichol K, Mahadevia PJ. Benefits and costs of immunizing children against influenza at school: an economic analysis based on a large-cluster controlled clinical trial. *Health Aff (Millwood)*. 2008 Mar-Apr;27(2):w96-104. DOI: 10.1377/hlthaff.27.2.w96
39. Skowronski DM, Woolcott JC, Tweed SA, Brunham RC, Marra F. Potential cost-effectiveness of annual influenza immunization for infants and toddlers: experience from Canada. *Vaccine*. 2006 May;24(19):4222-32. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.12.036
40. Tarride JE, Burke N, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. Cost-effectiveness analysis of intranasal live attenuated vaccine (LAIV) versus injectable inactivated influenza vaccine (TIV) for Canadian children and adolescents. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2012;4:287-98. DOI: 10.2147/CEOR.S33444
41. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170.
42. Weycker D, Edelsberg J, Halloran ME, Longini IM Jr, Nizam A, Ciuryla V, Oster G. Population-wide benefits of routine vaccination of children against influenza. *Vaccine*. 2005 Jan;23(10):1284-93. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.08.044
43. Yoo BK, Humiston SG, Szilagyi PG, Schaffer SJ, Long C, Kolasa M. Cost effectiveness analysis of elementary school-located vaccination against influenza - results from a randomized controlled trial. *Vaccine*. 2013 Apr;31(17):2156-64. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.02.052
44. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf
45. Beutels P, Vandendijck Y, Willem L, Goeyvaerts N, Blommaert A, van Kerckhove K, Bilcke J, Hanquet G, Neels P, Thiry N, Liesenborgs J, Hens N. Seasonal influenza vaccination: prioritizing children or other target groups? Part II: cost-effectiveness analysis - Synthesis. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2013 [cited 2014 Feb 12]. Available from: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204Cs_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf
46. Luce BR, Nichol KL, Belshe RB, Frick KD, Li SX, Boscoe A, Rousculp MD, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness of live attenuated influenza vaccine versus inactivated influenza vaccine among children aged 24-59 months in the United States. *Vaccine*. 2008 Jun;26(23):2841-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.03.046
47. Prosser LA, Meltzer MI, Fiore A, Epperson S, Bridges CB, Hinrichsen V, Lieu TA. Effects of adverse events on the projected population benefits and cost-effectiveness of using live attenuated influenza vaccine in children aged 6 months to 4 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Feb;165(2):112-8. DOI: 10.1001/archpediatrics.2010.182
48. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, Iacuzio D, Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med*. 1998 May;338(20):1405-12. DOI: 10.1056/NEJM199805143382002
49. Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, Small MG, Gruber WC, Forrest BD; D153-P504 LAIV Study Group. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 May;28(5):365-71. DOI: 10.1097/INF.0b013e31819219b8
50. Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, Vertruyen A, Ashkenazi S, Rappaport R, Skinner J, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD; CAIV-T Pediatric Day Care Clinical Trial Network. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2298-312. DOI: 10.1542/peds.2006-0725
51. Ethikrat. Pflichtimpfungen - ja oder nein? Gerechte Gesundheit. Berlin: Presseagentur Gesundheit; 2014 [cited 2014 Jun 3]. Available from: <http://www.gerechte-gesundheit.de/news/archiv/detail/news-eintrag/2014/1343.html>
52. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, Wittes J, Iacuzio D, Piedra P, Treanor J, King J, Kotloff K, Bernstein DI, Hayden FG, Zangwill K, Yan L, Wolff M. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr*. 2000 Feb;136(2):168-75. DOI: 10.1016/S0022-3476(00)70097-7
53. Belshe RB, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 May;19(5 Suppl):S66-71. DOI: 10.1097/00006454-200005001-00010
54. Longini IM, Halloran ME, Nizam A, Wolff M, Mendelman PM, Fast PE, Belshe RB. Estimation of the efficacy of live, attenuated influenza vaccine from a two-year, multi-center vaccine trial: implications for influenza epidemic control. *Vaccine*. 2000 Mar;18(18):1902-9. DOI: 10.1016/S0264-410X(99)00419-3
55. Piedra PA, Yan L, Kotloff K, Zangwill K, Bernstein DI, King J, Treanor J, Munoz F, Wolff M, Cho I, Mendelman PM, Cordova J, Belshe RB. Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children. *Pediatrics*. 2002 Oct;110(4):662-72. DOI: 10.1542/peds.110.4.662

56. Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, Capeding MR, Chotpitayasunondh T, Tam JS, Rappaport R, Eldridge JH, Gruber WC. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Jul;15(7):1042-53. DOI: 10.1128/CVI.00397-07
57. Lum LC, Borja-Tabora CF, Breiman RF, Vesikari T, Sablan BP, Chay OM, Tantracheewathorn T, Schmitt HJ, Lau YL, Bowonkiratikachorn P, Tam JS, Lee BW, Tan KK, Pejcz J, Cha S, Gutierrez-Brito M, Kaltanis P, Vertruyen A, Czajka H, Bojarskas J, Brooks WA, Cheng SM, Rappaport R, Baker S, Gruber WC, Forrest BD. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010 Feb;28(6):1566-74. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.11.054
58. Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, Lee BW, Qian Y, Samakoses R, Lolekha S, Rajamohanam KP, Narayanan SN, Kirubakaran C, Rappaport R, Razmpour A, Gruber WC, Forrest BD; Pan-Asian CAIV-T Pediatric Efficacy Trial Network. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jul;26(7):619-28. DOI: 10.1097/INF.0b013e31806166f8
59. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, Walker R, Hessel C, Cordova J, Mendelman PM. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Feb;23(2):138-44. DOI: 10.1097/01.inf.0000109392.96411.4f
60. Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, Lagos R, Borja-Tabora C, Lanata CF, Londoño JA, Lum LC, Rappaport R, Razmpour A, Walker RE, Gruber WC, Forrest BD. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine*. 2009 Sep;27(40):5472-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.07.002
61. Halasa N, Englund JA, Nachman S, Weinberg GA, Huber VC, Allison K, Dubovsky F, Yi T, McCullers JA, Flynn PM. Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. *Vaccine*. 2011 May;29(24):4110-5. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.03.097
62. King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, Weinberg GA, Wolff M, Yan L, Newman F, Belshe RB, Kovacs A, Deville JG, Jelonek M; HIV Influenza Study Group. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Dec;20(12):1124-31. DOI: 10.1097/00006454-200112000-00006
63. Nolan T, Bernstein DI, Block SL, Hilty M, Keyserling HL, Marchant C, Marshall H, Richmond P, Yogev R, Cordova J, Cho I, Mendelman PM; LAIV Study Group. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):508-16. DOI: 10.1542/peds.2007-1064
64. Redding G, Walker RE, Hessel C, Virant FS, Ayars GH, Bensch G, Cordova J, Holmes SJ, Mendelman PM. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jan;21(1):44-8. DOI: 10.1097/00006454-200201000-00010
65. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Edelman K, Vainionpää R, Salmi A, Saville MK, Cho I, Razmpour A, Rappaport R, O'Neill R, Georgiu A, Gruber W, Mendelman PM, Forrest B; CAIV-T Transmission Study Group. A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jul;25(7):590-5. DOI: 10.1097/01.inf.0000220229.51531.47
66. Vesikari T, Karvonen A, Smith HM, Dunning A, Razmpour A, Saville MK, Gruber WC, Forrest BD. Safety and tolerability of cold-adapted influenza vaccine, trivalent, in infants younger than 6 months of age. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e568-73. DOI: 10.1542/peds.2007-1405
67. Zangwill KM, Droge J, Mendelman P, Marcy SM, Partridge S, Chiu CY, Jing J, Chang SJ, Cho I, Ward JI. Prospective, randomized, placebo-controlled evaluation of the safety and immunogenicity of three lots of intranasal trivalent influenza vaccine among young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Aug;20(8):740-6. DOI: 10.1097/00006454-200108000-00005
68. Hoft DF, Babusis E, Worku S, Spencer CT, Lottenbach K, Truscott SM, Abate G, Sakala IG, Edwards KM, Creech CB, Gerber MA, Bernstein DI, Newman F, Graham I, Anderson EL, Belshe RB. Live and inactivated influenza vaccines induce similar humoral responses, but only live vaccines induce diverse T-cell responses in young children. *J Infect Dis*. 2011 Sep;204(6):845-53. DOI: 10.1093/infdis/jir436
69. Levin MJ, Song LY, Fenton T, Nachman S, Patterson J, Walker R, Kemble G, Allende M, Hultquist M, Yi T, Nowak B, Weinberg A. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine*. 2008 Aug;26(33):4210-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.054
70. Block SL, Reisinger KS, Hultquist M, Walker RE; CAIV-T Study Group. Comparative immunogenicities of frozen and refrigerated formulations of live attenuated influenza vaccine in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Nov;51(11):4001-8. DOI: 10.1128/AAC.00517-07
71. Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, Krilov LR, Dubovsky F, Yi T, Belshe RB. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jul;31(7):745-51. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825687b0
72. Gaglani MJ, Piedra PA, Herschler GB, Griffith ME, Kozinetz CA, Riggs MW, Fewlass C, Halloran ME, Longini IM Jr, Glezen WP. Direct and total effectiveness of the intranasal, live-attenuated, trivalent cold-adapted influenza virus vaccine against the 2000-2001 influenza A(H1N1) and B epidemic in healthy children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Jan;158(1):65-73. DOI: 10.1001/archpedi.158.1.65
73. Halloran ME, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Piedra PA, Chu H, Herschler GB, Glezen WP. Estimating efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine (CAIV-T) against influenza A (H1N1) and B using surveillance cultures. *Am J Epidemiol*. 2003 Aug;158(4):305-11.
74. Halloran ME, Piedra PA, Longini IM Jr, Gaglani MJ, Schmotzer B, Fewlass C, Herschler GB, Glezen WP. Efficacy of trivalent, cold-adapted, influenza virus vaccine against influenza A (Fujian), a drift variant, during 2003-2004. *Vaccine*. 2007 May;25(20):4038-45. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.02.060
75. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler G, Riggs M, Griffith M, Fewlass C, Watts M, Hessel C, Cordova J, Glezen WP. Herd immunity in adults against influenza-related illnesses with use of the trivalent-live attenuated influenza vaccine (CAIV-T) in children. *Vaccine*. 2005 Feb;23(13):1540-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.09.025

76. Piedra PA, Gaglani MJ, Kozinetz CA, Herschler GB, Fewlass C, Harvey D, Zimmerman N, Glezen WP. Trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine administered during the 2003-2004 influenza type A (H3N2) outbreak provided immediate, direct, and indirect protection in children. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):e553-64. DOI: 10.1542/peds.2006-2836
77. King JC Jr, Cummings GE, Stoddard J, Readmond BX, Magder LS, Stong M, Hoffmaster M, Rubin J, Tsai T, Ruff E; SchoolMist Study Group. A pilot study of the effectiveness of a school-based influenza vaccination program. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):e868-73. DOI: 10.1542/peds.2005-1301
78. Poehling KA, Talbot HK, Williams JV, Zhu Y, Lott J, Patterson L, Edwards KM, Griffin MR. Impact of a school-based influenza immunization program on disease burden: comparison of two Tennessee counties. *Vaccine*. 2009 May;27(20):2695-700. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.043
79. Gaglani MJ, Piedra PA, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Glezen WP. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 May;27(5):444-52. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181660c2e
80. Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, Herschler G, Fewlass C, Watts M, Kozinetz C, Hessel C, Glezen WP. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):e397-407. DOI: 10.1542/peds.2004-2258
81. Baxter R, Toback SL, Sifakis F, Hansen J, Bartlett J, Aukes L, Lewis N, Wu X, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 5 through 17 years of age. *Vaccine*. 2012 Apr;30(19):2989-98. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.02.039
82. Mears CJ, Lawler EN, Sanders LD 3rd, Katz BZ. Efficacy of LAIV-T on absentee rates in a school-based health center sample. *J Adolesc Health*. 2009 Jul;45(1):91-4. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2008.12.010
83. Tennis P, Toback SL, Andrews E, McQuay LJ, Ambrose CS. A postmarketing evaluation of the frequency of use and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years. *Vaccine*. 2011 Jul;29(31):4947-52. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.113
84. Tennis P, Toback SL, Andrews EB, McQuay LJ, Ambrose CS. A US postmarketing evaluation of the frequency and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years: 2009-2010 season. *Vaccine*. 2012 Sep;30(42):6099-102. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.031
85. Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Lewis N, Wu X, Baxter R. A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24-59 months of age. *Vaccine*. 2013 Apr;31(14):1812-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.01.055
86. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub4

Korrespondenzadresse:

Ulrike Theidel

Herescon GmbH, Health Economic Research & Consulting,
Lange Laube 31, 30159 Hannover, Deutschland
theidel@herescon.com

Bitte zitieren als

Andersohn F, Bornemann R, Damm O, Frank M, Mittendorf T, Theidel U. Vaccination of children with a live-attenuated, intranasal influenza vaccine – analysis and evaluation through a Health Technology Assessment. *GMS Health Technol Assess*. 2014;10:Doc03. DOI: 10.3205/hta000119, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001199

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2014-10/hta000119.shtml>

Veröffentlicht: 30.10.2014

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta474_bericht_de.pdf

Copyright

©2014 Andersohn et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.

ORIGINALARBEIT

Pneumokokken-Impfrate bei Erwachsenen

Analyse von mehr als 850 000 Versicherten einer gesetzlichen Krankenkasse

Ulrike Theidel, Alexander Kuhlmann, Anja Braem

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die Ständige Impfkommission empfiehlt eine Standardimpfung gegen Pneumokokken für Senioren ≥ 60 Jahre sowie altersunabhängig eine Indikationsimpfung bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung. Es ist nicht bekannt, wie viele Personen der Zielgruppe in Deutschland geimpft sind.

Methode: Anhand von Routinedaten der Deutschen BKK wurde die Impfrate nach Alter und Risiko für die Pneumokokken-Impfungen für den Zeitraum 1. 7. 2008–30. 6. 2009 errechnet. Zum Vergleich wurden die Zahl der Influenza-Impfungen im gleichen Zeitraum analysiert. Da die Pneumokokken-Impfung keine jährliche Impfung ist, unterschätzen die errechneten Raten den Anteil geimpfter Personen. Ein Simulationsmodell soll den Anteil geimpfter Personen aus Vorperioden entsprechend korrigieren. Die Impfraten wurden auf Basis verschiedener Szenarien geschätzt.

Ergebnisse: Es wurden Daten von 867 683 Personen ≥ 18 Jahre erfasst. Die optimistischste Schätzung ergab einen Anteil der Pneumokokken-Impfungen in der Gesamtpopulation von 3,75 % (Alter 18–59 Jahre) beziehungsweise 50,89 % (Alter ≥ 60 Jahre) (Influenza: 8,80 %/41,15 %). In der Risikopopulation betragen die Raten bei Vorliegen von mindestens einem Risikofaktor 12,66 %/54,67 % (Influenza: 15,66 %/39,96 %) Bei einem mittleren Risiko lagen sie bei 16,02 %/56,75 % (Influenza: 18,54 %/40,61 %) und bei einem hohen Risiko bei 8,93 %/52,21 % (Influenza: 7,37 %/37,78 %). Der kurze Studienzeitraum und die nicht eindeutig bestimmbare Risikopopulation schränken die Aussagen ein.

Schlussfolgerung: Die Raten der Pneumokokken-Impfung sind bei Erwachsenen zu niedrig und im besten Fall so hoch wie die der Influenza-Impfung. Es sollte eine Ergebnisvalidierung durch ein deutschlandweites Monitoring der Pneumokokken-Impfprogramme erfolgen. Beispielsweise könnte die Pneumokokkenimpfung im Rahmen der GEDA-Studie des Robert-Koch-Instituts mit abgefragt werden.

► Zitierweise

Theidel U, Kuhlmann A, Braem A: Pneumococcal vaccination rates in adults in Germany—an analysis of statutory health insurance data on more than 850 000 individuals. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(44): 743–50. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0743

Die ambulant erworbene Pneumonie (CAP) ist die häufigste Form von Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen. Rund 40 % der Infektionen werden durch *Streptococcus pneumoniae* hervorgerufen (1). Die Inzidenz der CAP liegt in Deutschland bei circa 3 Fällen je 1 000 Einwohner für alle Altersklassen und circa 8/1 000 für die Klasse ≥ 60 Jahre (2). Bakteriämische CAP und Sepsis sind Komplikationen einer CAP und gehören zur Gruppe der invasiven Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) (3). Daten des PneumoWeb belegen für die IPD bei Senioren (≥ 60 Jahre) eine Fallzahl von über 900 Fällen pro Jahr im Vergleich zu weniger als 100 Fällen pro Jahr in den jüngeren Altersgruppen (4). In Abhängigkeit von Alter und Anzahl der Komorbiditäten (Risiko) liegt die Sterblichkeit im Krankenhaus aufgrund einer CAP in Deutschland zwischen 2 % (niedriges Risiko) und 35 % (hohes Risiko) (2); für die IPD werden Werte zwischen 5 % und 35 % (5) berichtet.

Zur Prävention von Pneumokokken-Erkrankungen empfiehlt in Deutschland die Ständige Impfkommission (STIKO) (6) eine Standardimpfung für alle Personen ab 60 Jahre. Altersunabhängig wird eine Indikationsimpfung bei erhöhter gesundheitlicher Gefährdung empfohlen. Hierzu zählen Personen mit chronischen Erkrankungen (zum Beispiel Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) und Personen mit angeborenen oder erworbenen Immundefekten (zum Beispiel Sichelzellanämie, HIV-Infektion). Da die Mortalität und Morbidität von Pneumokokken-Erkrankungen aufgrund von Antibiotikaresistenzen einiger Pneumokokken-Stämme weiterhin hoch ist (7, 8), erscheint es sinnvoll, insbesondere Personen der zuvor benannten Gruppen gegen Pneumokokken-Erkrankungen zu impfen.

Für die Personengruppen der Indikationsimpfung gibt es keine gesicherten Daten zur Inzidenz und Prävalenz. Die vom Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonie (CAPNetz) ermittelten dominierenden Grunderkrankungen (9) sind:

- Atemwegserkrankungen (9,4 %),
- Diabetes mellitus (18,0 %) und
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (16,7 %).

Für die Indikations- und Standardimpfung ist seit 1998 ein 23-valenter Polysaccharidimpfstoff (10) von der STIKO empfohlen (11). Hinsichtlich des Einsatzes des 13-valenten Konjugatimpfstoffs (12) verweist die aktuelle STIKO-Empfehlung auf die

Herescon GmbH, Hannover: Theidel, M.Sc.

Centre for Health Economics Research Hannover, Hannover: Kuhlmann, M.Sc.

Abteilung Versorgungsmanagement, Deutsche BKK, Wolfsburg: Dr. rer. nat. Braem

TABELLE 1

Dokumentationsnummern gemäß Schutzimpfungsrichtlinie (SI-RL) 2008

Impfung	erste Dosen eines Impfzyklus bzw. unvollständige Impfserie (Dokumentationsnummern)	Auffrischungsimpfung (Dokumentationsnummern)
Pneumokokken		
Standardimpfung mit einem Polysaccharidimpfstoff für Personen über 60 Jahre	89 119	
Indikationsimpfung: Personen mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge angeborener oder erworbener Immundefekte mit T- und/oder B-zellulärer Restfunktion oder infolge einer chronischen Krankheit	89 120	89 120R
Influenza		
Personen über 60 Jahre	89 111	
sonstige Indikationen	89 112	

Mitteilung vom 20. 2. 2012 (6). Demnach können Personen, bei denen die wiederholte Impfung gegen Pneumokokken aufgrund einer Immundefizienz oder einer chronischen Nierenkrankheit indiziert ist, sowohl mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff als auch mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff geimpft werden. Bei bisher ungeimpften Personen sollte die Impfung zuerst mit dem Konjugatimpfstoff erfolgen. Eine nach fünf Jahren anstehende Wiederholungsimpfung bei bereits mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff geimpften Personen, kann mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff erfolgen.

Eine empfohlene Impfrate für die Pneumokokken-Impfung gibt es nicht. Angaben zu Impfraten der Pneumokokken-Impfung bei Erwachsenen liegen bislang nur aus dem CAPNetz vor. Von den dort im Zeitraum 07/2002–12/2008 erfassten und bestätigten Fällen mit einer Pneumokokken-CAP (CAP-P) waren 11,4 % gegen Pneumokokken geimpft (9).

Personen, bei denen eine Pneumokokken- und eine saisonale Influenza-Impfung empfohlen wird, sollen beide Impfungen erhalten (13). Für die Influenza-Impfung bei älteren Menschen und Personen mit hohem Risiko hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bereits im Jahr 2005 eine Impfrate von 75 % (14) als Ziel gesetzt. Beide Impfungen dürfen in Deutschland bei Personen ab 60 Jahren und bei Personen mit Risiko verabreicht werden. Daher wäre zu erwarten, dass der Anteil geimpfter Personen für beide Impfungen ähnlich hoch ist.

Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Höhe der Impfraten für die Pneumokokken-Impfung bei Erwachsenen mit Hilfe von Routinedaten zu ermitteln. Zu Vergleichszwecken wurde die Impfrate der Influenza-Impfung bestimmt sowie der Anteil der Pneumokokken-Impfung, der mit der Influenza-Impfung zum selben Zeitpunkt (Quartals- oder Tagesbezug) verabreicht wurde. Eine Hochrechnung der Daten war nicht vorgesehen.

Methode

Um die Größe der Risikopopulation und die Impfraten bestimmen zu können, wurde eine Routinedatenanalyse als retrospektive Kohortenstudie ohne direkte Patientenansprache durchgeführt.

Dafür stand ein Datensatz der Deutschen BKK für den Abrechnungszeitraum (= Studienzeitraum) 1. 7. 2008–30. 6. 2009 zur Verfügung. Zu diesem Zeitraum lagen bereits die Abrechnungsdaten der seit 1. 7. 2008 bundesweit und definitiv gültigen Dokumentationsnummern (= Impfcodern, Abrechnungscodern) (Tabelle 1) für Impfleistungen vor (15). Diese dienten als Grundlage für die Identifizierung der Impfleistungen (eKasten [16–19]).

Ergebnisse

Studienpopulation

Im Studienzeitraum waren 86,04 % der Versicherten im übermittelten Datensatz ≥ 18 Jahre alt. Die dominierenden Grunderkrankungen in der Altersklasse 18–59 beziehungsweise ≥ 60 Jahre waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen (2,93 %/30,03 %), Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselerkrankungen (4,33 %/25,32 %) und Krankheiten der blutbildenden Organe (5,32 %/10,53 %) (Tabelle 2).

24,27 % der Versicherten im Datensatz wiesen mindestens ein vordefiniertes Risiko auf, davon 68,21 % in der Altersklasse der ≥ 60 -Jährigen.

Impfraten der Pneumokokken-Impfung

16 116 Impfleistungen wurden für die Dokumentationsnummern 89 119–89 120R bei allen Versicherten ≥ 18 Jahre identifiziert, 95,06 % aller übermittelten Impfleistungen zur Pneumokokken-Impfung. Davon entfielen 12 018 auf die Nummer 89 119. Das mittlere Alter für die verabreichten Impfungen im Erwachsenenalter betrug 70 Jahre (± 11 Jahre). Die Grafik zeigt, dass Senioren 97,99 % (11 777/12 018) der verabreichten Standardimpfungen (Nummer 89 119) und 60,24 %

TABELLE 2

Anteil Versicherter mit mindestens einem Risiko je Alters- und Krankheitsklasse*1

Altersklasse (Jahre)	< 18		18–59		≥ 60	
	140 818		547 607		320 076	
Anzahl Versicherter je Altersklasse (N=1 008 501)						
Krankheitsklasse	n	%	n	%	n	%
mittleres Risiko (Chroniker)						
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	154	0,11	16 043	2,93	96 127	30,03
Atemwegserkrankungen	563	0,40	5 118	0,93	11 723	3,66
Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselerkrankungen	354	0,25	23 733	4,33	81 051	25,32
chronische Nierenkrankheiten	313	0,22	2 187	0,40	4 066	1,27
neurologische Erkrankungen	181	0,13	4 493	0,82	16 672	5,21
hohes Risiko						
neoplastische Krankheiten	142	0,10	2 157	0,39	5 338	1,67
Zustand nach Transplantation	34	0,02	609	0,11	441	0,14
Krankheiten der blutbildenden Organe	4 461	3,17	29 159	5,32	33 720	10,53
HIV-Infektion						
total*2	6 030	2,46	71 776	29,33	166 921	68,21

*1 Die Angaben in dieser Tabelle beziehen sich auf die enge Risikodefinition nach Fleming et al. (2006) (16)

*2 Angabe ohne Doppelzählung, da ein Versicherter mehr als eine Grunderkrankung haben kann

Anmerkung: Für diese Auswertung wurde vereinfachend angenommen, dass die Dokumentationsnummern bundeseinheitlich angewandt wurden sowie die Kodierung der Impfleistungen und Krankheiten korrekt erfolgte.

(2 471/4 102) der verabreichten Indikationsimpfungen (Nummern 89 120–89 120R) erhielten.

Die errechnete Impfrate für die Pneumokokken-Impfung (Nummern 89 119–89 120R) lag in der Altersklasse 18–59 bei 0,34 % (1 872/547 607) und für die Altersklasse ≥ 60 bei 4,45 % (14 244/320 076). In der Kohorte mit mindestens einem vordefinierten Risiko betragen die Raten 1,08 % (773/71 776) beziehungsweise 4,35 % (7 267/166 921) (Tabelle 3).

Durch Eingabe in das Simulationsmodell (17) wurden die ermittelten Raten für einen 12-Monatszeitraum geschätzt (Tabelle 4).

Die besten Ergebnisse lieferte das Szenario mit einer Rate von 30 % für die Auffrischungsimpfung und zwar unabhängig davon, wie lange eine Person als geimpft gilt. Nach diesem Szenario lag der geschätzte Anteil geimpfter Personen für die Gesamtkohorte bei 3,75 % (Altersklasse 18–59) beziehungsweise 50,89 % (Altersklasse ≥ 60). Für die Kohorte mit mindestens einem vordefinierten Risiko lag der Anteil bei 12,66 % beziehungsweise 54,67 %.

Impfraten der Influenza-Impfung

179 905 (96,09 %) der verabreichten, abgerechneten Influenza-Impfungen (Dokumentationsnummern 89 111–89 112) entfielen auf die Altersjahrgänge ≥ 18 Jahre (mittleres Alter der Erwachsenen: 66 Jahre [± 15 Jahre]).

Für die Standardimpfung (Nummer 89 111) lag der Anteil der Erwachsenenimpfungen, der in der Altersklasse 65 bis < 75 Jahre verabreicht wurde, bei 44,36 %.

Für die Influenza-Impfung wurde für die Altersklasse 18–59 eine Rate von 8,80 % (48 196/547 607), für die Altersklasse ≥ 60 eine Rate von 41,15 % (131 709/320 076) ermittelt. In der Kohorte mit mindestens einem vordefinierten Risiko betrug die Rate 15,66 % beziehungsweise 39,96 %. Weitere Informationen liefert Tabelle 5.

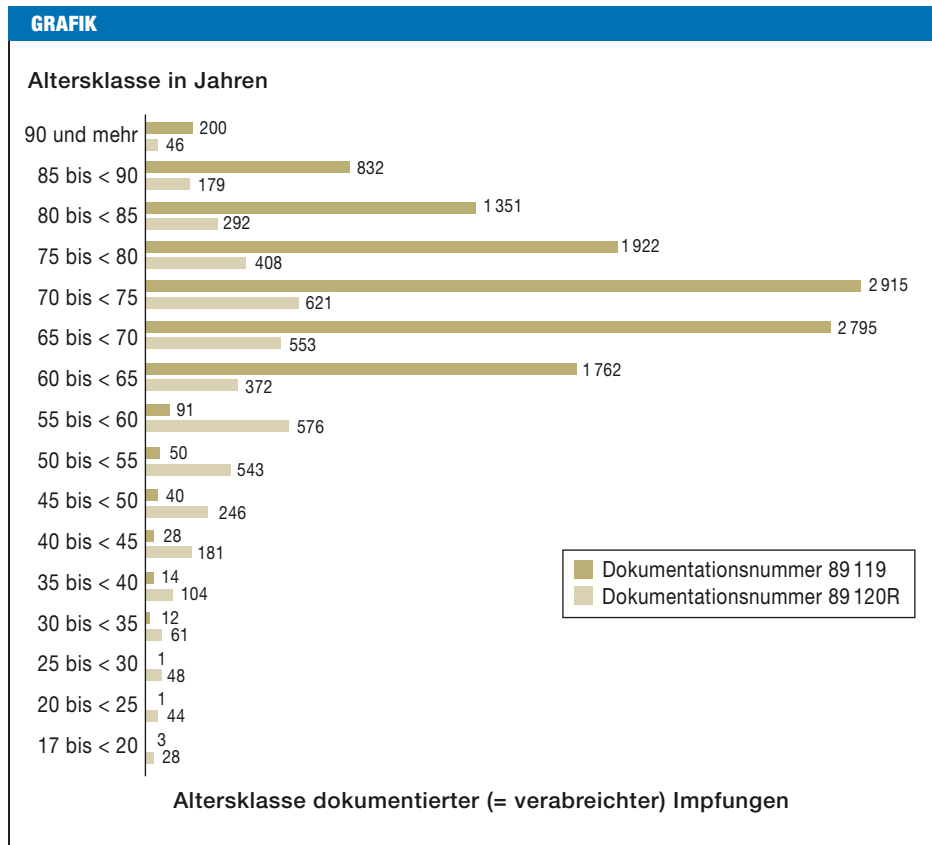
Insgesamt wurden bei den Erwachsenen 3 453 (28,73 %) aller Pneumokokken-Impfungen (Nummer 89 119) zusammen mit der Influenza-Impfung (Nummer 89 111) am selben Tag verabreicht, 6 091 (50,68 %) im selben Quartal. Bezüglich der Risikopopulation (Nummern 89 120 und 89 112) ergibt sich ein ähnliches Bild: 508 (20,56 %) aller verabreichten Pneumokokken-Impfung erfolgten tagesgleich mit der Influenza-Impfung, 1 117 (45,20 %) im selben Quartal.

Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, in welchem Ausmaß die Pneumokokken-Impfung bei Erwachsenen im Zeitraum 1. 7. 2008–30. 6. 2009 verabreicht wurde. Dafür standen die Abrechnungsdaten einer bundesweit tätigen gesetzlichen Krankenkasse (Deutsche BKK) zur Verfügung.

Da die Pneumokokken-Impfung keine jährliche Impfung ist, musste der genaue Anteil der geimpften Personen mit Hilfe eines bestehenden Simulationsmodells für diesen Zeitraum geschätzt werden. Die Ergebnisse (Tabelle 4) des Simulationsmodells zeigen, dass sich Risikostatus und Zahl der Auffrischungsimpfungen auf die Ergebnishöhe auswirken. Aber

Anzahl identifizierter (verabreicht) Pneumokokken-Impfungen im Datensatz



auch der Aspekt, ob eine Person im Betrachtungszeitraum noch als geimpft gilt, stellt einen wesentlichen Einflussfaktor dar. Die Ergebnisse belegen, dass die Impfung abhängig vom vordefinierten Risiko verabreicht wurde.

Entgegen den Erwartungen lagen die Raten in der Risikopopulation für die Altersklasse 18–59 deutlich unter denen für die Altersklasse ≥ 60 . Auch wurde in der Kohorte „Personen mit mittlerem Risiko“ offenbar stärker geimpft als bei Personen mit hohem Risiko. Der für die Risikopopulation ermittelte höhere Anteil geimpfter Personen in der Altersklasse ≥ 60 wäre darauf zurückzuführen, dass

- Personen ohne Risiko erst in der Periode mit Impfung ein Risiko ausbilden und
- Risikopatienten in der Altersklasse ≥ 60 noch über eine Impfung vor Erreichen des 60. Lebensjahres verfügen.

Allerdings ist zu beachten, dass nicht geimpfte Personen, die im Verlauf ihres Lebens ein Risiko entwickeln, den Anteil nicht geimpfter Personen in der Risikogruppe erhöhen. Werden die Ergebnisse mit denen der Influenza-Impfung verglichen, sind die geschätzten Raten für die Pneumokokken-Impfung in der Gesamtschau (Ergebnisse aller Szenarien) als ähnlich hoch anzusehen.

Die Impfungen in der Kohorte „kein Risiko“ in der Altersklasse 18–59 lassen sich möglicherweise durch eine zu enge Risikodefinition oder Unregelmäßigkeiten

in der Anwendung der Dokumentationsnummern erklären. Dies könnte zu Fehleinschätzungen auch in den anderen Kohorten geführt haben.

Nicht zufriedenstellende Impfrate

Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass auch bei Vorhandensein aller Faktoren keine zufriedenstellende Durchimpfung für die Erwachsenen erreicht wird. Auch die ermittelten Raten der Influenza-Impfung sind, im Vergleich zum WHO-Ziel für die Influenza-Impfung von 75 % Durchimpfungsrate bei älteren Menschen, nicht zufriedenstellend. Mit der eingangs erwähnten Arbeit von Pletz et al. (2012) (9) sind die Raten für die Pneumokokken-Impfung nicht vergleichbar, da in der vorliegenden Untersuchung ein größerer Personenkreis (keine Einschränkung auf CAP) in einem anderen Betrachtungszeitraum analysiert wurde. Der Vergleich zur Rate für die Influenza-Impfung aus der GEDA-Studie 2009 (57 % für die Saison 2007/2008) (20) ist nur eingeschränkt möglich. Bei der GEDA-Studie handelt es sich um einen telefonischen Gesundheitssurvey, bei dem 21 262 zufällig ausgewählte, ausschließlich deutschsprachige Personen ab 18 Jahren befragt wurden. Die Stichprobe für diese Querschnittsbefragung basiert auf einer repräsentativen Zufallsstichprobe aus einem Festnetz-Stichprobensystem des ADM (Arbeitskreis Deutscher Markt- und Sozialforschungsinstitute e. V.) (21).

TABELLE 3

Übersicht zu abgerechneten (= verabreichten) Dosen für die Pneumokokken-Impfung

	Empirische Ergebnisse (geimpfte Personen [n])					
	Altersklasse 18–59 Jahre			Altersklasse ≥ 60 Jahre		
	n	N	%	n	N	%
gesamte Versichertenkohorte	1 872	547 607	0,34	14 244	320 076	4,45
Kohorte mit keinem Risiko	1 099	475 831	0,23	6 977	153 155	4,55
Kohorte mit mindestens einem Risiko	773	71 776	1,08	7 267	166 921	4,35
Kohorte mit mittlerem Risiko	599	45 410	1,32	6 765	153 594	4,40
Kohorte mit hohem Risiko	283	31 585	0,90	1 641	37 905	4,33

Anmerkung: Für diese Auswertung wurde vereinfachend angenommen, dass die Dokumentationsnummern bundeseinheitlich angewandt wurden sowie die Kodierung der Impfleistungen und Krankheiten korrekt erfolgte.

TABELLE 4

Geschätzter Anteil^{*1} geimpfter Personen für die Pneumokokken-Impfung (Simulation)

	Personen gelten als geimpft (Annahme)	Rate für die Auffrischungsimpfung (Annahme)					
		30 %		50 %		100 %	
		Altersklasse 18–59 Jahre	Altersklasse ≥ 60 Jahre	Altersklasse 18–59 Jahre	Altersklasse ≥ 60 Jahre	Altersklasse 18–59 Jahre	Altersklasse ≥ 60 Jahre
gesamte Versichertenkohorte	6 Jahre	1,70 %	24,89 %	1,70 %	24,85 %	1,69 %	24,85 %
	10 Jahre	2,23 %	33,99 %	2,17 %	32,76 %	2,10 %	31,22 %
	unendlich	3,75 %	50,89 %	3,33 %	47,46 %	2,89 %	43,21 %
Kohorte mit keinem Risiko	6 Jahre	1,11 %	24,07 %	1,11 %	24,39 %	1,11 %	24,78 %
	10 Jahre	1,56 %	34,68 %	1,56 %	35,44 %	1,56 %	36,34 %
	unendlich	2,42 %	47,25 %	2,42 %	48,97 %	2,42 %	51,10 %
Kohorte mit mindestens einem Risiko	6 Jahre	5,67 %	25,82 %	5,66 %	25,14 %	5,53 %	24,98 %
	10 Jahre	6,64 %	33,26 %	6,19 %	29,58 %	5,55 %	25,61 %
	unendlich	12,66 %	54,67 %	9,42 %	45,37 %	5,86 %	34,48 %
Kohorte mit mittlerem Risiko	6 Jahre	7,02 %	26,08 %	6,99 %	26,04 %	6,95 %	25,41 %
	10 Jahre	8,19 %	33,95 %	7,19 %	30,70 %	6,97 %	26,14 %
	unendlich	16,02 %	56,75 %	10,44 %	47,97 %	7,20 %	35,98 %
Kohorte mit hohem Risiko	6 Jahre	4,48 %	25,44 %	4,47 %	24,97 %	4,37 %	24,51 %
	10 Jahre	5,27 %	32,56 %	4,95 %	29,10 %	4,42 %	24,90 %
	unendlich	8,93 %	52,21 %	7,16 %	42,86 %	4,96 %	31,31 %

*¹ Der geschätzte Anteil geimpfter Personen entspricht dem Anteil aller Personen, die in der aktuellen Periode geimpft wurden oder in dieser Periode noch als geimpft gelten.

Die Impfraten in anderen Ländern zeigen folgendes Bild: Gemäß den Angaben der Centers for Disease Control and Prevention betrug die Impfrate für die Pneumokokken-Impfung in den USA im Jahr 2011 62,3 % (Influenza: 64,9 %) bei Personen ab 65 Jahren, bei den unter 65-jährigen Hochrisikopatienten 20,1 % (Influenza: Alter 18–49 Jahre: 28,6 %/Alter 50–64 Jahre: 42,7 %) (22, 23). Das Department of Health ermittelte für die Saison 2007/08 in Großbritannien (UK)

eine Impfrate zur Pneumokokken-Impfung von 69 % (24) für Personen 65 Jahre und älter (73,5 % Influenza [25]). Die Raten in Schweden lagen für das Jahr 2005 bei 28 % für die Pneumokokken-Impfung und 39 % für die Influenza-Impfung (26).

Die niedrigen Impfraten der Pneumokokken-Impfung könnten möglicherweise an einem mangelnden Bewusstsein über die Gefährlichkeit von Infektionskrankheiten liegen. Aber auch die Skepsis im Hin-

TABELLE 5

Übersicht zu abgerechneten (= verabreichten) Dosen für die Influenza-Impfung

	Empirische Ergebnisse (geimpfte Personen [n])					
	Altersklasse 18–59 Jahre			Altersklasse ≥ 60 Jahre		
	n	N	%	n	N	%
gesamte Versichertenkohorte	48 196	547 607	8,80	131 709	320 076	41,15
Kohorte mit keinem Risiko	43 193	475 831	9,08	65 011	153 155	42,45
Kohorte mit mindestens einem Risiko	11 239	71 776	15,66	66 698	166 921	39,96
Kohorte mit mittlerem Risiko	8 417	45 410	18,54	62 376	153 594	40,61
Kohorte mit hohem Risiko	2 328	31 585	7,37	14 319	37 905	37,78

Anmerkung: Für diese Auswertung wurde vereinfachend angenommen, dass die Dokumentationsnummern bundeseinheitlich angewandt wurden sowie die Kodierung der Impfleistungen und Krankheiten korrekt erfolgte.

blick auf Wirksamkeit und/oder Sicherheit des Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffs könnte einen Einfluss haben (9, 27, 28). Nach einer häufig zitierten Metaanalyse gibt es keinen Schutz bei nichtbakteriämischer Pneumonie und nur einen relativen Schutz (Odds Ratio [OR]: 0,26) bei IPD (28). Dieses OR (0,28) wurde auch für bakteriämische Pneumokokken-Pneumonien aus Deutschland berichtet (9). Lediglich eine einzige klinische Studie (27) belegt eine bessere Effektivität. Schätzungen zur Effektivität gegenüber spezifischen Pneumokokken-Erkrankungen lassen sich dem dieser Arbeit zugrundeliegenden Modell von Kuhlmann et al. (2012) (17) entnehmen. Polysaccharidimpfstoffe gelten als kaum oder wenig geeignet, ein immunologisches Gedächtnis durch die Verabreichung einer Auffrischungsimpfung auszubilden (Hyporesponsivitätssyndrom) (29), daher wird die Auffrischungsimpfung von der STIKO seit 2009 nur noch für ausgewählte Indikationen empfohlen (30).

Seit Ende 2012 ist ein 13-valenter Pneumokokken-Konjugatimpfstoff für die Impfung von Erwachsenen ab 50 Jahren zugelassen (12). Die eingeschränkte Empfehlung der STIKO zum Einsatz des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs bei der Erwachsenenimpfung wird von medizinischen Experten äußerst kritisch gesehen (31), sind doch die Erfolge der Konjugatimpfung bei Kindern offenkundig (4, 32). Die am 14. 3. 2013 in Kraft getretene Schutzimpfungs-Richtlinie SI-RL (33) ermöglicht die Erstattung des Konjugatimpfstoffs auch für die Standardimpfung bei Erwachsenen.

Aber auch unzureichend genutzte Arzt-Patienten-Kontakte zur Überprüfung und Auffrischung des Impfschutzes könnten weitere Gründe für niedrige Impfraten sein (6, 34). Deshalb scheint es sinnvoll, jeden Patientenkontakt/Ereignisbezug zu nutzen, um den Patienten auf den Impfschutz aktiv anzusprechen und eine Steigerung der Impfraten zu erreichen. Weitere mögliche Maßnahmen wären die Einführung eines Bonusystems für Ärzte und Patienten oder die Zertifizierung über Impfortbildungen, wie auch Erinnerungsanrufe für Versicherte (35, 36).

Ökonomische Konsequenzen geringer Impfraten

Die ökonomischen Folgen einer Nicht-Impfung ergeben sich aus den Einsparungen der Impfkosten (Impfstoff und Verabreichung) und den Ausgaben für die durch eine Nicht-Impfung ausgelösten Pneumokokken-Erkrankungen (Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, Arzneimittel-, Pflegekosten). Das Ausmaß dieser Effekte hängt dabei im Wesentlichen von der Wirksamkeit des Impfstoffs unter Alltagsbedingungen, der Höhe der Impfrate sowie den Impfstoffkosten und Kosten der vermiedenen Fälle von Pneumokokken-Erkrankungen ab.

Limitationen

Routinedaten sind schneller und kostengünstiger abzurufen als Primärdaten. Dennoch unterliegen sie einigen Limitationen, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

Die Diagnosen für die Bestimmung der Risikopopulation waren aus der Risikodefinition der STIKO nicht eindeutig ableitbar. Dies könnte zu einer Fehleinschätzung der Ergebnisse in den einzelnen Risikogruppen geführt haben. Bezogen auf die gesamte Versichertenkohorte ist allerdings nur von einer sehr geringen Abweichung der Impfraten auszugehen, da sich die Gesamtzahl der verimpften Dosen nicht verändert und die unterschiedlichen Impfschemata in den Risikogruppen (Rate der Auffrischungsimpfungen) lediglich bei der unrealistischen Annahme eines nicht nachlassenden Schutzes der Impfung zu deutlichen Ergebnisunterschieden führen. Zudem entspricht der errechnete Anteil der Risikopopulation ungefähr den Angaben des European Centre for Disease Prevention and Control. Hiernach beträgt der Anteil der Bevölkerung in Deutschland mit mindestens einem Risiko insgesamt 28,1 %, davon 19,8 % für die Altersgruppe der ≥ 65-Jährigen und 8,3 % für Altersklasse < 65 Jahre (37).

Die Altersverteilung im Datensatz ist im Vergleich zur gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) durchschnittlich und es sind keine Abweichungen bekannt (Persönliche Mitteilung: Braem, A: Versichertenvertei-

lung im Vergleich zu anderen gesetzlichen Krankenkassen; 15. 2. 2012). Gemessen an den Anteilen in den vorliegenden Altersklassen war die Altersverteilung in der Versichertenkohorte mit der für die Gesamtbevölkerung Deutschlands vergleichbar (*eGrafik*). Folglich scheint es wahrscheinlich, dass die vorliegenden Ergebnisse der allgemeinen Impfpraxis in Deutschland entsprechen. Eine diesbezügliche Testung und Hochrechnung war nicht vorgesehen. Aussagen zur Bedarfsgerechtigkeit lassen sich deshalb nur mit größter Vorsicht ableiten.

Seit dem 1. 7. 2008 gelten die bundeseinheitlichen Dokumentationsnummern (15) als Folge des zum 1. 4. 2007 in Kraft getretenen neuen § 20d SGB V (38). Im untersuchten Datensatz wurde dennoch der Einsatz unterschiedlicher Dokumentationsnummern für die Abrechnung der Impfungen im Bundesgebiet beobachtet. Dies könnte einerseits auf eine Latenzzeit für den Einsatz der neuen Dokumentationsnummern zurückzuführen sein, andererseits wäre auch eine Falschanwendung (im Sinne von Kodierfehlern) möglich (39, e1–e3).

Inbesondere aber gilt der kurze Studienzeitraum von insgesamt vier Quartalen als limitierender Faktor. Die hier beobachteten Impfraten liefern nur einen kleinen Ausschnitt des Pneumokokken-Impfstatus bei Erwachsenen.

Aufgrund der genannten Limitationen ist eine Ergebnisvalidierung zu den Impfraten durch weitere Forschungsarbeiten anzustreben. Erhebungen zur Wirksamkeit der Impfung in der Routineversorgung sollten ebenfalls durchgeführt werden. Darüber hinaus können qualitative Untersuchungen zum Impfverhalten Aufschluss geben, warum die Impfraten so gering ausfallen.

KERNAUSSAGEN

- Die ermittelten Raten für die Pneumokokken-Impfung sind im Abrechnungszeitraum im optimistischsten Fall vergleichbar mit denen der Influenza-Impfung.
- Gemessen am WHO-Impfziel für die Influenza-Impfung fallen beide Raten geringer aus.
- Die Risikopopulation wird zwar öfters geimpft, jedoch liegt die Impfrate in der Altersklasse 18–59 Jahre mit 12,66 % wesentlich unter der für die Altersklasse ≥ 60 Jahre mit 54,67 %, für welche die Pneumokokken-Impfung generell empfohlen ist.
- Die insgesamt niedrigen Raten könnten möglicherweise an einem mangelnden Bewusstsein über die Gefährlichkeit von Infektionskrankheiten oder unzureichend genutzten Arzt-Patienten-Kontakten liegen.
- Maßnahmen zur Steigerung der Impfraten könnten zum Beispiel sein: ein Bonussystem für Ärzte und Patienten, eine Zertifizierung der Ärzte über Impfortbildungen oder Nutzung des Ereignisbezugs für die Impfberatung durch den Hausarzt und aktive Ansprache der Patienten auf ihren Impfschutz.

Resümee

Die Impfraten der Pneumokokken-Impfung bei Erwachsenen sind, verglichen mit denen der Influenza-Impfung, im besten Fall vergleichbar hoch. Gemessen an der WHO-Zielsetzung zur Influenza-Impfung bei älteren Menschen fallen beide Impfraten geringer aus. Entgegen den Erwartungen zeigt die vorliegende Analyse, dass die Pneumokokken-Impfung in der Altersklasse 18–59 Jahre der Risikopopulation weniger in Anspruch genommen wurde als bei der Altersklasse ≥ 60 Jahre. Mögliche Maßnahmen zur Steigerung von Impfraten wären zum Beispiel ein Bonussystem für Patienten und Ärzte, aktive Ansprache der Patienten, Nutzung des Ereignisbezugs für die Impfberatung oder die Zertifizierung der Ärzte über Impfortbildungen.

Interessenkonflikt

Theidel, M.Sc., hat im Rahmen ihrer Tätigkeit bei der Herescan GmbH Honorare für Beratertätigkeiten erhalten von der Firma Pfizer. Darüber hinaus erhielt sie Studienunterstützung (Drittmittel), Vortrags- und Autorenhonorare sowie Kongressgebührenerstattung von der Firma Pfizer.

Kuhlmann, M.Sc., wurde honoriert für Autorentätigkeit und erhielt Kongressgebühren- sowie Reisekostenerstattung von der Firma Pfizer. Zudem bekam er Studienunterstützung (Drittmittel) von der Firma Pfizer.

Dr. Braem erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 19. 12. 2012, revidierte Fassung angenommen: 22. 7. 2013

LITERATUR

1. Welte T, Torres A, Nathwani D: Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–9.
2. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al.: New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in health-care quality. *Thorax* 2009; 64: 1062–9.
3. Ludwig E: [Pneumococcal infections - clinical features, prevention and current therapy. Interview with Dr. Endre Ludwig by Anna Radnai]. *Orv Hetil* 2013; 154: 118–20.
4. Robert-Koch-Institut.: Pneumoweb. www.rki.de/DE/Content/Infekt/Sentinel/Pneumoweb/Monatsstatistik.html (last accessed on 5 April 2013).
5. Musher DM: Infections caused by Streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 801–7.
6. Robert-Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: Juli 2012. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/30_12.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 7 March 2013).
7. Ludwig E, Bonanni P, Rohde G, Sayiner A, Torres A: The remaining challenges of pneumococcal disease in adults. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 57–65.
8. World Health Organisation: Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012. www.who.int/wer/2012/wer8714.pdf (last accessed on 11 July 2013).
9. Pletz MW, von Braun H, van der Linden M, et al.: The burden of pneumococcal pneumonia – experience of the German competence network CAPNETZ. *Pneumologie* 2012; 66: 470–75.
10. Sanofi Pasteur MSD: PNEUMOVAX 23 /Stand: Juni 2011. www.fachinfo.de (last accessed on 7 March 2013).
11. Robert-Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: April 1998. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/1998/Ausgabenlinks/15_98.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 7 March 2013).

12. Pfizer: Prevenar 13 Injektionssuspension / Stand: Dezember 2012. www.fachinfo.de (last accessed on 7 March 2013).
13. Robert-Koch-Institut: Sollte man sich zusätzlich zur Influenzaimpfung gegen Pneumokokken impfen lassen? www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/FAQ23.html (last accessed on 5 April 2013).
14. World Health Organisation: WHO position paper on influenza (August 2005). www.who.int/immunization/topics/influenza/en/index.html (last accessed on 5 April 2013).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie: Redaktionelle Änderungen und Aktualisierung der Anlage 2. www.g-ba.de/downloads/39-261-641/2008-03-13-Schutzimpfung-Anl2_BAnz.pdf (last accessed on 7 March 2013).
16. Fleming DM, Elliot AJ: Estimating the risk population in relation to influenza vaccination policy. *Vaccine* 2006; 24: 4378–85.
17. Kuhlmann A, Theidel U, Pletz MW, von der Schulenburg JM: Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany. *Health Econ Rev* 2012; 2: 4.
18. Robert-Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: Juli 2008. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/Ausgaben/30_08.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 5 April 2013).
19. Ogilvie I, Khoury AE, Cui Y, Dasbach E, Grabenstein JD, Goetghebaur M: Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions. *Vaccine* 2009; 27: 4891–904.
20. Böhmer M, Walter D: Gripeschutzimpfung in Deutschland – Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell« (GEDA) 2009. www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13126&p_sprache=D (last accessed on 5 April 2013).
21. Robert-Koch-Institut: GEDA – Gesundheit in Deutschland Aktuell. www.geda-studie.de/deutsch/gesundheitsstudie/geda-2012/studienesign.html (last accessed on 11 July 2013).
22. Centers for Disease Control and Prevention: Noninfluenza Vaccination Coverage Among Adults – United States, 2011. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6204a2.htm?s_cid=mm6204a2_w (last accessed on 11 July 2013).
23. Centers for Disease Control and Prevention: Flu Vaccination Coverage, United States, 2011–12 Influenza Season. www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/coverage_1112estimates.htm (last accessed on 11 July 2013).
24. Department of Health: Annual Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Uptake Report in 65 years old and over for England. www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1216711845635 (last accessed on 11 July 2013).
25. Department of Health: Vaccination uptake among the 65 years and over and under 65 years at risk in England 2007–08. www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1213083216553 (last accessed on 11 July 2013).
26. Christenson B, Pauksen K, Sylvan SP: Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity. *Virol J* 2008; 5: 52.
27. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1004.
28. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM: Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (1): CD000422.
29. de Roux A, Schmole-Thoma B, Siber GR, et al.: Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved anti-bacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1015–23.
30. Robert-Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut / Stand: Juli 2009. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/30_09.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 7 March 2013).
31. Pletz M, Ewig S, Hoeffken: Stellungnahme von Experten der PEG zum Beitrag „Empfehlungen der Sächsischen Impfkommission zu Impfung Erwachsener mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen“. *Chemother* 2012; 21: 109–12.
32. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A: Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009; 27: 4136–41.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie (SI-RL): Umsetzung der STIKO-Empfehlungen Juli 2012. www.g-ba.de/downloads/39-261-1640/2013-01-17_2012-10-18_SI-RL_%C3%84nd%20STIKO-Juli2012_BAnz.pdf (last accessed on 26 March 2013).
34. Reiter S, Rasch G: Themenheft 1: Schutzimpfungen, Überarbeitete Auflage vom Januar 2004. http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/relgfiAL6TxU/PDF/20cVZP4x1.dos.pdf (last accessed on 5 April 2013).
35. Damm K, Schubert JM, von der Schulenburg JM: Promoting vaccinations—an analysis of measures taken by German statutory health insurers. *Health Econ Rev* 2011; 1: 16.
36. Robert-Koch-Institut: 10 Punkte-Programm zur Erhöhung der Impfbereitschaft und zur Steigerung der Durchimpfungsraten in Deutschland. www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Praevention/10_punkte_programm.html (last accessed on 11 March 2013).
37. European Centre for Disease Prevention and Control: Priority risk groups for influenza vaccination. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0808_GUI_Priority_Risk_Groups_for_Influenza_Vaccination.pdf (last accessed on 5 April 2013).
38. Bundesministerium für Gesundheit: Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz – GKV-WSG). www.bundesgesundheitsministerium.de (last accessed on 2 April 2013).
39. Brenner G, Koch H, Kerek-Bodden H, Heuer J, Lang A, Lang A: [Diagnoses as the subject of health service research to analyse the morbidity of outpatients]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007; 50: 1021–7.

Anschrift für die Verfasser

Ulrike Theidel, M.Sc.
 Herescon GmbH
 Königsworther Straße 2
 30167 Hannover
 theidel@herescon.com

Zitierweise

Theidel U, Kuhlmann A, Braem A: Pneumococcal vaccination rates in adults in Germany—an analysis of statutory health insurance data on more than 850 000 individuals. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(44): 743–50. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0743

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4413

eTabelle, eKasten, eGrafik:
www.aerzteblatt.de/13m0743

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Pneumokokken-Impfrate bei Erwachsenen

Analyse von mehr als 850 000 Versicherten einer gesetzlichen Krankenkasse

Ulrike Theidel, Alexander Kuhlmann, Anja Braem

eLITERATUR

- e1. Erler A: Garbage in – Garbage out? Validität von Abrechnungsdiagnosen in hausärztlichen Praxen als Voraussetzung für die Einführung eines diagnosebasierten risikoadjustierten Vergütungssystems. www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000003115/0_titeldatei.pdf?hosts= (last accessed on 5 April 2013).
- e2. Giersiepen K, Pohlabeln H, Egidi G, Pigeot I: Die ICD-Kodierqualität für Diagnosen in der ambulanten Versorgung [Quality of diagnostic ICD coding for outpatients in Germany]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2007; 50: 1028–38.
- e3. Schubert I, Ihle P, Koster I: Interne Validierung von Diagnosen in GKV-Routinedaten: Konzeption mit Beispielen und Falldefinition. [Internal confirmation of diagnoses in routine statutory health insurance data: concept with examples and case definitions]. Gesundheitswesen 2010; 72: 316–22.

eTABELLE

Risikodefinition auf Basis der ICD-10-Kategorien

ICD-10-Kategorie	Risikodefinition*	Beschreibung
mittleres Risiko (Chroniker)		
I00–I99	I05–I09, I11–I13, I15, I20–I28, I42, I50	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
J00–J99	J41–J44, J47, J80–J84, J60–J70	Atemwegserkrankungen
E00–E90	E10–E16, E20–E22, E25–E27, E31–E32	Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten
N00–N18	N01–N08, N11–N18	chronische Nierenkrankheiten
G00–G99	G10–G32, G35–G37	neurologische Krankheiten
hohes Risiko		
D50–D90	D50–D90	Krankheiten der blutbildenden Organe
C00–C99	C30–C39, C81–C99	neoplastische Krankheiten
B20–B24	B20–B24	HIV-Infektion
Z94	Z94	Zustand nach Transplantation

* Die Definition der Risikoklassen erfolgte in Anlehnung an Fleming et al. (2006) (16).

eKASTEN

Datenset und Modellbedingungen

Alle Datensätze wurden vollständig übermittelt und lagen mit Alter (Monat und Jahr) und Behandlungsdatum der Versicherten sowie dokumentierten Diagnosen (ICD-10-Kodes) anonymisiert vor. Die Analyse wurde auf durchgängig bei der Deutschen BKK versicherte Personen beschränkt. Die Impfleistungen wurden gemäß ihrer Dokumentationsnummern tagesgenau und die Versicherten nach zuvor definierten Krankheitsklassen (*eTabelle*) den Risikogruppen zugeordnet.

Die Impfrate ist der Quotient aus den durchgeführten Impfungen in den Quartalen und der Summe der Anzahl der Versicherten je Alters- und Risikoklasse. Es wurde vereinfachend angenommen, dass die Dokumentationsnummern bundeseinheitlich angewandt wurden sowie die Kodierung der Impfleistungen und Krankheiten korrekt erfolgte. Identifizierte Impfleistungen galten als verabreicht. Die Krankheitsklassen wurden gemäß den in der STIKO-Impfempfehlung genannten Grunderkrankungen ermittelt und mit denen von Fleming et al. (2006) (16) abgeglichen.

Die Pneumokokken-Impfung ist keine jährliche Impfung. Um den genauen Anteil der geimpften Personen für diesen Zeitraum bestimmen zu können, müssen auch Personen berücksichtigt werden, die in den Vorperioden eine Impfung erhalten haben. Dazu wurde in einem zweiten Schritt ein bereits bestehendes Simulationsmodell (17) genutzt, welches vereinfacht die Altersstruktur der Versicherten der Deutschen BKK abbildet.

Im Modell richtet sich die Zahl der in der Vorperiode geimpften Personen 1. danach, wie lang eine Person als geimpft gilt und 2. nach der Zahl an Auffrischungsimpfungen. Aufgrund der unsicheren Datenlagen, wurden zu beiden Faktoren verschiedene Szenarien durchgerechnet:

Zu 1.: Die gesamte Kohorte gilt (a) 6 Jahre (gemäß [18]), (b) 10 Jahre (Annahme basierend auf [17, 19]) und (c) unendlich (Annahme) als geimpft.

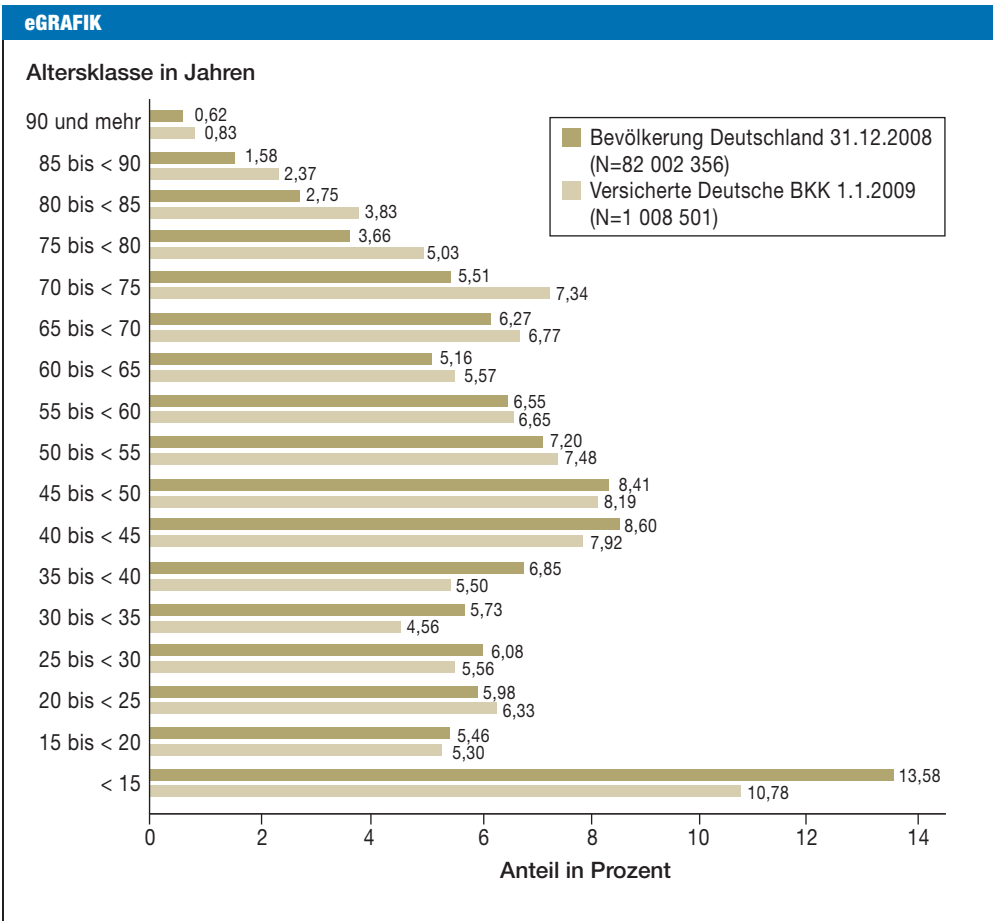
Zu 2.: 30 %, 50 % bzw. 100 % der Personen mit mindestens einem vordefinierten Risiko erhalten die Auffrischungsimpfung. (Raten unter 30 % wurden ausgeschlossen, da die empirischen Ergebnisse gezeigt haben, dass 39,76 % der Erwachsenen eine Auffrischungsimpfung erhalten haben [alle Altersklassen: 34,76 %]).

Aufgrund des von der STIKO vorgegebenen sechsjährigen Booster-Zyklus (18) erhält der Anteil der Risikopopulation im Modell bei allen Szenarien eine Auffrischungsimpfung. Die Bestimmung der Impfraten beziehungsweise des Anteils geimpfter Personen mit Hilfe des Modells erfolgte iterativ.

Die Bestimmung der Impfrate für die Influenza-Impfung war durch die jährliche Wiederholung der Impfung ohne Probleme aus dem Datensatz möglich.

Alle Ergebnisse wurden nach Alters- (18–59 Jahre, ≥ 60 Jahre) und Risikoklassen (gesamte Kohorte, kein Risiko, mindestens ein Risiko, mittleres Risiko, hohes Risiko) ausgewiesen.

Verteilung der Altersklassen im Datensatz im Vergleich zur deutschen Bevölkerung.



Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany

Ulrike Theidel · Christian Asseburg ·
Evangelos Giannitsis · Hugo Katus

Received: 1 November 2012 / Accepted: 18 February 2013
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract The aim of this health economic analysis was to compare the cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel within the German health care system. A two-part decision model was adapted to compare treatment with ticagrelor or clopidogrel in a low-dose acetylsalicylic acid (ASA) cohort (≤ 150 mg) for all ACS patients and subtypes NSTEMI/IA and STEMI. A decision-tree approach was chosen for the first year after initial hospitalization based on trial observations from a subgroup of the PLATO study. Subsequent years were estimated by a Markov model. Following a macro-costing approach, costs were based on official tariffs and published literature. Extensive sensitivity analyses were performed to test the robustness of the model. One-year treatment with ticagrelor is associated with an estimated 0.1796 life-years gained (LYG) and gained 0.1570 quality-adjusted life-years (QALY), respectively, over the lifetime horizon. Overall average cost with ticagrelor is estimated to be EUR 11,815 vs. EUR 11,387 with generic clopidogrel over a lifetime horizon. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was EUR 2,385 per LYG (EUR 2,728 per QALY). Comparing ticagrelor with Plavix[®] or the lowest priced generic

clopidogrel, ICER ranges from dominant to EUR 3,118 per LYG (EUR 3,567 per QALY). These findings are robust under various additional sensitivity analyses. Hence, 12 months of ACS treatment using ticagrelor/ASA instead of clopidogrel/ASA may offer a cost-effective therapeutic option, even when the generic price for clopidogrel is employed.

Keywords Cost-effectiveness · Ticagrelor · Acute coronary syndrome · Prevention · Long-term impact · Germany

Introduction

In Germany, every year more than 400,000 patients are admitted to hospitals for suspected acute coronary syndrome (ACS) [1]. Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of mortality in Germany, with more than 60,000 deaths due to acute or recurrent myocardial infarction [2]. Despite high resource use and services supplied to these patients mortality rates of 30 % or higher have been reported 1 year post-ACS [3–5]. Therefore, the reduction of CV event rates, particularly CV and all-cause mortality, still remains a key priority. Effective strategies to reduce CV mortality include reduction of pre-hospital and hospital delays, preferred use of an appropriately timed invasive strategy with percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary stenting, use of more potent anti-platelet and anti-thrombin-inducing drugs, and comprehensive secondary prevention including utilization of acetylcholinesterase (ACE)-inhibitors, beta-blockers and statins. A 10 % increase of guideline adherence has been shown to reduce in-hospital mortality rates by 10 % [6] which makes this a desirable task.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00392-013-0552-7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

U. Theidel (✉)
Hannover, Germany
e-mail: theidel@herescon.com

C. Asseburg
Kuopio, Finland

E. Giannitsis · H. Katus
Heidelberg, Germany

Dual therapy with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel is a standard treatment option in patients with ACS. Treatment is recommended to start as early as possible and to be continued for 12 months post-ACS [7]. The efficacy of clopidogrel, a second generation thienopyridine that blocks the adenosine diphosphate (ADP) receptor on platelets is hampered by a slow and variable transformation of the prodrug to the active metabolite, modest and variable platelet inhibition, an increased risk of bleeding and an increased risk of stent thrombosis and myocardial infarction in patients with a poor response. Ticagrelor, a novel reversible and direct-acting oral antagonist of the adenosine diphosphate receptor P2Y₁₂, showed faster, higher, and more consistent P2Y₁₂ inhibition than clopidogrel. The pivotal PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) phase III trial showed that ticagrelor was superior to clopidogrel for the prevention of CV death, myocardial infarction (MI), or stroke (9.8 vs. 11.7 % at 12 months; 16 % RRR; 95 % CI, 0.77–0.92; $p < 0.001$) without a significant increase of major bleeding (11.6 vs. 11.2 %, $p = 0.43$). The primary efficacy endpoint was driven by CV death (4.0 vs. 5.1 %, $p = 0.001$) and myocardial infarction (MI) (5.8 vs. 6.9 %, $p = 0.005$) with no difference in stroke (1.5 vs. 1.3 %, $p = 0.22$). Secondary safety endpoints show a significant increase in non-CABG-related spontaneous major bleedings (4.5 vs. 3.8 %, $p = 0.03$) and episodes of any dyspnea (13.8 vs. 7.8 %) and more bradycardic events (4.7 vs. 4.4 %) in a broad population of patients with ACS. There was no significant difference in the incidence of fatal bleedings ($p = 0.66$) [8].

In the PLATO study some patients received higher dosages of ASA, especially in centers outside the EU. In a pre-specified subgroup analysis, a significant interaction between treatment and region ($p = 0.045$) was shown [8]. In a treatment-by-region analysis Mahaffey et al. [9] quantified how much of the regional interaction could be explained by patient characteristics and concomitant treatments, including aspirin maintenance therapy. Adjusted analyses showed that ticagrelor was associated with better outcomes compared with clopidogrel in patients taking low-dose maintenance aspirin, with statistical superiority in the rest of the world and similar outcomes in the US cohort. Thus, the aspirin maintenance dose seems to offer a possible explanation for regional differences.

In Germany, the recommended dosage of ASA in combination with ticagrelor ranges from 75 up to 150 mg per day [10]. Addressing that issue and according to the requirements of the recently implemented benefit assessment regulation for new drugs (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz, AM-NOG), a subgroup analysis was performed with the PLATO results evaluating the subset of patients in the study cohort receiving ≤ 150 mg ASA (ASA low-dose cohort). Data were presented as part of the benefit assessment of ticagrelor to the

Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA) in Germany [11] and showed more favorable results than for the overall cohort: composite endpoint (7.9 vs. 10.2 % at 12 months; 22 % RRR; 95 % CI, 0.70–0.87; $p < 0.0001$), also driven by CV death (3.1 vs. 4.4 %; 29 % RRR; CI 95 %, 0.60–0.84; $p < 0.0001$) and MI (4.8 vs. 6.1 %, 21 % RRR; CI 95 %, 0.69–0.91, $p = 0.0008$). No differences in stroke were found (1.3 vs. 1.1 %; $p = 0.2669$). Secondary safety endpoints showed no significant increase in non-CABG-related spontaneous major bleedings (4.3 vs. 3.6 %, $p = 0.06$). Incidence of fatal bleedings also reached no significance ($p = 0.99$) (for more details see “Supplementary Material”).

The published benefit assessment for ticagrelor [12] reported an added clinical benefit for patients without ST-segment elevation (NSTEMI) and unstable angina (UA). The main inclusion criteria for patients with ST-segment elevation (STEMI) of the PLATO study was a planned PCI. In this population, the comparator for the benefit assessment was prasugrel according to the recommendation of G-BA. Based on an indirect comparison with prasugrel, the assessment of the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) came to the conclusion that not enough evidence versus prasugrel could be presented by the dossier for these patients.

Aim of the present study was to assess the cost-effectiveness of ticagrelor over lifetime with a treatment period of 12 months compared to clopidogrel according to the requirements of the benefit assessment (ASA low-dose cohort). Cost-effectiveness was evaluated for ACS subtypes (NSTEMI/UA and STEMI) and, to get a complete overview for the ASA low-dose cohort, for all ACS patients.

Methods

Patients

PLATO (ClinicalTrials.gov identifier NCT00391872) was an international, prospective, randomized, double-blind, double dummy, event-driven trial in patients hospitalized for NSTEMI that was managed invasively or medically, or STEMI scheduled for primary PCI strategy. Details of the design, population, and outcome measures for the trial and for pre-specified subgroups have been published elsewhere [8]. Patients were randomized to receive either ticagrelor or clopidogrel within 24 h of onset of the most recent cardiac ischemic symptoms and before PCI. Ticagrelor-treated patients received a 180 mg loading dose followed by a maintenance dose of 90 mg BID. Clopidogrel-treated patients who had not already received a loading dose of

open-label clopidogrel or who had not been taking clopidogrel or ticlopidine for >5 days before randomization received a 300-mg loading dose followed by 75 mg QD. The remaining patients received 75 mg clopidogrel as their first dose. Patients undergoing PCI received an additional 90 mg dose of ticagrelor/placebo at procedures >24 h after randomization and, at the discretion of the investigator, an additional 300 mg clopidogrel/placebo at any time relative to randomization. All patients received 75–100 mg/day acetylsalicylic acid unless intolerant. For patients not previously receiving ASA, a loading dose of 325 mg was preferred (although a dose of 160–500 mg was allowed). After stent placement, an ASA dose up to 325 mg/day was allowed for up to 6 months, and a lower dose was used thereafter. Outpatient visits were scheduled up to 12 months, with a safety follow-up visit 1 month after end of treatment. The randomized treatment was scheduled to continue for 12 months, but patients left the study at their 6- or 9-month visit if the targeted number of 1,780 primary endpoint events had occurred by that time.

Cost-effectiveness study

Based on clinical data derived from the PLATO study, a two-part decision-analytic model, comprising a 1-year decision tree and a long-term Markov model, was adapted to estimate lifetime costs as well as health outcomes. The model structure was informed by earlier studies in this field. The main difference to the already existing multinational model [13, 14] is the used macro-costing approach to generate the cost data. The primary health outcomes are mean cost and life-years gained (LYG) of treating ACS patients for 1 year with ticagrelor plus ASA compared with clopidogrel plus ASA. In addition to LYs, quality-adjusted life-years (QALYs) are estimated in the model secondarily. Possible events in the model are “overall death”, “myocardial infarction”, and “stroke”. Adverse and subsequent events were not explicitly included in the analysis. Both items implicitly are still considered in the QALY analysis and via the inclusion of associated cost. Subgroup analysis was done for NSTEMI/UA and STEMI. After a non-fatal event, no further events were incorporated as these events occurred very seldom during the clinical trial.

The time horizon within a Markov model is always determined by the disease and the chosen perspective of evaluation. Even if the therapy of dual platelet inhibition is limited to the first 12 months after ACS index hospitalization, long-term consequences of a chronic disease will continue to have an impact throughout the remaining lifetime. As mentioned above, ACS is an event that changes the prognosis of a patient permanently for the entire life. Thus, in the base case the model is evaluated over lifetime and hence extrapolates beyond the study duration

of the pivotal study. First year results were analyzed solely with a decision-tree approach, i.e., for the first year the study data of the phase III study was used.

Treatment with ticagrelor or clopidogrel is recommended only for 12 months. Therefore, the patients receive the drug therapy in both arms only in the first year. In the second step for the long-term analysis, a Markov model approach was chosen with a cycle length of 12 months. As no long-term data are available after the first year of treatment, the conservative assumption was made that no relevant differences exist regarding the efficacy between both alternatives. Starting the model with the Markov approach with the second year the only difference between both model arms arises from the different distribution of patients in the different Markov states after the first year. Moreover, transition probabilities of clinical events are assumed to be independent of treatment arm in the long-term model; Fig. 1 shows the model schematically.

The Markov health states correspond to the clinical endpoints in the PLATO study: overall mortality, myocardial infarction, and stroke. Patients who did not have an event during the first year will start in the Markov model in the state “no event”. These patients may suffer a fatal myocardial infarction (MI) or stroke in every subsequent year (arrow 3 in Fig. 1) and may also transit to a “non-fatal MI” (arrow 1) or “non-fatal stroke” (arrow 2). Annual probabilities for these transitions were estimated by extrapolating the Weibull regression models corresponding to the clopidogrel arm of the PLATO study to obtain the probability of events during year 2, conditional on no event in year 1. Based on a comparison of the predicted proportion of patients with events and the observed Kaplan–Meier estimates from the PLATO study, the Weibull model was found to provide the best fit with the clinical data. These transition probabilities were assumed to be constant beyond year 2 in both arms. Whenever a fatal event occurs, a patient passes to the absorbing state of “Death”. Mortality due to non-cardiovascular causes (also part of arrow 3) was estimated using the current German mortality tables, and is presumed to be known with certainty. The overall mortality was estimated conservatively and no extraction was made to exclude the mortality due to cardiovascular causes from the German standard mortality. Hence, in the base case mortality is overestimated.

Additional mortality risk due to non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke in the long-term model (arrows 4–7) and risk of other mortality (arrow 3) are parameterized by inflating mortality through hazard ratios (HR), parameterized using log-normal distributions. In the base case, assumptions regarding these hazard ratios relating to post-event mortality were made based on data from publications [15] and Federal Health Monitoring (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) [16] (HR “no

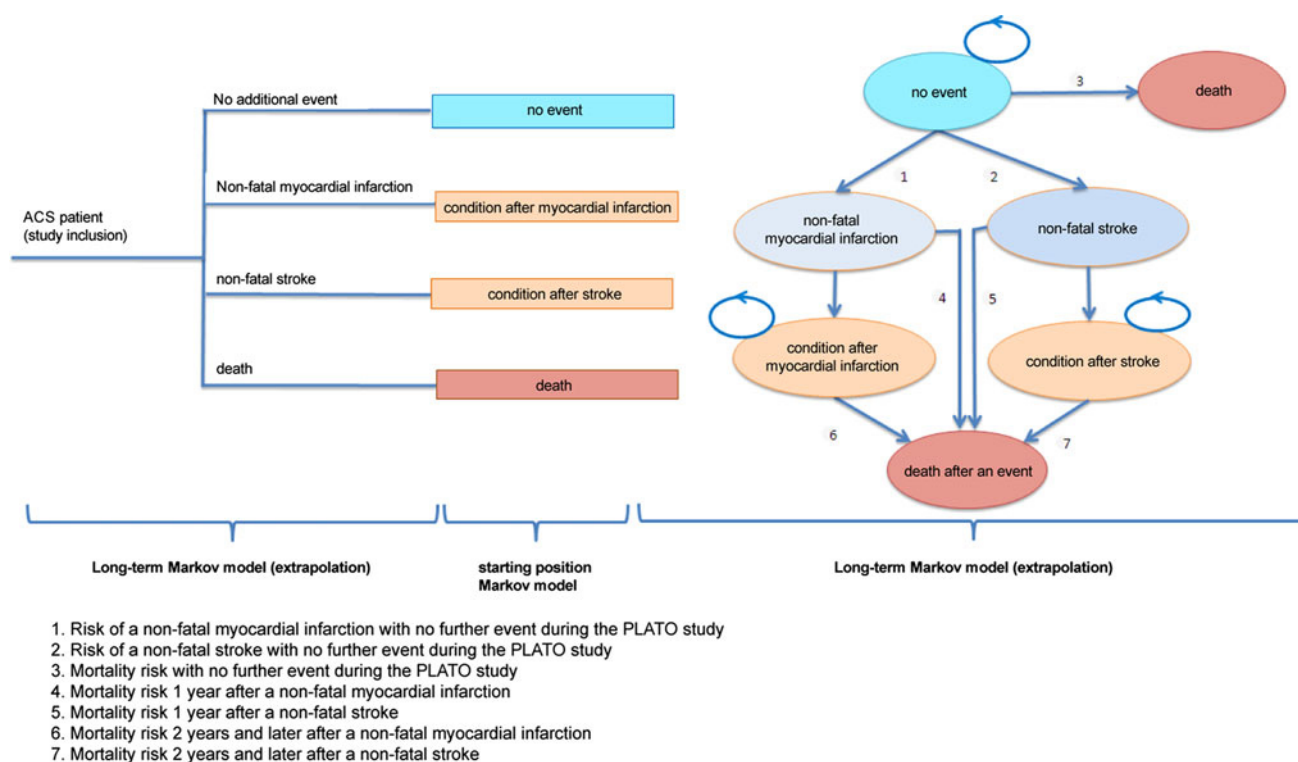


Fig. 1 Model structure used for all subgroup analyses

event”: 1/HR “non-fatal MI” first year: 1.6/HR “non-fatal MI” second and subsequent years: 1.4/HR “non-fatal stroke” first year: 3.23/HR “non-fatal stroke” second and subsequent years: 1.5). To compare the impact of different assumptions regarding these hazard ratios, hazards provided from the Global model were used in a sensitivity analysis (HR “no event”: 2/HR “non-fatal MI” first year: 6/HR “non-fatal MI” second and subsequent years: 3/HR “non-fatal stroke” first year: 7.43/HR “non-fatal stroke” second and subsequent years: 3) [14].

Several validation rounds were conducted, which included testing the model for internal validity and revising programming errors.

Various sensitivity analyses were carried out to test the robustness of the results. For the probabilistic sensitivity analysis of the clinical effects and quality of life parameters, 10,000 iterations were conducted. Clinical efficacy data for the first year were represented by Weibull regression models that summarize the effect size and temporal distributions of the PLATO study events and associated uncertainty. This approach automatically includes the consideration of any correlations between effect size and “base line”, and was chosen because it can best reflect any uncertainties and their relations to each other. Cost data are considered as known with certainty, no matter from which source they are derived. Robustness to cost assumptions was tested in univariate sensitivity analyses.

The primary endpoints of the cost-effectiveness model are absolute and incremental LYG, in relation to overall therapy costs. For the subgroups NSTEMI/UA and STEMI the same model structure and sensitivity analyses were used. Only clinical and cost data were modified (see the following section).

Model inputs

Transition probabilities for the disease conditions are based on PLATO results. For each study outcome, a Weibull parametric survival regression was fitted to the patient-level data, a statistical approach that respects the trial randomization scheme. The published hazard ratio determined within the scope of the semi-parametric Cox proportional hazard model, cannot be used directly for the modeling approach. For subsequent years, no data were available. Therefore, conservative assumptions were made with respect to the occurrence probabilities. The residual mortality was estimated on the basis of current German mortality tables.

In terms of quality of life, the decision tree represents the data as collected in the PLATO study. The long-term model contains quality of life as an average value appropriate to the age and deductions which illustrate morbidities (MI and stroke). All data are presented in Tables 1, 2 and 3.

Table 1 Model input parameters (overall ACS patient population ≤ 150 mg ASA)

	Ticagrelor	Clopidogrel	Source
<i>Model parameters during the first year</i>			
Probability of the endpoint (mean value)			
Non-fatal myocardial infarction	0.041	0.049	Weibull regression
Non-fatal stroke	0.008	0.008	Weibull regression
Death	0.036	0.050	Weibull regression
Utility values			
No event	0.875	0.878	PLATO data
Non-fatal myocardial infarction	0.817	0.801	PLATO data
Non-fatal stroke	0.748	0.720	PLATO data
Death	0.259	0.249	PLATO data
<i>Model parameters Markov model</i> <i>Common to both treatment arms</i>			
Annual probability of the endpoint (mean value)			
Non-fatal myocardial infarction	0.021		Extrapolation from Weibull regression
Non-fatal stroke	0.004		Extrapolation from Weibull regression
Fatal CV event	0.019		Extrapolation from Weibull regression
Observed utility in the PLATO trial			
No event (age 60–69)	0.877		PLATO data
No event (age 70–79)	0.838		PLATO data
No event (age 80+)	0.773		PLATO data
Utility decrements			
Year 1 after a stroke	0.143		PLATO data
Year 2+ after a stroke	0.143		PLATO data
Year 1 after a myocardial infarction	0.068		PLATO data
Year 2+ after a myocardial infarction	0.068		PLATO data

The calculation of health expenses is a challenge as there is no detailed information on health costs for treatment of ACS in Germany available from official sources. A study by Taylor et al. [17] indicates that costs amounted to approximately EUR 3.3 billion in 2004. The Federal Health Monitoring [18] reported direct costs for acute and recurrent myocardial infarctions of around EUR 1.8 billion in 2008. Looking at the costs of ACS treatment per capita the statutory health insurance (Gesetzliche Krankenversicherung, GKV) states annual costs between EUR 8,280 and EUR 11,067 per patient in Germany. The majority of the expenses are due to hospitalization (ranging from 77 to 83 %). Furthermore, disability, invalidity, or premature death due to acute myocardial infarction result in a loss of 1.6 % of all work years in 2006 (i.e., 64,000 person-years) affecting predominantly men (approximately 87 %). Thus, the loss of 127,000 work years by ischemic heart diseases translates into a national economic loss to society of approx. EUR 4.3 billion [4]. Therefore and while the cost data in particular cannot be taken from multinational randomized controlled trials (RCTs), a macro-costing approach was chosen for this analysis to generate cost data from other sources [19].

The PLATO-associated health economic substudy [20] provides initial resource use and cost structures via a micro-costing approach, but it does not completely cover the resource use in the context or from the perspective of the German statutory health insurance [21].

Hence, a macro-costing approach was chosen and additional relevant cost data for events were identified from publicly accessible databases and the literature. Unit cost inputs were selected on the basis of best available evidence and are standardized (inflation-adjusted) to the year 2009. To evaluate the cost-effectiveness for both treatments, the focus of interest is on costs or savings occurring after the initiation of a chosen therapy. For this, in the underlying macro-costing approach costs for the index hospitalization were excluded from the analysis as these costs are covered by lump sum payment (diagnosis-related group, DRG) regardless of the initiation of any pharmacological treatment.

For acute hospitalization events, data from the official German DRG browser were used. In reality, depending on the disease history of a patient, existing co-morbidities and the specific kind, of event patients will be classified into

Table 2 Model input parameters (NSTEMI/UA ≤ 150 mg ASA)

	Ticagrelor	Clopidogrel	Source
<i>Model parameters during the first year</i>			
Probability of the endpoint (mean value)			
Non-fatal myocardial infarction	0.052	0.058	Weibull regression
Non-fatal stroke	0.008	0.009	Weibull regression
Death	0.038	0.050	Weibull regression
Utility values			
No event	0.864	0.863	PLATO data
Non-fatal myocardial infarction	0.794	0.777	PLATO data
Non-fatal stroke	0.736	0.677	PLATO data
Death	0.275	0.235	PLATO data
<i>Model parameters Markov model</i> <i>Common to both treatment arms</i>			
Annual probability of the endpoint (mean value)			
Non-fatal myocardial infarction	0.024		Extrapolation from Weibull regression
Non-fatal stroke	0.004		Extrapolation from Weibull regression
Fatal CV event	0.023		Extrapolation from Weibull regression
Observed utility in the PLATO trial			
No event (age 60–69)	0.864		PLATO data
No event (age 70–79)	0.826		PLATO data
No event (age 80+)	0.762		PLATO data
Utility decrements			
Year 1 after a stroke	0.157		PLATO data
Year 2+ after a stroke	0.157		PLATO data
Year 1 after a myocardial infarction	0.078		PLATO data
Year 2+ after a myocardial infarction	0.078		PLATO data

different DRGs. Therefore, relevant DRGs were identified in the browser using the corresponding ICD-10 codes resulting in a weighted cost average per case observed in the PLATO data. Information for time after hospitalization was focused on the clinical pathways. Costs of cardiological rehabilitation were included, comprising outpatient as well as inpatient resources subsequent to hospital discharge, followed by visits to general practitioner (GP) or visits to a cardiologist and nursing care if needed. Indirect costs such as sick leave or early retirement were not incorporated into the base case model as these costs are not relevant from the perspective of the statutory health insurance. Costs for management of adverse events are covered by lump sum payment for in-hospital or outpatient treatment. Therefore, no extra costs for adverse events were included.

The costs for death were reported by federal statistics. An average amount of EUR 8,650 [22] was applied to the distribution of death due to cardiovascular or other causes as observed in PLATO. In the base case scenario for patients in the “no event”—state drug costs only and no other health-care costs were included in both arms. The costs of medication in the base case scenario were

calculated using pharmacy retail prices (public prices) without any discounts. The daily therapy costs (DTC) for ticagrelor are EUR 2.90 (EUR 147.57 per 100 tablets) [23]. For clopidogrel, a DTC of EUR 0.72 (average generic price) was used in the base case as well as EUR 0.35 for lowest generic and EUR 2.38 for Plavix[®] in the sensitivity analyses [23]. All prices were calculated excluding compulsory rebates [23] (Table 4).

Subgroup-specific cost data could be generated for the MI state only. All other MI cost and cost for stroke and death were assumed to be equal (Table 5).

In addition, indirect costs (early retirement and work disability) as well as additional costs for no primary (study) event were incorporated in a sensitivity analysis: EUR 2,744 [30] for a myocardial infarction in the first year, EUR 4,417 [26, 30, 31] for a stroke in the first and EUR 4,336 [29] in the following years.

In accordance to current guideline (Hannoveraner Konsens [32]) all costs and benefit components were subject to a discount rate of 3 % in the base case scenario. Different discount rates were tested in the sensitivity analysis.

Table 3 Model input parameters (STEMI \leq 150 mg ASA)

	Ticagrelor	Clopidogrel	Source
<i>Model parameters during the first year</i>			
Probability of the endpoint (mean value)			
Non-fatal myocardial infarction	0.026	0.038	Weibull regression
Non-fatal stroke	0.008	0.007	Weibull regression
Death	0.032	0.046	Weibull regression
Utility values			
No event	0.891	0.899	PLATO data
Non-fatal myocardial infarction	0.879	0.855	PLATO data
Non-fatal stroke	0.763	0.833	PLATO data
Death	0.228	0.281	PLATO data
<i>Model parameters Markov model</i> <i>Common to both treatment arms</i>			
Annual probability of the endpoint (mean value)			
Non-fatal myocardial infarction	0.016		Extrapolation from Weibull regression
Non-fatal stroke	0.003		Extrapolation from Weibull regression
Fatal CV event	0.015		Extrapolation from Weibull regression
Observed utility in the PLATO trial			
No event (age 60–69)	0.895		PLATO data
No event (age 70–79)	0.856		PLATO data
No event (age 80+)	0.789		PLATO data
Utility decrements			
Year 1 after a stroke	0.097		PLATO data
Year 2+ after a stroke	0.097		PLATO data
Year 1 after a myocardial infarction	0.028		PLATO data
Year 2+ after a myocardial infarction	0.028		PLATO data

Table 4 Cost parameters (overall ACS patient population \leq 150 mg ASA)

	Myocardial infarction	Stroke
First year in EUR		
Acute hospitalization (incl. early rehabilitation)	4,226 [22]	9,791 [22]
Further hospitalization	2,601 [23]	1,063 [24]
Rehabilitation	1,757 [25]	1,610 [24]
Doctor’s visit/nursing care	975 [23]	2,462 [24]
Total costs for the first year	9,558	14,925
The following years in EUR (Markov model)		
Further hospitalization	2,008 [26]	4,336 [27]
Rehabilitation (admission)	439 [25]	
Doctor’s visit/nursing care	974 [23]	
Total costs in the following years	3,421	4,336

Bold values are used in the model

Results

On the basis of the described model, it can be expected that the total average costs of therapy with ticagrelor over the

Table 5 Cost parameters for subgroups (only myocardial infarction)

	NSTEMI/UA	STEMI
First year in EUR		
Acute hospitalization (incl. early rehabilitation)	3,793 [22]	5,648 [22]

entire remaining lifetime in the base case scenario will accrue to an average of EUR 11,815, as compared to EUR 11,387 with generic clopidogrel (average generic price). This leads to incremental costs of EUR 428. Driven by the data from the PLATO study [8], it is expected that 20 clinical events can be prevented per 1,000 ACS patients in the first year. Translated to the entire lifespan, this leads to 0.1796 years of LYG (0.1570 QALYs). The costs per life-year gained are, therefore, EUR 2,385 (EUR 2,728) in the base case scenario. For detailed results see Table 6.

These results are based on the conservative assumption that there is no incremental clinical benefit from ticagrelor vs. clopidogrel beyond the first year of treatment.

An overview of the results from the various scenarios explored with the model is provided in Fig. 2. The negative ICER shown for the sensitivity analysis regarding the price

Table 6 Detailed results of the base case scenario for all subgroups

	Ticagrelor	Clopidogrel	Incremental	ICER
Overall ACS patient population ≤ 150 mg ASA				
Costs in EUR	11,815	11,387	428	
Life-years	12.1471	11.9674	0.1796	2,385
QALYs	10.1349	9.9779	0.1570	2,728
NSTEMI/UA				
Costs in EUR	12,554	12,049	505	
Life-years	11.6438	11.4853	0.1585	3,184
QALYs	9.5356	9.3935	0.1421	3,552
STEMI				
Costs EUR	10,453	10,179	274	
Life-years	12.7890	12.5968	0.1922	1,426
QALYs	10.9953	10.8341	0.1613	1,700

of branded clopidogrel is due to ticagrelor being cost-saving, i.e., dominating, in that sensitivity analysis. Sensitivity analysis for NSTEMI/UA and STEMI were not provided as the overall results have shown to be very stable (Fig. 3). The model has shown to be robust against changes in costs and clinical parameters. In particular, the variation in the price level of clopidogrel had a strong influence on the relative results. In order to evaluate the influence of generic substitution of clopidogrel hydrogenous sulfate with generic clopidogrel besilate and clopidogrel hydrochloride, a separate one-way sensitivity analysis used daily costs for clopidogrel of EUR 0.35. This resulted in incremental costs for ticagrelor of EUR 560 and an incremental cost-effectiveness ratio of EUR 3,118 per year of life gained. By contrast, ticagrelor becomes a dominant strategy when the branded price of clopidogrel is assumed.

The results of the probabilistic sensitivity analysis are shown in Figs. 3 and 4.

Discussion

The aim of this model was to evaluate the cost-effectiveness of a combination of ticagrelor and ASA instead of a combination of clopidogrel and ASA for guideline-recommended treatment over 12 months post-ACS in a low-dose ASA cohort for all ACS patients and subtypes NSTEMI/IA and STEMI. The results of the presented model are based on clinical events and health-related quality of life data from the ASA low-dose cohort of the PLATO study combined with mean cost from published literature and official tariffs like DRG. They are comparable to published results calculated for the total PLATO population. Nikolic et al. [14] reported findings that are in line with the cost-effectiveness of the present study. In that study, ACS patients treated with ticagrelor and ASA were projected to increase health-care costs of EUR 362 and gain a QALY of 0.13 compared with generic clopidogrel plus ASA. This yields a cost per QALY gained with ticagrelor of EUR 2,753. The cost per life-year gained was EUR 2,372. In addition, Theidel et al. [33] reported data, showing the cost-effectiveness for the treatment of ticagrelor in Germany based on overall PLATO results (not restricted to ASA low dose, no subgroups). In that study the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the base case was EUR 3,274.

Due to the significant proportion of ASS on clinical effects, it might be expected that the results in this subgroup were inferior to the ASS group in total PLATO population. Insofar, our results substantiate the potential cost-effectiveness of ticagrelor over 12 months compared to clopidogrel in the country-specific German health care setting at the current price level—for patients receiving ticagrelor with ASA low dose and for subgroups NSTEMI/

Fig. 2 Results of univariate sensitivity analysis for overall ACS patient population ≤ 150 mg ASA

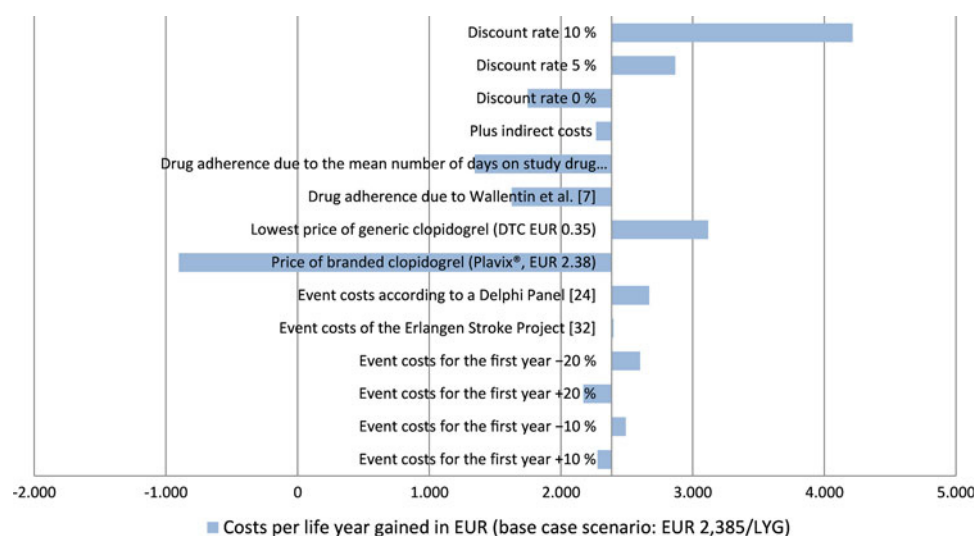


Fig. 3 Results of the probabilistic sensitivity analysis

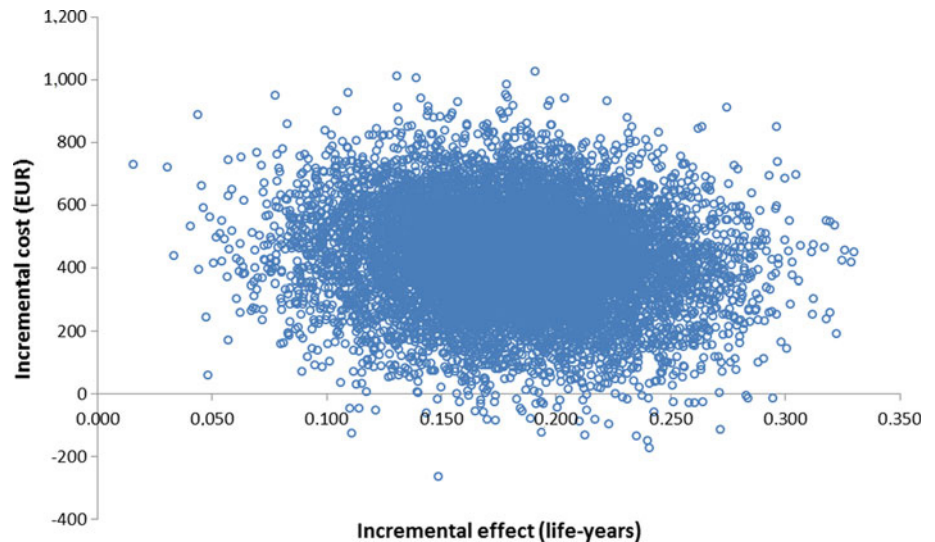
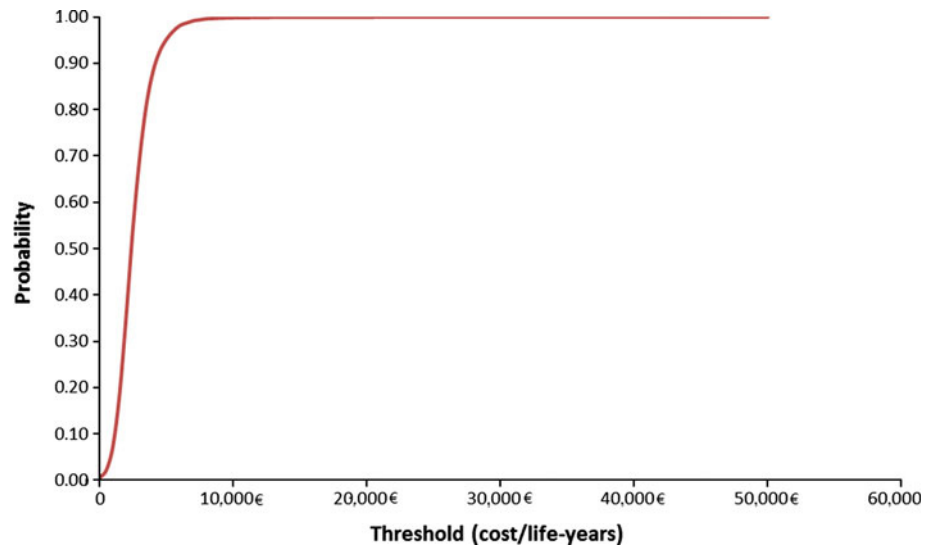


Fig. 4 Cost-effectiveness acceptability curve



UA and STEMI. The model proves to be robust against changes in various sensitivity analyses. As seen with the PLATO health economics substudy, the results are mainly influenced by the commercial price of clopidogrel that varies widely between the original drug compound (e.g., Plavix[®]) and the generic clopidogrel salts.

The cost-effectiveness of preventive treatments over short treatment periods is not always easy to determine, since treatment effects (here the prevention of events following an ACS) extend beyond the on-treatment period. Accordingly, the design should take into account clinical as well as monetary aspects over the entire remaining life span. One advantage of modeling is the opportunity to compile clinical evidence from different sources as well as data on the consumption of resources and costs of the respective health-care system [34]. The detailed results of the pivotal phase III study over a treatment period of

12 months were fully available for the presented model. For the subsequent years as a conservative assumption no relevant differences in efficacy were considered, disregarding any potential long-term benefits of ticagrelor. Cost parameters for Germany were taken from publicly accessible databases and literature. The influence of additional adverse events is only included via the main efficacy and benefit parameters as used in the PLATO trial.

Earlier clinical studies showed that there is a correlation between bleeding and mortality rates as well as recurrent myocardial infarctions. In a systematic review Cohen et al. [35] demonstrated that the impact of bleeding on mortality in ACS patients appears to be confined to the short term. Studies of long-term mortality consistently indicated that bleeding was not an independent predictor. However, in-hospital mortality seems to be strongly related to GRACE risk score in ACS patients, defined by age and systolic

blood pressure [36]. Also Fitchett [37] concluded that there is no causal link between bleeding and increased coronary artery disease events (e.g., death) after an ACS episode. Nevertheless, in a retrospective chart review, Bufe et al. [38] found that bleeding could have an impact on morbidity and could therefore lead to longer in-hospital stays and to higher cost of hospitalization in German hospitals. By using the macro-costing approach, costs of bleeds and adverse events have already been included in the model. However, as no information on long-term sequelae is available this has not been added in the study.

In the literature, various approaches are being discussed regarding the generation of cost data for model adaptation [19]. The event costs of the presented model are based on various publications to ensure the best available evidence has been included. In this context, each hospitalization is depicted by the corresponding DRGs [24]. Data on consumption of resources during atherothrombotic events after hospital discharge have been provided by Brüggengjürgen et al. [25] in a Delphi panel. This study was first performed in 1997 and updated in 2004. All cost data that were used for the cost calculation were taken from publicly accessible documents and tariff catalogues. In terms of cardiological rehabilitation the publication of Zeidler et al. [27] a claims data analysis of the statutory health insurance data, was additionally used. Complete results from the Delphi panel were used in a sensitivity analysis. Cost data describing resource use for stroke care were alternatively taken from of a German health care services research study. Here, the authors explored in great detail the resource use of stroke patients ($n = 558$) over a period of 12 months yielding direct and indirect cost estimates [26]. In addition, with data from the Erlangen Stroke Registry [39] another data source was taken into consideration in a sensitivity analysis. Regarding the cost data for subsequent years, an extensive research of the literature was performed. Lamotte et al. [28] used data from Federal Statistics with regard to rehospitalization after myocardial infarction. Winter et al. [29] evaluated the long-term costs after a stroke in a highly detailed cost of illness study. Although that study is limited by its small sample size ($n = 151$), only minor deviations with respect to direct costs are suggested from the data of the Erlangen Stroke Registry. The cost of “death” has been calculated using DRG information and data from Federal Statistics. Since the therapy in PLATO was started following an ACS event with the aim to prevent MIs, strokes and associated death, no additional costs were incorporated for patients without additional events as observed in PLATO except, of course, for costs of medication. This assumption was tested in sensitivity analyses adding appropriate additional costs to determine the influence of these costs.

Observed utility values from the PLATO study are in the range of reported values for ischemic heart diseases

measured by EQ-5D in different published studies. An evaluation of data from the MONICA registry in Germany [40] reports the quality of life several years after a myocardial infarction relative to the general population. Observed values in the registry population were similar to those observed in PLATO. No specific data for quality of life in German ACS population exist. A recently published review showed that published values are heterogenic, but the EQ-5D seems to be an appropriate questionnaire to measure the quality of life in cardiovascular diseases. Overall response to the questionnaire in the PLATO study was <70 % of the ITT population. There were no significant differences in quality of life between ticagrelor and clopidogrel reported from the trial [41, 42].

The main limiting factor of the model is the restriction to the PLATO data as its main source on treatment effects, and it shares the limitations of this trial, e.g., regarding specific subgroups and the duration of the recommended therapy. Our analysis may not apply to patients who were excluded from the trial. Beyond the PLATO trial, no real-world evidence could be generated. Duration of treatment and observed effect data are limited to the first year. Modeling the costs and health outcomes for subsequent years is based on assumptions. Mortality rates during the acute ACS phase will most likely continue to decline in the future, but the prevalence of patients with a prior MI and stable coronary artery disease will continue to increase. [43] To be able to distinguish different ACS risk groups and assign the appropriate long-term mortality, future model revisions should also try to estimate the cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel separately for other subgroups [44, 45].

To simplify the model, no subsequent events, therapy switches or various treatment durations were taken into consideration. These could, however, be relevant in clinical practice.

Furthermore, all cost data are based on literature research or official databases (e.g., DRG Browser) with the same mean annual cost per health state regardless of initial intervention. To obtain more detailed data regarding resource use of each treatment strategy and associated cost or benefits, a claims data analysis could support the model in the future with data from a real-world setting, when ticagrelor has a greater market penetration. It would also give the opportunity to observe changes in clinical practice.

This model was set up specifically to evaluate the German context. Even in other countries with similar health-care systems, the results of this study may not apply. When interpreting the implications of this study, the reader is advised to keep in mind that this is a modeling study that combines PLATO data and assumptions on long-term outcomes that are reasonable in the absence of hard data. In a decision context, the uncertainty related to these

modeling assumptions must be balanced against the possibility of substantiating the model with actual data obtained in the German setting and over a longer time horizon.

There are no published willingness-to-pay threshold values for the cost-effectiveness of therapy in Germany. While no universal threshold for cost-effectiveness exists, a cost per additional life-year gained or quality-adjusted life-year (QALY) in the range of EUR 25,000 (USD 33,000) to EUR 38,000 (USD 50,000) is generally considered as cost-effective [46, 47]. Applying this generally accepted benchmark, treatment with ticagrelor would be considered a cost-effective option in Germany with costs per life-year gained of EUR 2,385 in the base case scenario and EUR 3,118 per life-year gained when less expensive generic clopidogrel compounds are being used. With a presumed QALY threshold of EUR 25,000/EUR 38,000 the probability of being cost-effective would be 99.98 %/99.99 % for the overall ACS population, 99.24 %/99.50 % for NSTEMI/UA, and 99.57 %/99.66 % for STEMI, respectively. But results may not fully capture the German setting because not all required inputs were available by publicly accessible literature and databases.

In conclusion, treatment of ACS with ticagrelor instead of clopidogrel over a time period of 12 months should offer a cost-effective therapeutic option in the context of the German health care system, even when considering the lower cost of generic clopidogrel. In addition, our findings are consistent with the cost-effectiveness of ticagrelor as seen in the international PLATO substudy.

Acknowledgments The study was financially supported by AstraZeneca GmbH, Germany.

Conflict of interest U. Theidel and C. Asseburg have no conflicts of interest to declare. E. Giannitsis and H. Katus received honoraria for lectures and consultant fees from AstraZeneca.

Disclosure by AstraZeneca On December 15, 2011, the G-BA published the (early) benefit assessment on ticagrelor [12], following §35a SGB V. An additional benefit was reported for the following indications: unstable angina pectoris (UA) and myocardial infarction without ST-segment elevation (NSTEMI) compared to clopidogrel (proof of significant added benefit), myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) and percutaneous coronary intervention (PCI), if patients either are 75 or older and not eligible for a therapy of Prasugrel + ASA (following an individual risk-benefit analysis) or patients with a history of transient ischaemic attack or ischaemic stroke (indication of possible, not quantifiable added benefit compared to prasugrel). For STEMI PCI in patients 75 or older compared to prasugrel, no added benefit was proven. The same applies for medically treated STEMI compared to clopidogrel and STEMI treated with coronary artery bypass graft surgery compared to ASA mono.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

- Zeymer U, Zahn R, Gitt A et al (2010) Aktuelle Versorgungsstruktur der Therapie des akuten Herzinfarkts in Deutschland. *Der Kardiologe* 4(3):231–235. doi:10.1007/s12181-010-0273-3
- Robert Koch-Institut (2006) Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt, Heft 33. <http://www.gbe-bund.de>. Accessed 5 Dec 2010
- AOK Bundesverband, FEISA, WidO (2007) Qualitätssicherung der stationären Versorgung mit Routinedaten (QSR) Abschlussbericht 2007. Wissenschaftliches Institut der AOK, editor. <http://www.wido.de>. Accessed: 4 July 2011
- Damm K, Runge C, Zeymer U et al (2011) Krankheitskosten des akuten Koronarsyndroms in Deutschland. *Der Kardiologe* 5(2):122–128. doi:10.1007/s12181-011-0328-0
- Zobel C, Dorpinghaus M, Reuter H et al (2012) Mortality in a cardiac intensive care unit. *Clin Res Cardiol* 101(7):521–524. doi:10.1007/s00392-012-0421-9
- Peterson ED, Roe MT, Mulgund J et al (2006) Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 295(16):1912–1920. doi:10.1001/jama.295.16.1912
- Wijns W, Kolh P, Danchin N et al (2010) Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 31(20):2501–2555. doi:10.1093/eurheartj/ehq277
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361(11):1045–1057
- Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K et al (2011) Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 124(5):544–554. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498
- AstraZeneca (2011) Fachinformation Brilique, Stand: Oktober 2011. Rote Liste® Service GmbH, editor. <http://www.fachinfo.de>. Accessed 28 June 2012
- Gemeinsamer Bundesausschuss (2011) Ticagrelor—Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Modul 4 Kodierung. <http://www.g-ba.de>. Accessed 11 Apr 2011
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011) Ticagrelor—Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag: A11-02. <http://www.iqwig.de>. Accessed 24 Oct 2011
- Henriksson M, Nikolic E, Janzon M, Hauch O, Levin LA, Wallentin L, For the PLATO health economic substudy group (2011) Long-term costs and health outcomes of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor based on the EU label—Cost-effectiveness analysis based on the PLATO study. *Value in Health*
- Nikolic E, Janzon M, Hauch O et al (2012) Cost-effectiveness of treating acute coronary syndrome patients with ticagrelor for 12 months: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehs149
- Haeusler KG, Konieczny M, Endres M et al (2011) Impact of anticoagulation before stroke on stroke severity and long-term survival. *Int J Stroke*. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00672.x
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2012) Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10. <http://www.gbe-bund.de>. Accessed 23 Oct 2011
- Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL et al (2007) Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 23(3):495–503
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011) Krankheitskosten je Einwohner in €. Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland,

- Alter, Geschlecht, ICD10, Einrichtungen. <http://www.gbe-bund.de>. Accessed 23 Oct 2011
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009) Arbeitspapier Kostenbestimmung V1.0. <http://www.iqwig.de>. Accessed 11 Apr 2011
 20. Janzon M, Lundborg E, Henriksson M et al. (2010) Abstract 17295: Health Economics in the PLATelet inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Randomized Trial: Report on Within Trial Resource Use Patterns. *Circulation* 122 (21_MeetingAbstracts): A17295
 21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2009) Arbeitspapier Modellierung V1.0. <http://www.iqwig.de>. Accessed 11 Apr 2011
 22. Nöthen M (2011) Hohe Kosten im Gesundheitswesen: Eine Frage des Alters? Statistisches Bundesamt, editor. <http://www.destatis.de>. Accessed 11 Apr 2011
 23. Anonym (2012) Preismeldungen. LAUER-FISCHER GmbH, editor. <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Accessed 29 June 2012
 24. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2011) DRG Browser. <http://www.g-drg.de>. Accessed 05 Dec 2011
 25. Brüggengjürgen B, Rupprecht HJ, Willich SN (2005) Cost of atherothrombotic diseases-myocardial infarction, ischaemic stroke and peripheral arterial occlusive disease-in Germany. *J Public Health* 13:216–224
 26. Rossnagel K, Nolte CH, Müller-Nordhorn J et al (2005) Medical resource use and costs of health care after acute stroke in Germany. *Eur J Neurol* 12:862–868
 27. Zeidler J, Mittendorf T, Vahldiek G et al (2008) Kostenvergleichsanalyse der ambulanten und stationären kardiologischen Rehabilitation. *Herz* 33(440):447
 28. Lamotte M, Annemanns L, Evers T et al (2006) A multi-country economic evaluation of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Pharmacoeconomics* 24(2): 155–169
 29. Winter Y, Wolfram C, Schöffski O et al (2008) Langzeitkrankheitskosten 4 Jahre nach Schlaganfall oder TIA in Deutschland. *Nervenarzt* 79:918–926
 30. Berger K, Hessel F, Kreuzer J et al (2008) Clopidogrel versus aspirin in patients with atherothrombosis: cAPRIE-based calculation of cost-effectiveness for Germany. *Curr Med Res Opin* 24(1):267–274
 31. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2011) Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitsfälle je 100.000 Pflichtmitglieder, Arbeitsunfähigkeitstage, Arbeitsunfähigkeitstage je 100.000 Pflichtmitglieder, Tage je Fall). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10. <http://www.gbe-bund.de>. Accessed 23 Oct 2011
 32. Schulenburg JM, Greiner W, Jost F et al (2007) Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation—dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundh ökon Qual manag* 12:285–290
 33. Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H. Cost effectiveness of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome (ACS) in Germany Abstract submitted to ISPOR 14th Annual European Congress. 2011
 34. Schöffski O, Schulenburg JM (2007) Gesundheitsökonomische Evaluationen, 3rd edn. Springer, Berlin
 35. Cohen M (2005) Predictors of bleeding risk and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes. *Curr Med Res Opin* 21(3):439–445. doi:10.1185/030079905X30725
 36. Stracke S, Dorr O, Heidt MC et al (2010) GRACE risk score as predictor of in-hospital mortality in patients with chest pain. *Clin Res Cardiol* 99(10):627–631. doi:10.1007/s00392-010-0160-8
 37. Fitchett D (2007) The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: how to optimize the benefits of treatment and minimize the risk. *Can J Cardiol* 23(8):663–671
 38. Buße A, Frey S, Briswalter S (2009) Durch Blutungen verursachte Kosten bei der Therapie des akuten Koronarsyndroms in Deutschland. *Herz* 479; 484
 39. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D et al (2006) Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 37(5):1179–1183
 40. Schweikert B, Hunger M, Meisinger C et al (2009) Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population. *Eur Heart J* 30(4):436–443. doi:10.1093/eurheartj/ehn509
 41. AstraZeneca. PLATO—A Study of PLATelet inhibition and Patient Outcomes (clinical study report). [unveröffentlicht] 2009
 42. Dyer MTD, Goldsmith KA, Sharples LS et al. (2010) Are view of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Out* 8: 13
 43. Wiesner G, Grimm J, Bittner E (2002) Vorausberechnungen des Herzinfarktgeschehens in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 45:438–445
 44. Hamm CW (2004) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS), Teil 2. *Z Kardiol* 93:324–341
 45. Hamm CW (2004) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS), Teil 1. *Z Kardiol* 93:72–90
 46. Anonym (2010) Threshold values for intervention cost-effectiveness by Region. Accessed 23 Oct 2010
 47. Barbieri M, Drummond M, Willke R et al (2005) Variability of cost-effectiveness estimates for pharmaceuticals in Western Europe: lessons for inferring generalizability. *Value Health* 8(1):10–23
 48. AstraZeneca. EMEA/H/C/1241: Ticagrelor Tablets Additional PLATO subgroup analysis on overall PLATO UA/NSTEMI and STEMI subgroups and ASA 150 mg cohort for the German Value Dossier. 2011

Erratum to: Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany

Ulrike Theidel · Christian Asseburg ·
Evangelos Giannitsis · Hugo Katus

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Erratum to: Clin Res Cardiol
DOI 10.1007/s00392-013-0552-7

In this publication affiliations were missing for all authors, and the conflict of interest statement was inaccurate. The authors' affiliations are as follows:

Ulrike Theidel
Herescon Gmbh, Königsworther Str. 2,
30167 Hannover, Germany

Christian Asseburg
ESiOR Oy, Tulliportinkatu 2LT4,
70100 Kuopio, Finland

Evangelos Giannitsis and Hugo Katus
Department of Medicine III, University of Heidelberg,
Im Neuheimer Feld 162, 69120 Heidelberg, Germany

The following conflict of interest statement was missing from the original publication: CA is an employee and shareholder of ESiOR Oy.

The online version of the original article can be found under
doi:[10.1007/s00392-013-0552-7](https://doi.org/10.1007/s00392-013-0552-7).

U. Theidel (✉)
Herescon Gmbh, Königsworther Str. 2,
30167 Hannover, Germany
e-mail: theidel@herescon.com

C. Asseburg
ESiOR Oy, Tulliportinkatu 2LT4, 70100 Kuopio, Finland

E. Giannitsis · H. Katus
Department of Medicine III, University of Heidelberg,
Im Neuheimer Feld 162, 69120 Heidelberg, Germany

Bestimmung von Impfquoten zur Pneumokokken-Konjugatimpfung bei Kindern anhand von GKV-Routinedaten

Determination of Vaccination Quotas for Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children on the Basis of Routine Data of the Statutory Health Insurance

Autoren

U. Theidel¹, A. Braem², S. Rückinger³

Institute

¹Herescon GmbH, Hannover

²Abteilung Versorgungsmanagement, Deutsche BKK, Wolfsburg

³Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München, München

Schlüsselwörter

- Impfpfählung
- Pneumokokken-Konjugatimpfstoff
- Sekundärdatenanalyse
- Impfquote
- Impfung

Key words

- vaccination scheme
- pneumococcal conjugate vaccine
- claims data analysis
- vaccination rate
- vaccination

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1321747>
 Online-Publikation: 2012
 Gesundheitswesen
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0941-3790

Korrespondenzadresse

Ulrike Theidel, Senior Project Manager

Health Economic Research & Consulting
 Herescon GmbH
 Königsworther Straße 2
 30167 Hannover
 theidel@herescon.com

Zusammenfassung

Die Pneumokokken-Impfung mit einem Konjugatimpfstoff wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) in Deutschland seit Juli 2006 für alle Kinder bis 24 Monate empfohlen. Insgesamt sollen 4 Dosen verabreicht werden, jeweils zum vollendeten 2., 3., 4. und 11.–14. Lebensmonat. Im Rahmen der vorliegenden Sekundärdatenanalyse wurden für die Pneumokokken-Impfung die Impfquote, die Impfzeitpunkte bei Säuglingen und Kleinkindern sowie der Anteil der regelgerecht abgeschlossenen Impfzyklen bestimmt. Hierfür standen Abrechnungsdaten einer bundesweit tätigen gesetzlichen Krankenkasse für den Zeitraum vom 01.05.2008–30.09.2009 zur Verfügung. Insgesamt erhielten im genannten Zeitraum von den 6755 lebend geborenen Kindern der hier versicherten Mütter bzw. Väter 81,2% (5484/6755) mindestens eine Dosis des Konjugatimpfstoffes. Von diesen bekamen 91,3% die zweite und 72,0% die dritte Impfung verabreicht. Die Impfserien wurden vielfach nicht gemäß dem STIKO-Zeitplan fortgeführt und für zwei Drittel der geimpften Kinder die empfohlenen Impfzeitpunkte nicht eingehalten. Aufgrund des vergleichsweise kurzen Studienzeitraums kann nur bedingt ein Rückschluss auf die Vollständigkeit der Impfserien gezogen werden.

Einleitung

Pneumokokken (*Streptococcus pneumoniae*) zählen nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den weltweit bedeutendsten bakteriellen Infektionserregern beim Menschen. Kinder unter 5 Jahren, aber auch ältere Menschen oder Menschen mit einer Risikodisposition sind hierbei besonders gefährdet [1]. Das Spektrum einer Pneumokokken-Infektion reicht von typischen Kinderkrankheiten (wie z.B. Otitis media)

Abstract

The pneumococcal conjugate vaccine is recommended since July 2006 for all children up to 24 months by the Standing Committee on Vaccination (STIKO) in Germany. Immunisation includes 4 doses; a single dose should be administered at completed 2, 3, 4 months and 11–14 months of age. To analyse the immunization coverage, timeliness and completeness of vaccinations, a claims data analysis was conducted. The evaluation was based on routine claims data of a statutory health insurance covering the period from May 2008–September 2009. Overall, 81.2% (5484/6755) of all live births of mothers and fathers of the insurance received at least one vaccination dose. In 91.3% and 72.0% of these cases, the second and third dose was administered, respectively. A vaccination cycle of 4 doses was often not completed and the recommended time points for vaccination were not met in two-thirds of all children. Due to the limited and relatively short observation period, a conclusion about the rate of fully completed vaccination cycles was not possible.

bis hin zu schweren lebensbedrohlichen Zuständen (wie z.B. Sepsis und Meningitis). O'Brien et al. [2] ermittelten für das Jahr 2000 ungefähr 260000 Episoden schwerer Pneumokokken-Infektionen (Pneumonie und Meningitis), die europaweit bei Kindern unter 5 Jahren auftraten. In nahezu 15100 Fällen verliefen diese tödlich. In Deutschland erkrankten jährlich etwa 970 Kinder unter 5 Jahren an einer Pneumokokken-Infektion. Zwei Drittel dieser Erkrankungen treten bereits in den ersten beiden Lebensjahren auf.



In 2–10% der Fälle verläuft die Erkrankung tödlich, bei etwa 15% der erkrankten Kinder entstehen bleibende Folgeschäden [3]. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt seit 2006 die Impfung gegen Pneumokokken mit einem Konjugatimpfstoff als Standardimpfung in Deutschland für alle Kinder bis 24 Monate [4]. Für einen optimalen Impfschutz sollen zum frühestmöglichen Zeitpunkt insgesamt 4 Dosen zum vollendeten 2., 3., 4. und 11.–14. Lebensmonat (LM) verabreicht werden [5].

Ziel des Impfprogramms ist die Reduktion der Erkrankungshäufigkeit insbesondere in Bezug auf invasive Pneumokokken-erkrankungen durch das Erreichen hoher Impfquoten. Insofern sind für die Beurteilung der Impfung und Impfangaben nicht nur Daten zur Inzidenz impfpräventabler Erkrankungen, sondern auch zur Anzahl der geimpften Personen und zur Einhaltung der empfohlenen Zeitpläne notwendig [4].

Seit Inkrafttreten der STIKO-Empfehlung zeigt sich bereits ein Rückgang der Inzidenz von invasiven Pneumokokken-erkrankungen in Bezug auf die im heptavalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff enthaltenen Serotypen. Dennoch kommt es nach wie vor zu Erkrankungen durch diese Serotypen, wobei hier durchaus regionale Unterschiede vorliegen können [6–9].

Schätzungen zu Impfquoten der Pneumokokken-Impfung bei Kindern bis 24 Monate liegen bisher aus 2 Quellen vor: Eine Quote von 80% wurde auf Basis von Verkaufszahlen errechnet [8]. Hierfür wurden die ab Januar 2007 durchschnittlich verkauften 183 000 Impfstoffdosen pro Monat zugrunde gelegt. Diese wurden einer theoretischen Anzahl von 228 000 Dosen (57 000 geborene Kinder pro Monat \times 4) gegenübergestellt. Gerade bei Mehrfachimpfungen sind derartige, auf Verkaufszahlen basierende Schätzungen aber zwangsläufig ungenau, da sie z. B. keine Aussagen zum Anteil von komplett ungeimpften Kindern erlauben.

Einen weiteren Hinweis zum aktuellen Pneumokokken-Impfstatus geben aggregierte Daten, die im Rahmen von Schuleingangsuntersuchungen kontinuierlich durch die Gesundheitsämter oder den von ihnen beauftragten Ärzten erhoben und von den Landesstellen an das Robert Koch-Institut übermittelt werden. Eine Auswertung dieser zentral erfassten Daten von Impfausweisen aus dem Jahr 2008 beschreibt eine bundesweite Impfquote von 9,1% [10]. Die Daten stellen allerdings nur die Situation vor der Einführung der allgemeinen Pneumokokken-Impfempfehlung im Jahr 2006 dar, da die Schulkinder aus der Untersuchung schon 2001/2002 geboren wurden. Zudem ist eine auf Impfausweisen basierende Auswertung ungenau, wenn Impfausweise nicht zuverlässig geführt werden.

Insofern ist die Frage nach der tatsächlichen Impfquote erst ansatzweise beantwortet. Dies betrifft weitergehend auch die Einhaltung der Impfzeitpunkte des STIKO-Zeitplans, die für eine ausreichende Grundimmunisierung und einen längerfristigen Schutz von hoher Bedeutung ist.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Routinedatenanalyse zur Bestimmung der Impfquoten für die Pneumokokken-Konjugatimpfung bei Kindern durchgeführt. Neben der Analyse der Impfquote hatte die Auswertung zum Ziel, die Zeitpunkte der Impfung und den Anteil der regelgerecht abgeschlossenen Impfzyklen zu erheben. Eine Hochrechnung für den gesamtdeutschen Versorgungskontext war in diesem Zusammenhang nicht vorgesehen. Alle Analysen wurden zu Vergleichszwecken auch für die hexavalente Impfung (Impfung gegen Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis, *Hämophilus influenzae*-b und Hepatitis B) durchgeführt.

Methodik

▼ Datenquelle

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich in ihrer Grundgesamtheit auf die Versicherungsgemeinschaft der Deutschen BKK (BKK=Betriebskrankenkasse). Die Deutsche BKK ist eine bundesweit tätige Krankenkasse mit ungefähr einer Million Versicherten. Ihr Versichertenkollektiv erstreckt sich über alle 17 Regionen in der Kassenärztlichen Vereinigung, wobei Niedersachsen mit 30,3% der Versicherten den größten Anteil einnimmt, gefolgt von Bayern (13,4%) und dem Rheinland (9,8%) [11]. Von dieser Krankenkasse standen für diese Auswertung bundesweite Abrechnungsdaten zu allen veranlassten Impfleistungen mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff und einem hexavalenten Impfstoff (gegen Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis, *Hämophilus influenzae*-b und Hepatitis B) in anonymisierter Form zur Verfügung.

Studiendesign

Die Analyse wurde in Form einer retrospektiven (historischen) Kohortenstudie durchgeführt. Es handelt sich um vorrangig deskriptive Datenauswertung ohne direkte Patientenansprache. Es wurden alle Kinder eingeschlossen, die zwischen dem 01.05.2008–30.04.2009 als Kinder von Mitgliedern der Deutschen BKK geboren wurden (Geburtszeitraum) und die durchgängig bis zum Ende des Studienzeitraums (Stichtag: 30.09.2009) auch bei dieser Kasse versichert waren. Ausgeschlossen wurden von vornherein diejenigen, die nicht durchgängig bei der Deutschen BKK versichert waren und nachträglich diejenigen, deren Angaben im Datensatz unklar oder fehlerhaft waren. Die Nachbeobachtungszeit variierte demnach zwischen minimal 5 Monaten (geboren nach dem 01.04.2009) und maximal 17 Monaten (geboren nach dem 01.05.2008).

Somit hatten alle Kinder in der Studie prinzipiell die Möglichkeit, altersgerecht gemäß der geltenden STIKO-Empfehlung mindestens 3 Pneumokokken-Konjugatimpfungen (zum vollendeten 2., 3. und 4. LM) termingerecht zu erhalten. Analysen, die sich auf die vierte empfohlene Impfung bezogen, wurden zusätzlich in der Subgruppe von Kindern durchgeführt, die eine theoretische Chance auf eine komplette Impfserie hatten.

Identifizierung von Impfleistungen

Grundlage für die Identifizierung von Impfleistungen waren die ambulanten Abrechnungsdaten von niedergelassenen Ärzten. Die sogenannten Impffizern gelten mit Wirkung der Schutzimpfungsrichtlinie seit 01.07.2008 definitiv und bundeseinheitlich [12]. Die Einführung bundesweit einheitlicher Impffizern war Folge des zum 01.04.2007 in Kraft getretenen neuen §20d SGB V (Primäre Prävention durch Schutzimpfungen) [13]. Die zuvor gültigen regionalen Regelungen zu Schutzimpfungen wurden durch die nun gesetzlich vorgeschriebene Vereinheitlichung aufgehoben. Da im vorliegenden Datensatz nur Geburten ab dem 01.05.2008 berücksichtigt wurden, war mit der ersten Pneumokokken-Impfung – vorgesehen zum vollendeten 2. LM – erst ab dem 01.07.2008 zu rechnen. Im Rahmen dieser Studie wurden für die Identifizierung von Impfleistungen mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff in der Studienkohorte die seit Juli 2008 geltenden Ziffern 89118A (erste Dosis eines Impfzyklus, bzw. unvollständige Impfserie) und 89118B (letzte Dosis eines Impfzyklus nach Fachinformation) verwendet. Daher ist eine Unterscheidung von Konjugat-Impfstoffen mittels Impffizern nicht möglich. Im Zuge der Leistungsabfrage durch die Deutsche



BKK wurde neben den empfohlenen Imp fziffern auch die Ziffer 89118 (Pneumokokken-Impfung für Kinder mit Konjugatimpfstoff) identifiziert, sodass diese ergänzend in die Auswertung mit einbezogen wurde. Die Klassifizierung der Impfleistungen erfolgte gemäß den Abrechnungsziffern mit tagesgenauer Zuordnung. Insofern konnten auch die Leistungen für die allgemeine Abrechnungsziffer nach verabreichter Dosis geordnet werden. Es wurde angenommen, dass die Imp fziffern bundeseinheitlich angewandt werden und die Kodierung der Impfleistungen korrekt erfolgte. Damit entsprechen in dieser Auswertung die abgerechneten Dosen den verimpften Dosen.

Datenanalyse

Die Basis-Impfquote in der Kohorte wurde als Anteil der Kinder, die im Studienzeitraum mindestens eine Pneumokokken-Konjugatimpfung erhalten haben, berechnet. Davon ausgehend wurde berechnet, wie viele der mindestens einmal geimpften Kinder eine zweite, dritte oder vierte Impfung erhalten haben. Die Analysen wurden für die Subgruppe der Kinder wiederholt, die aufgrund ihrer Studiendauer theoretisch alle 4 Impfungen hätten erhalten müssen. Die Entwicklung der Anteile wurde einzeln und in kumulierter Form bestimmt.

Weiter wurde untersucht, wie hoch der Anteil von Impfungen war, die unter Einhaltung der empfohlenen Impfzeitpunkte durchgeführt wurden. Hierzu wurden die erreichten Lebensmonate zum Zeitpunkt der Impfung den von der STIKO empfohlenen Zeitpunkten gegenübergestellt. Diese Anteile wurden getrennt für die unterschiedlichen Impfzeitpunkte berechnet.

Mittels der Angaben zu Geburts- und Nachbeobachtungszeit wurde für jedes Kind die theoretische Anzahl der zu verimpfenden Dosen im Studienzeitraum bestimmt und daraus die mittlere Anzahl empfehlungsgemäß zu verimpfender Dosen pro Kind berechnet. Dieser Zahl wurde die tatsächliche mittlere Anzahl verimpfter Dosen pro Kind in der Kohorte gegenübergestellt.

Alle Analysen wurden zu Vergleichszwecken auch für die hexavalente Impfung durchgeführt. Die STIKO empfiehlt die zeitgleiche Verabreichung der hexavalenten Impfung (Impfung gegen Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis, Hämophilus influenzae-b und Hepatitis B) mit der Pneumokokken-Konjugatimpfung [14]. Identifiziert wurde die hexavalente Impfung über entsprechende Imp fziffern für diesen Zeitraum (89600A/89600B). Die Qualitätsprüfung der Daten entsprach der Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ [15].

Ergebnisse

Studienpopulation

Die Anzahl der Kinder, die im Geburtszeitraum lebend geboren wurden und anschließend durchgehend bei der Deutschen BKK versichert waren, betrug in der Summe 6755 und war über diesen Zeitraum nahezu gleichverteilt. Alle Angaben wurden vollständig übermittelt, sodass alle Kinder in die Auswertung einbezogen wurden. Anteilig umfassten diese 0,7% der Versicherten der Deutschen BKK (6755/1008501; Stand September 2009) [11] und 1,0% aller deutschen Lebendgeburten in diesem Zeitraum (6755/665129; Stand 31.12.2009) [16].

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 14940 Dosen des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes verimpft, was einer durchschnittlichen Anzahl von 2,2 Dosen pro in die Geburtskohorte eingeschlossenem Kind bzw. 2,7 pro aus dieser Gruppe geimpftem Kind entspricht. In Bezug auf die erwarteten 3,3–3,5 Dosen pro in die Geburtskohorte eingeschlossenem Kind im Studienzeitraum (je nach Verabreichungszeitpunkt für die vierte Dosis gemäß STIKO-Zeitplan – zum vollendeten 11.–14. LM) liegt dieses Ergebnis somit unter den Erwartungen.

Impfquoten

Von 6755 Neugeborenen im Studienzeitraum erhielten 81,2% (5484/6755) wenigstens eine der empfohlenen 4 Impfungen. Hingegen bekamen nur noch 74,1% (5007/6755) eine zweite Impfung verabreicht. Der Anteil der Kinder, die altersgerecht gemäß der geltenden STIKO-Empfehlung mindestens 3 Pneumokokken-Konjugatimpfungen erhalten haben, belief sich auf 58,4% (3946/6755). Umgekehrt formuliert hatten 41,6% der geimpften Kinder die Impfserie von 3 Dosen im durch die STIKO vorgegebenen Zeitraum (zum vollendeten 2., 3. und 4. LM) nicht abgeschlossen, obwohl es theoretisch möglich gewesen wäre. Insgesamt 7,4% (503/6755) der Kinder erhielten im Studienzeitraum eine vierte Dosis. **Abb. 1** zeigt die kumulativen Impfquoten nach verabreichter Dosis.

Aus der Abbildung wird bereits ersichtlich, dass der Anteil der geimpften Kinder mit steigender Dosiszahl abnimmt. In Bezug auf die mit mindestens einer Dosis geimpften Kinder erhielten 91,3% (5007/5484) die zweite Dosis, 72,0% (3946/5484) die dritte und 9,2% (503/5484) die vierte Dosis bis zum Ende des Studienzeitraums. Eine detaillierte Übersicht ist **Tab. 1** am Ende des Ergebnisteils zu entnehmen.

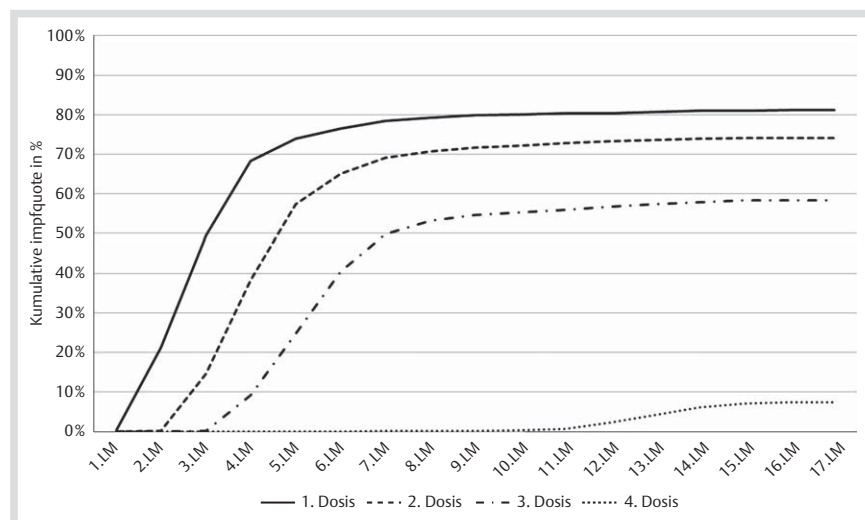


Abb. 1 Kumulative Impfquoten nach verabreichter Dosis (N = 6755). LM = Lebensmonat.

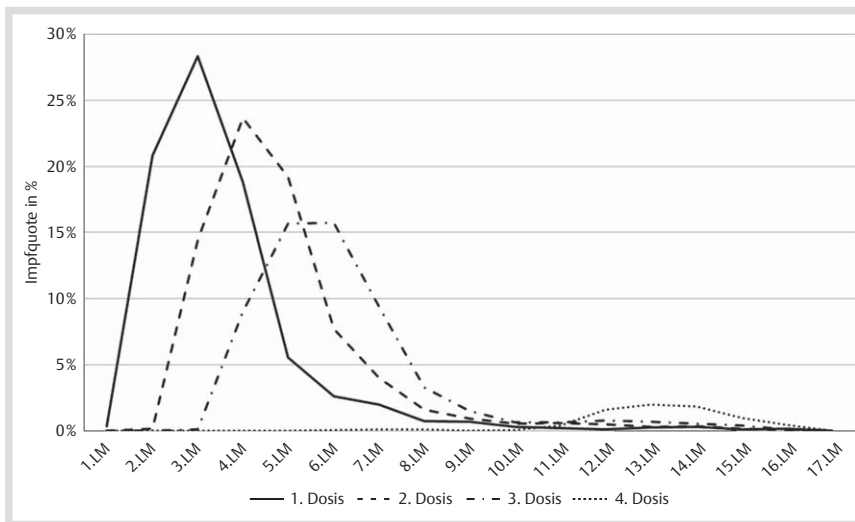


Abb. 2 Impfquoten nach Verabreichungszeitpunkt (N = 6755). LM: = Lebensmonat.

Wird die Auswertung auf die Kinder beschränkt, die aufgrund des verfügbaren Datenzeitraums auf jeden Fall die vierte Dosis gemäß STIKO-Zeitplan zum vollendeten 11.–14. LM erhalten hätten können, zeigt sich ein vergleichbares Bild. Von den im Studienzeitraum insgesamt 1829 Kindern ≥ 14 . LM, wurden 83,0% mit mindestens einer Dosis des Pneumokokken-Konjugatimpfstoffes geimpft, 74,2% erhielten die zweite Dosis. Insgesamt 59,7% bekamen mindestens 3 Dosen verabreicht und 20,5% eine vierte. Bis zum Ende des Studienzeitraums bekamen in der Gruppe der mit mindestens einer Dosis geimpften Kinder 89,5% eine zweite Dosis, 71,9% eine dritte und 24,7% eine vierte Dosis (siehe auch [Tab. 2](#) am Ende des Ergebnisteils).

Einhaltung der Impfzeitpunkte

Insgesamt zeigte sich eine erhebliche Abweichung vom empfohlenen Zeitplan der STIKO, wie es bereits in früheren Evaluationen zu anderen Impfungen schon berichtet wurde [17–20]. Bezogen auf die jeweilige Dosis und unter Berücksichtigung des von der STIKO empfohlenen Zeitplans (zum vollendeten 2., 3., 4. und 11.–14. LM), erhielten termingerecht 34,9% (1914/5484) der geimpften Kinder die erste Dosis, 31,9% (1601/5007) die zweite Dosis, 26,8% (1059/3946) die dritte Dosis und insgesamt 85,3% (429/503) die vierte Dosis.

26,0% (1428/5484) der geimpften Kinder wurde die erste Dosis vor Vollendung des 2. LM verabreicht. 9,0% (494/5484) der Kinder erhielten die erste Dosis nach dem 5. LM. 39,1% (2141/5484) erhielten diese Dosis zwischen dem 4. und 16. LM. Im Datensatz wurden keine Impfleistungen für den 17. LM identifiziert ([Tab. 2](#)).

Auch für die Einhaltung der Impfzeitpunkte zeigte sich, dass die Ergebnisse mit der Betrachtung ausschließlich derer in der Altersgruppe ≥ 14 Monate konsistent sind. In dieser Gruppe erhielten, bezogen auf die jeweilige Dosis anteilig: 30,4% die erste Dosis, 27,5% die zweite Dosis, 18,4% die dritte Dosis und insgesamt 89,3% die vierte Dosis termingerecht. 19,6% der geimpften Kinder erhielten die erste Dosis vor Vollendung des 2. LM, 15,9% nach dem 5. LM und 50,0% zwischen dem 4. und 16. LM.

Eine umfassende Übersicht zu den Ergebnissen dieser Auswertung geben die [Tab. 1, 2](#).

Die Impfquote der Pneumokokken-Konjugatimpfung lag in unserer Studiengruppe unter der laut STIKO-Empfehlung zu den gleichen Zeitpunkten zu verabreichenden hexavalenten Imp-

fung (Impfung gegen Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis, Hämophilus influenzae-b und Hepatitis B). Initial wurden 81,2% (vs. 84,2% hexavalente Impfung) der Kinder geimpft. Davon erhielten 91,3% (vs. 95,0%) der Kinder eine zweite, 72,0% (vs. 79,6%) eine dritte und 9,2% (vs. 12,5%) eine vierte Dosis. Termingerecht erhielten im Vergleich zur hexavalenten Impfung erhielten 34,9% (vs. 38,7%) der Kinder die erste Dosis mit Vollendung des 2. LM, 31,9% (vs. 34,9%) die zweite Dosis mit Vollendung des 3. LM und 26,8% (vs. 28,6%) die dritte Dosis mit Vollendung des 4. LM. Die vierte Dosis erhielten termingerecht zwischen zum vollendeten 11.–14. LM 85,3% (vs. 79,3%) der Kinder.

Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Impfquoten zur Pneumokokken-Konjugatimpfung bei Kindern in Deutschland zu bestimmen. Ferner sollte eine Aussage zur Einhaltung des von der STIKO vorgegebenen Impfzeitplans generiert werden. Hierfür standen Routinedaten einer bundesweit tätigen Krankenkasse, der Deutschen BKK, zur Verfügung.

Methodik

Mit der hier gewählten Form der Analyse „der Inanspruchnahme von Impfleistungen“ können aktuelle Fragen wie z.B. nach der Höhe von Impfquoten und der Einhaltung von Impfzeitpunkten detailliert beantwortet werden. Der Zeitpunkt der Verabreichung einer Dosis wird nicht nur personen-, sondern auch tagsgenau dokumentiert und die Daten können entsprechend ausgewertet werden. Insofern weisen Routinedaten viele für die Versorgungsforschung benötigte Eigenschaften auf: Die Vorteile liegen dabei nicht nur in der Verfügbarkeit [21,22] der Daten, sondern auch in ihrer Vollständigkeit [22–24] in Bezug auf abrechenbare Leistungen im Gesundheitswesen. Ferner sind sie schneller und kostengünstiger zu erheben bzw. abzurufen als Primärdaten (wie z.B. entsprechende Befragungen) [22,23] und sind personenbezogen [22,24] vorhanden, was Verlaufsbeobachtungen erlaubt. Routinedaten bieten demnach eine geeignete Alternative zur Bewertung des Impfstatus.

Allerdings bestehen für diese Analyseform auch Nachteile, auf die an dieser Stelle kurz eingegangen werden soll: In GKV-Routinedaten fehlen weitgehend klinische Informationen [22], die



Impfzyklus	Impfzeitpunkt	Ausgangskohorte		Verlauf	
		n gesamt	% gesamt	n geimpft	% geimpft
1. Dosis	Studienzeitraum*	6 755	100,0	5 484	81,2
	termingerecht zum vollendeten 2. LM			5 484/5 484	100,0
2. Dosis	Studienzeitraum*	6 755	100,0	5 007	74,1
	termingerecht zum vollendeten 3. LM			5 007/5 484	91,3
3. Dosis	Studienzeitraum*	6 755	100,0	3 946	58,4
	termingerecht zum vollendeten 4. LM			3 946/5 484	72,0
4. Dosis	Studienzeitraum*	6 755	100,0	503	7,4
	termingerecht zum vollendeten 11.–14. LM**			503/5 484	9,2
				429/503	85,3

LM = Lebensmonat

*Diese Zahl entspricht allen (potentiell) abgerechneten Dosen über den gesamten Studienzeitraum hinweg

**„n geimpft“ jeweils zum vollendeten 11. LM = 107/12. LM = 132/13. LM = 125/14. LM = 65

Tab. 1 Übersicht zu den abgerechneten Dosen nach verschiedenen Impfzeitpunkten (gesamt).

Impfzyklus	Impfzeitpunkt	Ausgangskohorte		Verlauf	
		n gesamt	% gesamt	n geimpft	% geimpft
1. Dosis	Studienzeitraum*	1 829	100,0	1 518	83,0
	termingerecht zum vollendeten 2. LM			1 518/1 518	100,0
2. Dosis	Studienzeitraum*	1 829	100,0	1 358	74,2
	termingerecht zum vollendeten 3. LM			1 358/1 518	89,5
3. Dosis	Studienzeitraum*	1 829	100,0	374	27,5
	termingerecht zum vollendeten 4. LM			374/1 358	27,5
4. Dosis	Studienzeitraum*	1 829	100,0	1 092	59,7
	termingerecht zum vollendeten 11.–14. LM**			1 092/1 518	72,0
				201/1 092	18,4
				375	20,5
				375/1 518	24,7
				335/375	89,3

LM = Lebensmonat

*Diese Zahl entspricht allen (potentiell) abgerechneten Dosen über den gesamten Studienzeitraum hinweg

**„n geimpft“ jeweils zum vollendeten 11. LM = 56/12. LM = 89/13. LM = 125/14. LM = 65

Tab. 2 Übersicht zu den abgerechneten Dosen nach verschiedenen Impfzeitpunkten (≥ 14 LM).



über Haupt- und Nebendiagnosen sowie die erbrachten Leistungen hinausgehen (z. B. in Bezug auf Kontraindikationen). Ebenso wenig enthalten sie Charakteristika und Risikoprofile der Patienten [23] und auch Ergebnisse medizinischer Behandlungen sind nicht abbildbar, solange diese nicht zu einer erneuten Inanspruchnahme führen (z. B. Verhinderung von invasiven Pneumokokkenkrankungen) [21]. Hinweise zum Impfverhalten lassen sich nur hypothetisch generieren. Somit lassen sich Aussagen zur Bedarfsgerechtigkeit nur mit größter Vorsicht ableiten.

Durch ergänzend erhobene Primärdaten wäre es möglich, die obig genannten Defizite auszugleichen und die Beantwortung der Fragen zu unterstützen. Unklare Sachverhalte könnten mit einem angewandten Methoden-Mix aus qualitativen und quantitativen Ansätzen aus verschiedenen Perspektiven untersucht werden. Mit einer qualitativen Vorstudie könnten z. B. Erfahrungshintergründe und Sichtweisen der Eltern und Ärzte zur Impfung eruiert werden, welche es anschließend zu quantifizieren gilt. Dadurch würden Allgemeingültigkeit (Validität) und Glaubwürdigkeit (Reliabilität) der Ergebnisse gesteigert werden. Eine derart angelegte Studie hat das Robert Koch-Institut im Jahr 1994 durchgeführt [25]. Ziel der Studie war es einerseits, die Durchimpfungsraten bei Kindern im Alter bis zu 6 Jahren zu ermitteln. Andererseits sollten Informationen zu Wissen und Einstellung der Erziehungsberechtigten und Ärzte zum Impfen erhoben werden. Zum damaligen Zeitpunkt wurde die Bedeutung

von Impfungen für die Gesunderhaltung der Kinder als relativ gering eingeschätzt, prinzipielle Impfgegner gab es jedoch kaum. Es zeigte sich, dass die Grundimmunisierungen bei fast allen Kindern begonnen werden, die Folgeimpfungen aber unzureichend wahrgenommen werden. Als Hauptgründe wurden von den Kinderärzten vergessene oder nicht wahrgenommene Impftermine, der wiederholte Aufschub wegen einer Erkrankung des Kindes, die soziale Lage oder die Vernachlässigung des Kindes genannt.

Ergebnisse

In Bezug auf publizierte Impfquoten-Schwellenwerte zu anderen Impfungen [26,27] konnte hinsichtlich der Verabreichung einer ersten Dosis gezeigt werden, dass für das Jahr 2008/2009 eine allgemein gute Akzeptanz der Pneumokokken-Konjugatimpfung für Kinder vorliegt (81,2% bzw. 91,3%). Allerdings liegt die Impfquote über alle 4 Dosen eher unter den Erwartungen (68,1% bzw. 71,6%). Auch im Vergleich zur hier ausgewerteten hexavalenten Impfung (Impfung gegen Diphtherie, Pertussis, Tetanus, Poliomyelitis, Hämophilus influenzae-b und Hepatitis B) erreicht die Impfquote für die Pneumokokken-Konjugatimpfung noch nicht deren Niveau. Ein spezifischer Schwellenwert für die Pneumokokken-Konjugatimpfung konnte in der Literatur nicht identifiziert werden.

Impfquoten zum hexavalenten Impfstoff sind aus der Literatur ebenfalls nicht bekannt. Hingegen gibt es Daten zu den Impfquoten der einzelnen Bestandteile des hexavalenten Impfstoffes. Gemäß aktuellem Bericht zur Schuleingangsuntersuchung (Referenzjahr 2009) [10] liegt die Impfquote für Diphtherie bei 95,9%, Pertussis 94,4%, Tetanus 96,3%, Poliomyelitis 95,3%, *Haemophilus influenzae-b* 93,8% und Hepatitis B bei 90,3%. Bereits Kalies et al. [17, 18] berichten zu den genannten Impfleistungen Quoten bis über 90%. Die für das Jahr 2002/2003 geschätzte kombinierte Impfquote zu den 6 Einzelindikationen liegt bei 88,8% für die erste Dosis.

Die von Rückinger et al. (2009) [8] errechnete Impfquote von 80% für eine komplette Impfserie von 4 Dosen erscheint vor dem Hintergrund dieser Analyse zu hoch. Dies kann begründet sein in der Wahl der Datenbasis. Die von den Autoren beschriebenen Verkaufszahlen beinhalten möglicherweise auch verkaufte Dosen, die nicht verimpft wurden, was zu einer Überschätzung der Ergebnisse führen würde. Der Vergleich mit den Ergebnissen zu Impfquoten bei Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2008 [10] lässt eine Unterschätzung in Bezug auf die verimpften Dosen aufgrund des Erhebungszeitraums vermuten. Die hier betrachteten Kinder waren zum Zeitpunkt der Einführung der Impfung mit ca. 6 Jahren deutlich älter und die Auswertung der Impfausweise fand erst 3–4 Jahre nach der Grundimmunisierung statt. Darüber hinaus wurden Kinder ohne Impfausweise nicht erfasst und die Datenerhebung fand auch nicht in allen Bundesländern statt.

In Bezug auf die Einhaltung der Impfzeitpunkte deuten die Ergebnisse darauf hin, dass weiteres Verbesserungspotenzial im Versorgungsalltag besteht. Für einen Großteil der Kinder wurden die von der STIKO empfohlenen Impfzeitpunkte nicht eingehalten (zu späte oder zu frühe Verabreichung). Das Ausmaß der Verzögerung verglichen mit dem STIKO-Zeitplan nimmt mit der Anzahl der Stufenfolge des Impfzyklus zudem weiter zu. Die beobachtete inkonsistente Anwendung der Impfung wird durch die große Schwankungsbreite des Impfalters für die erste Dosis noch unterstrichen. Unklar ist, warum rund ein Drittel der verimpften ersten Dosen vor Vollendung des 2. LM verabreicht wurde. Bereits frühere Untersuchungen zu Impfquoten in Deutschland wiesen auf eine schlechte Einhaltung hinsichtlich der STIKO-Zeitpläne für die Impfungen im Säuglings- und Kleinkindalter hin [17, 18, 20]. Gleiches gilt für das Thema der Einhaltung von Mindestabständen zwischen Impfungen sowie eine umfassende Darstellung der Entwicklung der Impfquoten zum Ende des zweiten Lebensjahres. Lauberau et al. [19] bestimmten 1999 mithilfe von Telefoninterviews die Impfraten von 367 Kindern im Alter zwischen 19 und 35 Monaten sowie die Einhaltung des STIKO-Zeitplans für die Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, *Haemophilus influenzae b*, Hepatitis B, Masern, Mumps und Röteln. Im Ergebnis wurde auch hier die Impfbereitschaft im Allgemeinen als gut bewertet, jedoch die Weiterführung und der Abschluss der Impfserien als problematisch angesehen. Auch wurde aufgezeigt, dass alle Impfungen verzögert zum STIKO-Zeitplan verabreicht wurden und die Verzögerung mit der Anzahl der Dosen bzw. dem jeweils vorgesehenen Alter zunahm.

Problematisch scheint, dass in vielen Fällen der vorliegenden Stichprobe die Impfserie nicht termingerecht oder überhaupt nicht abgeschlossen wurde. Theoretisch hätten ungefähr 30% (1518/5484) der begonnenen Impfserien die vierte Dosis im Auswertungszeitraum auch über den empfohlenen 14. LM erhalten können. Es ist dabei insbesondere unklar, ob der niedrige

Anteil der zu verabreichenden vierten Dosis in nicht erfolgten oder verspäteten Impfungen begründet ist.

Inwieweit eine Abweichung vom STIKO-Stufen- und Zeitplan Relevanz für die Wirkung der Impfung in der Routineanwendung hat, konnte mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Einen ersten Hinweis geben die Ergebnisse der Studie von Rückinger et al. (2010) [28] zur Impfwirkung hinsichtlich invasiver Pneumokokkenkrankungen. Dort wurde gezeigt, dass die empfohlenen Zeitpunkte für die Verabreichung der ersten bis vierten Dosis in Bezug auf die erfassten Fälle nicht eingehalten wurden. Die Schätzung zur klinischen Wirksamkeit der Impfung ergab in Bezug zur Anzahl der verabreichten Dosen (1, 2 oder 3) in den ersten 7 LM Quoten von 78,1%, 89,8% bzw. 94,6%. Eine weitere Untersuchung von Rückinger et al. (2009) [8] zeigt einen signifikanten Rückgang der Inzidenz serotypenspezifischer, invasiver Pneumokokkeninfektionen nach Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung als Standardimpfung für alle Kinder bis 24 Monate. Jedoch wurde keine Aussage zur Einhaltung der Impfzeitpunkte getroffen. Insofern bleibt es fraglich, inwieweit die Einhaltung der Impfzeitpunkte eine Auswirkung auf die Fallzahlreduktion hätte. Möglicherweise ist diese auch begründet in den indirekten Effekten einer Impfung, was bedeutet, dass z.B. ungeimpfte Kinder und Erwachsene durch die Impfung von Säuglingen und Kleinkindern profitieren. Nicht zuletzt ist aber auch die Epidemiologie der Pneumokokken-Serotypen dynamisch. Sie wird sowohl durch endogene als auch exogene Faktoren wie z.B. Antibiotikaeinsatz, Wohndichte und altersassoziierte Immunität beeinflusst [29]. Ob die Nichteinhaltung des STIKO-Zeitplans sich auf die Fallzahlentwicklung in anderen relevanten Indikationen auswirkt, ist weiterhin offen. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Limitierung

Aus dem vorliegenden Datensatz lässt sich nicht ableiten, weshalb etwa 20% der Kinder in der Stichprobe im von der STIKO vorgesehenen Zeitraum überhaupt noch keine Impfung mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff erhalten haben. Da der erste (heptavalente [30]) Pneumokokken-Konjugatimpfstoff bereits 2001 zugelassen wurde, könnte dies allenfalls an der erst seit 2006 gültigen Ausweitung der Impfempfehlung für alle Kinder bis 24 Monate liegen. Allerdings erlaubt die vorliegende Datenbasis für diese Auswertung keine Auskunft zu weiteren möglichen Gründen wie z.B. medizinischen Kontraindikationen der Impfung oder Sozialstatus. Zugleich könnte dieses Ergebnis auf das Impf- oder Kodierverhalten der Ärzte sowie die Einstellung der Eltern zum Impfen zurückzuführen sein. Auf eine zeitliche Konkurrenz mit dem hexavalenten Impfstoff dürfte die geringere Impfquote nicht zurückzuführen sein, da seitens der STIKO nichts gegen eine zeitgleiche Verabreichung beider Impfungen spricht [14]. Allerdings ist bekannt, dass es Ärzte gibt, die aus Angst vor Nebenwirkungen [31] oder Rücksicht auf kritische Eltern [25] beide Impfstoffe separat verabreichen, was zu einer zeitlichen Verschiebung der Impftermine führen kann. Insofern müsste nach soziodemografischen und psychologischen Prädiktoren gefragt werden, mit denen das Impfverhalten erfasst werden kann. Die Annahme, dass die abgerechneten Impfleistungen auch den tatsächlich verimpften Dosen entspricht, ist ebenfalls zu hinterfragen. All dies sollte bei weiteren Auswertungen mit entsprechendem Detaillierungsgrad der Daten untersucht werden.

Insbesondere limitierend wirkt sich der Studienzeitraum von maximal 17 Monaten auf die Beurteilung der Impfquoten aus.



Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten (manche Kinder waren lediglich 5 Monate alt oder wurden möglicherweise noch später geimpft) kann noch kein verlässlicher Rückschluss auf die Vollständigkeit der Impfserien gezogen werden. Dies betrifft insbesondere die Aussagen zur vierten Dosis. Allgemeingültige Aussagen können nur zur Einhaltung der Impfzeitpunkte getroffen werden. Spätere Auswertungen sollten sich deshalb auf einen längeren Zeitpunkt beziehen.

Obwohl die Versichertenverteilung der Deutschen BKK im Vergleich zu anderen gesetzlichen Krankenkassen durchschnittlich ist und keine relevanten Abweichungen bekannt sind [32], kann ein Nachweis für die Repräsentativität der Daten nicht endgültig belegt werden. Dies kann in der Folge zu Verzerrungen bezüglich der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse führen. Aufgrund des gerade angeführten Arguments könnten die Quoten dann relativ gesehen zu positiv sein. Wenn auch aus diesen Gründen eine Hochrechnung für den gesamtdeutschen Versorgungskontext in diesem Zusammenhang nicht vorgesehen war, so konnte mit den vorliegenden Auswertungen zumindest ein Trend aufgezeigt werden, der auch zu anderen Impfungen bereits berichtet wurde [18].

Mögliche weitere Abweichungen können sich unter anderem aus einem (regional) unterschiedlichen Impfverhalten der Ärzte oder der ggf. regional variierenden Einstellung der Elternschaft zur Impfung ergeben.

Zusammenfassung

Abschließend kann festgehalten werden, dass die ermittelten Impfquoten zur Pneumokokken-Konjugatimpfung bei Kindern in dieser Untersuchung geringer sind als jene der hexavalenten Impfung. Auch zeigen sich erhebliche Lücken und Abweichungen bei der vollständigen und zeitgerechten Inanspruchnahme der kompletten Impfserien. Nur ein Drittel der Impfungen erfolgte termingerecht. 20% der Kinder des vorliegenden Datensatzes wurden zudem überhaupt nicht geimpft. Dennoch stellen GKV-Routinedaten eine schnelle und kostengünstige Alternative für die Untersuchung von bundesweiten Impfquoten und -zeitpunkten dar. Allerdings müssen die Abrechnungsdaten zuvor sorgfältig geprüft sowie aufbereitet werden. Eine Validierung der Ergebnisse durch weitere Forschungsarbeiten oder Sentinel-daten sollte erfolgen. Um zu klären, welche Auswirkung die aufgezeigten Ergebnisse auf die Wirksamkeit der Impfung in der Routineversorgung haben, sollten weitere Erhebungen angestrebt werden. Welche Gründe für die nicht erfolgte (vollständige) Impfung in der realen Versorgungssituation vorlagen, konnte mit dieser Arbeit nicht eindeutig geklärt werden. Zusätzliche qualitative Untersuchungen zum Impfverhalten könnten hierzu näheren Aufschluss geben.

Danksagung

Wir bedanken uns an dieser Stelle für die Bereitstellung der Abrechnungsdaten und die gute Zusammenarbeit aller Projektbeteiligten.

Interessenkonflikt: Diese Forschungsarbeit wurde unterstützt durch nicht zweckgebundene Forschungsmittel der Pfizer Deutschland GmbH an die Firma Herescan GmbH.

Literatur

- 1 World Health Organisation. Pneumococcal Disease. URL: http://www.who.int/>immunization>topics>pneumococcal_disease [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 2 O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374 (9693): 893–902
- 3 Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Pneumokokkenerkrankungen. URL: <http://www.kindergesundheit-info.de/>fürEltern>Impfungen>Pneumokokkenerkrankungen> [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 4 Robert Koch-Institut. Begründung der STIKO-Empfehlungen zur Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken vom Juli 2006. URL: <http://www.rki.de/>Infektionsschutz>EpidemiologischesBulletin>EpidBull31/2006> [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 5 Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO). URL: <http://www.rki.de/>Infektionsschutz>EpidemiologischesBulletin>EpidBull30/2011> [letzter Zugriff 02.04.2011]
- 6 van Baalen A, Berner R, Beienmann K et al. ESPED Jahresbericht 2010. URL: <http://www.esped.uni-duesseldorf.de/> [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 7 Robert Koch-Institut. Pneumoweb. URL: <http://www.rki.de/>Infektionsschutz>Sentinels>Pneumoweb>Monatsstatistik> [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 8 Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009; 27 (31): 4136–4141
- 9 Siedler A, Reinert RR, Toschke M et al. Regional differences in the epidemiology of invasive pneumococcal disease in toddlers in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (12): 1114–1115
- 10 Robert Koch-Institut. Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in 2009. URL: <http://www.rki.de/>Infektionsschutz>EpidemiologischesBulletin>EpidBull16/2011> [letzter Zugriff 02.04.2011]
- 11 Deutsche BKK. KM6 Statistik der Versichertenanzahlen der Deutschen BKK zum Stichtag 01.01.2009 [Unpublished Work]
- 12 Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien zu Schutzimpfungen nach §20b Abs. 1 SGB V. URL: <http://www.g-ba.de/>Informationen>Richtlinien> [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 13 Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz – GKV-WSG). URL: www.bundesgesundheitsministerium.de [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 14 Robert Koch-Institut. Neuerungen in den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI vom Juli 2006. URL: <http://www.rki.de/>Infektionsschutz>EpidemiologischesBulletin>EpidBull32/2006> [letzter Zugriff 02.04.2011]
- 15 Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM). Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSM). GPS – Gute Praxis Sekundärdatenanalyse: Revision nach grundlegender Überarbeitung (Januar 2008). URL: http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/GPS.pdf [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 16 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Lebendgeborene, Totgeborene, Gestorbene und Saldo der Lebendgeborenen und Gestorbenen. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht (Stichtag 31.12.2009). URL: <http://www.gbe-bund.de> [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 17 Kalies H, Gote V, Schmitt HJ et al. Immunisation status of children in Germany: temporal trends and regional differences. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 30–36
- 18 Kalies H, Siedler A, von Kries R. Impfquoten in Deutschland: Überblick über Datenlage und Datenquellen. *Public Health Forum* 2009; 17 (63): 4e1–4e3
- 19 Laubereau B, Herrmann M, Weil J et al. Durchimpfungsraten bei Kindern in Deutschland 1999. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 367–372
- 20 Poethko-Müller C, Kuhnert R, Schlaud M. Durchimpfung und Determinanten des Impfstatus in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 2007; 50: 851–862
- 21 Gothe H. Pharmakoepidemiologie – Nutzung von Arzneimittelverordnungsdaten. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 2008; 51: 1145–1154
- 22 Hoffmann W, Bobrowski C, Fendrich K. Sekundärdatenanalyse in der Versorgungsepidemiologie. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 2008; 51: 1193–1201



- 23 *Andersohn F, Garbe E.* Pharmakoepidemiologische Forschung mit Routinedaten des Gesundheitswesens. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 2008; 51: 1135–1144
- 24 *Swart E, Ihle P.* Routinedaten im Gesundheitswesen. 1. ed. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG; 2005
- 25 *Kirschner W, Koch J.* Durchimpfungsrate und Impfverhalten bei Kindern in West- und Ostdeutschland im Jahr 1994. URL: <http://edoc.rki.de/> >Artikel in Fachzeitschriften>01.01.1995 [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 26 *Knuf M, Kowalzik F, Huth R et al.* Kinderkrankheiten 2002. HNO 2002; 50 (11): 1005–1011
- 27 *Smith P.* Concepts of herd protection and immunity. Procedia in Vaccinology 2010; 2 (2010): 134–139
- 28 *Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR et al.* Efficacy of 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Germany: An analysis using the indirect cohort method. Vaccine 2010; 28 (31): 5012–5016
- 29 *Kenzel S, Hufnagel M, Berner R et al.* Pneumokokkenimpfung und Serotypen-Replacement: Brauchen wir ein neues Impfstoffkonzept? Dtsch Med Wochenschr 2010; 135 (23): 1198–1200
- 30 *European Medicines Agency.* Prevenar – Authorization Details. 4. URL: <http://www.ema.europa.eu/ema/> >medicines>human medicines>Prevenar [letzter Zugriff 02.04.2012]
- 31 *Tozzi AE, Azzari C, Bartolozzi G et al.* Can hexavalent vaccines be simultaneously administered with pneumococcal or meningococcal conjugate vaccines? Hum Vaccin 2007; 3 (6): 252–259
- 32 *Braem A.* Versichertenverteilung im Vergleich zu anderen gesetzlichen Kassen. Personal Communication vom 15-2-2012



RESEARCH

Open Access

Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany

Alexander Kuhlmann^{1*}, Ulrike Theidel², Mathias W Pletz³ and J-Matthias Graf von der Schulenburg¹

Abstract

Background: Invasive (IPD, defined as detection of pneumococci in sterile body fluids like meningitis or bacteremic pneumonia) and non-invasive *Streptococcus pneumoniae* infections (i.e. non-bacteremic pneumonia, otitis media) in adults are associated with substantial morbidity, mortality and costs. In Germany, Pneumococcal polysaccharide vaccination (PPV23) is recommended for all persons >60 years and for defined risk groups (age 5–59). The aim of this model was to estimate the potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of the adult vaccination program (18 years and older), considering the launch of the pneumococcal conjugate vaccine for adults (PCV13).

Methods: A cross-sectional steady state Markov model was developed to estimate the outcomes of PCV13, PPV23 vaccination schemes and 'no vaccination'. Conservative assumptions were made if no data were available for PCV13 and PPV23 respectively. The effectiveness of individual pneumococcal vaccination in adults was adjusted for expected indirect effects due to the vaccination in infants. Data on incidences, effectiveness and costs were derived from scientific literature and publicly available databases. All resources used are indicated. Benefit-cost ratios and cost-effectiveness were evaluated from the perspective of the German Statutory Health Insurance as well as from social perspective.

Results: Under the assumption that PCV13 has a comparable effectiveness to PCV7, a vaccination program with PCV13 revealed the potential to avoid a greater number of yearly cases and deaths in IPD and pneumonia in Germany compared to PPV23. For PCV13, the costs were shown to be overcompensated by monetary savings resulting from reduction in the use of health care services. These results would render the switch from PPV23 to PCV13 as a dominant strategy compared to PPV23 and 'no vaccination'. Given the correctness of the underlying assumptions every Euro spent on the PCV13 vaccination scheme yields savings of 2.09 € (social perspective: 2.16 €) compared to PPV23 and 1.27 € (social perspective: 1.32 €) compared to 'no vaccination', respectively.

Conclusions: Results of the model indicate that the health economic benefit of immunizing adults with PCV13 can be expected to outperform the sole use of PPV23, if the effectiveness of PCV13 is comparable to the effectiveness of PCV7.

Keywords: Cost, Effectiveness, Pneumococcal polysaccharide vaccine, Pneumococcal conjugate vaccine, Adult, Benefit-cost

* Correspondence: ak@ivbl.uni-hannover.de

¹Centre for Health Economics, Königsworther Platz 1, Hannover 30167, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) is worldwide a leading cause of infections associated with high case fatality rates like sepsis, meningitis and pneumonia. Of the 91 identified pneumococcal serotypes, 10 to 15 pose major risks to morbidity and mortality, particularly in young children (age ≤ 5 years (y)), elderly (age ≥ 65 y) and immunocompromised patients (all age groups). In addition, pneumococcus is the most common cause of community-acquired pneumonia (CAP) in adults.

In 2001, a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) became available in Europe for children. Higher-valent PCVs were launched in 2009, a 10-valent (PCV-10) and a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). Since August 2006 the Standing Vaccination Committee at the German Robert-Koch Institute (STIKO) recommends vaccination of all children less than two years of age. In addition, children at risk should be vaccinated between the ages of 3 and 5 years, since August 2010 with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. The conjugate vaccine induces a strong antibody response in children and reduced significantly the incidence of IPD in Germany [1] and other European countries.

Contrary to the recommendations for children, the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) is still the recommended vaccine in Germany for prevention of pneumococcal diseases in elderly (age ≥ 60 y) and adults at risk despite the ongoing controversy regarding its effectiveness. A recently published meta-analysis and a series of published studies did not confirm the effectiveness of PPV23 and concluded that policy-makers should reconsider their current recommendations for the use of the pneumococcal polysaccharide vaccine, especially when pneumococcal conjugate vaccine get licensed for adults [2-12].

The T-cell dependent immune response of PCV13 induces antibody titres in elderly comparable to those induced in infants. [13] Vaccination studies have shown that antibody levels after PCV13 were at least similar or superior for most vaccine shared serotypes to that induced by PPV23. However, implementing a PCV13 vaccination scheme in adults will cause additional costs in the German health care system due to the higher price of the vaccine. Therefore, this analysis aims to evaluate the benefit-cost ratio and cost-effectiveness of an adult vaccination program in individuals older than 50 years compared to the existing PPV23 recommendation for adults as well as to 'no vaccination'.

Methods

Model structure

To compare the benefit-cost ratio and cost-effectiveness of three different pneumococcal vaccination strategies (PPV23, PCV13 and 'no vaccination') in adults, we

updated and extended a recently developed Markov model. The analysis focused on a comparison between a PCV13 and a PPV23 vaccination strategy. Therefore, we simulated a setting in which both vaccination programs were fully established according to the vaccination recommendations in Germany. For the following, we define this setting, in which all new entrants of the target groups were being vaccinated or re-vaccinated and all other individuals were already immunized according to the vaccination recommendations and assumed vaccination rates, as a steady state. Hence, time series of starting and establishing a vaccination were not included in the analysis. The evaluation took the perspective of the German Statutory Health Insurance (SHI), and additionally estimated social work loss costs. Outcomes and costs of each vaccination strategy for one year in a steady state were calculated in two steps.

Due to a lack of epidemiological data, we estimated the population at risk (distinguishing between normal, moderate and high risk of pneumococcal disease) in 83 age groups (18–100 years of age) in the above mentioned setting as well as the proportion of immunized individuals due to vaccination in each age/risk group using a Markov state transition model with a time horizon of 100 years. The cycle length was one year. In particular, the model took account for effects of immunized individuals transiting to other risk groups over time. The population simulation started with healthy and unvaccinated newborns developing age-specific risk of comorbidities with increasing age which are associated with moderate or high risk of pneumococcal disease. Each risk group got vaccinated according to the strategies described below. Group members at moderate or high risk remained in their risk group during the simulation. Transition to death was possible from all states. In order to account for the age distribution of the German population, each age group was weighted according to the German population structure in the year 2008 [14].

Secondly, for the modelling of cost-effectiveness number of cases and deaths per year due to pneumococcal diseases were estimated for each vaccination strategy based on the results of the simulated population. To avoid interferences with the recently published children model, children and adolescents were excluded. Risk and age specific morbidity and mortality rates as well as the effectiveness of the vaccination were taken into account. In addition, the risk model calculated the yearly costs of the vaccination programs and yearly treatment costs for pneumococcal diseases.

The time horizon of one year avoided discounting, a topic of high relevance and unclear positioning in the indication of prevention. On the other hand, the cross sectional design of the model neglected costs associated with the implementation of a new vaccine combined

with sunk costs of a new catch-up vaccination, which might be of interest regarding the budget impact of a new vaccination program.

The model was constructed in Microsoft Excel 2007.

Vaccination strategies/choice of comparators

In Germany PPV23 vaccination is generally recommended for adults ≥ 60 y and for all patients >5 y with comorbidities and increased risk of pneumococcal disease. Since 2009, revaccination every 5 years is restricted to patients with immuno-compromising conditions due to frequent adverse events at the site of injection and questionable effectiveness of the vaccine [15].

To estimate the effects of PCV13 vaccination, a hypothetical vaccination program with vaccinating adults older than 50 years (branch 1 = PCV13) was compared to the existing PPV23 recommendation (branch 2 = PPV23). In the PCV13 branch, we assumed that adults at risk were vaccinated with PPV23 until they reached the age of 50. Thereafter they switched to PCV13 when they were revaccinated. That goes in line with current recommendation for pneumococcal vaccination and the targeted label for PCV13. Adults developing comorbidities associated with moderate or high risk of pneumococcal disease after the age of 50 were initially and revaccinated with PCV13 as were seniors with normal risk who got their initial vaccination at the age of 60, analogous to the PPV23 recommendation. For PCV13 the need for a revaccination in adults has not been established. Nevertheless we assumed a decennial booster, based on the experience of pneumococcal conjugate vaccination in children [16-18].

Due to the lack of data, we had to assume vaccination rates for initial and booster vaccination. Considering that the population at risk gets a higher awareness, initial vaccination rates were assumed to be higher than in the risk free population (40% vs. 25%). PPV23 booster vaccination was only considered for every patient in the high risk groups according to STIKO recommendations [15,19]. In contrast, PCV13 booster vaccination was considered for every patient at risk and every second without any risk. Due to the assumed superior effectiveness of PCV13 restrictions regarding revaccination are not expected.

In a third branch we modelled the 'no vaccination' scenario representing the strategy not to prevent but to treat pneumococcal disease. We included this scenario to analyse the total effects of both vaccines in addition to the incremental effects of PCV13 versus PPV23.

Epidemiology

The simulated model population (see Figure 1, population simulation model) size was around 82,000,000 individuals representing the estimated German population of adults in 2008. [14] The age structure of the initial cohort and the number of patients at risk, estimated according to data of Fleming et al., are shown in Table 1. Calculation of life expectancy was based on the German life tables from 2007/2009 [20], while the population structure was taken from the German Federal Statistical Office (2008) [14]. In 2008, the overall German population of 82.0 million continued to decrease. Following the trend of recent years the age group >60 y continues to grow. To model the cost-effectiveness, a population size

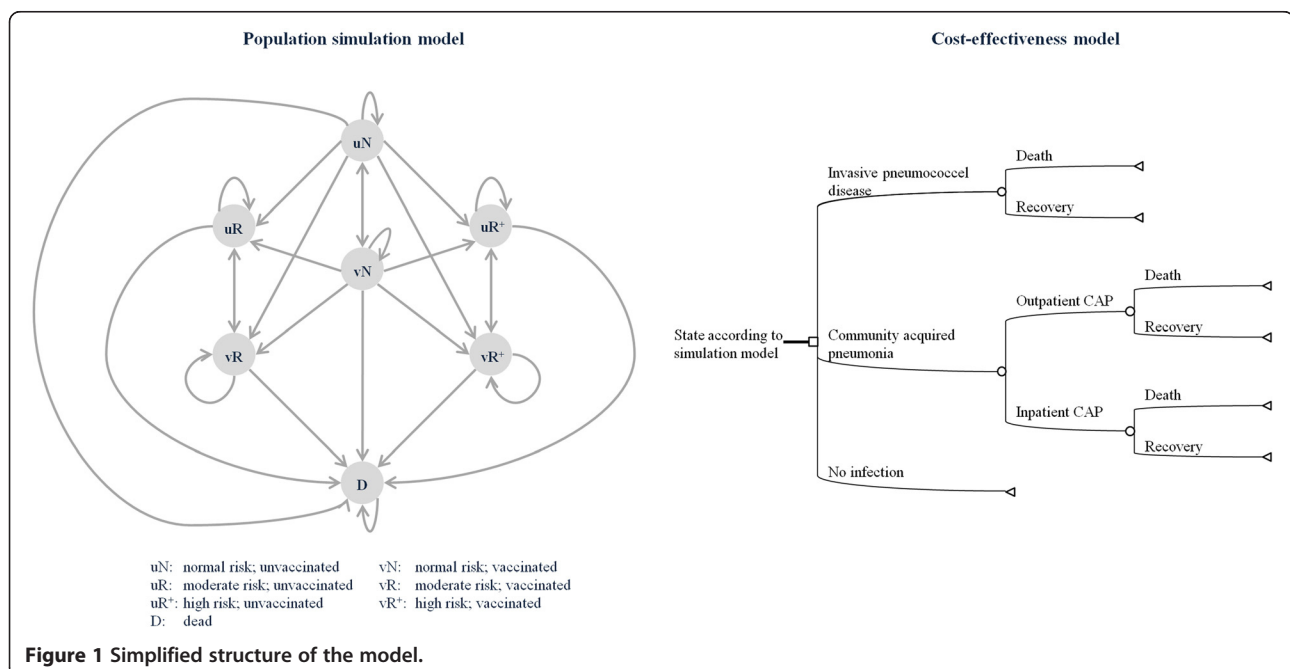


Table 1 Simulated population size (total population)

Age group	General population	High risk*	Moderate risk*
< 5	2,730,000	4,600	16,000
5 - 17	10,070,000	75,100	260,000
18 - 39	21,700,000	405,000	1,400,000
40 - 59	25,500,000	1,001,000	2,777,000
60+	22,000,000	2,874,000	7,415,000
Total	82,000,000	4,359,700	11,868,000

*Estimated according to Fleming et al. [21].

of 69,200,000 Mio was used (age 18–100), considering different risk groups.

In contrast to the health economic endpoint, the epidemiological endpoints are avoidable episodes of IPD and non-bacteremic CAP in an inpatient setting as well as in an outpatient setting. Historical incidences for IPD in adults are taken from a regional surveillance study in North-Rhine Westphalia prior to the general PCV vaccination recommendation for children. The age-specific IPD incidence was adjusted for underreporting with a factor of 2.7, due to the very low standard with regard to the collection of blood cultures in Germany.

The burden of pneumococcal pneumonia is high and the most serious complication is a bacteremic course associated with a high case fatality rate. The CAP incidence incorporated all causes as detailed microbiological diagnosis is not performed on a regular basis. Data on incidence of CAP treated in hospital (“inpatient CAP”) are based on the German hospital admission data (2008). [22] The BQS-Report documented that 200,000 CAP episodes were treated within hospital every year, which is very close to the numbers incorporated in our model based on admission data. [23] Age specific incidence of CAP treated in primary care settings (“outpatient CAP”) were derived from a representative pharmaceutical prescription panel which results (12 episodes in 1,000 adults) were similar to results reported in the literature. [24] For Schleswig-Holstein (a Northern region in

Germany), incidence of CAP ranged between 3.7 and 12.3 cases per 1,000 adults.

Due to the lack of valid data, odds ratios for IPD and CAP incidences in moderate and high risk population were assumed to be 1.5.

The IPD case fatality rate (CFR) for adults was taken from the literature (US 2000–2004). In comparison, the German CFR due to streptococcal and other sepsis cases (ICD A40, A41, A49.1 and G00.1) in the age groups <15, 15 - < 45, 45 - < 65, 65 - < 75, 75 - < 85 and ≥85 was 1.20%, 3.56%, 7.23%, 9.63%, 14.93%, 21.24%. [22] The study of Dzupova et al. confirmed a CFR for adult pneumococcal meningitis of 20%.

The 6 months CFR of inpatient CAP was based on data from the German CAPNetz [25]. While the CFR in CAP in outpatient settings amounted to about 1%, CFR in inpatient CAP was higher (see Table 2). CFR for outpatient CAP was assumed to be 0% for patients <60 y and 0.5% for patients being 60y and older.

Effectiveness

The effectiveness of different pneumococcal vaccines depends on immunization level, vaccine efficacy in invasive and non-invasive pneumococcal diseases differentiated to age and risk groups, serotype coverage, vaccine effectiveness against cross-reactive serotype, and duration of protection, replacement, revaccination, indirect (herd) effects in the same target group, and indirect (herd) effects from vaccination of children. Data for vaccine efficacy and effectiveness are shown in Table 3.

According to published data and adaption of general recommendation, we calculated IPD effectiveness of both vaccines using efficacy data, adjusted to serotype distribution in Germany for all age groups.

For PPV23, IPD data were derived from a Cochrane meta-analysis [9] reporting an correlate IPD efficacy of 74% (with no present statistical heterogeneity when all RCT’s were considered). However, the reported correlate IPD efficacy was not representative for subgroups e.g. population with chronic illness in high income

Table 2 Incidence (per 100,000 individuals) and Case Fatality Rate (CFR)

Age group	IPD		Inpatient CAP		Outpatient CAP	
	Incidence	CFR	Incidence [22]	CFR [25]	Incidence [24]	CFR#
18 - 39	0.5	14.9% #	48.9	1.6%	574.7	0.0%
40 - 49	6.8	14.9% #	80.4	4.3%	777.3	0.0%
50 - 59	13.3	14.9% #	149.7	6.3%	1,074.0	0.5%
60 - 69	23.0	14.9% #	350.4	10.8%	1,459.3	0.5%
70 - 79	41.6	16.5%	768.7	16.8%	1,465.8	0.5%
80+	53.7	27.4%	1,897.8	22.6%	2,025.2	0.5%

§ including a factor of 2.7 for underreporting (29), # assumption, CAP: community acquired pneumonia, CFR: case fatality rate, IPD: Invasive Pneumococcal Disease.

Table 3 Efficacy and effectiveness data for pneumococcal vaccines

Age Group	PCV13		PPV23	
	Efficacy	Serotype Coverage	Efficacy	Serotype Coverage
			IPD	
18 - 39		67.9%		83.3%
40 - 49		75.4%		78.5%
50 - 59		63.4%		78.9%
60 - 69	93.9% [26]*	63.9%	74.0%* [9]	83.6%
70 - 79		71.4%		78.3%
80 - 89		74.8%		84.5%
≥ 90		76.2%		90.5%

Age Group	Inpatient CAP / Outpatient CAP (all cause)	
	Effectiveness	Effectiveness
All	26.0%/6% [27,28]	0%/0% [6,9,19]

* = multiplication.

countries. With a 95% CI efficacy ranges overall from 56% to 85%. So we used the upper and lower bound for sensitivity analysis. In contrast, the reported efficacy data for CAP were inconclusive with substantial statistical heterogeneity [9]. Incorporating the findings from a Canadian meta-analysis [6] the conclusion can be drawn, that PPV23 does not appear to be effective in preventing CAP. Therefore, we assumed in the base case analysis that PPV23 is ineffective in preventing CAP. We abandoned this assumption in the sensitivity analysis by calculating the economical outcomes of PPV23 effectiveness against inpatient CAP according to Maruyama et al. [29].

For PCV13, assumption on IPD efficacy was based on clinical data for PCV7 in children for all patients, expecting similar levels of efficacy against the additional 6 serotypes which are not included in PCV7. Serotype coverage was calculated on the basis of data reported by Reinert et al. [30] Effectiveness of initial vaccination on inpatient and outpatient CAP for PCV13 was assumed to be 26% and 6%, respectively, according to effectiveness data on PCV7 [27,28].

We assumed that vaccines were equally effective against all vaccine serotypes, and further assumed that effectiveness of revaccination with PCV13 and PPV23 was the same as that of initial vaccination. Immunization due to vaccination with PCV13 and PPV23 was assumed to be effective for 10 years and 5 years, respectively. Then the effects wane completely.

In our model, we assumed that childhood vaccination programs with PCV7 were already established. Since children vaccinated with a conjugated vaccine are unlikely to be carriers for the seven vaccine serotypes, they can no longer transmit these to others. In particular, elderly benefit from this indirect protection. Vaccinated

children, vaccinated successfully, are no carrier of pathogens. Indirect effects reduced probability of infection in the elderly. Evidence for indirect effects was reported from the US and Australia [31-36].

Markov cohort models are not able to directly capture indirect herd effects based on transmission dynamics of infectious disease. Hence, we included one additional parameter “herd effects” in our model. To address indirect effects from the childhood vaccination, the effectiveness of adult vaccination was reduced by a factor of “herd effects”. The disease and age group specific values for this correction factor are shown in Table 4. The figures were calculated based on US data from Ray et al. [34] and Pilishvili et al. [37] adjusted for German serotype coverage according to Claes et al. [38]. Effects due to serotype replacement were not included. In contrast to the childhood PCV vaccination, adults receive just one dose of vaccine which is expected to be insufficient to induce any herd effects. In addition, PPV23 is unable to elicit immune memory, so that also a second dose of vaccine would not boost antibody level and therefore would not cause significant herd effects [39]. Hence, herd effects due to adult vaccination were not included in the model.

Economic parameters

Life years gained (LYG) were the primary health-economic endpoint in our analysis. Prices and utilization of health services per unit were modeled separately. We evaluated the resource use from the perspective of the SHI in Germany, taking into consideration patient co-payments as well as discounts for medications given by the manufacturer and pharmacies as required by legal obligations in Germany. In addition, we estimated costs from a social perspective, including costs for work loss and patients co-payments. To evaluate the costs from the perspective of the SHI, the current German guidelines for the valuation of resource usage were applied. Costs referred to the year 2010.

Costs of medical care of pneumococcal associated infections

In the German health care system, inpatient treatment is reimbursed by G-DRG and outpatient treatment by

Table 4 Factor for correction of indirect (herd) effects

Age group	IPD	CAP
15 - 39	37.4%*	23.6%*
40 - 44	39.7%*	23.6%*
45 - 49	39.7%*	16.2%*
50 - 64	17.5%*	16.2%*
65+	37.9%*	14.3%*

*Adjusted according to Claes et al. for German serotype coverage based on IPD data from Pilishvili et al. and CAP data from Ray et al. [34].

official German Uniform Valuation Scheme (EBM). Table 5 summarizes the costs, which were integrated into the model. We assumed that all IPD cases were treated in hospitals due to the severity of invasive infection. Further we assumed that 20% of all inpatient CAP cases took a more severe course. No cost for long-term disabilities from IPD and CAP were included.

Inpatient costs were derived from official G-DRGs codes (German Diagnosis Related Groups) in 2010 which are calculated based on resource use in 2008 (see Table 5). [40] These costs are lump sums and cover all cost per case which includes, in general, all expenses of the hospital (incl. medication costs). The G-DRG system separately covers the specific need for mechanical ventilation. According to this we assumed 13% [41] and 11% [42] cases with mechanical ventilation for IPD and moderate inpatient CAP respectively. For severe inpatient CAP the DRG code E77A covers cases with a high degree on co-morbidities and complex intensive care treatment.

Regarding the outpatient setting, we applied the official German Uniform Valuation Scheme (EBM). [43] For general outpatient physician visits of SHI-insured persons the doctors are reimbursed via capitation fees per quarter, independent from the number of visits of a patient per quarter. The costs of outpatient care consisted of a quarterly capitation fee in 2010: 6y–59y 30.84 € (EBM 03111: $880 \cdot 0.035048$) > 60 y 35.74 € (EBM 03112:

$1020 \cdot 0.035048$) plus an average compensation for prescriptions of 23.91 € per episode generated from the IMS prescription panel [24,43]. The average compensation was calculated on the basis of prescription costs and prescription quantity of ICD10 diagnosis (J12–J18). No extra costs for treating adverse events from vaccination were considered in the model.

Costs of the vaccination program

Based on official data and a package size of ten [44] the pharmacy retail price of PCV13 was determined to be 64.62 € per dose PCV13 and 28.94 € per dose for PPV23. There is no official rule for vaccine pricing in Germany. Therefore no manufacturer and pharmacy discounts were subtracted from the pharmacy retail prices for vaccines. Based on a sample of German vaccination agreements between the Association of SHI Physicians and the SHI we calculated an average reimbursement fee of 6.95 € for each injection. It was assumed that the vaccine is administered at the same time as other vaccines so no further visit costs are incurred.

Indirect costs

Regarding the social perspective cost of work loss and patient's co-payments were included in the analysis. The cost of work loss was calculated using the human capital approach as proposed by the "Hannoveraner Konsens" [45]. Work loss was expected by an average of 7.4–18.7 days.

Table 5 Direct and indirect cost (Price year = 2010)

	Age groups	Cost per case (incl. co-payments)	Source
Medical cost			
PCV13 including administration	All	71.57 € (71.57 €)	Lauer-Taxe (2010), German vaccination agreements of the SHI
PPV23 including administration	All	35.89 € (35.89 €)	Lauer-Taxe (2010), German vaccination agreements of the SHI
IPD	All	9,006.43 € (9,151.90 €)	G-DRG (2010) 87% mean G-DRG T60A-C + T60E + 13% weighted mean G-DRG A06A-B, A07A-E, A09A-F, A11A-G, A13A-G
IPD lethal	All	1,445.41 € (1,445.41 €)	G-DRG (2010) T60F
Inpatient CAP, severe	All	8253.93 € (8371.93 €)	G-DRG (2010) E77A
Inpatient CAP, moderate	All	5119.33 € (5185.99 €)	G-DRG (2010) 89% weighted mean G-DRG E77A-D + 11% weighted mean G-DRG A06A-B, A07A-E, A09A-F, A11A-G, A13A-G
Outpatient CAP	5-59	54.75 € (54.75 €)	EBM-Code (2010) 03110, IMS Health Deutschland
Outpatient CAP	60+	59.65 € (59.65 €)	EBM-Code (2010) 03111, IMS Health Deutschland
Non-medical cost			
Cost for work disability per day	All	95.72 €	Federal Statistical Office 2010

Table 6 Cases, avoidable episodes and deaths

	IPD	Inpatient CAP	Outpatient CAP	total
Cases without vaccination				
Episodes	16,145	207,007	693,645	916,797
Deaths	2,730	34,385	1,949	39,064
Cases with PPV23				
Episodes	15,581	207,007	693,645	916,233
Deaths	2,633	34,385	1,949	38,967
Cases with PCV13				
Episodes	14,784	194,900	688,104	897,788
Deaths	2,478	32,003	1,922	36,403

[46] Assuming an age specific labor participation of \emptyset 81.8% for men and \emptyset 69.6% for women, daily cost for work disability of 95.72 € were considered as indirect cost in the model [46,47].

Sensitivity analysis

To access the impact of various parameters on model outcomes and to confirm the robustness of the model, all parameter values were varied individually in one-way sensitivity analysis (SA) and simultaneously in a probabilistic SA with 10.000 iterations. For probabilistic SA, beta distributions were assumed based on published 95% confidence intervals. If confidence intervals or ranges were not reported in the studies, we assumed an upper and lower limit of $\pm 25\%$ of the base case value. To account for skewness in cost data we used gamma distributions. Means and standard errors were derived from the corresponding databases (DRG Browser [40], IMS prescription panel [24]). Means, standard errors, and distributions for all parameters examined in the probabilistic sensitivity analysis are shown in the Appendix.

Results

Estimated effects on IPD and CAP according to the different vaccination strategies are shown in Table 6. Maintaining vaccination with PPV23, 916,233 episodes and

38,967 deaths related to pneumococcus-induced diseases could be expected each year, which is a reduction of 564 episodes and 97 deaths in comparison to 'no vaccination' against pneumococcal diseases. Assuming the PCV7 effectiveness data, with PCV13 vaccination (vaccination in adults older than 50 years) 19,009 episodes and 2,661 deaths could be avoided in comparison to 'no vaccination'.

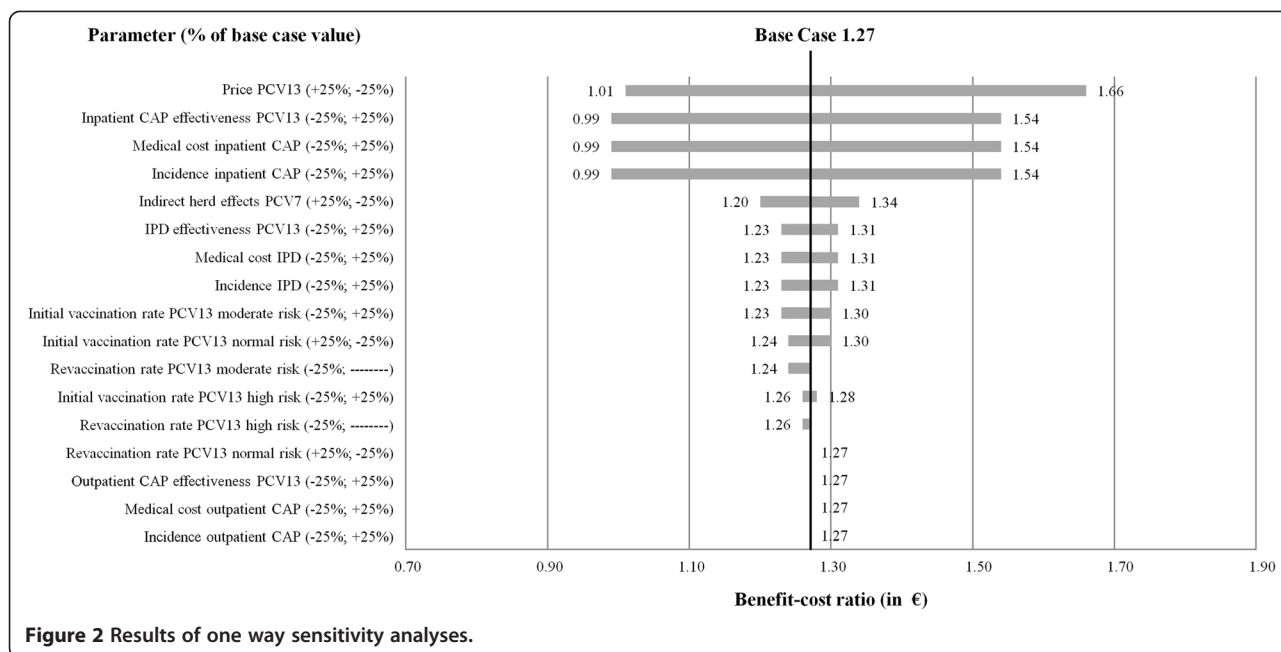
The results of the base case analysis (Table 7) indicated that switching to PCV13 in adults older than 50 years was cost-effective compared to PPV23 as well as to 'no vaccination' and dominated both strategies. According to our model, 22,942 additional life years can be gained by offering PCV13 instead of PPV23 and 24,480 life years can be saved by the PCV13 vaccination program compared to the 'no vaccination' scenario. The estimated benefit-cost ratio of PCV13 was 2.09 (2.16 including indirect costs) compared to PPV23 and 1.27 (1.32 including indirect costs) compared to 'no vaccination', respectively. Hence, additional cost savings via avoided health care services overcompensated costs related to PCV13 vaccination in adults aged >50 y. The main driver is the prevention of inpatient CAP cases accounting for 80 to 90% of the overall monetary savings of PCV13 over PPV23 and 'no vaccination', respectively.

Figure 2 shows results of the one way SA when the same variation factor ($\pm 25\%$) was assumed. Overall, the higher the PCV13 price as well as the indirect herd effects, the lower the benefit-cost ratios. Otherwise the higher the incidence rates, the PCV13 effectiveness as well as the medical costs the higher the benefit-cost ratio. Results of one way SA were highly sensitive to variations of the PCV13 price as well as all parameters of inpatient CAP and less sensitive to variations of vaccination rates, indirect herd effects as well as all parameters related to IPD. Variations of parameters related to outpatient CAP had no impact. Lower PCV13 vaccination rates in the normal risk group increased the benefit-cost ratio.

In addition, we tested extreme scenarios, e. g. revaccination frequency of PCV13 = 5 years, no indirect herd-effects through PCV7 vaccination in children, PCV13

Table 7 Cost-effectiveness and benefit-cost ratio

	PCV13 vs. PPV23	PCV13 vs. 'no vaccination'	PPV23 vs. 'no vaccination'
Cost-effectiveness			
Additional vaccination cost (€)	36,322,624	63,341,927	27,019,302
Cost savings (€)	75,907,677	80,248,574	4,340,897
Life years gained	22,942	24,480	1,537
ICER (cost per life year gained)	-1,725	-691	14,751
Benefit-cost ratio			
Direct cost	2.09	1.27	0.16
Direct cost + indirect cost	2.16	1.32	0.19



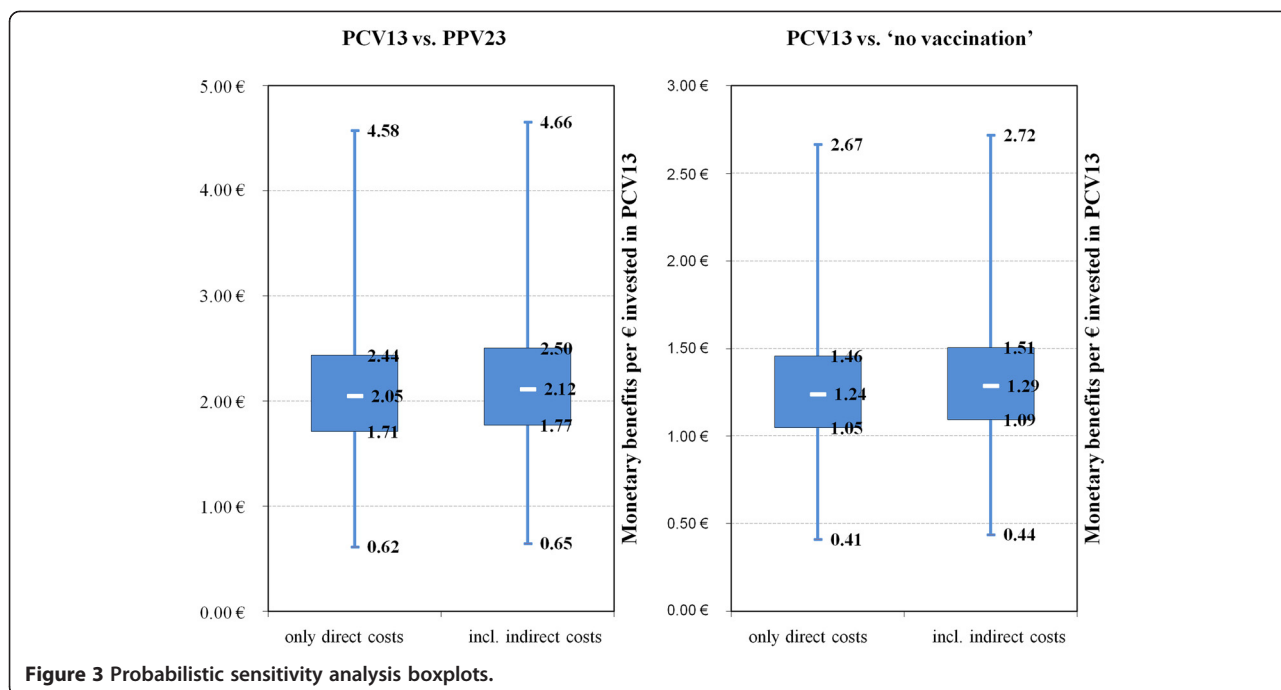
completely ineffective in preventing CAP (see Table 8). Even if the monetary net benefit of the PCV13 strategy compared to PPV23 vaccination was negative in some of these scenarios, PCV13 vaccination would be a cost-effective option according to a ICER threshold (assumed between 20,000 and 50,000 €/LYG). Regarding the Maruyama et al. [29] scenario (PPV23 inpatient CAP efficacy = 45%) the PCV13 vaccination program would still be cost-effective with an ICER of 590 €/LYG compared to PPV23, but wouldn't be a dominant strategy anymore.

In a case that PCV13 is completely ineffective in preventing CAP, the ICER of PCV13 compared to PPV23 was 17,983 €/LYG and compared to 'no vaccination' 16,440 €/LYG.

Figure 3 and 4 illustrate the results of the probabilistic sensitivity analysis. The minimum benefit-cost ratios of PCV13 in comparison to PPV23 as well as 'no vaccination' were 0.62 (0.65 including indirect cost) and 0.41 (0.44 including indirect cost), respectively. PCV13 dominated PPV23 with a probability of 99.51% and 'no

Table 8 Further one way and multi way sensitivity analyses

	Benefit-cost ratio PCV13 vs. 'PPV23'		Benefit-cost ratio PCV13 vs. 'no vaccination'	
	Only direct cost	Including indirect cost	Only direct cost	Including indirect cost
Base case	2.09 €	2.16 €	1.27 €	1.32 €
PCV13 revaccination according to current PPV23 adult vaccination recommendations in Germany [15]	2.97 €	3.11 €	1.08 €	1.14 €
Revaccination PCV13 not needed	16.74 €	17.26 €	2.81 €	2.92 €
Revaccination PCV13 every 5 years	0.97 €	1.00 €	0.75 €	0.78 €
Incidence for in- and outpatient CAP according to Schnoor et al.: -55% [48]	1.01 €	1.05 €	0.65 €	0.68 €
PPV23 effectiveness against IPD upper limit [9]	2.07 €	2.14 €	1.27 €	1.32 €
PPV23 effectiveness against IPD lower limit [9]	2.12 €	2.19 €	1.27 €	1.32 €
PPV23 effective in preventing inpatient CAP according to Maruyama et al. [29]: 45%	0.86 €	0.88 €	1.28 €	1.34 €
PCV13 ineffective in preventing in- and outpatient CAP	0.17 €	0.17 €	0.16 €	0.18 €
No indirect herd effects of PCV7 vaccination	2.51 €	2.60 €	1.54 €	1.61 €



vaccination' with a probability of 80.46% according to the simulation.

Discussion

This study is the first to describe the benefit-cost ratio and cost-effectiveness of a PCV13 vaccination scheme for adults in Germany. The model found that switching from PPV23 to PCV13 in adults older than 50 years was a dominant strategy. Compared to PPV23 as well as 'no vaccination', the PCV13 vaccination program revealed the potential to avoid a greater number of yearly cases and deaths due to the potential superior efficacy of PCV13 in IPD and CAP in Germany. One way sensitivity analyses illustrated PCV13 attained a positive net benefit over PPV23 and over 'no vaccination' in most of the tested scenarios and an acceptable ICER in all tested scenarios. Variations in input parameters related to inpatient CAP as well as the price of PCV13 had the most significant impact on the results.

The study was mainly limited by lacking clinical data on conjugate vaccine in adults. Except for a study in HIV-infected adults in Malawi using PCV7, no data are available for an effect of conjugate vaccine in adults. Therefore, data on the vaccine efficacy and effectiveness in infants were used as basis for the assumptions and the fact, that immunogenicity data in adults were comparable to immunogenicity data in children. Initial studies for antibody detection underline these assumptions for PCV7 and PCV13 respectively.

There was a lack of evidence for the duration of protection of PPV23 [9]. Different values were published

regarding the PPV23 serotype effectiveness against IPD. Therefore, we decided for the base case scenario to use the recommendations according to the Cochrane meta-analysis [9].

In terms of pneumonia four randomized, placebo-controlled trials of vaccination with PPV23 in COPD (chronic obstructive pulmonary disease) have failed to show a significant reduction in mortality, hospitalization, or pneumonia. However, a recent randomized placebo controlled trial in Japanese nursing home residents (85 +/- 8y) revealed a reduction of all cause pneumonia by 45% and of pneumococcal pneumonia by 64%. The reason for these discrepancies remains unclear.

Since data regarding the waning efficacy of PCV13 vaccine are not available, several publications for PPV23, which value the issue of waning, were considered. For PPV, antibody levels to several serotypes decline to pre-vaccination values within 5–10 years corresponding to a decline of protection. Existing immunogenicity data suggest that PCV will provide a long-lasting immunologic memory and protection. [49,50] This issue will be addressed in upcoming publications.

Although evidence of indirect (herd) protection for vaccination in children is demonstrated for North Rhine Westphalia, Saxony and Bavaria we decided to use data from U.S., where evidence is confirmed for the whole population. [51] A study by Ardanuy et al. showed evidence of a decrease in IPD due to PCV7 serotypes for hospitalised adults in Spain for adults aged 18–64 (results not significant) and adults over 65 (significant results). [52] As mentioned in section two, we modelled

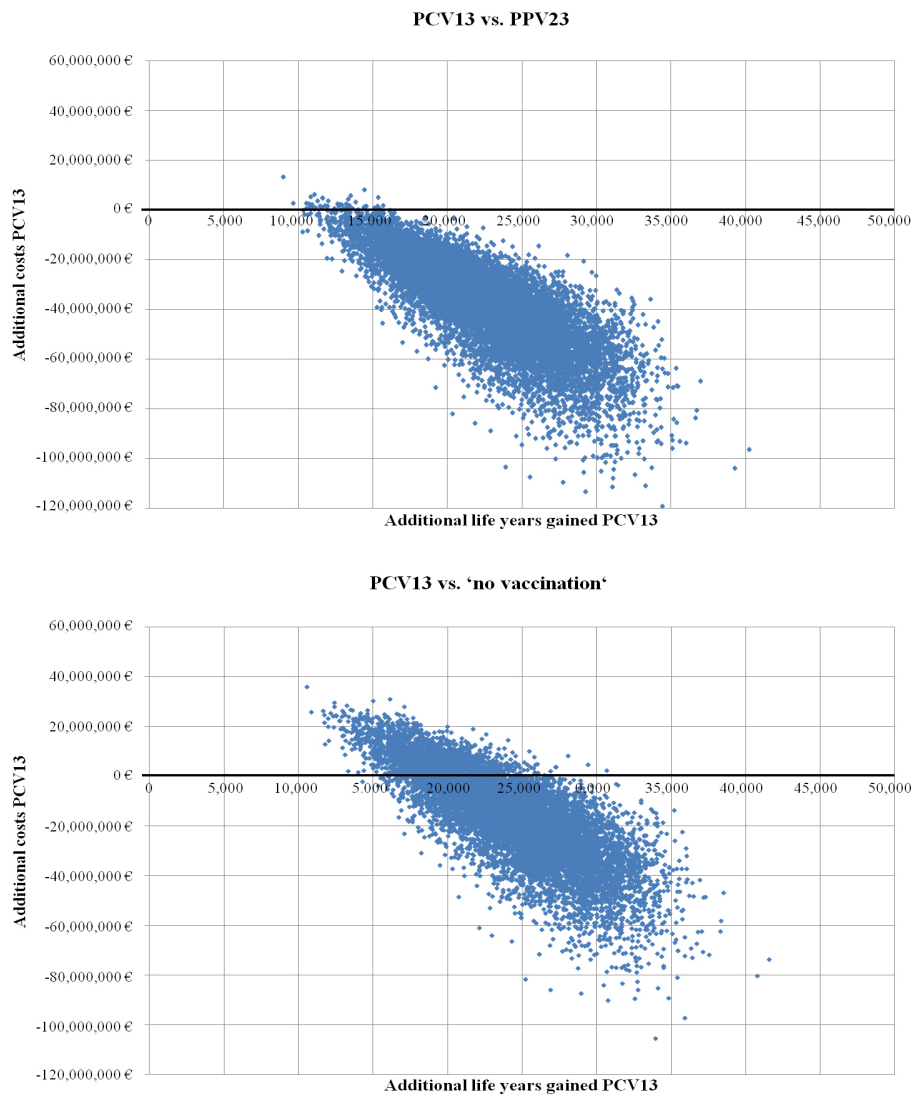


Figure 4 Probabilistic sensitivity analysis scatterplots.

the cost-effectiveness only for adults (≥ 18 y). To avoid double counting indirect (herd) effects from children vaccination were excluded. Therefore results in terms of case reduction may be underestimated.

Our results were based on the premise that no replacement of serotypes (i.e., an increase in carriage of and disease from serotypes not included in the vaccine) will take place in Germany, though other studies have noted the importance of collecting data on the impact of serotype evolution on future evaluations of vaccines for pneumococcal disease. This assumption is obviously in contrast to numerous studies showing serotype shifting after introduction if the vaccine and first signs of serotype shifting have already been observed in Germany. [53] However, since the most of the replacement serotypes,

particularly the main replacement serotype 19A, is contained in the novel PCV13, a substantial replacement to this vaccine cannot be foreseen. Some authors also assume that replacement serotypes are less fit and virulent compared to the predominant vaccine serotypes before introduction of PCV 7.

In our base case analysis the ICER of PPV23 compared to 'no vaccination' was 14,751 €/LYG, which was comparable to results of a published health economic review. [54] This review showed that PPV23 vaccination was a cost-effective option in vaccination over 65 years old mainly in prevention of IPD in most of the studies. Compared to PCV13, vaccination with PPV23 was an inferior strategy in our model. That goes in line with a recently published study, evaluated the economic impact

of using PCV13 in lieu of PPV23 in all adults aged ≥ 50 y in the US. [55] A published model from the Netherlands estimated the cost-effectiveness of PCV13 compared to 'no vaccination' in adults aged ≥ 65 y. The results of the base case analysis indicated that PCV13 was cost-effective but not dominant. However, the model of Rozenbaum et al. had only a time horizon of five years. [56] We simulated a similar scenario in our model by reducing the revaccination frequency of PCV13 from 10 to 5 years. PCV13 would lose its dominance but still remained cost-effective compared to PPV23 as well as 'no vaccination'.

Most of the previous mentioned health economic studies used the target population, vaccinated routinely in many countries. Effectiveness of PPV23 is discussed controversially. There is a homogeneous consensus that PPV23 has no protection against non-bacteremic pneumonia [9]. Only protection against IPD is assessed differently. Therefore we decided to use no decline in protection for both vaccines even if most of the PPV23 studies considered a decline in protection with different rates.

The focus of this study was to address the benefit of pneumococcal conjugate vaccination in adults. Adverse events are not a problem with conjugate vaccines. For PPV23 only a small impact of adverse events on ICER was shown. Therefore we decided not to implement cost for adverse events in the current model.

Considering the substantial morbidity, mortality and costs associated with pneumococcal disease as well as the limitations of Markov models to simulate the dynamics of transmissible disease, there is a need for more accurate models as soon as valid effectiveness data of PCV13 is published to confirm the cost-effectiveness of this vaccine.

Conclusions

In conclusion, our analysis indicates that adult PCV13 vaccination in Germany will reduce the burden of pneumococcal disease with substantial health and economic benefits when compared to the currently recommended PPV23 as well as 'no vaccination'. However, final cost-effectiveness will depend mainly on efficacy data of PCV13 confirmed by clinical trials, particularly in inpatient CAP. Defining the risk population, vaccination rates, indirect (herd) effects and serotype replacement needs further research.

Appendix A

Sensitivity analysis

The tables below provide information on the parameters included in the probabilistic sensitivity analysis as well as additional results of the one-way and multi-way sensitivity analyses. The means, standard errors and the type of distributions of all parameters examined in the probabilistic analysis are shown in Additional file 1: Table S1.

Additional file 2: Table S2 illustrates the results of all one-way and multi-way sensitivity analyses conducted.

Additional files

Additional file 1: Table S1. Means, standard errors and distributions of parameters examined in the probabilistic sensitivity analysis.

Additional file 2: Table S2. One-way and multi-way sensitivity analyses.

Competing interest

The paper was supported by Pfizer Deutschland GmbH. Mathias Pletz is a member of the Pfizer advisory board and has received research grants of Sanofi Pasteur MSD.

Authors' contributions

AK constructed and implemented the model in Excel, performed the analysis of the results and drafted the manuscript. UT was responsible for the literature review, data acquisition and drafted the manuscript. MP helped to draft the manuscript and revised it critically for important intellectual content. JMGvdS reviewed the manuscript and revised it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹Centre for Health Economics, Königsworther Platz 1, Hannover 30167, Germany. ²herescan gmbh, Hannover, Germany. ³Division of Gastroenterology, Hepatology and Infectious Diseases, Jena University Hospital, Jena, Germany.

Received: 18 October 2011 Accepted: 28 February 2012

Published: 30 March 2012

References

1. Rueckinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A: **Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany.** *Vaccine* 2009, **27**:4136–4141.
2. Conaty S, Watson L, Dinnes J, Waugh N: **The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials.** *Vaccine* 2004, **22**:3214–3224.
3. Cornu C, Yzebe D, Leophonte P, Gaillat J, Boissel JP, Cucherat M: **Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials.** *Vaccine* 2001, **19**:4780–4790.
4. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F, Sankey SS, Weissfeld LA, Detsky AS, Kapoor WN: **Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials.** *Arch Intern Med* 1994, **154**:2666–2677.
5. Go ES, Ballas ZK: **Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis.** *J Allergy Clin Immunol* 1996, **98**:205–215.
6. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M: **Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis.** *Canadian Medical Association Journal* 2009, **180**:48–58.
7. Hutchison BG, Oxman AD, Shannon HS, Lloyd S, Altmayer CA, Thomas K: **Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis.** *Can Fam Physician* 1999, **45**:2381–2393.
8. Mangtani P, Cutts F, Hall AJ: **Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence.** *Lancet Infect Dis* 2003, **3**:71–78.
9. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM: **Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review).** *Cochrane Database Syst Rev* 2008, :CD000422. doi:10.1002/14651858.CD000422.pub2.
10. Morre RA, Wiffen PJ, Lipsky BA: **Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials.** *BMC Publ Health* 2000, **1**:1–10.
11. Puig-Barbera J, Belenguier VA, Goterris PM, Brines Benlliure MJ: **Pneumococcal vaccine effectiveness in the elderly. Systematic review and meta-analysis.** *Aten Primaria* 2002, **30**:269–281.

12. Watson L, Wilson BJ, Waugh N: **Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults.** *Vaccine* 2002, **20**:2166–2173.
13. Paradiso PR, Gruber WC: **The Potential of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults.** [Abstract] Presented at the Sixth International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. Reykjavik, Iceland, 8–12 June 2008. 2011.
14. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): **Bevölkerung nach Altersgruppen, Familienstand und Religionszugehörigkeit.** <http://www.destatis.de>.
15. Robert Koch-Institut: **Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO).** http://www.rki.de/clin_178/nn_2030884/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/30__11,templateId=raw.property=publicationFile.pdf/30__11.pdf.
16. Adam D, Busse A: **Pneumokokkenkonjugatimpfstoffe: Expertenkonsensuspapier zum aktuellen Stand der Dinge.** *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009, **157**:1252–1256.
17. de Roux A, Schmöle-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, Baker SA, Razmpour A, Emimi EA, Fernsten PD, Gruber WC, Lockhart S, Burkhardt O, Welte T, Lode HM: **Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory.** *Clin Infect Dis* 2008, **46**:1015–1023.
18. Schwarz TF, Flamaing J, Rumke HC, Penzes J, Juergens C, Wenz A, Jayawardene D, Giardina P, Emimi EA, Gruber WC, Schmöle-Thoma B: **A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged >=65 years.** *Vaccine* 2011, **29**:5195–5202.
19. Koch-Institut R: **Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut Pneumokokken-Polysaccharid-Impfung – Anpassung der Empfehlung und Begründung.** *Epidemiologisches Bulletin* 2009, **32**:337–338.
20. Statistisches Bundesamt: **Sterbetafel 2007/9.** <http://www.destatis.de>.
21. Fleming DM, Elliot AJ: **Estimating the risk population in relation to influenza vaccination policy.** *Vaccine* 2006, **24**:4378–4385.
22. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): **Diagnosedaten der Krankenhäuser nach Behandlungsort ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Pflegetage, durchschnittliche Verweildauer, Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10).** <http://www.gbe-bund.de>.
23. Institut für Qualität und Patientensicherheit: **BQS-Qualitätsreport.** 2008. <http://www.bqs-qualitaetsreport.de/2008/ergebnisse/down>.
24. IMS Health Deutschland: **Verschreibungsindex für Pharmazeutika (VIP).** 2009. Unpublished Work.
25. CapNetZ: **CAP Moraliitätsdaten.** 2009. Unpublished Work.
26. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K: **Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.** *Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group.* *Pediatr Infect Dis J* 2000, **19**:187–195.
27. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J: **Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia.** *Pediatr Infect Dis J* 2002, **21**:810–815.
28. Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J: **Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs.** *Pediatr Infect Dis J* 2006, **25**:779–781.
29. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, Nakayama S, Nishikubo K, Noguchi T, Takei Y, Gabazza EC: **Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial.** *British Medical Journal* 2010, **340**:c1004.
30. Reinert RR, Haupts S, van der Linden M, Heeg C, Cil MY, Al-Lahham A, Fedson DS: **Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001–2003.** *Clin Microbiol Infect* 2005, **11**:985–991.
31. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR: **Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis.** *Lancet* 2007, **369**:1179–1186.
32. Metlay JP, Fishman NO, Joffe M, Edelstein PH: **Impact of pediatric vaccination with pneumococcal conjugate vaccine on the risk of bacteremic pneumococcal pneumonia in adults.** *Vaccine* 2006, **24**:468–475.
33. Moore M, Pilišvili T, Farley MM: **Trends in invasive pneumococcal pneumonia, selected U.S. Sites 1998–2006** [Abstract] n.A. 2008.
34. Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB: **Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects.** *Pediatr Infect Dis J* 2006, **25**:494–501.
35. Roche PW, Krause V, Cook H, Barralet J, Coleman D, Sweeny A, Fielding J, Giele C, Gilmour R, Holland R, Kampen R, Brown M, Gilbert L, Hogg G, Murphy D: **Invasive pneumococcal disease in Australia, 2006.** *Commun Dis Intell* 2008, **32**:18–30.
36. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilišvili T, Jackson D, Facklam RR, Jorgensen JH, Schuchat A: **Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine.** *N Engl J Med* 2003, **348**:1737–1746.
37. Pilišvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR: **Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine.** *J Infect Dis* 2010, **201**:32–41.
38. Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM: **Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects.** *Eur J Health Econ* 2009, **10**:25–38.
39. World Health Organisation: **Initiative for Vaccine Research (IVR).** www.who.int.
40. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus: **DRG Browser 2008_2010.** 2010. <http://www.g-drug.de>.
41. Imran MN, Leng PH, Yang S, Kurup A, Eng P: **Early predictors of mortality in pneumococcal bacteraemia.** *Ann Acad Med Singapore* 2005, **34**:426–431.
42. Kalin M, Ortvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, Jorup C, Julander I, Marrie TJ, Mufson MA, Riquelme R, Thalme A, Torres A, Woodhead MA: **Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries.** *J Infect Dis* 2000, **182**:840–847.
43. Kassenärztliche Bundesvereinigung: **Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).** <http://www.kbv.de>.
44. Lauer-taxe: **Arzneimittelpreise.** <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.
45. von der Schulenburg JM, Greiner W, Just F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schoeffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C: **German Recommendations on Health Economic Evaluation: Third and Updated Version of the Hanover Consensus.** *Value Health* 2008, **11**:539–544.
46. Statistisches Bundesamt: **Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner (Arbeitsunfähigkeitsfälle, Arbeitsunfähigkeitstage, Tage je Fall).** Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10. <http://www.destatis.de>.
47. Statistisches Bundesamt (Hrsg.): **Bevölkerung, Erwerbstätige, Erwerbslose, Erwerbspersonen, Nichterwerbspersonen: Deutschland, Jahre, Altersgruppen.** <http://www.destatis.de>.
48. Schnoor M, Klante T, Beckmann M, Robra BP, Welte T, Raspe H, Schafer T: **Risk factors for community-acquired pneumonia in German adults: the impact of children in the household.** *Epidemiol Infect* 2007, **135**:1389–1397.
49. Jackson L, Rice K, Lauksens K, Greenberg R, Jones T, Jayawardene D, Love J, Scott D, Emimi E, Gruber W, Schoele-Thoma B: **Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.** [Abstract] Presented at the 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)/27th International Congress of Chemotherapy (ICC); Milan, Italy May 7–May 10, 2011. [oral presentation]
50. Jackson L, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen K, Jayawardene D, Devlin C, Scott D, Emimi E, Gruber W, Schmöle-Thoma B: **Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal naïve adults 50 through 64 years of age.** [Abstract]. Presented at the 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)/27th International Congress of Chemotherapy (ICC); Milan, Italy May 7–May 10, 2011. [oral presentation]
51. van der Linden M, Imoehl M: **Invasive Pneumokokkenkrankungen bei Erwachsenen in Deutschland: Bestandsaufnahme vier Jahre nach Einführung der Pneumokokken-Konjugatimpfung bei Kindern** [Abstract] Presented at the 2nd National Vaccination Conference in Stuttgart vom February 8–February 9, 2011.

52. Ardanuy C, Tubau F, Pallares R, Catalayud L, Dominguez MA, Rolo D, Grau I, Martín R, Linares J: **Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007.** *Clin Infect Dis* 2011, **48**:57–64.
53. van der Linden M: **Replacement of serotypes in Germany.** Personal Communication.
54. Ogilvie I, Khoury AE, Cui Y, Dasbach E, Grabenstein JD, Goetghebuer M: **Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions.** *Vaccine* 2009, **27**:4891–4904.
55. Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Jackson LA: **Public Health and Economic Impact of PCV13 in US Adults Aged > = 50.** *Infectious Diseases Society of America* 2010, **462**.
56. Rozenbaum MH, Hak E, van der Werf TS, Postma MJ: **Results of a cohort model analysis of the cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged > or =65 years in the Netherlands.** *Clin Ther* 2010, **32**:1517–1532.

doi:10.1186/2191-1991-2-4

Cite this article as: Kuhlmann *et al.*: Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany. *Health Economics Review* 2012 **2**:4.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- ▶ Convenient online submission
- ▶ Rigorous peer review
- ▶ Immediate publication on acceptance
- ▶ Open access: articles freely available online
- ▶ High visibility within the field
- ▶ Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ▶ springeropen.com



ELSEVIER

BIAM
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands

David R. Strutton^{a,*}, Raymond A. Farkouh^a, Stephanie R. Earnshaw^b, Sharon Hwang^a, Ulrike Theidel^c, Stathis Kontodimas^d, Rogier Klok^e, Sotiria Papanicolaou^f

^a Pfizer Inc., 500 Arcola Road, Collegetown, PA 19426, USA

^b RTI Health Solutions, 200 Park Offices Drive, Research Triangle Park, NC 27709, USA

^c Herescan GmbH, Königsworther Strasse 2, 30167 Hannover, Germany

^d Pfizer Hellas 243, Mesogeion Ave. Neo Psychiko 15451 Athens, Greece

^e Pfizer Inc, Pfizer bv, Rivium Westlaan 142 – 2909 LD Capelle aan den IJssel, The Netherlands

^f PRMA Consulting Fleet, PRMA Consulting Ltd, Centaur House, Ancells Business Park, Ancells Road, Fleet GU51 2UJ, United Kingdom

Accepted 31 October 2011

Available online 4 November 2011

KEYWORDS

Vaccine;
Cost-effectiveness;
Pneumococcal
conjugate vaccine;
Decision-analytic
model;
Germany;
Greece;
Netherlands;
Prevenar;
Prevenar 13

Summary *Background:* Seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) had profound public-health impacts and is considered cost-effective and potentially cost saving. Two new PCVs have been launched, a 10-valent vaccine (PCV10) and a 13-valent vaccine (PCV13). We examined public-health and economic impacts of PCV pediatric national immunization programs (NIPs) in Germany, Greece, and the Netherlands.

Methods: A decision-analytic model was developed to estimate the impact of PCV13, PCV7, and 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) on invasive pneumococcal disease (IPD), pneumonia (PNE), and acute otitis media (AOM). Using epidemiological data, we calculated the cases of IPD, PNE, and AOM, using country-specific incidence, serotype coverage, disease sequelae, mortality, vaccine effectiveness, indirect effects, costs, and utilities. Direct effects for PCV13- and PCV10-covered serotypes were assumed similar to PCV7. PCV13 was assumed to confer an indirect effect, while PCV10 was not. Assumptions were tested in sensitivity analyses.

Results: In a NIP, PCV13 was estimated to eliminate 31.7%, 46.4%, and 33.8% of IPD in Germany, Greece, and the Netherlands, respectively. Compared with PCV7 and PCV10, PCV13 was found to be cost-effective or cost saving in all cases when PCV13 indirect effects were included.

* Corresponding author. Tel.: +1 484 865 3997.

E-mail address: david.strutton@pfizer.com (D.R. Strutton).

Conclusions: Pediatric NIPs with PCV13 in Europe are expected to have dramatic public-health impacts and be cost-effective or cost saving.

© 2011 The British Infection Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Streptococcus pneumoniae is a common gram-positive bacterium that is responsible for diseases such as acute otitis media (AOM), pneumonia (PNE), and invasive pneumococcal disease (IPD), which includes bacteremia and meningitis.¹

Inclusion of the 7-valent pneumococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine (PCV7, Prevenar) in pediatric national immunization programs (NIPs) has led to a dramatic decrease in *S. pneumoniae*-related diseases in infants^{2–5} and adults,^{6–8} including AOM, PNE, and IPD.

Two new pneumococcal conjugate vaccines are available for routine immunization of infants in the European Union (EU). The 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10)⁹ offers seroprotection against three additional serotypes, 1, 5, and 7F that are not covered in PCV7.¹⁰ The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13, Prevenar 13)¹¹ offers seroprotection against the seven serotypes contained in PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) plus six additional serotypes: 1, 3, 5, 6A, 7F, and 19A.¹² Serotype 19A is an emergent serotype responsible for more severe disease and is resistant to many first-line antibiotics.¹³

Cost-effectiveness studies have been performed to support the adoption of PCV7 by NIPs in various countries.^{14–19} In general, results from these studies have demonstrated that a NIP offering PCV7 was cost-effective or cost saving compared with no vaccination when pneumococcal disease is prevalent. Given the existence of a previously implemented NIP with PCV7 that reduced the incidence of disease and sequelae due to *S. pneumoniae* and the availability of two new pneumococcal conjugate vaccines, this study presents analyses that examine the costs and outcomes associated with these vaccination programs in various EU countries. In this analysis, we compared a NIP containing PCV13 with an existing NIP containing PCV7 and with a NIP containing PCV10 in three European markets, Germany, Greece, and the Netherlands. These countries were selected due to data availability and representative nature across the 27 European Union member states.

Methods

Model design

A decision-analytic model was programmed in Microsoft Excel™ to examine the costs and outcomes of a pediatric NIP containing PCV13 compared with either PCV7 or PCV10 for vaccination against *S. pneumoniae* (Fig. 1). Individuals entered the model in the presence of one of three NIPs; children aged less than 1 year were vaccinated with either PCV13, PCV7, PCV10 or were not vaccinated. Vaccinated children were assumed to receive the full primary series of the respective vaccine as indicated by the country-specific NIP and a booster dose in their second year of

life. Individuals had a probability of contracting IPD, defined as pneumococcal meningitis and bacteremia; all-cause PNE; or all-cause AOM. Vaccine- and age-specific epidemiology data were obtained, for every country, to derive the number of individuals contracting each disease each year. In individuals contracting meningitis, lifelong sequelae of hearing loss, neurological impairment, and/or epilepsy could result. Individuals with PNE were assumed to suffer no long-lasting disease sequelae and could be treated on an inpatient or outpatient basis. Individuals contracting AOM could have mild or moderate-to-severe symptoms: sequelae, including myringotomy, tympanocentesis, or adenoidectomies could occur in individuals with moderate-to-severe AOM.

Outcomes were calculated over a 1-year period, which was assumed to occur once the vaccine effects reached a steady state. During this period, the number of cases of disease was estimated given the disease incidence, serotype coverage, and direct and indirect effects of the vaccines. The incidence of disease sequelae, mortality, and utilities were applied to estimate the number of deaths, life-years, and quality-adjusted life-years (QALYs). In the case of mortality or sequelae, the discounted life-years or QALYs lost were applied based on remaining life expectancy. Depending upon the health status and age of each individual, resource use and costs were applied to estimate total direct medical costs.

Costs and outcomes were presented from a third-party payer perspective. Costs are reported in 2009 euros, and outcomes were discounted at 5.0%, 3.0%, and 1.5% per annum in Germany, Greece, and the Netherlands, respectively, in accordance with local discounting guidelines.

Patient population

The model examined the impact of NIPs in a cohort of individuals who represented the general population of each country. The model population was divided into vaccinated children and non-vaccinated individuals. The numbers of individuals in each age group, by country,^{20–22} are presented in Table 1.^{20–36} These distributions are further refined, to capture specific epidemiologic data obtained from each country-specific source, and are presented in the supplemental content.

Immunization programs

The model examined the costs and outcomes associated with three types of vaccination programs: PCV7, PCV10, and PCV13. The intention of all three NIPs is to fully vaccinate children aged younger than 2 years. The model assumed that a fixed percentage of children aged less than one year were vaccinated, and other children in older age groups (German and Dutch children <2 years old, Greek children <4 years old) may have been previously vaccinated and are also protected from disease.

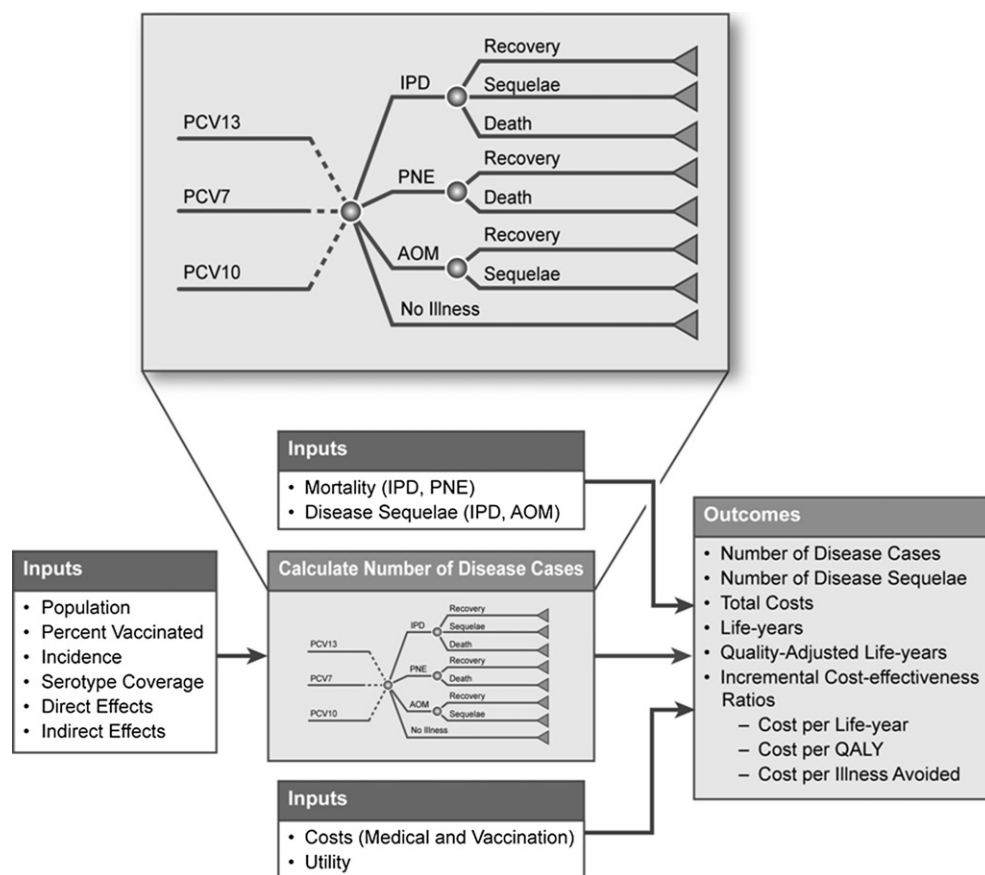


Figure 1 Decision-analytic model structure. AOM = acute otitis media; IPD = invasive pneumococcal disease; PNE = pneumonia; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; and QALY = quality-adjusted life-year.

The fixed percentages of children vaccinated with a 3 dose priming series followed by a booster in the second year of life for each NIP were 80%, 84%, and 95%,^{37–39} in Germany, Greece, and the Netherlands, respectively.

Inputs

Model inputs were composed of four types: epidemiology inputs, which provided the basis for the potential cases of disease; vaccine-related inputs, which provided for the impact that a vaccine policy could have on the spread of the disease; cost-related inputs, which provided for the cost of vaccination, illness, and sequelae; and utility inputs, which provided quality-of-life estimates.

Epidemiology

To estimate the number of cases of IPD, PNE, and AOM that would occur each year in the presence of each NIP, the overall population size, disease incidence, and serotype coverage of the vaccines were considered. Due to limited availability of data, specific approaches were taken at the country level: the Netherlands possessed data for both meningitis and bacteremia, hospitalized and outpatient PNE, and AOM stratified by mild or moderate to severe. Germany condensed AOM into all AOM, regardless of severity, while Greece possessed data on only hospitalized

cases of IPD, PNE, and AOM; data regarding non-hospitalized cases were not reported and therefore were not considered in Greece. The total population sizes were estimated at 82,314,906 individuals in Germany, 11,149,000 in Greece; and 16,334,210 in the Netherlands.^{20–22}

Disease incidence

The incidence data for IPD, PNE, and AOM were obtained from the published literature.^{31,40–44} Incidence data were reported per 100,000 individuals and were presented from a pre-PCV7 perspective because PCV7 has been fully utilized in the different countries only since 2006 and more current data are limited. Thus, the current incidence data do not take into account the use of PCV7 in these countries. However, data from the United States and the UK indicate that PCV7 has had a pronounced effect on reducing the incidence of *S. pneumoniae*-related diseases.^{6,7} The incidence of each disease, by age group and country, is presented in the supplemental content.

Serotype coverage

Vaccines for *S. pneumoniae* are effective against specific pneumococcal serotypes included in the vaccine. For IPD, serotype coverage of each vaccine^{44–47} was obtained from the pre-PCV7 era. The availability of serotype coverage

Table 1 Country-specific input values.

	Germany		Greece		The Netherlands	
Children ever vaccinated	1,104,708 ²⁰		453,274 ²¹		361,558 ²²	
Non-vaccinated individuals	81,210,198 ²⁰		10,695,726 ²¹		15,972,652 ²²	
Children eligible for vaccination (per year)	674,982 ²⁰		124,869 ²¹		187,843 ²²	
Vaccination costs						
Cost per dose	€49.00 for PCV7 and PCV13 €39.90 for PCV10 ²³		€52.40 for PCV7 €49.64 for PCV13 €42.14 ^a for PCV10 ²⁴		€57.13 for PCV7 and PCV10 ²⁵ €68.56 ^b for PCV13 ²⁵	
Administration per dose	€7 ²⁶		€30 ²⁷		€5.95 ²⁸	
Disease costs						
Pneumococcal bacteremia	€8503 aged ≤17 years €7505 aged >17 years ²⁹		€4118 aged <10 years €10,308 to €18,635 ^c aged ≥10 years ³⁰		€1770 to €5,232 aged <15 years ²⁸ €6607 to €10,759 aged ≥15 years ²⁸	
Pneumococcal meningitis	€10,071 aged ≤17 years €7505 aged >17 years ²⁹		€7550 aged <10 years €18,898 to €34,163 ^c aged ≥10 years ³⁰		€7244 to €8595 aged <15 years ²⁸ €8235 to €18,781 aged ≥15 years ²⁸	
Pneumonia	€5627 hospitalized €74 outpatient ²⁹		€3916 ^c aged <10 years €3340 to €5708 aged ≥10 years ³⁰		€2615 hospitalized ²⁸ €26 outpatient ²⁸	
AOM	€135 ²⁹		€3861 ^{30 c}		€17 mild ²⁸ €96 moderate to severe ²⁸	
AOM sequelae						
Myringotomy (rate, cost per procedure)	2.2% ³¹	€500.00 ³¹	—	—	2.9% ³²	€381.00 ²⁸
Tympanocentesis (rate, cost per procedure)	8.0% ³¹	€500.00 ³¹	—	—	—	—
Adenoidectomies (rate, cost per procedure)	4.0% ³¹	€500.00 ³¹	—	—	—	—
IPD sequelae, QOL adjustment						
Meningitis-caused neurologic impairment (rate, utility)	4.2% ³³	0.47 ³⁴	4.2% ³³	0.47 ³⁴	4.2% ³³	0.47 ³⁴
Meningitis-caused hearing loss (rate, utility)	20.9% ³⁵	0.81 ³⁴	20.9% ³⁵	0.81 ³⁴	20.9% ³⁵	0.81 ³⁴
Meningitis-caused epilepsy (rate, utility)	6.5% ³⁵	0.83 ³⁴	6.5% ³⁵	0.83 ³⁴	6.5% ³⁵	0.83 ³⁴
Utility of healthy individuals	0.90 ³⁶		0.90 ³⁶		0.90 ³⁶	

AOM = acute otitis media; IPD = invasive pneumococcal disease; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; and QOL = quality of life.
^a Greece prices are as of September 2010 and are reported as prices to Pharmacy.
^b Due to confidential tender prices, we assumed PCV13 was priced 20% above PCV7, and that PCV10 was priced equivalently to PCV7.
^c Due to lack of data, inpatient costs for Greece were estimated using hospital cost per day multiplied by the length of stay for each condition.

data for PNE and AOM was limited and the effectiveness data for PNE and AOM are reported for all-cause disease. Therefore, estimates of vaccine impact for PNE and AOM were based on all-cause efficacy and effectiveness.

Because PNE and AOM were considered from an all-cause perspective, serotype coverage was implicitly considered within the vaccine effectiveness. The vaccine effectiveness

of PCV13 and PCV10 was derived from PCV7 effectiveness assuming an effect proportional to additional serotype coverage. To derive this estimation, the serotype coverage for PNE and AOM were assumed to be similar to the serotype coverage for IPD. Serotype coverage for all vaccines among each disease, age group, and country is presented in the supplemental content.

Mortality

Age-specific life expectancy was assumed to be the same as the general population for all individuals in the model.^{31,41,48–53} Country- and age-specific life expectancy is presented in the supplemental content. Mortality data for individuals contracting IPD and hospitalized PNE in all countries were estimated to be in the range of 1–40% for bacteraemia, 0–35% for meningitis, and 0–70% for PNE, depending upon the individual's age and country.^{31,41,48–52,54} Individuals with outpatient PNE in Germany also were assumed to have increased mortality of up to 5% in adults aged 35 years and older.^{31,41} Details on country-specific mortality by disease and age group are presented in the supplemental content.

Direct effects of vaccines

Direct effects of vaccination are the direct reductions in disease cases that occur in vaccinated individuals. We assumed that direct effects of the vaccination persist for the full model time horizon. PCV7 has been shown to be immunogenic and protective against IPD.^{3,55} PCV13 shares the same carrier protein as PCV7 and has a comparable immunogenic response. Thus, PCV13 is expected to induce a protective effect for its covered serotypes similar to the effect produced by PCV7. Immunogenicity data on PCV10 compared with PCV7 has demonstrated that PCV10 is less immunogenic than PCV7 across the common seven serotypes.⁵⁶ Therefore, it is possible that PCV10 direct effects could be lower among its covered serotypes than PCV7 or PCV13. To be conservative, we assumed PCV10 induced a protective effect for its covered serotypes similar to PCV7 and PCV13 in the base case. We examined the potential effect of lower immunogenic response in sensitivity analysis in which direct effects for IPD, hospitalized PNE, outpatient PNE, and AOM were reduced to be 0.90, 0.85, 0.80, and 0.75 of the serotype extrapolated direct effects. Larger reductions in direct effects for PNE and AOM than for IPD were assumed because attaining seroprotection against mucosal disease is more difficult than against IPD.⁵⁷

The direct effect of PCV7 for preventing IPD among covered serotypes, 94%, was obtained from Black and colleagues.⁵⁸ Direct effects of PCV13 and PCV10 were assumed to be the same as PCV7 among its covered serotypes in the base case. After adjusting to reflect PCV10's reduced immunological response, direct effects of PCV10 in preventing IPD among its covered serotypes were estimated to be 85% in sensitivity analysis.⁵⁶

Effects against PNE and AOM were derived from all-cause disease. The direct effects of PCV7 in preventing hospitalized (X-ray confirmed) PNE and outpatient PNE were estimated at 25.5%¹⁴ and 6%,⁸ respectively. Direct effects of PCV10 and PCV13 were derived from the country-specific vaccine-specific serotype coverage. Thus, PCV13 direct effects in preventing hospitalized PNE and outpatient PNE were estimated between 31% and 33% and between 7% and 8%,^{44,46,47} respectively. The European Medicines Agency has not recommended PCV10 for protection against pneumonia,⁵⁹ however, to be conservative we included a base case estimate of PCV10 direct effects in

preventing hospitalized and outpatient PNE of between 28% and 29%, and 7%, respectively. In sensitivity analyses, PCV10 direct effects in preventing hospitalized and outpatient PNE were estimated to be between 24% and 25%, and 5%, respectively after adjustment for immunogenic response.

The direct effects of PCV7 in preventing mild AOM and moderate-to-severe AOM were estimated at 7%¹⁴ and 15%,⁶⁰ respectively. Direct effects of PCV13 were calculated in a similar manner as those of PNE, resulting in 9% for mild AOM and between 14% and 19% for moderate-to-severe AOM.^{44,46,47} Because an 11-valent investigational vaccine (a precursor to the PCV10 vaccine) demonstrated an effect on non-typeable *Haemophilus influenzae* AOM, we assumed that PCV10 would have a relatively small additional effect on AOM. Using data from Prymula et al.,¹⁰ we estimated an absolute increase of 4% in moderate-to-severe AOM in addition to the serotype extrapolated effectiveness, which allowed for an additional effect on reducing all-cause AOM due to the NTHI carrier protein. The effect was limited to moderate-to-severe AOM because the trial assessed only the most severe AOM cases that were referred to a specialist.^{10,61,62} The direct effects of PCV10 in preventing mild AOM and moderate-to-severe AOM were estimated at 8% and between 17% and 21%, respectively in the base case. In sensitivity analysis, direct effects were estimated at 6% and between 10% and 13%, respectively.^{44,46,47} In Germany, AOM direct effects were assumed to be the average of mild and moderate-to-severe AOM.

Indirect effects

Indirect effects occur when an unvaccinated individual does not contract pneumococcal disease because other individuals who have been vaccinated are less likely to carry vaccine-type pneumococci.⁶³ Robust indirect effects have been demonstrated in PCV7 NIPs.^{5,6,8,64–66} Because PCV7 was not used in Europe until 6 years after the introduction in the US, data on the indirect effects in Europe is comparatively limited. As a simplifying assumption we assumed that indirect effects of PCV7 were similar across all countries. In Greece, the indirect effects in all levels of AOM were assumed to be equal to the indirect effects expected in moderate-to-severe AOM patients. In Germany, AOM indirect effects were assumed to be the average of mild and moderate-to-severe AOM. Indirect effects for each disease in the presence of PCV7,^{6,14,60,64,66–71} by age, are presented in Table 2.^{6,14,60,64,66–71} These estimates are based on ecologic data, therefore serotype replacement is inherently accounted for in these estimates. In a specific country setting, with more or less serotype replacement following conjugate vaccination, one would expect the estimates in Table 2 to be over or under estimated, respectively.

Indirect effects of PCV13 were derived from the portion of disease covered by each vaccine relative to PCV7. The additional serotype adjustment was further halved to maintain a conservative estimate. Specifically, in the base case, indirect effects of PCV13 were based on PCV7 indirect effects because PCV13 shares the same carrier protein and has been demonstrated to elicit a similar immune response.

Table 2 PCV7 indirect effectiveness.

Age group (years) ^a	IPD ^a	PNE: inpatient ^b	PNE: outpatient ^c	AOM (mild) ^d	AOM (moderate to severe) ^e
0–2	56% ⁶	23% ⁶⁴	16% ^{66,67}	21% ^{60,68}	15% ^{14,69–71}
2–4	43% ⁶	19% ⁶⁴			
5–17	41% ⁶	28% ⁶⁴			
18–34	43% ⁶	18% ⁶⁴			
35–49	43% ⁶	18% ⁶⁴			
50–64	38% ⁶	17% ⁶⁴			
65+	19% ⁶	17% ⁶⁴			

AOM = acute otitis media; IPD = invasive pneumococcal disease; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; and PNE = pneumonia. Country-specific age-group distributions are presented in the supplemental content.

Outpatient PNE and AOM indirect effect values calculated using the following equation: Overall effect = [%vac × DE + (1 – %vac × DE) × IDE] where %vac = percent vaccinated; DE = direct effect; and IDE = indirect effect.

^a 1 minus the all serotype incidence rate ratios taken from Miller et al.⁶ Indirect effects for 5–17 year olds are assumed equal to those for 5–14 year olds, 18–34 year olds and 35–49 year olds assumed equal to 15–44; effects for 50–64 year olds assumed equal to 45–64 year olds.

^b Indirect effects for ages 0–17 year olds taken from Koshy et al.⁶⁴ Average age-specific hospital admission incidence from 2008 relative to 2006. Average of male and female. For individuals 15 years and older, the lowest relative ratio of IPD to PNE indirect effects was used (indirect effects for 2–4 year olds: 1/5) to extrapolate indirect effects.

^c Indirect effects for ages >2 years for outpatient pneumonia is assumed to be 0. Indirect effects for children <2 years of age were obtained from Zhou, 2007⁶⁶ and Black et al. (2002).⁶⁷

^d Indirect effects for ages >2 years for mild AOM are assumed to be 0. Indirect effects for children <2 years of age with mild AOM are calculated using Fireman et al. (2003)⁶⁰ (dose 1 to end of study: 7% in AOM visits) and 60% of the 42.7% decrease in AOM-related ambulatory visits from baseline 1997–1999 to 2004 Zhou et al. (2008).⁶⁸

^e Obtained from Ray et al. (2006)¹⁴: average of the three age group values, Table 2, page 497 (14.4, 15.1, 15.6), values adapted from Lieu et al.^{69,70} and Prosser et al.⁷¹ Simple otitis episodes have 1 or 2 otitis media visits during the episode; complex otitis episodes have 3 or more otitis media visits and may include tympanostomy tube placement.

PCV13 pneumococcal carriage data has demonstrated a comparable and significant impact in reducing carriage of the additional 6 serotypes in PCV13.⁷² By contrast, an 11-valent investigational precursor to that preceded PCV10 had no consistent statistically significant effect on pneumococcal nasopharyngeal carriage,⁷³ nor has a consistent effect been observed with PCV10.^{74,75} Therefore, in the base case we assumed that PCV10 would not generate indirect effects. These assumptions were thoroughly examined in sensitivity analysis where PCV13 was examined in the presence of no indirect effects and PCV10 was alternatively assumed to generate indirect effects that were extrapolated in a similar manner to PCV13.

Direct medical costs

Costs considered in the model included direct medical costs necessary to treat each case of disease and vaccine acquisition costs. Direct medical costs were assumed to include diagnostics, physician time, hospitalization, prescriptions, and over-the-counter medications as needed. Costs are presented in Table 1.^{29,30,54,76–79} Costs are presented in 2008 euros. Costs were not discounted because all costs in the model are realized within the 1-year time horizon.

Vaccination costs were based on the acquisition cost per dose and a direct administration fee. Acquisition^{23–25,80} and administration cost per dose^{26–28} are presented in Table 1. The price of PCV10 was unknown in the Netherlands; therefore, we assumed that the price of PCV10 was 20% less than PCV13.

Utilities

Utility weights allow for an objective measurement of the desirability of a health state in a cost-utility analysis. A utility of 1.0 represents perfect health, whereas a value of 0.0 represents death. When combined with life-years, utilities produce QALYs. Country-specific utilities are presented in Table 1. General utility for healthy individuals was applied, along with utility decrements for IPD disease sequelae (neurologic impairment, hearing loss, and epilepsy), for the remainder of an individual's expected life-years.

Model calculations

Costs and outcomes associated with pediatric NIPs containing PCV7, PCV10, or PCV13 were calculated. Additionally, incremental cost-effectiveness ratios were calculated as the difference in total costs between NIPs divided by the difference in effectiveness (e.g., life-years or QALYs gained, illnesses avoided) among NIPs. If a strategy was less costly and more effective, it was a dominant strategy, referred to as cost saving.

The base case analysis (labeled BC) is defined where PCV13 direct and indirect effects were extrapolated from PCV7 effects, and PCV10 direct effects were extrapolated from PCV7 direct effects with no adjustment for immunogenic response and indirect effects did not occur. Because efficacy or effectiveness data were not available for either vaccine, we performed sensitivity analyses (SA) in which

PCV13 was compared with PCV10 under different assumptions of direct and indirect effectiveness for both vaccines. Specifically, the following five scenarios were examined.

SA1: PCV13 exhibited effects as assumed in the base case; PCV10 direct effects were adjusted for immunogenic response and no indirect effects occurred; SA2: PCV13 exhibited effects as assumed in the base case; PCV10 direct effects were adjusted for immunogenic response and indirect effects were assumed to be equal to 50% of the serotype extrapolated values; SA3: PCV13 exhibited direct effects as assumed in the base case; PCV10 direct effects were adjusted for immunogenic response; neither PCV13 nor PCV10 incurred indirect effects; SA4: PCV13 exhibited effects as assumed in the base case; PCV10 direct effects were adjusted for immunogenic response and full extrapolated indirect effects were assumed (i.e., excluded a 50% reduction); and SA5: PCV13 exhibited effects as assumed in the base case; PCV10 exhibited direct effects as assumed in the base case and indirect effects were assumed to be equal to the full serotype extrapolated values (i.e. excluded a 50% reduction).

Results

Base case analysis

Fig. 2 presents the percentage of disease case reduction for each vaccine, compared with no NIP in the base case analysis. Compared with PCV7, PCV13 is expected to eliminate additional cases of disease, including IPD, PNE, and AOM: 96,117 additional cases in Germany; 218 in Greece; and 6474 in the Netherlands. Compared with PCV10, PCV13 is expected to eliminate 402,471 additional cases of IPD,

PNE, and AOM in Germany; 945 in Greece; and 26,214 in the Netherlands. Disease reduction in Greece included only hospitalized PNE and hospitalized AOM, resulting in a smaller absolute reduction in disease than in the other countries. Germany had a higher estimated incidence of pediatric AOM and PNE than the other countries, which accounted for a larger reduction of disease cases and a consequent reduction in costs that accompany those cases, compared with the other countries.

Table 3 presents the base case incremental costs and outcomes for each country for PCV13 compared with both PCV7 and PCV10. In addition to preventing more cases of IPD, all-cause PNE, and all-cause AOM, PCV13 prevented more deaths, increased life-years, and increased QALYs in all countries. As a direct result of the reduction in disease, PCV13 resulted in greater reductions in medical costs (excluding vaccine costs) to treat cases of disease in all countries. When compared with PCV7, PCV13 was estimated to be a more effective and less costly strategy (i.e., cost saving) in Germany and Greece. PCV13 was estimated to be cost-effective (i.e., cost per QALY < €20,000) in the Netherlands. When compared with PCV10, PCV13 was estimated to be cost saving in Germany, Greece, and the Netherlands.

Scenario analyses

Fig. 3 presents the disease reduction of PCV10 and PCV13 in two scenarios: (1) indirect effects occur in the presence of both NIPs (Fig. 3a – SA2) and (2) indirect effects do not occur in the presence of either NIP (Fig. 3b – SA3). In both scenarios, PCV13 continued to have a greater public-health impact than PCV10 across IPD, PNE, and AOM in all countries. PCV13 was cost saving or cost-effective compared with PCV10 in all scenarios where PCV13 was assumed to generate indirect effects.

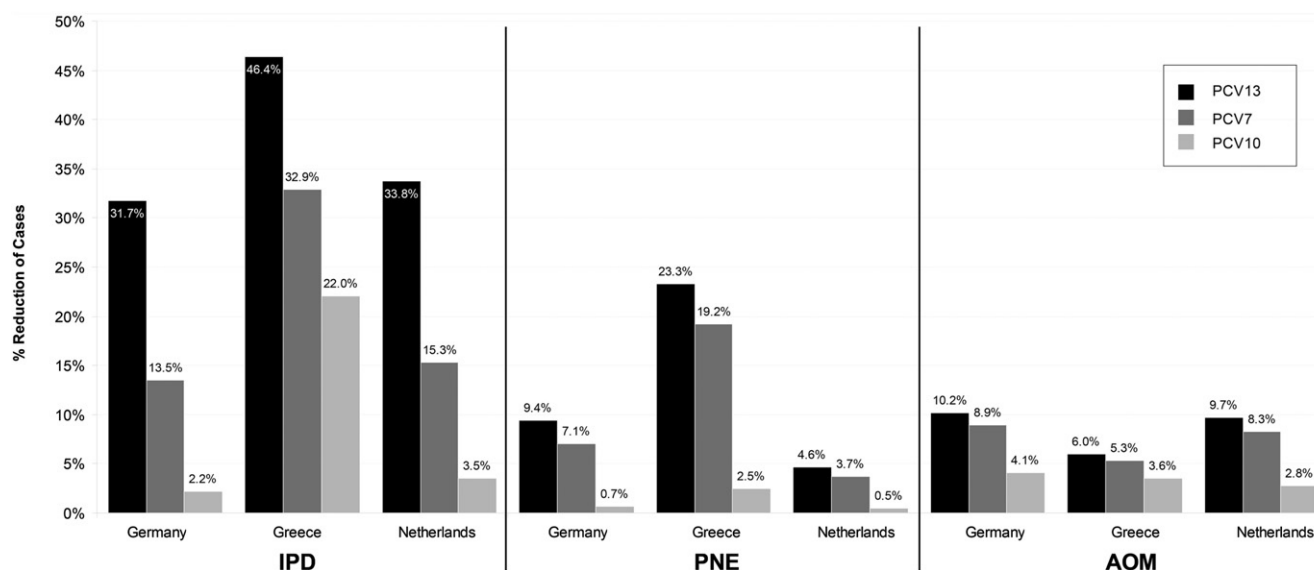


Figure 2 Percentage reduction of cases of IPD, PNE, and AOM due to PCV13, PCV7, and PCV10: vaccination relative to no vaccination in individuals, base cases in the population in Germany, Greece (disease reduction in Greece included only hospitalized PNE and hospitalized AOM), and the Netherlands. AOM = acute otitis media; IPD = invasive pneumococcal disease; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; and PNE = pneumonia.

Table 3 Cost-effectiveness^a results for PCV13 compared with PCV7, and PCV13 compared with PCV10.

Base results	Germany	Greece ^b	The Netherlands
PCV13 compared with PCV7			
Difference in direct costs	-235,981,618	-2,653,781	131,992
Life-years gained	31,960	1255	3752
Quality-adjusted life-years gained	28,828	1,51	3468
IPD illnesses avoided	3091	50	512
PNE illnesses avoided	38,284	164	1493
AOM illnesses avoided	54,742	3	4,469
Deaths avoided	2770	81	235
Cost per life-year gained	Cost savings	Cost savings	35
Cost per quality-adjusted life-year	Cost savings	Cost savings	38
Cost per illness avoided	Cost savings	Cost savings	20
PCV13 compared with PCV10: assuming no indirect effect for PCV10			
Difference in direct costs	-779,023,134	-2,545,515	-13,499,298
Life-years gained	92,816	6,450	10,990
Quality-adjusted life-years gained	83,628	5841	10,025
IPD illnesses avoided	5000	90	829
PNE illnesses avoided	140,634	843	6,380
AOM illnesses avoided	256,837	11	19,006
Deaths avoided	8210	421	783
Cost per life-year gained	Cost savings	Cost savings	Cost savings
Cost per quality-adjusted life-year	Cost savings	Cost savings	Cost savings
Cost per illness avoided	Cost savings	Cost savings	Cost savings

AOM = acute otitis media; IPD = invasive pneumococcal disease; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; and PNE = pneumonia.

^a Costs are expressed in 2008 euros.

^b Disease reduction in Greece included only hospitalized PNE and hospitalized AOM.

Table 4 presents scenarios of cost-effectiveness under different assumptions of direct and indirect effects of PCV10 and/or PCV13. In the first scenario where the immunogenic adjustments were applied to the derivation of PCV10 direct effectiveness estimates (SA1), the results were similar to the base case where PCV13 was cost saving compared with PCV10. Thus, the impact of immunogenicity adjustment to the PCV10 direct effects had a negligible effect on the qualitative results in all countries when PCV10 indirect effects were excluded.

In the second scenario where PCV10's direct effects were adjusted for immunogenic response and PCV10 was assumed to confer a partial (50% of serotype extrapolated) indirect effect (SA2), we observed that costs associated with a NIP offering PCV13 were lower than those of a NIP with PCV10 and PCV13 continued to avoid more cases of disease. Thus, PCV13 remained cost saving in all countries.

In the third scenario where indirect effects were excluded for both vaccines and PCV10's direct effects were adjusted for immunogenic response (SA3), the results for PCV13 in all countries were above the cost-effectiveness threshold of €50,000 per QALY.

In the fourth scenario where PCV10 had full indirect effects and direct effects were adjusted for immunogenic response (SA4), PCV13 remained cost saving in Germany and was cost-effective in Greece and the Netherlands. Thus assuming full indirect effects for PCV10 shifted the base case results from cost saving to cost-effective for PCV13 in Greece and the Netherlands.

In the fifth scenario, which had the most generous assumptions on PCV10's effectiveness, where PCV10's direct

effects were not adjusted for immunogenic response and was assumed to have full indirect effects (SA5), the results were similar to the fourth scenario, therefore the direct effect immunogenic adjustments had little impact on cost-effectiveness results when indirect effects were included.

Discussion

We developed a decision-analytic model to compare the costs and outcomes associated with a pediatric NIP offering PCV13 with a pediatric NIP offering either PCV7 or PCV10 in three European countries. The model considered direct and indirect effects. Overall, PCV13 NIPs are expected to have a substantial public-health impact as a result of its demonstrated immunogenicity and its broader serotype coverage when compared with both PCV7 and PCV10. PCV13-containing NIPs were estimated to decrease cases of IPD, PNE, and AOM in vaccinated children as well as in non-vaccinated individuals. Converting a NIP from PCV7 to PCV13 may be cost saving in Germany and Greece and may be cost-effective in the Netherlands when using World Health Organization cost-effectiveness criteria. In Greece, actual disease reduction would likely to be higher than predicted by the model because non-hospitalized cases of PNE and AOM (which are not considered in this analysis) may be reduced through vaccination. When compared with PCV10, we also expect PCV13 to be a cost saving intervention.

Our decision-analytic model is similar to other models in the literature in terms of the decision tree model structure

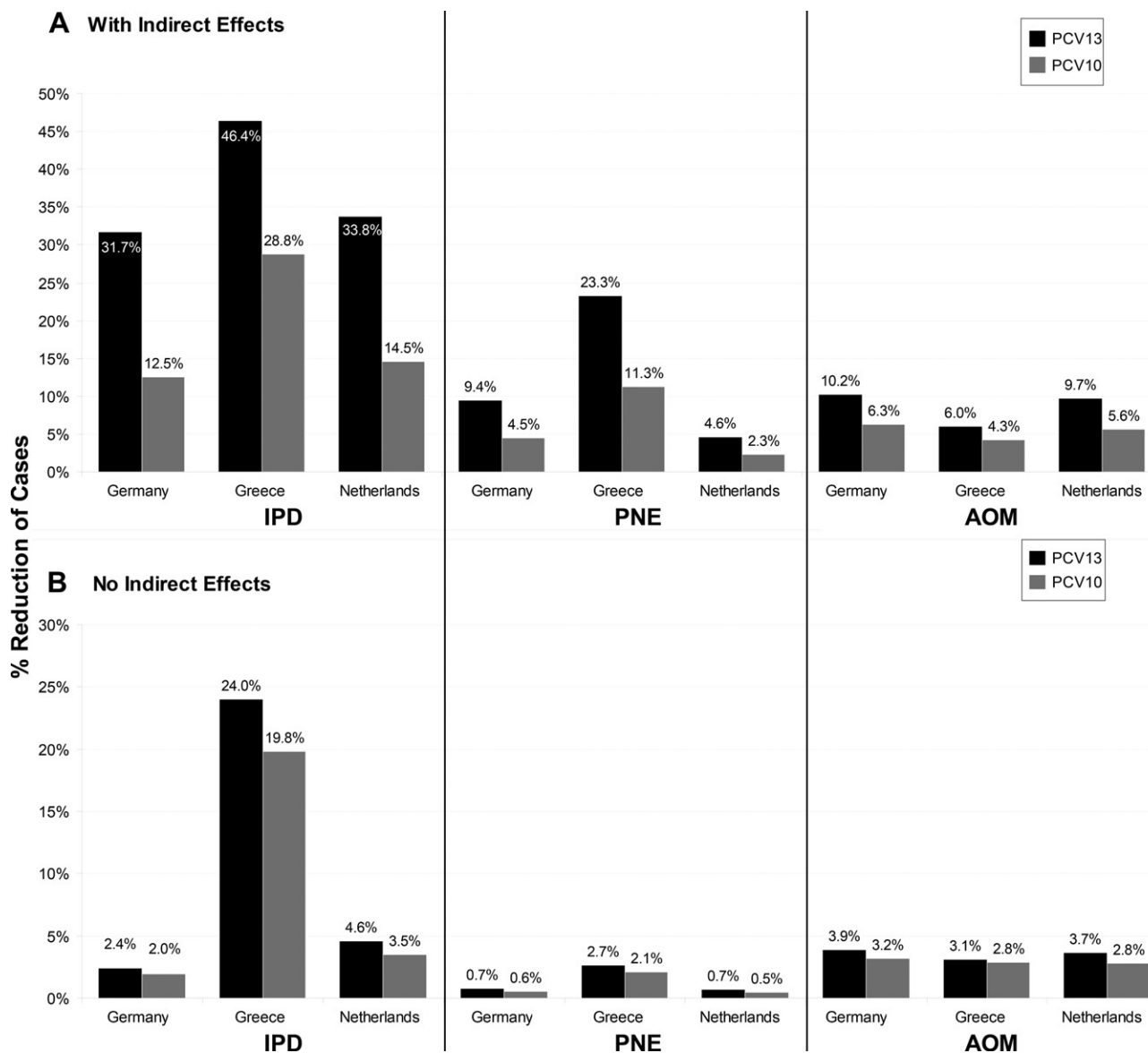


Figure 3 Percentage reduction of cases of IPD, PNE, and AOM in NIPs with PCV13 and PCV10 relative to no NIP in the population in Germany, Greece (disease reduction in Greece included only hospitalized PNE and hospitalized AOM) and the Netherlands. (A) Indirect effects included for both vaccines. (B) No indirect effects included for either vaccine. AOM = acute otitis media; IPD = invasive pneumococcal disease; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; and PNE = pneumonia.

and diseases considered including meningitis, bacteremia, PNE, and AOM. Similarities in the input data also exist. For example, serotype coverage data in all models were obtained from government surveillance programs. As a result of these similarities, our model's predictions of cost-effectiveness of PCV13 compared with PCV7 are consistent with these earlier models.^{14–19,28,69,81,82} Earlier published models that did not include indirect effects predicted large reductions of disease associated with the use of PCV7 compared with no vaccination, and PCV7 was reported to be borderline cost-effective. After incorporating indirect effects, PCV7 was found to be cost-effective and in some cases cost saving.^{17,28,76} We observed similar effects in our model. However, even when indirect effects were not incorporated, PCV13 was generally found to be cost-

effective if not cost saving compared to PCV7 and PCV10. This occurred because the marginal increase in costs from one vaccine to another is lower than the marginal increase in cost from no vaccine to a NIP with PCV7.

PCV10 has not presented direct efficacy or effectiveness estimates against all-cause AOM. The most relevant estimate of efficacy can be observed in the POET trial with an 11-valent precursor vaccine, which has since been changed on several key factors.^{10,73,74} However, the published 33.6% estimate of reduction in vaccine serotype-covered AOM should not be extrapolated to all-cause disease in the general population because several different pathogens in addition to *S. pneumoniae* are responsible for AOM. In the POET trial, the authors acknowledged that the 33.6% reduction estimate applies to a much narrower sample of more severe AOM

Table 4 Scenario analysis results: cost-effectiveness^a of a PCV13 NIP Compared with a PCV10 NIP with/without Indirect Effects and Immunogenic Response Adjustments in Germany, Greece, and the Netherlands.

Sensitivity analysis	Germany	Greece ^b	The Netherlands
Base case			
Difference in direct costs	−779,023,134	−2,545,515	−13,499,298
Cost per QALY	Cost savings	Cost savings	Cost savings
SA1: PCV13 base case; PCV10 direct effects adjusted for immunogenic response, no indirect effects			
Difference in direct costs	−790,778,143	−2,657,772	−13,910,910
Cost per quality-adjusted life-year	Cost savings	Cost savings	Cost savings
SA2: (Figure 3a) PCV13 base case; PCV10 direct effects adjusted for immunogenic response, indirect effects equal to 50% of the serotype extrapolated values			
Difference in direct costs	−433,496,681	−249,765	−4,865,015
Cost per QALY	Cost savings	Cost savings	Cost savings
SA3: (Fig. 3b) PCV13 and PCV10 with no indirect effects; PCV10 direct effects adjusted for immunogenic response			
Difference in direct costs	5,375,293	2,968,426	7,450,157
Cost per quality-adjusted life-year (QALY)	56,202	96,919	51,903
SA4: PCV13 base case; PCV10 direct effects adjusted for immunogenic response, full indirect effects			
Difference in direct costs	−76,215,219	2,158,241	4,180,880
Cost per QALY	Cost savings	2822	2481
SA5: PCV13 base case; PCV10 base case direct effects, full indirect effects			
Costs	−67,169,787	2,230,102	4,479,399
Cost per QALY	Cost savings	2943	2694

AOM = acute otitis media; IPD = invasive pneumococcal disease; QALY = quality-adjusted life-year; PCV = pneumococcal conjugate vaccine; PNE = pneumonia; and SA = sensitivity analysis.

^a Costs are expressed in 2008 euros.

^b Disease reduction in Greece included only hospitalized PNE and hospitalized AOM.

cases, due to the requirement of a referral to an otolaryngologist to confirm the diagnosis of AOM. Because of the less sensitive clinical definition of AOM in the POET trial compared to the FIN-OM study,⁸³ the sample of patients with more severe AOM had a higher incidence of vaccine serotype *S. pneumoniae* AOM. Therefore, the POET study selected patients who were more likely to benefit from vaccination. Moreover, the reported effectiveness versus vaccine type AOM was the same (~57%) as other PCVs studied in AOM, including PCV7.^{10,83} When cases of all-cause AOM are considered, as is the case in our model, an estimated reduction of 7%¹⁴ to 15%,⁶⁰ is more appropriate.

In our base case analysis compared with PCV10, we do not consider the lower immunogenic effect of PCV10 among the seven serotypes common to PCV7⁵⁶ as demonstrated by lower geometric mean concentrations, geometric mean titers, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) antibody concentrations at or above the accepted protective threshold of 0.35 µg/mL or at the less stringent threshold of 0.20 µg/mL. However, in sensitivity analyses, we consider that this reduced immunogenicity may lead to lower vaccine effectiveness. PCV13 exhibits greater effectiveness than PCV10 due to the broader serotype coverage of PCV13 in all scenarios examined. Additionally, we tested the assumption that PCV10 would not generate an indirect effect due to lack of demonstration of a consistent statistically significant reduction in nasopharyngeal carriage.^{10,73,74} Holding all else constant, allowing PCV10 indirect effects did improve the PCV10 analyses, however, in all analyses,

PCV13 was found to be cost-effective. We did not test the assumption that PCV10 would provide cross protection against serotypes 6A and 19A. Recent analyses in favor of PCV10⁸⁴ have assumed additional serotype coverage to account for effectiveness against serotype type 6A and 19A disease. However, no data exist to credibly support such an assumption, and PCV7 effectiveness data suggest otherwise.^{56,85–87} As effectiveness data become available, it will be important to update our analyses regarding direct effects, indirect effects, cross protection, and other uncertain model inputs.

There are several limitations to our analysis. The first is the limited availability of age-specific incidence and serotype coverage within the countries of interest. These data were from the years prior to the introduction of PCV7 because PCV7 NIPs have been instituted only in the last few years in these countries. The difference between PCV13 and PCV10 serotype coverage would likely be greater if we had used post-PCV7 serotype coverage data. Specifically, studies of serotype coverage found that several years of a NIP with PCV7 reduced the prevalence of the seven covered serotypes dramatically.^{6,44,46,47,88} Although the incidence of disease has also fallen, the additional serotypes covered by PCV13 comprise a greater proportion of the observed serotypes remaining in the population. Therefore, the serotype coverage of PCV13 would likely be higher relative to PCV7 and PCV10 in a post-PCV7 scenario. Realizing these limitations, we felt it appropriate to use the best data available at the time of this analysis.

With the introduction of PCV7, there has been evidence of emerging serotypes,^{5,6,89} highlighting the need for new vaccines with expanded serotype coverage. Our model did not explicitly consider emerging serotypes following introduction of PCV13 or PCV10. However, the estimates of indirect effects for both PCV13 and PCV10 were based on ecologic studies following widespread use of PCV7 that implicitly included emerging serotype disease and were reduced for both vaccines as a way to incorporate serotype replacement that may occur. Disease reduction for IPD is dramatic within a few years following introduction of pneumococcal conjugate vaccination.^{6,7}

At the moment, PCV13 and PCV10 do not have a proven indirect effect, however, PCV13 has shown a statistically significant reduction in nasopharyngeal carriage,⁷² a critical component to generating indirect effects. Therefore, uncertainty regarding the indirect effects within the model presents an additional challenge. To address this limitation, we tested various assumptions of indirect effects and found that PCV13 was consistently more effective than PCV10 in reducing cases of IPD, PNE, and AOM. Because both PCV7 and PCV13 are conjugated vaccines with the same carrier protein and have comparable immunogenicity, we assumed it was more likely that PCV13 would exhibit indirect effects than would PCV10. To date, PCV10 has not exhibited a consistent statistically significant reduction in nasopharyngeal carriage,^{73–75} a critical component to generating an indirect effect. Recent publications have exhibited an indirect effect of PCV7 in IPD and hospitalized pneumonia,^{6,64} however to date, no studies have exhibited an indirect effect in outpatient pneumonia or otitis media from a European perspective. Therefore we utilized US data^{14,60,66–71} to estimate these health states. To be conservative, we assumed that a herd effect would only be observed in unvaccinated children who are of the same age as the vaccinated cohort in these health states.

Another limitation of the analysis is that the final acquisition prices for PCV13 and PCV10 are not known with certainty in some markets due to the confidential nature of national tender offers. Our results represent our best assumption of pricing for these vaccines relative to the known price of PCV7. Under base case assumptions, the assumed PCV13 price per dose relative to PCV10 could increase substantially in Germany, Greece, and the Netherlands and still remain cost-effective.

Initiation of a NIP incurs large, upfront costs but likely will have a substantial public-health benefit. Given these upfront costs, it is important to understand the potential cost-effectiveness of new NIPs. In this analysis, a NIP with PCV13 was found to be good value for money and to prevent additional cases of disease among children and nonvaccinated individuals when compared with PCV7 or PCV10 in Germany, Greece, and the Netherlands. Our analyses may help inform policy makers of the potential benefits of vaccinating children worldwide, thereby reducing cases of preventable disease.

Conflict of interest statement

This study was sponsored by Wyeth Research, which was acquired by Pfizer Inc. in October 2009. David R. Strutton,

Stathis Kontodimas, and Rogier Klok, are employees of Pfizer Inc. Raymond A. Farkouh is an employee of Pfizer Inc.; at the time of the study and manuscript preparation, he was an employee of RTI Health Solutions, an independent contract research organization that has received research funding from Wyeth Research for this and other research studies, as well as funding from other pharmaceutical companies that market vaccines and drugs for other medical conditions. Stephanie R. Earnshaw is an employee of RTI Health Solutions. Ulrike Theidel and Sharon Hwang were employees of Pfizer Inc. at the time of study and manuscript preparation. Sotiria Papanicolaou is an employee of PRMA Consulting Fleet, an independent consulting company that has received research funding from Wyeth Research for this and other research studies.

Role of funding source

This study was funded in full by Wyeth Research, which was acquired by Pfizer, Inc. in October 2009. RTI Health Solutions participated in the analysis, preparation, and writing of this manuscript.

Acknowledgments

The authors would like to thank Maarten J Postma and Rosalind Hollingsworth for feedback and critical review of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.jinf.2011.10.015.

References

1. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*:93–104. Available at, http://www.who.int/immunization/wer8212pneumococcus_child_Mar07_position_paper.pdf, 2007;**82** [accessed 26.04.10].
2. Kilpi T, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu A, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin Infect Dis* 2003 Nov 1;**37**(9):1155–64.
3. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001 Dec;**20**(12):1105–7.
4. Grijalva CG, Poehling KA, Nuorti JP, Zhu Y, Martin SW, Edwards KM, et al. National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States. *Pediatrics* 2006;**118**(3):865–73.
5. Rozenbaum M, Boersma C, Postma M, Hak E. Observed differences in invasive pneumococcal disease epidemiology after routine infant vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2011;**10**(2): 187–99.

6. Miller E, Andrews N, Waight P, Slack M, George R. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011 May 26.
7. Plishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010 Jan 1;201(1):32–41.
8. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369(9568):1179–86.
9. European Medicines Agency. Assessment report for Synflorix. Common name: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/000973. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jenabled=true [accessed 26.04.10].
10. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006 Mar 4;367(9512):740–8.
11. European Medicines Agency. Assessment report for Prevenar 13. Common name: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent, adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/001104. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125; 2009 [accessed 26.04.10].
12. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005 Feb;5(2):83–93.
13. Moore MR, Gertz JRE, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C, et al. Population snapshot of emergent *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in the United States, 2005. *J Infect Dis* 2008;197(7):1016–27.
14. Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Jun;25(6):494–501.
15. Lloyd A, Patel N, Scott D, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2008;9(1):7–15.
16. McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK – how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine* 2005 Feb 25;23(14):1739–45.
17. Hubben GA, Bos JM, Glynn DM, van der Ende A, van Alphen L, Postma MJ. Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models – illustrated with a cost-effectiveness analysis of nation-wide infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 2007;25(18):3669–78.
18. Ray GT, Strutton DR, Klugman KP, Pelton SI, Ciuryla V, Moore M. Cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: an update. In: Poster presented at the 48th annual meeting of the interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy and the 46th annual meeting of the infectious diseases society of America, Washington DC; October 25–28, 2008.
19. Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. *Eur J Health Econ* 2009 Feb;10(1):25–38.
20. Federal Health Monitoring. Population on December 31, of the respective year. Classification: years, region, age, sex, nationality: year 2006 [accessed 05.11.09]. Available at: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=4711&p_sprache=E; 2006.
21. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) Health Data. Greek population in 2006. Available at: <http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=CSP2010> [accessed 27.10.10].
22. Statistics Netherlands. Population; sex, age and nationality, 1 January 2006. Available at: www.cbs.nl; 2006b [accessed 18.01.10].
23. Rote Liste. Available at: <http://www.rote-liste.de>; 2009 [accessed 01.04.09].
24. Ministry of Development. Official price bulletin. Available at: <http://www.gge.gr/37/index.asp> [accessed 15.05.09].
25. Z-index. Taxe [list of drugs registered in the Netherlands]. Den Haag, The Netherlands: Z-index; February 2010.
26. Regional Association of Statutory Health Insurance Physicians; 2008.
27. Pfizer, Inc. Vaccination administration cost data on file. Greece: Pfizer, Inc; 2009.
28. Rozenbaum MH, Sanders EA, van Hoek AJ, Jansen AG, van der Ende A, van den Dobbelsteen G, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ* 2010;340:c2509.
29. Institute fur das Entgelssystem im Krankenhaus gGmbH (InEK). Final report G-DRG 2008. Available at: http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2008/Abschlussbericht_zur>Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report-Browser/Report-Browser_2006_2008; 2008 [accessed 05.11.09].
30. Athens University Paediatric Hospital “Agia Sophia” annual statistics bulletin; 2006.
31. Claes C, Reinert RR, Vauth C, Greiner W. Health technology assessment: Heptavalenter Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff (PCV7). Available at: http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta202_bericht_de.pdf; 2009b [accessed 05.11.09].
32. Engel JA, Anteunis LJ. Utilization of middle ear ventilatory tubes for children, ages 0–12 years, in the Netherlands during 1990–1994. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1999 Apr 24;143(17):902–5 [in Dutch].
33. Baraff L, Lee S, Schriger D. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(5):389–94.
34. Oostenbrink R, Moll HA, Essink-Bot ML. The EQ-5D and the Health Utilities Index for permanent sequelae after meningitis: a head-to-head comparison. *J Clin Epidemiol* 2002 Aug;55(8):791–9.
35. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2010;61(2):114–24.
36. Maddigan SL, Feeny DH, Johnson JA, Maddigan SL, Feeny DH, Johnson JA. Health-related quality of life deficits associated with diabetes and comorbidities in a Canadian National Population Health Survey. *Qual Life Res* 2005 Jun;14(5):1311–20.
37. Ruckinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A, et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* 2009 Jun 24;27(31):4136–41.
38. Pfizer, Inc. Market research data on file. Greece: Pfizer, Inc; January 2009.
39. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu [National Institute for Public Health and the Environment, the Netherlands].

- Immunization coverage in the Rijksvaccinatieprogramma. [National Immunization Program]. Available at: http://www.rivm.nl/rvp/rijks_vp/; 2009 [accessed 18.01.10].
40. Reinert RR, Haupts S, van der Linden M, Heeg C, Cil MY, Al-Lahham A, et al. Invasive pneumococcal disease in adults in North-Rhine Westphalia, Germany, 2001–2003. *Clin Microbiol Infect* 2005 Dec;11(12):985–91.
 41. Bielefeld H. *Pharmaceutical prescription index*. IMS Health Deutschland. Available at: www.imshealth.de; 2008 [accessed 05.11.09].
 42. Syriopoulou V, Daikos GL, Soulis K, Michos A, Alexandrou H, Pavlopoulou I, et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece. *Acta Paediatr Suppl* 2000 Dec;89(435):30–4.
 43. National Statistics Office. *Statistics for social welfare and hygiene*. National Statistics Office; 2004.
 44. Netherlands Reference Laboratory for Bacterial Meningitis. *Bacterial meningitis in the Netherlands. Annual report 2006*. Amsterdam: University of Amsterdam; 2007.
 45. Van der Linden M, Reinert RR. Invasive pneumococcal disease in adults in North Rhine Westphalia, Germany, 2006. Report for the NRCS; January–December 2006.
 46. Von Kries R, Ruckinger S, Van der Linden M. Population-based nationwide study on invasive pneumococcal infections among children in Germany (2006). Final report of the German Childhood invasive pneumococcal infection study group; August 2008. Data on file at Pfizer.
 47. Koutouzis E, Daikos GL, Roma E, Charissiadou, Pangalis A, Liakopoulou T, et al. *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Greece. In: Sixth international symposium on *Pneumococci* and pneumococcal diseases (ISPPD-6), Reykjavik, Iceland; 2008 June 8–12, p. P3–P150.
 48. Federal Health Monitoring. *Diagnostic data of the hospitals (by place of residence): year 2006*. Available at: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=4711&p_sprache=E; 2006 [accessed 11.05.09].
 49. Maraki S. Serotype and antibiotics sensitivity of pneumococcus. [Doctoral thesis], University of Crete, Rethymnon; 2006.
 50. Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, Pangalis AM, Mostrou GJ, Syriopoulou VP, et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007;7:101.
 51. National Statistics Office, Greece; 2007.
 52. Petit G, De Wals P, Law B, Tam T, Erickson LJ, Guay M, et al. Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian children. *Can J Infect Dis* 2003;14(4):215–20.
 53. Statistics Netherlands. *Overlevingstafels; geslacht en leeftijd. [Survival tables; sex and age]*. Available at: <http://statline.cbs.nl/StatWeb/selektion/?DM=SLNL&PA=37360NED&VW=T>; 2006 [accessed 18.01.10].
 54. Jansen AG, Rodenburg GD, de Greeff SC, Hak E, Veenhoven RH, Spanjaard L, et al. Invasive pneumococcal disease in the Netherlands: syndromes, outcome and potential vaccine benefits. *Vaccine* 2009 Apr 14;27(17):2394–401.
 55. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999 Sep;18(9):757–63.
 56. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Apr;28(4 Suppl):S66–76.
 57. Goldblatt D. Establishing the correlate for pneumonia. Presentation at the 6th international symposium on pneumococci and pneumococcal diseases, Reykjavik, Iceland; June 11, 2008.
 58. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Elvin L, Hansen J, et al. Impact of the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on disease epidemiology in children and adults. *Vaccine* 2006 Apr 12;24(Suppl. 2):S2–S80.
 59. European Medicines Agency. European public assessment report (EPAR) for Synflorix. Common name: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Procedure No. EMEA/H/C/000973. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000973/human_med_001071.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true [accessed 26.04.10].
 60. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2003 Jan;22(1):10–6.
 61. Strutton D, Hwang S, Farkouh R, Roberts C, Strutton D, Hwang S, et al. Response to “Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine, in four countries”. *Vaccine* 2011 Oct 13;29(44):7589–90.
 62. Talbird S, Knerer G, Hausdorff W, Taylor T, Frost CR. Reply to Strutton et al.: response to “Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine, in four countries”. *Vaccine* 2011 Oct 13;29(44):7591–2.
 63. van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Bogaert D, Ijzerman EP, et al. Effect of reduced-dose schedules with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal pneumococcal carriage in children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009 Jul 8;302(2):159–67.
 64. Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax* 2010;65(9):770–4.
 65. Nelson JC, Jackson M, Yu O, Whitney CG, Bounds L, Bittner R, et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine* 2008 Sep 8;26(38):4947–54.
 66. Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* December 1, 2007;161(12):1162–8.
 67. Black S, Shinefield H, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810–5.
 68. Zhou F, Shefer A, Kong Y, Nuorti JP. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997–2004. *Pediatrics* February 1, 2008;121(2):253–60.
 69. Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000 Mar 15;283(11):1460–8.
 70. Lieu TA, Ray GT. Summary of updates and revisions to: projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. Presentation to the CDC Advisory Review Panel, Atlanta, GA; 2000 May 29.
 71. Prosser L, Ray G, O’Brien M, Kleinman K, Santoli J, Lieu T. Preferences and willingness to pay for health states prevented by pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004;113:283–90.
 72. Cohen R, Levy C, Bingen E, Bonnet E, Koskas M, Attal S. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on nasopharyngeal (NP) flora in children with acute otitis media (AOM). Podium presentation at the 51st interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, IL; September 17–20, 2011.
 73. Prymula R, Kriz P, Kaliskova E, Pascal T, Poolman J, Schuerman L. Effect of vaccination with pneumococcal

- capsular polysaccharides conjugated to *Haemophilus influenzae*-derived protein D on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *H. influenzae* in children under 2 years of age. *Vaccine* 2009;**28**(1):71–8.
74. Prymula R, Hanovcova I, Splino M, Kriz P, Motlova J, Lebedova V, et al. Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. *Vaccine* 2011;**29**(10):1959–67.
 75. COMPAS: A phase III study to demonstrate efficacy of GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal vaccine (GSK1024850A) against community acquired pneumonia and acute otitis media. Interim study results available at: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp?sessionId=A2DDE9D8FF535802E012A173A2AD4753?protocolId=109563_1&studyId=BD75DC96-C03B-4DOC-9C33-8F75BE346885&compound=Hepatitis+A+vaccine%2C+Inactivated.
 76. Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Clin Ther* 2003 Oct;**25**(10):2614–30.
 77. Plasschaert AI, Rovers MM, Schilder AG, Verheij TJ, Hak E, Plasschaert AIO, et al. Trends in doctor consultations, antibiotic prescription, and specialist referrals for otitis media in children: 1995–2003. *Pediatrics* 2006 Jun;**117**(6):1879–86.
 78. Dutch Healthcare Authority (NZA). *Maximum tariff for Dutch general practitioners*. Available at: http://www.nza.nl/9439/10249/41655/5000-1900-08-3_-_volgnr_201.pdf; 2008 [in Dutch] [accessed 05.11.09].
 79. Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. *Guidelines for costing research, methods and standardized prices for economic evaluations in health care*. Diemen, The Netherlands: Health Care Insurance Board; 2004.
 80. Hallauer J. Aktueller stand der pneumokokkenkrankungen in deutschland und der nutzung der konjugierten pneumokokkenvakzine. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2006;**11**:43–55 [in German].
 81. McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2003 Jun 2;**21**(19–20):2564–72.
 82. Chuck AW, Jacobs P, Tyrrell G, Kellner JD. Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2010;**28**(33):5485–90.
 83. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001 Feb 8;**344**(6):403–9.
 84. Talbird SE, Taylor TN, Knoll S, Frostad CR, Marti SG. Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine, in four countries. *Vaccine* 2010;**28**(Suppl. 6):G23–9.
 85. Whitney CG, Pilishvili T, Farley M, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet* 2006;**368**:1495–502.
 86. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* September 1, 2010;**126**(3):e493–505.
 87. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;**28**(25):4192–203.
 88. Centers for Disease Control and Prevention. Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction – eight states, 1998–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;**57**(6):144–8.
 89. Centers for Disease Control and Prevention. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 Sep 16;**54**(36):893–7.

Aspects of outpatient palliative care in Germany—a survey among office-based physicians

Anne Prenzler · Thomas Mittendorf · Johann-Matthias von der Schulenburg ·
Ulrike Theidel · Thomas Montag · Hans Christof Müller-Busch

Received: 23 April 2010 / Accepted: 4 August 2010 / Published online: 24 August 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract

Background Currently, palliative care is widely discussed. The aim of this study is to explore different aspects of the ambulatory treatment environment of palliative care patients and its structure in Germany from the viewpoint of caring physicians.

Methods A structured questionnaire was developed and sent to 1,003 office-based physicians in Germany. Topics were the delivery and effort of care, cooperation among health care providers, the subjective assessment of existing health care structures, the reimbursement system, as well as an assessment of future developments. Sub-group analyses were conducted.

Results Three hundred fourteen questionnaires were included in the statistical analyses. Fifty percent of physicians estimate the additional time and effort for palliative care patients compared to non-palliative care patients to be 50% and more. The best cooperation is seen with caregivers; however, cooperation with psycho-social care providers should be improved. Fifty percent describe the outpatient health care situation as (very) insufficient, but improvements are expected in the future. Ninety percent assess German reimbursement structures as (very) insufficient.

Conclusions This study gives an insight into the German outpatient health care setting for palliative care patients. Palliative care patients have higher and more complex needs with respect to health care than other patients. Further studies should focus on the collection of longitudinal patient data for more comprehensive insight.

Keywords Palliative care · Palliative medicine · Constipation · Germany · Reimbursement · SAPV

Background

In Germany as well as in other European countries, the demographic structure is characterized by an increasing number of elderly people. Today, about 20% of the German population is over 65 years old, and this number will increase up to 33% by 2050 (Federal Institute for Population Research 2008). This change is accompanied by a rising incidence of specific diseases that follow at least partly the increase in age. Especially the rising number of cancer patients results from this demographic shift and reflects a major public health burden to society today and in the near future. For instance, according to German data, the incidence of cancer indications in Germany is projected to increase from 461,000 in 2007 to 588,000 in 2050 (+27%) in absolute figures (Beske et al. 2009).

With regard to health services that are to be provided for such life-threatening diseases, the need for professional, extensive health care beyond acute phases of disease as well as the development and more importantly implementation of specific palliative structures have become more and more apparent in the last years in Germany. The World Health Organization defines palliative care as an “approach that improves the quality of life of patients and

A. Prenzler (✉) · T. Mittendorf · J.-M. von der Schulenburg
Leibniz University Hannover, Center for Health Economics,
Koenigsworther Platz 1,
30167 Hannover, Germany
e-mail: ap@ivbl.uni-hannover.de

U. Theidel
Wyeth Pharma GmbH,
Muenster, Germany

T. Montag · H. C. Müller-Busch
German Association for Palliative Medicine,
Berlin, Germany

their families facing the problems associated with life-threatening illness...” (WHO 2002). Whereas palliative medicine focuses on medical care for the patients, palliative care is understood as a more holistic, multi-disciplinary approach, which involves for example caregivers, psychotherapists and spiritual guidance in addition to care provided by general practitioners (GPs) and specialized physicians (Pastrana et al. 2008).

According to the World Health Organization (WHO), the inpatient palliative sector is already well organized in Germany (Centeno et al. 2007). However, with respect to the outpatient sector, improvements are necessary (Radbruch and Voltz 2008).

In the German outpatient health care sector, there is a differentiation between general ambulatory palliative care and specialized ambulatory palliative care (SAPV). SAPV differs from general palliative care mainly in the higher qualification requirements (e.g., additional training in palliative medicine) and in the need for special palliative care teams because of the higher intensity or complexity of disease events and symptoms with which a patient might be confronted.

Over the last years, the palliative care sector has gained greater attention in Germany (Schneider et al. 2009). The German government and the Statutory Health Insurance (SHI) have tried to support the development of new palliative care structures, e.g., via new regulations regarding SAPV. For instance, every person insured within the SHI who has a non-curable, progressive disease as well as limited life expectancy has the right to receive SAPV if needed. SAPV can then be prescribed by physicians with costs being covered by the SHI (Federal Joint Committee 2008).

However, even though efforts in this health care sector have been increased, there is a lack of scientific research in this field in Germany to date (Schneider and Schwartz 2006). Therefore, the aim of this study is to explore different aspects of the ambulatory treatment environment of palliative care patients and its structure in Germany from the viewpoint of the caring physicians.

Methods

A structured questionnaire was developed and sent to 1,003 office-based physicians in Germany in January 2009 with a reminder sent in February. Fifty percent of the contacted doctors were members of the German Association for Palliative Medicine; the other 50% were office-based GPs taken from an IMS database. Several issues were addressed within the survey. Besides general information on the physicians' specialization, information on the proportion of palliative care patients as well as the frequency and duration of visits either in the office or at home by these patients was addressed.

Furthermore, since palliative care focuses on the improvement of quality of life, which includes pain relief by opioids, an additional focus was on side effects, which in turn are typically caused by opioids. Therefore, the physicians were asked to estimate frequencies of various side effects due to opioid medication in palliative care patients and to give information on the additional time needed for treatment of side effects using the example of opioid-induced constipation (OIC), which is known to be the most frequent side effect (Clemens and Klaschik 2008).

Additionally, the physicians were asked to classify and rate the ongoing cooperation with other health care providers as well as the outpatient care situation for palliative care patients in general. Finally, their satisfaction with the current German reimbursement system with regard to palliative care and their perceptions of future developments in this health care sector were evaluated.

The data were analyzed with SPSS, version 16. As relative differences between the responses of GPs and specialists as well as physicians with and without special training in palliative care were of special interest, various subgroup analyses were conducted. Values from descriptive statistics are given as mean values in absolute terms or percentage. To explore possible statistical significance, the Mann-Whitney U-test as well as the Wilcoxon test was applied.

Results

Questionnaires from 314 physicians (70.3% male) were included in the statistical analyses (response rate: 31.3%). Mean and median age was 50 years. Sixty-four percent were GPs, the others specialists [e.g., hematologist/oncologist (13.7%); anesthetist (11.5%)]. On average, they had already practiced in their office for 13 years, whereas GPs had been office-based significantly ($p < 0.01$) longer than specialists (15 vs. 10 years). Sixty-seven percent of the physicians had special formal palliative medicine (PM) training, and 57% of those were GPs.

Physicians overall have 9.6% palliative care patients on average. PM-trained physicians (13%) and other specialists (18.5%) treat more patients with a palliative status ($p < 0.01$) than physicians without PM training and GPs, respectively. According to the survey, 80% of the palliative care patients suffer from cancer as the primary condition (specialists: 90%; GPs: 75%).

A specific point of interest of this survey was the duration of the palliative phase (from first palliative health care need till death). According to our results, the palliative period lasts for less than 6 months in 60% of all cases, with PM-trained physicians estimating this time frame to be shorter than others (Fig. 1). No significant difference between GPs and specialists was identified.

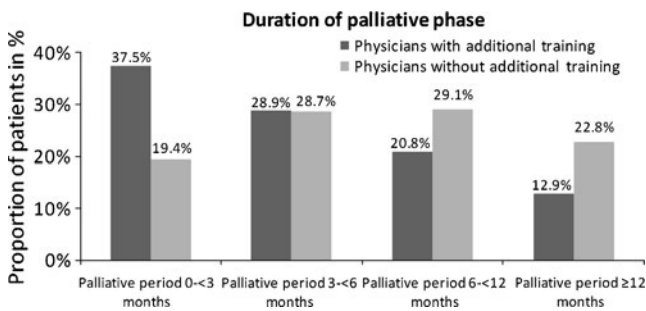


Fig. 1 Duration of palliative phase

Every second physician estimated the additional time and effort needed for a palliative care patient compared to a non-palliative care patient as at least 50%. For a more detailed view of the additional required time, participants were asked to approximate the number of home visits and office consultations as well as the time frame needed per visit for palliative care patients vs. non-palliative care patients with chronic health problems. On average, GPs estimate visiting palliative care patients 5.9 times per quarter at their home (non-palliative: 2.3; $p < 0.01$). They also state that they need more time per home visit (18 vs. 12 min; $p < 0.01$). Palliative care patients also have significantly ($p < 0.01$) more office consultations per quarter in a specialist’s practice (4.6 vs. 3.4) and need more time per visit (16 vs. 10 min).

As to the important treatment component, physicians were asked to estimate the frequency of various side effects due to opioid-containing medications in palliative care patients. The physicians differentiated between patients who receive mild and strong opioids, respectively, whereas the WHO pain ladder was used to distinguish between the opioid groups (WHO-2: mild opioids, i.e., codeine; WHO-3: strong opioids, i.e., morphine). According to the answers, OIC was the most frequent side effect, followed by nausea/vomiting and fatigue. On average, physicians

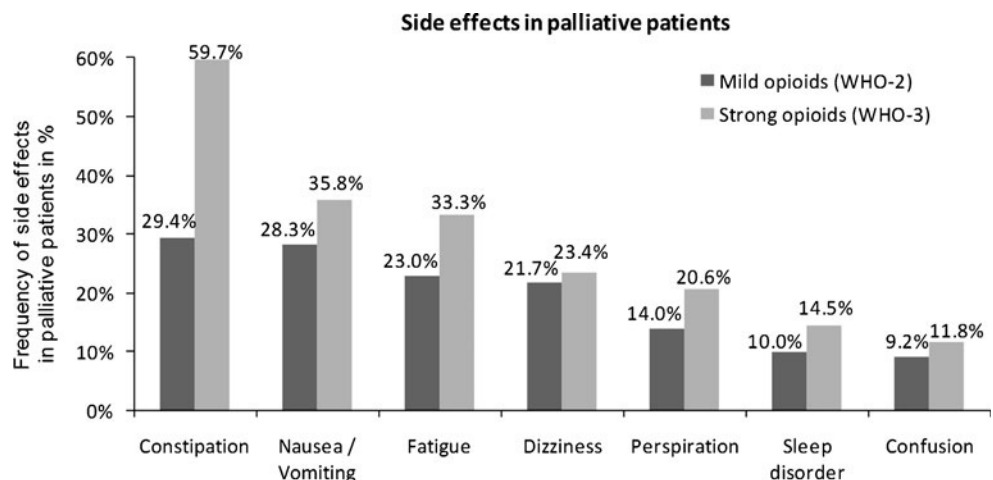
estimated the occurrence of OIC in 60% of the palliative care patients who received a WHO-3 opioid (Fig. 2). PM-trained physicians indicated significantly higher frequencies of OIC than physicians without this extra qualification (WHO-2 criteria: 32% vs. 26%; WHO-3 criteria: 63% vs. 54%). Specialists noted nausea/vomiting, dizziness and confusion as side effects from WHO-2 opioids significantly less often than GPs, whereas specialists observed fatigue as a result of more potent formulations (WHO-3) significantly more often ($p < 0.05$). Since these side effects might cause additional time for patient care, physicians were asked to estimate this additional time using the example of OIC. On average, physicians estimated the additional time to be 20%, whereas PM-trained physicians approximated slightly less additional effort than others (18% vs. 21%).

In the final part of the questionnaire, assessments of the overall outpatient health care structure for palliative care patients, the reimbursement system and cooperation among different groups of health care providers as well as perceptions of possible future developments were outlined.

Every second physician considered the outpatient health care structure to be (very) insufficient. Furthermore, over 60% of the PM-trained doctors as well as specialists, independent of their knowledge in palliative medicine, assessed the situation as (very) unsatisfactory (Fig. 3). A large discrepancy between statements of GPs could be observed: 51% of the PM-trained GPs described the situation as insufficient (13%: very insufficient), whereas only 22% of the GPs without PM-training share this opinion (3%: very insufficient).

With respect to the reimbursement system in the outpatient care sector, 95% of the PM-trained physicians stated that it is (very) insufficient (without PM training: 87%). However, 58% of the physicians who are informed about the current SAPV regulations believe that those will improve the health care structure in outpatient care in Germany. However, only 31% expect improvements with

Fig. 2 Side effects in palliative care patients



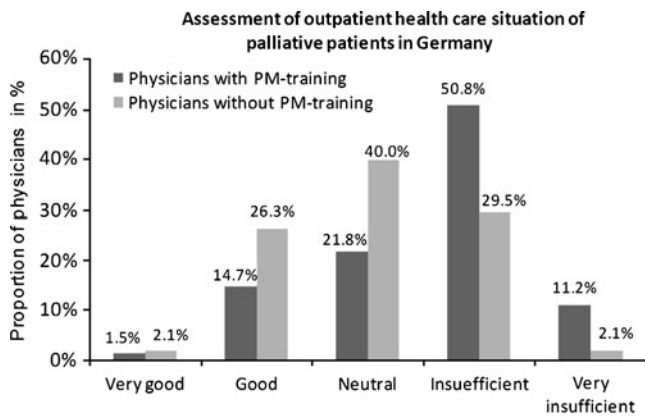


Fig. 3 Assessment of outpatient health care situation of palliative care patients in Germany

respect to the reimbursement situation. Specialists tend to be more optimistic about this than GPs.

A main issue for an efficient provision of health care to palliative care patients is the cooperation between the different providers of health care. The results of this survey show that physicians assess the existing cooperation structures as quite good, as before, with specialists being more optimistic than GPs in their assessment (Fig. 4).

The best cooperation is given with caregivers: Three in four participants described this form of cooperation to be (very) good. In contrast, the assessment of the cooperation with psychotherapists and parties providing spiritual guidance was heterogeneous: 42% of the GPs gave (very) good ratings, 30% were neutral, and 28% considered the situation to be (very) insufficient; these values were lower compared to the answers given by specialists (60%, 22%, 18%). These results are also reflected in the question in which field the cooperation should improve with respect to extent and quality. As a result, especially psycho-social care and cooperation were seen as an area needing future efforts.

This German study sample was also asked if they would support changes in the treatment process with respect to the assignment of duties to other caregivers, as the spectrum of responsibilities of other groups is rather limited in comparison to other countries, e.g., the role of outpatient nurses in the UK (Taylor et al. 2010). Seventy-one percent of specialists with PM training (85% without) indicate that they would be willing to share or transfer duties to caregivers (only 66% of the GPs with PM training and 57% without would support this).

Looking to the future, 60% of palliative care specialists believed that the quality of outpatient palliative health care

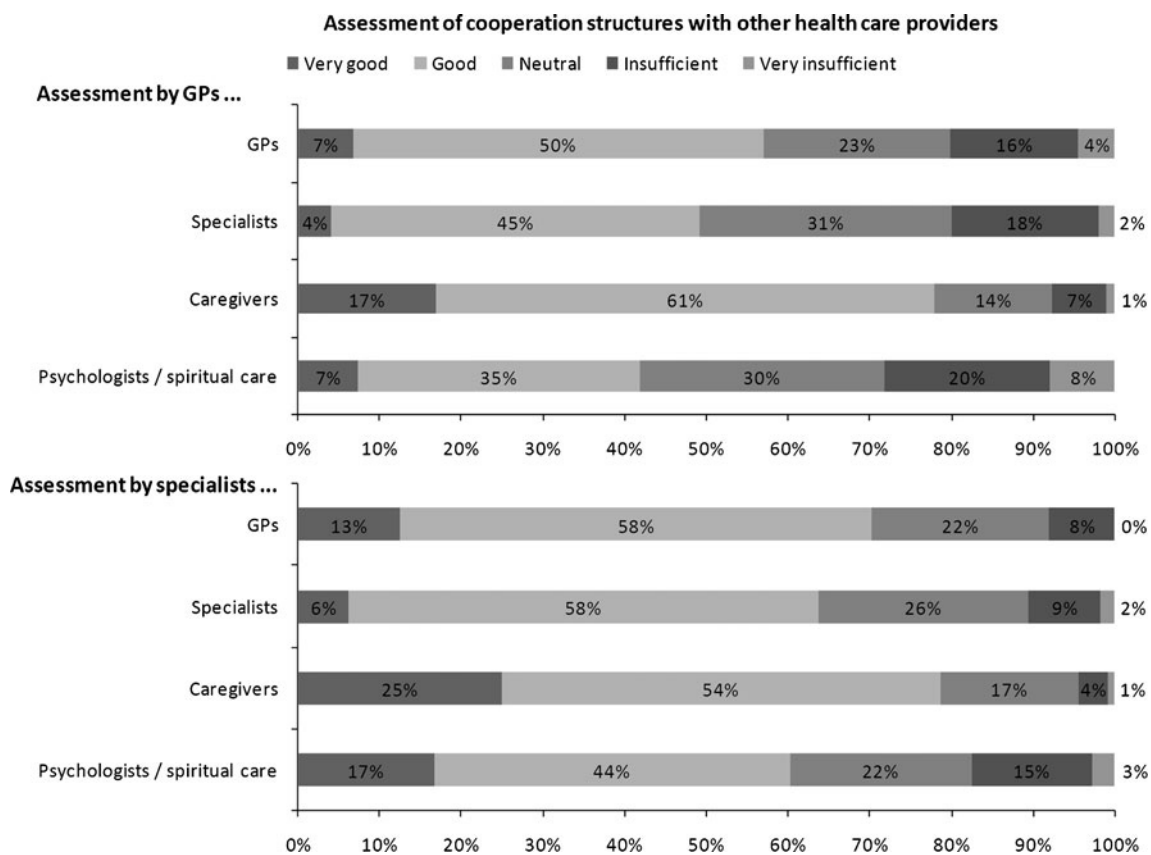


Fig. 4 Assessment of cooperation structures with other health care providers

will develop positively within the next 5 years. Only 30% of the physicians without PM training agreed on this, and 35% of this group even expected a deterioration of the quality of health care.

Discussion

This study gives an overview of the subjective assessment of physicians working in palliative care in Germany of the outpatient health care structure of this very special area. Following the findings, palliative care patients have higher and more complex needs with respect to health care than other patients, which result in more time and effort having to be spent by the physicians on this special patient group.

According to the German Remuneration Scheme (EBM), physicians receive a lump-sum payment per quarter for office consultations, irrespective of the number or length of visits, or the morbidity or palliative status of a patient (National Association of Statutory Health Insurance Physicians 2010). GPs receive approximately 35 euros per quarter and patient, specialists about 31 euros (not including special procedures). Furthermore, taking care of OIC, which was identified as the most common opioid-induced side effect, with its treatment being very time-consuming, or any other complication is also not reflected separately in the remuneration system. Regular home visits are reimbursed by approximately 15 euros. Hence, it is not surprising that 90% of the physicians consider the reimbursement regarding outpatient care of palliative care patients as insufficient. This inadequate compensation of the time-consuming services provided during palliative care was also recently explored via a series of expert interviews (Brueckner et al. 2009). Following new regulations regarding SAPV, special palliative care teams, which need to fulfill certain requirements (Federal Joint Committee 2008), can make a special contract based on SAPV with individual sickness funds and receive additional remuneration. Started in April 2009, office-based physicians also receive extra payments for prescribing SAPV, which is connected with some bureaucratic effort (National Association of Statutory Health Insurance Physicians 2010). However, as the German health care system faces the challenge of an upcoming lack of practicing physicians (National Association of Statutory Health Insurance Physicians and German Medical 2007)—especially in rural areas—it still is highly indicated to work further on additional adjustments within the remuneration system. This might also improve the job satisfaction of German physicians, which is—according to the results in the present study—quite poor. The responsibility of adjustment should not be born solely by the Health Ministry, but rather should be shared with health insurances and the different physician associations in this field.

Other studies have already investigated the cooperation between health care providers (Schneider et al. 2007). The results of the study indicate that especially the cooperation between psychotherapists and other health care providers involved in palliative care is in need of improvement. This cooperation is essential for providing the more holistic health care approach that is indicated in palliative care (Borck 2006). With respect to the assignment of duties to caregivers, GPs seem to be more skeptical than specialists. An explanation for this finding might be that disproportionately more GPs have to give up tasks than specialists and hence receive less payment. Since 2009, physicians' qualified assistant personnel have been allowed to make home visits on behalf of the GP, which is usually reimbursed with 17 euros, including the time and cost of the trip (National Association of Statutory Health Insurance Physicians 2010). However, this possibility of altering treatment paradigms is connected to some requirements. For instance, the respective regional area needs to be under-supplied, and the assistant has to have qualified training. As a result it is not expected that this change has the potential to serve as a significant support for physicians.

The validity of the findings from this survey might be limited for different reasons. First of all, it cannot be ruled out that the cohort has a selection bias. However, as the study sample with over 300 physicians is rather big for this kind of health care services research, the results might at least be considered as giving trend indications. If a selection bias was created by surveying specialists with a background in palliative care in one subgroup of the study cohort, it is more likely that the results of the survey would be biased towards a more positive description of the average real world treatment environment.

Another important aspect is the different definitions of palliative status (Pastrana et al. 2008). Hence, this might explain why the figures concerning the relative importance of palliative care patients vs. patients in the outpatient setting in general are a bit higher than in earlier works (Abholz 1998; Buser et al. 2004). Furthermore, it is important to emphasize that the information in this study is not directly based on clinical data from palliative care patients' files, but rather on estimations from physicians who take part in the treatment process. Therefore, the reliability and validity of the information (e.g., on the proportion of side effects as well as the length of a palliative period) might be limited. An earlier study by Koch-Horn et al. (2002) determined in a prospective study setting that GPs on average need 15 min per patient, including travel time, which is less than in the present study.

Summarizing, not only the results but also the limitations of the study call for further studies that should focus on the collection of longitudinal patient data to obtain even more comprehensive insight into the health care environment and the specific needs of palliative care patients.

Conclusions

In comparison to non-palliative care, there is a need for a larger use of medical resources among palliative care patients—a need that currently might not be adequately reflected in the remuneration system. Considering ongoing demographic developments and the resulting importance of palliative care, further research needs to identify room for improvement and corresponding strategies.

Funding/Conflict of interest This work was supported by Wyeth Pharma GmbH, Germany, a company of the Pfizer Group. Apart from the funding, the authors declare they have no further conflict of interest.

References

- Abholz HH (1998) Palliativmedizinische Versorgung—eine hausärztliche Aufgabe? [palliative care—a task for the GP?]. *Z Allg Med* 74:957–961
- Beske F, Katalinic A, Peters E, Pritzkeleit R (2009) Morbiditätsprognose 2050. Ausgewählte Krankheiten für Deutschland, Brandenburg und Schleswig-Holstein [Morbidity prognosis 2050]. Schmidt & Klaunig, Kiel
- Borck S (2006) Pastoral care in palliative medicine. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49:1122–1131
- Bruceckner T, Schumacher M, Schneider N (2009) Palliative care for older people—exploring the views of doctors and nurses from different fields in Germany. *BMC Palliat Care* 8:7
- Buser K, Amelung V, Brandes I et al (2004) Gutachten: Palliativversorgung in Niedersachsen—Bestandsaufnahme und Empfehlungen zur Weiterentwicklung. [Expert's report regarding palliative care in lower saxony for the German government]
- Centeno C, Clark D, Lynch T et al (2007) Facts and indicators on palliative care development in 52 countries of the WHO European region: results of an EAPC task force. *Palliat Med* 21:463–471
- Clemens KE, Klaschik E (2008) Management of constipation in palliative care patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2:22–27
- Federal Institute for Population Research (2008) Bevölkerung: Daten, Fakten, Trends zum demographischen Wandel in Deutschland [Population—figures, facts, trends regarding the demographical change in Germany]. Wiesbaden
- Federal Joint Committee (2008) Spezialisierte Ambulante Palliativversorgungs-Richtlinie (SAPV-RL) [Directive for prescription of specialized ambulatory palliative care]. *Bundesanzeiger* 2008:911
- Koch-Horn C, Knupp B, Gschrey F et al (2002) Family doctor care for the dying—costs and expenses of home care. *Z Allg Med* 78:82–85
- National Association of Statutory Health Insurance Physicians (2010) German Remuneration Scheme (EBM) <http://www.kbv.de/ebm2010/ebmgesamt.htm> Accessed March 1st 2010
- National Association of Statutory Health Insurance Physicians, German Medical Association (2007) Studie zur Altersstruktur- und Arztlentwicklung: Daten, Fakten, Trends. [Study on age structure and development of number of doctors]
- Pastrana T, Junger S, Ostgathe C et al (2008) A matter of definition—key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care. *Palliat Med* 22:222–232
- Radbruch L, Voltz R (2008) What is special in specialised palliative care? *Schmerz* 22:7–8
- Schneider N, Schwartz FW (2006) High need for improvement and many open questions in health care for palliative patients. *Med Klin (Munch)* 101:552–557
- Schneider N, Buser K, Amelung VE (2007) Discrepancies in the viewpoints of different German health care providers of Palliative Care. *Eval Health Prof* 30:96–109
- Schneider N, Luckmann SL, Behmann M et al (2009) Problems and challenges for palliative care: what are the views of different stakeholders on the meso and macro level of the health system? *Health Policy* 93:11–20
- Taylor J, Irvine F, Bradbury-Jones C et al (2010) On the precipice of great things: the current state of UK nurse education. *Nurse Educ Today* 30:239–244
- World Health Organization (2002) WHO definition of palliative care. www.who.int/cancer/palliative/definition/en/ Accessed March 1st 2010

Versorgungssituation von Palliativpatienten und Einschätzung der Arbeitsbelastung der Pflegenden

Befragung unter ambulant tätigen Pflegenden in Deutschland

Aspects of outpatient palliative care and assessment of the nursing workload

Survey among care givers in Germany

PRENZLER ANNE, MÜLLER-BUSCH CHRISTOF H., MITTENDORF THOMAS, THEIDEL ULRIKE, VON DER SCHULENBURG MATTHIAS-J., MONTAG THOMAS

Einleitung: Ziel dieser Studie ist es, Einblicke in ambulante Versorgungssituationen von Palliativpatienten zu bekommen. Unter anderem werden Pflegeaufwand der Patienten und die berufliche Belastung der Pflegenden untersucht sowie die Entwicklung der zukünftigen Versorgungssituation, auch im Hinblick auf die Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern, beurteilt. **Methoden:** 188 ambulant tätige Pflegenden, alle Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, wurden schriftlich mittels eines selbstentwickelten Fragebogens Anfang 2009 befragt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mithilfe SPSS 16. **Ergebnisse:** 69 Bögen konnten eingeschlossen werden. Der Aufwand der Versorgung der Palliativpatienten wurde als sehr hoch eingeschätzt, wobei die Befragten 28 Prozent der Arbeitszeit mit Verwaltungstätigkeiten verbringen. Bei Pflegenden ist die allgemeine und quantitative Arbeitsbelastung am höchsten. Opioid-bedingte Nebenwirkungen stellen eine zusätzliche Belastung dar. Die G-BA-Richtlinie zur SAPV wird in der Regel positiv beurteilt, genauso wie die zukünftige Versorgungssituation der Palliativpatienten und Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern. **Diskussion:** Als nächstes ist die Erhebung von Patientendaten erforderlich, um die Versorgung genauer zu untersuchen.

Introduction: The aim of this study is to explore aspects of the health care situation of outpatient palliative patients in Germany as well as effort and workload of care from the viewpoint of involved care givers. Additionally the future development with regard to the cooperation with other health care providers is assessed. **Methods:** A detailed questionnaire was developed and sent to 188 outpatient care givers, all members of the German Association for Palliative Medicine, in January 2009. All data was analyzed via SPSS version 16. **Results:** 69 questionnaires were included into statistical analyses. Care givers estimate the effort of care of palliative patients as very high. 28 per cent of working time is spent on administration. Responders consider general and quantitative workload to be the highest. Most care givers assess the SAPV-directive of the Federal Joint Committee as well as the future health care situation of palliative patients and cooperation with other health care providers as good. **Discussion:** Further studies should focus on the collection of longitudinal patient data for a more comprehensive insight.

Key Words: Palliative Care, workload, SAPV

Schlüsselwörter: Palliative Care, Belastung, SAPV

PR Beiträge in der Rubrik „Pflegerwissenschaften“ werden einem „Peer-Review“-Verfahren unterzogen. Jeder publizierte Beitrag in dieser Rubrik wurde von mindestens zwei Experten, Mitgliedern des Editorial Boards der Pflegezeitschrift, unabhängig voneinander in anonymisierter Form begutachtet. Die Begutachter überprüfen den Artikel nach festgelegten Kriterien. Dadurch werden Unabhängigkeit und größtmögliche Objektivität in der Begutachtung, aber auch im Umgang mit dem Begutachtungsergebnis gesichert. Genaue Hinweise zum Ablauf des Verfahrens und zu den Manuskriptrichtlinien finden Sie unter www.pflegezeitschrift.de.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Palliative Care als „Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden, durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art“ (WHO 2002). Bei Palliative Care wird in der Regel zwischen einer allgemeinen und speziellen Versorgung unterschieden, wobei der Komplexitätsgrad der Versorgung maßgeblich

ist. Nach Berechnungen von Jaspers & Schindler (2004) benötigen in Deutschland pro Jahr 85.000 Menschen eine spezielle palliativmedizinische Versorgung. Aufgrund der älter werdenden Gesellschaft und der Tatsache, dass immer mehr Menschen infolge schwerwiegender chronischer Erkrankungen sterben, wird die Anzahl zukünftig steigen (Schneider et al. 2008).

In den letzten Jahren wurde die Diskussion über Palliative Care in Deutschland verstärkt (Schindler 2006). Palliativmedizin wurde beispielsweise im 2006 verabschiedeten GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WSG) als besonders zu fördernde Aufgabe unse-

res Gesundheitswesens ausgewiesen. Seitdem haben zum Beispiel Versicherte mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden Erkrankung laut Gesetz (§ 37b SGB V) Anspruch auf eine spezialisierte ambulante Palliativversorgung (SAPV), die seit der Veröffentlichung der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Frühjahr 2008 aufgrund der gesetzlichen Vertragsgrundlage (§ 132d SGB V) zu Lasten der GKV verordnet werden kann.

Aus dem ganzheitlichen Ansatz der Palliativmedizin, der sich auch in der Richtlinie wiederfindet, ergeben sich für Pflegenden Besonderheiten hinsichtlich der Versorgung der Patienten, die

eine umfassende Zusammenarbeit der Leistungserbringer bedingen (Montag et al. 2007).

Ziel dieser Studie war es, mithilfe einer Befragung bei ambulant tätigen Pflegenden Einblicke in die Versorgungssituation von Palliativpatienten zu bekommen sowie die berufliche Belastung der Pflegenden durch die Betreuung dieser Patientengruppe abzuschätzen. Ein besonderer Aspekt bei der Pflege von Palliativpatienten sind Nebenwirkungen, die durch die Gabe von Opiaten in der Tumorschmerztherapie verursacht werden. Innerhalb dieser Studie wird deshalb auch das Auftreten sowie die Belastung der Behandlung von opioid-bedingten Nebenwirkungen thematisiert, insbesondere die opioid-induzierte Obstipation (OIO), da sie als eine der häufigsten Nebenwirkungen gilt (Wirz & Beck 2008). Des Weiteren standen die Bewertung der G-BA-Richtlinie zur SAPV sowie die gegenwärtige und zukünftige Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern in Bezug auf die Betreuung von Palliativpatienten im Fokus dieser Untersuchung.

Methoden

Für die empirische Studie wurde ein Fragebogen mit insgesamt fünf Fragekomplexen entwickelt. Die Konzeption des Bogens orientierte sich an Grundprinzipien der Erstellung von Fragebögen (Häder 2010). Neben personenbezogenen Daten wurden die Pflegenden gebeten, Angaben zu ihren Palliativpatienten zu machen sowie den Pflegeaufwand dieser Patienten abzuschätzen. In einem weiteren Teil wurde die berufliche Belastung der Pflegenden hinsichtlich der Versorgung der Palliativpatienten untersucht. Im Rahmen einer Recherche nach geeigneten bereits existierenden Fragebögen wurde eine standardisierte Mitarbeiterbefragung zu Arbeitsbedingungen und Gesundheit der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) identifiziert. Aus diesem Fragebogen wurden Fragestellungen zu den Bereichen „Allgemeine berufliche Situation“, „Quantitative Arbeitsbelastung“, „Qualitative Arbeitsbelastung“ und „Körperliche Belastung“ übernommen. Auf Basis der Antworten wurde ein Belastungsdiagramm nach der Methodik von Gergersen & Harms (2009) erstellt. Weitere Fragen betrafen das Auftreten von opioid-bedingten Ne-

benwirkungen sowie die Belastung im Zusammenhang mit Behandlungsmaßnahmen gegen OIO. Abschließend wurden die Pflegenden nach ihrer Meinung über den Einfluss der G-BA-Richtlinie zur SAPV auf die Versorgungssituation der Palliativpatienten gefragt sowie um ihre Einschätzung der Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern und der zukünftigen Versorgungssituation gebeten.

Die Fragebögen wurden im Januar 2009 postalisch an Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) versendet, die zu diesem Zeitpunkt der Gesellschaft angehörten und die nach Angaben der Mitgliederdatei als Pflegende im ambulanten Bereich tätig waren ($n = 188$). Nach einem Erinnerungsschreiben war der finale Einsendeschluss Anfang März 2009. Die Eingabe und Auswertung der Ergebnisse erfolgte mithilfe des Statistikprogramms SPSS Version 16. Um statistische Signifikanzen zu ermitteln, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet, der zwei Stichproben hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz vergleicht (Bärlocher 1999).

Ergebnisse

Insgesamt wurden 73 Fragebögen (Rücklaufquote: 39 Prozent) ausgefüllt zurückgesendet, von denen 69 ambulant tätige Pflegende in die Analyse eingeschlossen wurden (drei waren mittlerweile stationär tätig; eine war ohne Angabe der Tätigkeit).

Das Durchschnittsalter der Befragten lag bei 48 Jahren (davon 79,7 Prozent weiblich), wobei die Tätigkeit als Pflegekraft bereits seit durchschnittlich 25 Jahren (Median: 23 Jahre) ausgeübt wurde. Das 160h-Curriculum als Zusatzqualifikation in der Palliativpflege wurde von 91 Prozent der Teilnehmer absolviert. 56 Prozent arbeiteten bei einem Pflegedienst mit palliativpflegerischem Schwerpunkt und 14,5 Prozent in einem ambulanten Hospiz. Die vertraglich festgelegte Arbeitszeit der Pflegenden betrug durchschnittlich 33,5 Stunden pro Woche, wobei sie zusätzlich 8,75 Überstunden leisteten. Über ein Viertel der Arbeitszeit (28 Prozent) verbrachten Pflegende mit Verwaltungstätigkeiten (wie Dokumentation, Telefonaten).

Im Durchschnitt waren 55 Prozent der Patienten der teilnehmenden Pflegenden Palliativpatienten, wobei der Median bei 72 Prozent (± 41) lag. Die hohe

Streuung ist unter anderem dadurch begründet, dass 30 Prozent der Pflegenden ausschließlich Palliativpatienten betreuen. Die Pflegenden wurden zunächst gebeten abzuschätzen, wie lange sie einen Patienten vom ersten palliativmedizinischen Bedarf bis zu dessen Tod betreuen. Demnach versterben 54 Prozent der Palliativpatienten innerhalb der ersten drei Monate, weitere 27 Prozent nach drei bis sechs Monaten.

Die Häufigkeit der Hausbesuche sowie die Kontaktzeit je Besuch (nur bezogen auf pflegerische Leistungen), getrennt nach Palliativ- und Nicht-Palliativpatienten, wurden ebenfalls im Rahmen der Studie untersucht. Hierzu sollten die Teilnehmer ihre Patienten prozentual in Raster (0 bis 1, 2 bis 3, 4 bis 5, 6 und mehr Besuche je Woche) einteilen. Während 47 Prozent der Palliativpatienten von den Pflegenden sechs Mal und mehr pro Woche besucht wurden, traf dies bei Nicht-Palliativpatienten in nur 41 Prozent der Fälle zu. Unter der konservativen Annahme, dass sechs und mehr Besuche durchschnittlich acht Besuche repräsentieren, wurden Palliativpatienten mit durchschnittlich 4,9 Kontakten pro Woche signifikant ($p < 0,01$) häufiger von Pflegenden besucht als Nicht-Palliativpatienten. Auch bei der Kontaktzeit (47 Minuten vs. 35 Minuten je Besuch) wird deutlich, dass Palliativpatienten einen signifikant ($p < 0,01$) höheren Pflegeaufwand haben.

Aufgrund der Bedeutung von Nebenwirkungen in der Schmerzbehandlung wurden die Pflegenden gebeten, Angaben über die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen bei ihren Palliativpatienten infolge einer Opioidverschreibung zu machen. Dabei wurde zwischen schwachen und starken Opioiden (WHO-Stufe 2 bzw. 3) unterschieden.

Obstipation und Übelkeit/Erbrechen wurden als die häufigsten opioid-bedingten Nebenwirkungen wahrgenommen. Um rechtzeitig festzustellen, ob eine OIO vorlag, führten die Pflegenden an, dass sie die Stuhlfrequenz und damit verbundene Beschwerden bei ihren Opioidpatienten regelmäßig dokumentierten. 74 Prozent der Pflegenden, die die Frage beantwortet hatten, gaben zudem an, dass sie die Dokumentation nach festgelegten Kriterien durchführten. Jedoch ist auffällig, dass 27,5 Prozent der Befragten zur Dokumentation nach festgelegten Kriterien keine Aussage machten.

Abbildung 1: Grad der beruflichen Belastung und Zufriedenheit mit der Arbeit

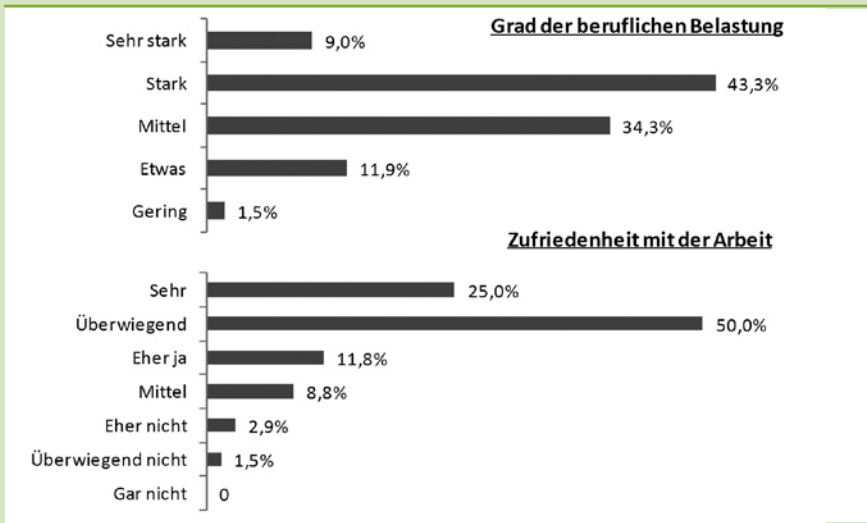
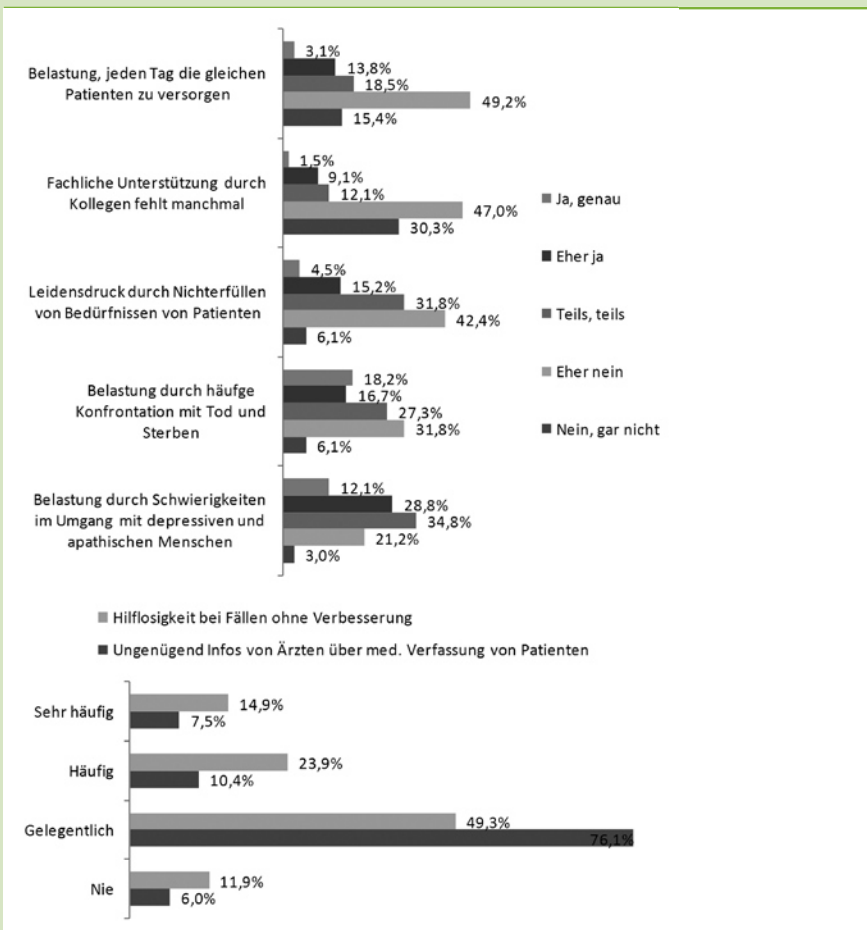


Abbildung 2: Dimensionen der qualitativen Arbeitsbelastung



Ein Schwerpunkt der Studie lag auf der Erhebung der beruflichen Belastung im Zusammenhang mit der Pflege der Palliativpatienten. Abbildung 1 zeigt, dass über 50 Prozent der Pflegenden ihre Tätigkeit als stark bzw. sehr stark belastend empfinden. Gleichzeitig gaben 75

Prozent an, zufrieden oder sehr zufrieden mit ihrer Arbeit zu sein.

Im Rahmen einer Subgruppenanalyse wurde ermittelt, dass diejenigen mit (sehr) starker Belastung zu 68 Prozent sehr oder überwiegend zufrieden mit der Arbeit sind, was von einer hohen

Belastung bei gleichzeitiger Zufriedenheit zeugt. Die quantitative Arbeitsbelastung wurde durch Fragen nach häufigem Zeitdruck, Arbeitsmenge, Menge an Arbeit außerhalb der Pfl egetätigkeit sowie Zeit für emotionale Unterstützung der Patienten erhoben. 41 Prozent der Pflegenden klagten über zu viel Arbeit; knapp 30 Prozent beantworteten die Frage, ob sie häufig unter Zeitdruck stehen, mit „ja, genau“ bzw. „eher ja“, was der derzeitigen Entwicklung an allen Arbeitsplätzen entspricht. Außerdem klagten über 50 Prozent der Pflegenden (sehr) häufig über zu viele Aufgaben außerhalb der Pfl egetätigkeit; knapp 40 Prozent meinten, dass sie nicht genügend Zeit für die emotionale Unterstützung der Patienten hätten. Abbildung 2 zeigt die qualitative Arbeitsbelastung der Pflegenden. Bei der Frage nach der körperlichen Belastung durch Bücken bzw. Arbeiten in unangenehmer Körperhaltung geben nur 12,3 Prozent bzw. 23,1 Prozent der Pflegenden „ja, genau“ oder „eher ja“ an.

Zusammenfassend zeigt Abbildung 3 das Belastungsdiagramm, das aus den durchschnittlichen Antworten erstellt worden ist. Darin wird deutlich, dass die körperliche und qualitative Belastung im Durchschnitt eher gering, jedoch die allgemeine berufliche Belastung sowie die quantitative Belastung durchschnittlich bis hoch ist.

Zudem wurden die Teilnehmer speziell nach der Belastung im Zusammenhang mit der Anwendung eines Suppositoriums, eines Einlaufs oder bei der Durchführung einer manuellen Ausräumung bei Auftreten einer OIO gefragt. Während 12,1 Prozent bzw. 33,8 Prozent die Anwendung eines Suppositoriums bzw. Einlaufs als erhebliche bzw. starke zusätzliche Belastung empfanden, traf dies bei der manuellen Ausräumung auf 60 Prozent der Pflegenden zu. Aus den weiteren Angaben wird deutlich, dass nicht körperliche Anstrengungen (wie Kopfschmerzen und Übelkeit) für die große zusätzliche Belastung verantwortlich sind, sondern vor allem das empfundene Mitleid mit den betroffenen Patienten. 65 Prozent der Pflegenden gaben an, bei einer manuellen Ausräumung starkes bzw. erhebliches Mitleid mit den Patienten zu haben.

Schließlich sollten die Teilnehmer Einschätzungen zu SAPV geben sowie die Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern charakterisieren. 58,2

Prozent der Befragten gaben an, die Inhalte der G-BA-Richtlinie zur SAPV zu kennen, weiteren 22,4 Prozent war die Richtlinie, jedoch nicht die genauen Inhalte bekannt. Diese beiden Gruppen wurden nach ihrer Einschätzung bezüglich des Einflusses der Richtlinie auf die Versorgung befragt: 63 Prozent der Pflegenden glauben, dass die Richtlinie die Versorgung verbessern wird.

Die Teilnehmer wurden auch gefragt, wie sie die jetzige und zukünftige Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern einschätzen (Abb. 4). Die jetzige Zusammenarbeit wurde von den Pflegenden überwiegend positiv bewertet. Der hohe Neutralanteil kann jedoch dafür sprechen, dass ggf. wenig Kontakt zu anderen Leistungserbringern besteht. Zukünftige Perspektiven der Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern wurden überwiegend positiv eingeschätzt.

Auch die Einschätzungen zur Entwicklung der Versorgungsqualität von Palliativpatienten sowie der eigenen Berufszufriedenheit waren mehrheitlich positiv.

Diskussion

Die Untersuchung gibt einen Einblick in den Versorgungssektor der Palliative Care aus Sicht der Pflegenden in Deutschland und analysiert die Belastung der Pflegenden im Umgang mit Palliativpatienten.

Nach eigenen Angaben betreuten die teilnehmenden Pflegenden durchschnittlich über 50 Prozent Palliativpatienten, was im Vergleich zu anderen Studien ein deutlich höherer Anteil ist (Buser et al. 2004). Dieser kann bedingt sein durch den hohen Spezialisierungsgrad der Kohorte (90 Prozent der Befragten absolvierten das 160h-Curriculum). Jedoch existieren unter den Leistungserbringern nach wie vor verschiedene Definitionen von Palliativpatienten (Pastrana et al. 2008), was bei der Interpretation des Anteils an Palliativpatienten zu berücksichtigen ist.

Thema der Studie war unter anderem das Auftreten von opioid-bedingten Nebenwirkungen bei Palliativpatienten. Obstipation und Übelkeit/Erbrechen wurden als die häufigsten Nebenwirkungen wahrgenommen. Dies entspricht bisherigen Erkenntnissen aus der Literatur (Rhodes & McDaniel 2001, Schoeffel 2008, Wirz 2008), wobei der

Abbildung 3: Belastungsdiagramm

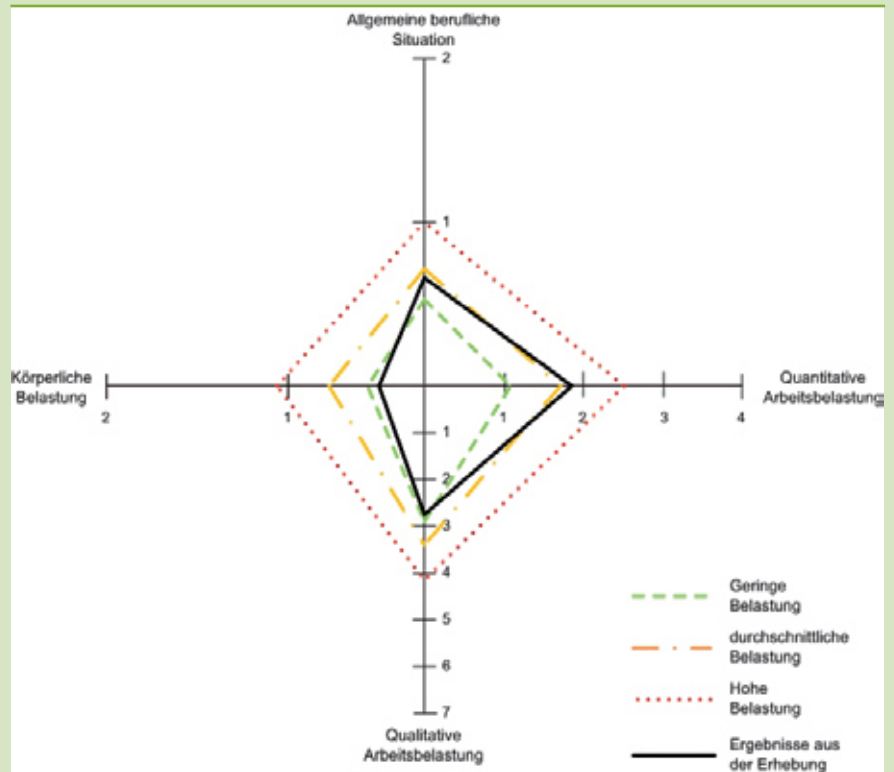
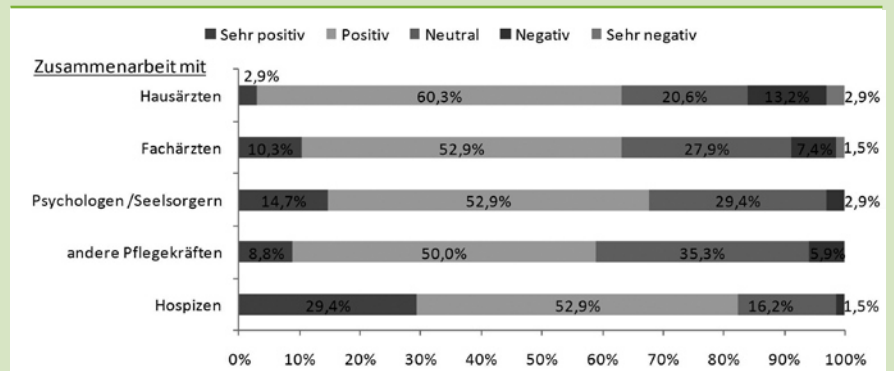


Abbildung 4: Entwicklung der Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern



berichtete Anteil an OIO-Fällen je nach Studie schwankt (zum Beispiel Stewart et al. 1999, Thomas 2007).

Die Ergebnisse bezüglich der Dokumentation der Stuhlfrequenz zeigen, dass sie im Wesentlichen regelmäßig und schematisch durchgeführt wird. Der hohe Anteil an nicht getätigten Angaben bei dieser Frage könnte jedoch davon zeugen, dass weiterer Informationsbedarf bezüglich eines geeigneten Kriterienkataloges besteht. Bislang existieren die Rom-III-Kriterien (Rome Foundation 2006) zur Identifikation einer chronischen Verstopfung – jedoch gibt es international keine Definition und Klassifikation, die als verbindlich anerkannt wird (Clemens & Klaschik 2007).

Jedoch muss generell bei der Diskussion über Dokumentationen im Rahmen der Pflgetätigkeit beachtet werden, dass die Pflegenden dieser Studie zufolge bereits über ein Viertel ihrer Arbeitszeit für Verwaltungstätigkeiten nutzen, was nach eigenen Angaben wiederum eine erhebliche Belastung für die Pflegenden darstellt. Gleichzeitig ist es wichtig und notwendig, dass Dokumentationen, beispielsweise zur Qualitätssicherung, durchgeführt werden (Lindena et al. 2005). In Zukunft sollte daher intensiv darüber diskutiert werden, welche Themenbereiche bei Dokumentationen als sinnvoll und zweckmäßig eingestuft werden können.

Das Belastungsdiagramm sollte nach den Anweisungen der BGW (Berufsg-



Literatur

nossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege) zufolge individuell je Pflegekraft erstellt werden. In der vorliegenden Studie wurden die Antworten vereinfachend zu Durchschnitten zusammengefasst und in dem Diagramm ausgewiesen, da es hier nicht um die Erstellung eines individuellen Belastungsprofils ging. Zukünftige Befragungen, die auf die Belastungen von Pflegekräften fokussieren, sollten zudem die Belastung bezüglich der Behandlung einzelner Symptome bzw. der Pflege von Palliativpatienten mit diesen Symptomen getrennt von der allgemeinen Arbeitsbelastung erheben, um Zusatzbelastungen klar zu erheben und zu filtern.

Knapp 40 Prozent der Pflegenden gaben an, (sehr) häufig nicht genügend Zeit für die emotionale Unterstützung des Patienten zu haben, obwohl gerade der psychologische und seelsorgerische Aspekt in der Palliativmedizin eine entscheidende Rolle spielt (Borck 2006). Die unzureichende psychosoziale Betreuung von Palliativpatienten, aber auch die ungenügende Kommunikation mit Psychologen und Seelsorgern werden in der Literatur ebenfalls häufig bemängelt (van Oorschot 2004, Schindler 2006). In der vorliegenden Studie fällt jedoch auf, dass Pflegenden die Zusammenarbeit mit anderen Leistungserbringern vergleichsweise positiv einschätzen und auch die zukünftige Versorgungssituation insgesamt positiv bewerten. Obwohl viele Expertenmeinungen davon abweichen, zeigt die Befragung von leitenden Mitarbeitern ambulanter Pflegedienste von Schneider et al. (2006) ähnlich positive Ergebnisse.

Aufgrund der besonderen Stichprobe (alle Probanden sind Mitglieder der DGP) ist generell die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf alle Pflegenden in Deutschland nur eingeschränkt möglich. Da der Weiterbildungsanteil in dieser Kohorte sehr hoch ist und die Teilnehmer sehr gut über die G-BA-Richtlinie zur SAPV informiert sind, kann insgesamt von einer Befragung unter Experten gesprochen werden. Aus diesen Gründen wäre eine Wiederholung der Befragung mit einer weniger spezialisierten Kohorte als Vergleich sinnvoll. Auch wäre es dann interessant, weitere Subgruppenanalysen durchzuführen (zum Beispiel Zusatzweiterbildung, Länge der Pfl egetätigkeit), die hier aufgrund der vergleichsweise klei-

BÄRLOCHER F. (1999) *Biostatistik: praktische Einführung in Konzepte und Methoden*. Thieme, Stuttgart.

BORCK S. (2006) *Seelsorge in der Palliativmedizin*. Bundesgesundheitsblatt 49, 1122-1131.

BUSER K. ET AL. (2004) *Palliativversorgung in Niedersachsen – Bestandsaufnahme und Empfehlungen zur Weiterentwicklung*. http://cdl.niedersachsen.de/blob/images/C8578778_L20.pdf. Letzter Zugriff am 12. April 2010.

CLEMENS K.E. & KLASCHIK E. (2007) *Übelkeit, Erbrechen und Obstipation in der palliativen Situation*. Deutsches Ärzteblatt 104, A269-A278.

GREGERSEN S. & HARMS P. (2009) *Mitarbeiterbefragung*. www.bgw-online.de/internet/generator/Inhalt/OnlineInhalt/Medientypen/Arbeitshilfe/Psychische_20Belastung_20und_20Beanspruchung_20_20Anleitung_20zur_20Mitarbeiterbefragung_20_f_C3_BC_r_20die_20ambulante_20Pflege.html. Letzter Zugriff am 1. März 2010.

HÄDER M. (2010) *Empirische Sozialforschung: Eine Einführung*. 2. Aufl. Verl. für Sozialwissenschaft, Wiesbaden.

JASPERS B. & SCHINDLER T. (2004) *Gutachten: Stand der Palliativmedizin und Hospizarbeit in Deutschland und im Vergleich zu ausgewählten Staaten (Belgien, Frankreich, Großbritannien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Schweiz, Spanien)*. www.dgpalliativmedizin.de/pdf/Gutachten%20Jaspers-Schindler%20Endfassung%2020050209.pdf. Letzter Zugriff am 1. März 2010.

LINDENA G. ET AL. (2005) *Qualitätssicherung in der Palliativmedizin – Ergebnisse der Kerndokumentation 1999-2002*. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 99, 555-565.

MONTAG T., OSTGATHE E., KERN M. (2007) *Besonderheiten der Pflege in der Palliativmedizin*. Zeitschrift für Palliativmedizin 8, 101-115.

PASTRANA T., JUNGER S., OSTGATHE C., ELSNER F., RADBRUCH L. (2008) *A matter of definition – key elements identified in a discourse analysis of definitions of palliative care*. Palliative Medicine 22, 222-232.

RHODES V.A. & MCDANIEL R.W. (2001) *Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care*. A Cancer Journal for Clinicians 51, 232-248.

ROME FOUNDATION (2006) *Guidelines – Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders*. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 15, 307-312.

SCHINDLER T. (2006) *Zur palliativmedizinischen Versorgungssituation in Deutschland*. Bundesgesundheitsblatt 49, 1077-1086.

SCHNEIDER N., AMELUNG V.E., BUSER K. (2006) *Wie schätzen leitende Mitarbeiter ambulanter Pflegedienste die Palliativversorgung ein?* Pflege 19, 356-362.

SCHNEIDER N., BISSON S., DIERKS M.L. (2008) *Rahmenbedingungen für die palliative Versorgung in Deutschland und Entwicklung von Public-Health-Zielen*. Bundesgesundheitsblatt 51, 467-471.

STEWART W.F. ET AL. (1999) *Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features*. The American Journal of Gastroenterology 94, 3530-3540.

THOMAS J. (2007) *Cancer-related constipation*. Current Oncology Reports 9, 278-284.

OORSCHOT B. VAN & SCHWEITZER S. (2003) *Zur ambulanten Versorgung finaler Tumorpatienten – Ergebnisse einer schriftlichen Hausärztebefragung in Thüringen*. <http://www.patient-als-partner.de/files/bmg-projekte/Oorschot%20AmbulanteVersorgung%202003.pdf>. Letzter Zugriff am 12. April 2010.

WIRZ S. & BECK D. (2008) *Obstipation in der Palliativmedizin*. Zeitschrift für Palliativmedizin 9, 11-26.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2002) *WHO Definition of Palliative Care*. www.who.int/cancer/palliative/definition/en/. Letzter Zugriff am 1. März 2010.

nen Stichprobe schwer zu interpretieren wären. Des Weiteren basiert die hiesige Studie nicht direkt auf klinischen Patientendaten, sondern vielmehr auf der Einschätzung der Pflegenden über die Schwere und Einstufung der zugrunde liegenden Erkrankung. Dadurch kann die Validität der Ergebnisse, die sich auf die Dauer der Behandlung oder das Auftreten von Nebenwirkungen beziehen, eingeschränkt sein. Solch eine Durchschnittsbetrachtung kann zu einer Über- oder Unterschätzung des tatsächlichen Vorkommens führen. In zukünftigen Studien wird daher die Erhebung von Patientendaten erforderlich sein, um die Versorgung genauer zu untersuchen. <<

Zusatzinformationen:

Zusatzinformationen zum Beitrag können unter Tel.: (07 11) 78 63-72 38 angefordert oder von der Homepage www.pflegezeitschrift.de heruntergeladen werden.

Interessenkonflikte:

Die Durchführung der Studie wurde durch die Wyeth Pharma GmbH, einem Unternehmen der Pfizer Gruppe, durch nicht zweckgebundene Forschungsmittel gefördert.

Manuskript eingereicht am 17. Dezember 2009, revidierte Fassung vorliegend am 4. März 2010, akzeptiert am 31. März 2010.

Autorenkontakt:

Prenzler A.¹, Müller-Busch H.C.², Mitten-dorf T.¹, Theidel U.³, von der Schulenburg J.M.¹, Montag T.²

¹Leibniz Universität Hannover, Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Hannover

²Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin, Berlin

³Wyeth Pharma GmbH, ein Unternehmen der Pfizer Gruppe, Münster.

Kontakt: Anne Prenzler, Leibniz Universität Hannover, Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Königsworther Platz 1, 30167 Hannover, E-Mail: ap@ivbl.uni-hannover.de.