

Aus dem Institut für Gesundheitsökonomie und  
Management im Gesundheitswesen  
Helmholtz Zentrum München -  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt  
Leiter: Prof. Dr. Reiner Leidl

# **Einsatz entscheidungsanalytischer Modelle für die ökonomische Evaluation medizinischer Verfahren am Beispiel chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Petra Menn

aus

Prien am Chiemsee

2009



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Rolf Holle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gerold Stucki  
Priv. Doz. Dr. Peter Angerer

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2009



# Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), derzeit weltweit die vierthäufigste Todesursache, hat schwerwiegende Auswirkungen auf die betroffenen Patienten und verursacht jedes Jahr hohe Kosten für die Gesellschaft. Ziel dieser Arbeit war es, ein entscheidungsanalytisches Modell zu COPD mit aktuellen Parametern für Deutschland zu erstellen, das zur gesundheitsökonomischen Evaluation von Interventionen eingesetzt werden kann.

Dazu wurde ein Markov-Modell mit sieben Zuständen entwickelt, mit dem eine Kosten-Nutzwert-Analyse aus gesellschaftlicher Perspektive mit einer Laufzeit von 60 Jahren durchgeführt wurde. Die Patienten starteten im Alter von 45 und mit leichter COPD in das Modell. Neben Wahrscheinlichkeiten für die Übergänge zwischen den Zuständen wurden auch stadienspezifische Nutzwerte und Kosten bestimmt und jeweils mit 3% diskontiert.

Die Schätzung der Übergangswahrscheinlichkeiten basiert auf umfangreichen Literaturrecherchen, um für jeden Bereich die beste derzeit verfügbare Evidenz zu identifizieren. Da kaum deutsche Studien zum Krankheitsverlauf von COPD existieren, mussten größtenteils die Ergebnisse internationaler Studien verwendet werden.

Im Bereich von Nutzwerten bei akuten Exazerbationen lagen dagegen auch international kaum Informationen vor. Daher wurde eine eigene Studie zur Gewinnung solcher Nutzwerte geplant und in Zusammenarbeit mit den Asklepios-Fachkliniken München-Gauting durchgeführt. Dazu füllten Patienten standardisierte Instrumente zur Messung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. So war es möglich, deutsche Daten in das Modell aufzunehmen, die auf einer Selbsteinschätzung der Patienten basieren.

Der Ressourcenverbrauch zur Bestimmung der stadienspezifischen Kosten und die Bewertung beruhen auf einer deutschen Kostenstudie und aktuellen Preisen.

Dabei wurden Krankenhausaufenthalte, ambulante ärztliche Leistungen, Medikamente, Rehabilitationen und Hilfsmittel sowie Produktionsausfälle durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit berücksichtigt.

Als Beispiel zur Anwendbarkeit des Modells diente ein Raucherentwöhnungsprogramm für Patienten mit leichter COPD. Dabei beeinflusste der Raucherstatus die Mortalität und die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsfortschritts.

Die Implementierung dieses Modells erfolgte in den drei Softwarepaketen TreeAge, Excel und ARENA. Zur technischen Validierung wurden die Ergebnisse der drei Programme anschließend auf ihre Übereinstimmung hin überprüft. Außerdem wurden uni- und multivariate sowie probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit des Modellergebnisses zu untersuchen.

Es zeigte sich, dass die gewählte Intervention im Vergleich zur Standardbehandlung dominant ist, also zu höheren Gesundheitseffekten bei gleichzeitig geringeren Kosten führt. Sensitivitätsanalysen wiesen darauf hin, dass die mit diesem Ergebnis verbundene Unsicherheit besonders auf fehlende Evidenz im Bereich der Kosten in leichten Krankheitsstadien basiert.

Obwohl ein Großteil der COPD-Patienten in Deutschland ein leichtes oder moderates Stadium aufweist, fehlen gerade für diese frühen Schweregrade Studien zum Ressourcenverbrauch und den Krankheitskosten. Solche Daten sind jedoch dringend erforderlich, um die Wirtschaftlichkeit von Interventionen und die Belastung der Gesellschaft durch diese Erkrankung abschätzen zu können.

# Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is currently the fourth leading cause of death worldwide. It has serious effects on patients and causes substantial societal costs every year. The aim of this work was to develop a decision-analytic model for COPD that applies current parameter values for Germany and that can be used for a health economic evaluation of interventions.

A seven-stage Markov model was developed to conduct a cost-utility analysis from the societal perspective with a time horizon of 60 years. Patients entered the model at the age of 45 with mild COPD. In addition to stage-specific probabilities, utilities and costs were estimated and were discounted with 3%.

To assess transition probabilities, an extensive literature search was conducted to identify the best available evidence for each parameter. As German data on disease progression are scarce, results of international studies had to be used for most parts.

However, even internationally there are hardly any data available on utilities during acute exacerbations. Therefore, a study was planned to obtain these utilities. This study was conducted in cooperation with the Asklepios-Fachkliniken München-Gauting. Patients were asked about their health-related quality of life using standardized instruments. Thus, German data based on self-assessed health could be applied to the model.

To calculate stage-specific costs, resource utilization from a German cost-study was used and valued with current price data. Costs for hospital stays, ambulatory physician visits, drug consumption, rehabilitation and devices as well as production losses caused by temporary inability to work or by permanent disability were considered.

A smoking cessation program for patients with mild COPD was evaluated to demonstrate the applicability of the model. For this, an influence of smoking status

was assumed on mortality and disease progression.

This model was implemented in the three software packages TreeAge, Excel and ARENA. For a technical validation, the results of all three programmes were then tested for consistency. Furthermore, uni- and multivariate as well as probabilistic sensitivity analyses were conducted to assess the robustness of the model results.

The intervention was the dominant strategy compared with usual care, as it resulted in increased health effects and reduced costs. Sensitivity analyses showed that uncertainty associated with the model result was mostly due to the lack of evidence for costs in early disease stages.

Although the majority of COPD patients in Germany suffers from mild or moderate COPD, studies on resource use and costs are lacking especially for these early stages. However, these data are needed to assess the societal burden of disease and the cost-effectiveness of interventions.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Hintergrund und Fragestellung</b>	<b>1</b>
1.1	Entscheidungsanalytische Modelle . . . . .	1
1.1.1	Modellierung in der gesundheitsökonomischen Evaluation . . .	1
1.1.2	Markov-Modelle . . . . .	2
1.2	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung . . . . .	4
1.2.1	Definition . . . . .	4
1.2.2	Symptomatik . . . . .	4
1.2.3	Diagnose . . . . .	5
1.2.4	Exazerbationen . . . . .	7
1.2.5	Pathogenese . . . . .	8
1.2.6	Behandlung . . . . .	9
1.2.7	Sozioökonomische Bedeutung . . . . .	10
1.3	Fragestellung . . . . .	12
1.4	Aufbau der Arbeit . . . . .	13
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>15</b>
2.1	Literaturrecherche zu bisherigen Modellen zu COPD . . . . .	15
2.2	Evaluationsansatz . . . . .	21
2.3	Modellstruktur . . . . .	24
2.4	Daten . . . . .	29
2.4.1	Datenquellen . . . . .	29
2.4.2	Bereichsschätzungen für Sensitivitätsanalysen . . . . .	29
2.4.3	Übergangswahrscheinlichkeiten . . . . .	30
2.4.4	Nutzwerte . . . . .	60
2.4.5	Kosten . . . . .	75
2.5	Anwendung des Modells auf eine Intervention . . . . .	102

2.5.1	Raucherentwöhnung bei COPD-Patienten . . . . .	102
2.5.2	Definition von Intervention und Standardbehandlung . . . . .	102
2.5.3	Effektivität und Kosten von Intervention und Standardbe- handlung . . . . .	103
2.6	Implementierung des Modells . . . . .	106
2.6.1	Software . . . . .	106
2.6.2	Variablen und Tabellen . . . . .	106
2.6.3	Implementierung in TreeAge . . . . .	107
2.6.4	Implementierung in Excel . . . . .	109
2.6.5	Implementierung in ARENA . . . . .	112
2.7	Technische Validierung . . . . .	116
2.7.1	Technische Validierung in der Literatur . . . . .	116
2.7.2	Technische Validierung im COPD-Modell . . . . .	117
2.8	Sensitivitätsanalysen . . . . .	118
2.8.1	Arten von Unsicherheit . . . . .	118
2.8.2	Arten von Sensitivitätsanalysen . . . . .	119
2.8.3	Sensitivitätsanalysen im COPD-Modell . . . . .	121
<b>3</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>123</b>
3.1	Basisanalyse des COPD-Modells . . . . .	123
3.2	Technische Validierung . . . . .	126
3.2.1	Technische Validierung durch Sensitivitätsanalysen . . . . .	126
3.2.2	Technische Validierung durch Mehrfachimplementierung . . . . .	127
3.3	Sensitivitätsanalysen . . . . .	132
3.3.1	Strukturelle Sensitivitätsanalysen . . . . .	132
3.3.2	Univariate Sensitivitätsanalysen . . . . .	132
3.3.3	Multivariate Sensitivitätsanalysen . . . . .	136
3.3.4	Probabilistische Sensitivitätsanalysen . . . . .	139
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>143</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>155</b>
<b>A</b>	<b>Fragebogen zur Lebensqualität bei akuten Exazerbationen</b>	<b>169</b>
<b>B</b>	<b>Dichten der Verteilungen für probabilistische Sensitivitätsanalysen</b>	<b>181</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Erreichbarkeitsgraph eines Markov-Modells . . . . .	3
1.2	Aufteilung der Gesamtkosten von COPD auf Kostenarten . . . . .	11
2.1	Struktur des Entscheidungsbereichs im COPD-Modell . . . . .	24
2.2	Erreichbarkeitsgraph des Markov-Modells . . . . .	25
2.3	Gesamtstruktur des COPD-Modells . . . . .	27
2.4	Krankheitsfortschritt: Zusammenhang zwischen FEV <sub>1</sub> , Sollwert und Grenzwerten . . . . .	38
2.5	Forrestplot der jährlichen Übergangsrate von Stadium 3 nach Stadium 4	42
2.6	Verlauf der Lebensqualität bei schwerer Exazerbation . . . . .	71
2.7	Struktur des COPD-Modells in ARENA . . . . .	113
3.1	Aufteilung der Kohorte auf die 7 Zustände im Zeitverlauf . . . . .	124
3.2	Undiskontierte Effekte und Kosten bei Rauchern und Ex Rauchern pro Zyklus . . . . .	124
3.3	Simulationen der Kosten und Effekte der Standardbehandlung und der Intervention von TreeAge und ARENA . . . . .	130
3.4	Simulationen der Differenzen in den Kosten und Effekten zwischen Intervention und Standardbehandlung bei TreeAge und ARENA . . .	130
3.5	Histogramme der NMBs . . . . .	131
3.6	Kosten-Effektivitätsrelation bei unterschiedlichem Anfangsalter . . . .	135
3.7	Tornadodiagramm für 14 Modellparameter, WTP=0 . . . . .	137
3.8	Tornadodiagramm für 14 Modellparameter, WTP=30000 . . . . .	137
3.9	Schwellenwertanalyse zu Kosten und Effektivität der Intervention . .	138
3.10	Streudiagramm der inkrementellen Kosten und Effekte . . . . .	140
3.11	Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve . . . . .	141



# Tabellenverzeichnis

1.1	Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD . . . . .	6
1.2	Differenzialdiagnose COPD und Asthma . . . . .	7
1.3	Stufenschema zur schweregradabhängigen Behandlung von COPD . .	10
2.1	Charakteristika der bisherigen COPD-Modelle . . . . .	17
2.2	Ergebnis der Literaturrecherche zum Krankheitsverlauf . . . . .	36
2.3	Verweildauern und Übergangsraten nach Raucherstatus und Krank- heitsstadium . . . . .	40
2.4	Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsfortschritts . . . . .	43
2.5	Ergebnis der Literaturrecherche zu Exazerbationsraten . . . . .	46
2.6	Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation . . . . .	50
2.7	Mortalität bei stabiler COPD . . . . .	54
2.8	Mortalität bei schwerer Exazerbation . . . . .	55
2.9	Mortalität bei Operation und Transplantation . . . . .	56
2.10	Übersicht zu Übergangswahrscheinlichkeiten . . . . .	59
2.11	Nutzwerte bei stabiler COPD in den bisherigen COPD-Modellen . . .	64
2.12	Nutzwerte bei akuten Exazerbationen in den bisherigen COPD-Modellen	64
2.13	Ergebnis der Literaturrecherche zu Nutzwerten . . . . .	65
2.14	Patientencharakteristika der eigenen Studie . . . . .	67
2.15	Nutzwerte der eigenen Studie . . . . .	67
2.16	Nutzwerte bei leichten und moderaten Exazerbationen . . . . .	69
2.17	Angenommener Verlauf der Lebensqualität bei schweren Exazerba- tionen . . . . .	70
2.18	Nutzwerte bei exazerbierter COPD . . . . .	73
2.19	Überblick zu Nutzwerten bei stabiler COPD . . . . .	74
2.20	Kostenfaktoren in den bisherigen COPD-Modellen . . . . .	78
2.21	DRGs bei COPD . . . . .	81

2.22	Krankenhauskosten nach DRG-Fallgruppe . . . . .	83
2.23	Kosten durch Krankenhausaufenthalte . . . . .	84
2.24	Kosten durch Arztbesuche . . . . .	86
2.25	Kosten durch Medikamentenverbrauch bei stabiler COPD . . . . .	89
2.26	Kosten durch Medikamentenverbrauch bei Exazerbationen . . . . .	90
2.27	Kosten durch Hilfsmittel . . . . .	92
2.28	Kosten einer Lungenvolumenreduktion nach DRG-Fallgruppe . . . . .	93
2.29	Kosten einer Lungentransplantation nach DRG-Fallgruppe . . . . .	93
2.30	Direkte Kosten von stabiler COPD . . . . .	95
2.31	Direkte Kosten einer akuten Exazerbation . . . . .	95
2.32	Überblick zu direkten Kosten . . . . .	96
2.33	Erwerbsunfähigkeit nach Stadium . . . . .	98
2.34	Indirekte Kosten durch Erwerbsunfähigkeit . . . . .	100
2.35	Indirekte Kosten durch Arbeitsunfähigkeit . . . . .	101
2.36	Kosten der Intervention . . . . .	104
2.37	Effektivität und Kosten von Standardbehandlung und Intervention . .	105
2.38	Umsetzung des COPD-Modells in Excel . . . . .	111
3.1	Basisanalyse des COPD-Modells . . . . .	125
3.2	Technische Validierung durch univariate Sensitivitätsanalysen . . . .	127
3.3	Erwartungswerte in TreeAge und Excel . . . . .	128
3.4	Simulationsergebnisse in TreeAge und ARENA . . . . .	129
3.5	Strukturelle Sensitivitätsanalyse . . . . .	132
3.6	Univariate Sensitivitätsanalyse zur Diskontrate . . . . .	133
3.7	Univariate Sensitivitätsanalyse zur Anfangsverteilung der Patienten auf die Stadien . . . . .	134
3.8	Univariate Sensitivitätsanalyse zu Parameterwerten . . . . .	136
3.9	Extremwertanalysen . . . . .	139

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AG MEG</b>	Arbeitsgemeinschaft Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation
<b>ATS</b>	American Thoracic Society
<b>BOLD-Studie</b>	Burden of Obstructive Lung Disease-Studie
<b>BRONCUS</b>	Bronchitis Randomized on NAC (N-Acetylcystein) Cost-Utility Study
<b>CC</b>	Komplikationen oder Komorbiditäten
<b>COPD</b>	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease)
<b>DES</b>	Discrete Event Simulation
<b>DRG</b>	diagnosebezogene Fallgruppe (engl. diagnosis related group)
<b>EQ-5D</b>	EuroQol-5D
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Einsekundenkapazität
<b>FVC</b>	forcierte Vitalkapazität
<b>GOLD</b>	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
<b>HUI</b>	Health Utilities Index
<b>IKER</b>	inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation
<b>InEK</b>	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus

<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ISOLDE-Studie</b>	Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe-Studie
<b>LHS</b>	Lung Health Study
<b>LTx</b>	Lungentransplantation
<b>LVR</b>	Lungenvolumenreduktion
<b>MeSH</b>	Medical Subject Headings
<b>MICE</b>	Ulmer Modul zur Abschätzung der indirekten Kosten (engl. Ulm module for indirect cost estimation)
<b>NMB</b>	Net Monetary Benefit
<b>OLIN-Studie</b>	Obstructive Lung Disease in Northern Sweden-Studie
<b>QALY</b>	qualitätsadjustiertes Lebensjahr
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck
<b>SA</b>	Sensitivitätsanalyse
<b>SF-12, SF-36</b>	Short Form 12, Short Form 36
<b>SUPPORT</b>	Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments
<b>TORCH-Studie</b>	TOWards a Revolution in COPD Health-Studie
<b>TRISTAN</b>	TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting $\beta_2$ agonists
<b>UPLIFT-Studie</b>	Understanding the Potential Long-term Impact on Function with Tiotropium-Studie
<b>WIdO</b>	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse
<b>WTP</b>	Willingness to pay (gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft)



# Kapitel 1

## Hintergrund und Fragestellung

### 1.1 Entscheidungsanalytische Modelle

#### 1.1.1 Modellierung in der gesundheitsökonomischen Evaluation

Die gesundheitsökonomische Evaluation befasst sich mit der Bewertung von Kosten und Effekten medizinischer Technologien. Grundlage dieser Bewertung sind häufig klinische Studien. Um jedoch eine vollständige Bewertung durchführen zu können, müssen alle resultierenden Kosten und Effekte der Technologie beobachtet werden. Bei chronischen Erkrankungen wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) ist dies im Rahmen einer Studie oft nicht möglich. Daher werden in solchen Fällen häufig entscheidungsanalytische Modelle verwendet, die weitere Prognosen z.B. auf der Basis von Studienergebnissen ermöglichen. Dadurch kann die beste für ein Gebiet verfügbare Evidenz aus verschiedenen Quellen zusammengefasst und gegebenenfalls extrapoliert werden [1]. Auch bei der Bewertung von neuen Technologien können Modelle verwendet werden, um bereits in einem frühen Entwicklungsstadium die Kosten-Effektivität einzuschätzen [2].

Durch Sensitivitäts- und Schwellenwertanalysen ermöglichen Modelle einen systematischen Umgang mit Unsicherheit. Außerdem können Parameter identifiziert werden, die einen starken Einfluss auf die Kosten-Effektivität haben und so bei zukünftiger Forschung besonders berücksichtigt werden können [2].

Es gibt mehrere Leitlinien, die sich mit entscheidungsanalytischen Modellen in der gesundheitsökonomischen Evaluation beschäftigen (z.B. [3, 4]). Ihre Empfehlungen

betreffen v.a. die Bereiche Modellstruktur, die verwendeten Daten und die Validierung des Modells. Generell wird gefordert, Modelle so transparent wie möglich zu gestalten; Annahmen sollen deutlich gemacht und ihr Einfluss auf die Ergebnisse in Sensitivitätsanalysen untersucht werden.

Die beiden wichtigsten Formen von Entscheidungsmodellen sind Entscheidungsbäume und Markov-Modelle. Letztere haben v.a. bei der Darstellung wiederkehrender Ereignisse deutliche Vorteile, und ihre Komplexität nimmt mit wachsender Zeitdauer weniger schnell zu. Es können außerdem die Zeitpunkte von Ereigniseintritten berücksichtigt werden und es ist eine Modellierung von zeitveränderlichen Eintrittswahrscheinlichkeiten oder Kosten möglich [2]. Dadurch sind sie für die Modellierung chronischer Krankheiten besonders gut geeignet.

### 1.1.2 Markov-Modelle

Bei Markov-Modellen wird die interessierende Erkrankung in eine endliche Zahl diskreter Zustände eingeteilt, so dass sich jede Person zu jedem Zeitpunkt in genau einem dieser Zustände befindet. Der Zeithorizont des Modells wird in sogenannte Markov-Zyklen eingeteilt, die als diskrete Zeitintervalle (z.B. 1 Monat, 1 Jahr) definiert sind. Die Länge eines Zyklus ist abhängig von der Art der Erkrankung und der zu bewertenden Technologie. Als Zykluslänge sollte das kürzeste Intervall gewählt werden, innerhalb dessen eine Änderung des Zustands der Patienten erwartet wird [5]. In diesen Markov-Zyklen bewegen sich die Patienten entsprechend der jeweiligen Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Zuständen des Modells. Die Übergangswahrscheinlichkeiten hängen dabei ausschließlich vom aktuellen Gesundheitszustand ab und nicht von Ereignissen in der Vergangenheit. Diese Gedächtnislosigkeit wird auch als Markov-Annahme bezeichnet. Außerdem wird jedem Zustand ein Effekt zugeordnet und es werden die Kosten bestimmt, die innerhalb eines Markov-Zyklus pro Patient anfallen, der sich in diesem Zustand befindet. Das Modell kann schließlich die Kosten und Effekte abschätzen, die innerhalb eines bestimmten Zeithorizonts entstehen.

Abhängig von der Definition der Übergangswahrscheinlichkeiten unterscheidet man zwischen Markov-Ketten und Markov-Prozessen. Während bei Markov-Ketten alle Übergangswahrscheinlichkeiten über die gesamte Laufzeit konstant sind, können sich die Werte der Wahrscheinlichkeiten bei Markov-Prozessen im Lauf der Zeit verändern. Sie sind zwar komplexer als Markov-Ketten, aber auch flexibler, z.B. kann

eine zeitveränderliche Sterbewahrscheinlichkeit der Patienten modelliert werden [2].

Die Wahl des Zeithorizonts ist für die Modellierung von großer Bedeutung. Er sollte auf jeden Fall so lange gewählt werden, dass er alle relevanten Ereignisse einschließlich möglicher Nebenwirkungen oder Langzeitfolgen umfasst. Bei COPD und anderen chronischen Erkrankungen sollte daher die gesamte Restlebenszeit der Patienten berücksichtigt werden.

Abbildung 1.1 zeigt ein Beispiel eines Markov-Modells. Es werden die Zustände “gesund”, “krank” und “tot” unterschieden. Die Pfeile zwischen den Zuständen symbolisieren mögliche Übergänge. Ist einmal der Zustand “tot” erreicht, gibt es keine Möglichkeit mehr, den Zustand zu wechseln. Einen solchen Zustand nennt man absorbierend.

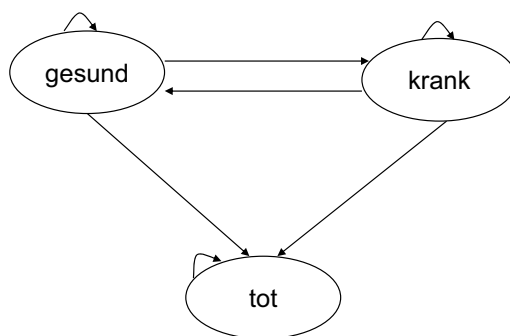


Abbildung 1.1: Erreichbarkeitsgraph eines Markov-Modells

## 1.2 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

### 1.2.1 Definition

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wird in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin definiert als Erkrankung, die durch eine nicht vollständig reversible, progrediente Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist. Sie ist außerdem mit einer abnormen Entzündungsreaktion assoziiert, die “durch Partikel oder Gase ausgelöst und in erster Linie durch Zigarettenrauch verursacht wird” [6]. Es werden auch die signifikanten extrapulmonalen Effekte betont, die Auswirkungen auf den Schweregrad der Erkrankung haben können.

Früher wurde die COPD auch als Erkrankung definiert, deren Atemwegsobstruktion “auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems” besteht [7]. Man spricht von einer chronischen Bronchitis, wenn in mindestens 3 Monaten in mindestens 2 aufeinander folgenden Jahren Husten und Auswurf auftreten; bei einem Lungenemphysem liegt eine irreversible Überblähung der Lufträume distal der terminalen Bronchien vor, was eine Einschränkung der Gasaustauschfläche zur Folge hat [7].

Die Begriffe “chronische Bronchitis” und “Lungenemphysem” werden in der aktuellen Definition der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) nicht mehr verwendet, da die Bedeutung der Atemwegsobstruktion für COPD-Patienten in der Definition der chronischen Bronchitis nicht deutlich wird und “Lungenemphysem” ein pathologischer Begriff ist, der nur eine von mehreren möglichen strukturellen Veränderungen bei der COPD umfasst. Außerdem können chronischer Husten und Sputumproduktion vor dem Vorliegen einer Atemwegsobstruktion auftreten, während sich umgekehrt auch eine Obstruktion entwickeln kann, ohne dass bereits die Symptome Husten und Auswurf auftreten [8].

### 1.2.2 Symptomatik

Die typischen Symptome der COPD werden oft mit dem Begriff AHA-Symptomatik zusammengefasst. Diese Abkürzung steht für Atemnot, die zunächst nur bei Belastung auftritt, später jedoch auch im Ruhezustand, Husten, der zu Beginn der Erkrankung meist morgens, im späteren Verlauf auch tagsüber auftritt und schließ-

lich Auswurf. Im Verlauf der COPD ist eine fortschreitende Verschlechterung der Lungenfunktion zu beobachten.

Da COPD besonders häufig bei langjährigen Rauchern auftritt, spielt die Komorbidität der Patienten eine große Rolle. Zu den systemischen Auswirkungen der COPD gehören Gewichtsverlust, schlechter Ernährungszustand und Skelettmuskeldysfunktion. Insgesamt haben COPD-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Reihe von Erkrankungen, wie z.B. Herzinfarkt, Angina, Osteoporose, Atemwegsinfektionen, Knochenbrüche, Depression, Diabetes, Schlafstörungen, Anämie und Glaukom [8]. Häufige Todesursachen von COPD-Patienten sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenkrebs oder Atemversagen.

Nach dem äußeren Erscheinungsbild der Erkrankten können prinzipiell zwei Typen unterschieden werden: Beim “rosa Keucher” (pink puffer) dominiert das Lungenemphysem. Die Patienten sind häufig untergewichtig und leiden an schwerer Atemnot; Atemversagen ist die häufigste Todesursache. Beim “blauen Huster” (blue bloater) stehen dagegen Husten und Auswurf im Vordergrund. Meist sind die Patienten übergewichtig und zyanotisch, dagegen tritt Atemnot seltener auf. Hier ist die Rechtsherzschwäche eine häufige Todesursache [9].

### 1.2.3 Diagnose

Zur Bestimmung einer Atemwegsobstruktion wird die Lungenfunktion mittels Spirometrie gemessen. Von besonderer Bedeutung sind dabei die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ). Eine Obstruktion der Atemwege liegt vor, wenn der Quotient aus  $FEV_1$  und FVC weniger als 0.7 beträgt. Die Einteilung in verschiedene COPD-Schweregrade richtet sich nach der Einsekundenkapazität. Für diese liegen Sollwerte vor, die vom Alter und Geschlecht des Patienten abhängig sind. Je nach dem, welchen Anteil dieses Sollwerts ein Patient erreicht, erfolgt die Einteilung in einen Schweregrad. Am häufigsten wird dazu die GOLD-Klassifikation verwendet, die in Tabelle 1.1 dargestellt ist. Die angegebenen Werte beziehen sich auf die Lungenfunktion nach Einnahme von Bronchodilatoren. Man spricht von chronischer respiratorischer Insuffizienz, wenn eine Verringerung des Sauerstoffpartialdrucks vorliegt ( $PaO_2 < 60$  mmHg) [6].

Auf die früher übliche Definition einer fünften Kategorie, einer Risikogruppe mit Schweregrad 0, wurde in der aktuellen Version der GOLD-Leitlinien verzichtet, da nicht nachgewiesen ist, dass Patienten mit den Symptomen Husten und Auswurf bei

Tabelle 1.1: Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD

Schweregrad	Lungenfunktionswerte
Stadium 1 (leichte COPD)	$FEV_1/FVC < 0.7$ und $FEV_1 \geq 80\%$ Soll
Stadium 2 (moderate COPD)	$FEV_1/FVC < 0.7$ und $50\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 80\% \text{ Soll}$
Stadium 3 (schwere COPD)	$FEV_1/FVC < 0.7$ und $30\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$
Stadium 4 (sehr schwere COPD)	$FEV_1/FVC < 0.7$ und $FEV_1 < 30\% \text{ Soll}$ oder $FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$ mit respiratorischer Insuffizienz

$FEV_1$ : Einsekundenkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität;  
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

normalen Spirometriewerten im weiteren Verlauf COPD entwickeln [8].

Allerdings besteht bei der Verwendung des festen Schwellenwertes von 0.7 beim Quotient aus  $FEV_1$  und FVC für die Definition einer Atemwegsobstruktion vor allem bei Älteren die Gefahr einer falsch positiven Diagnose. Einige Wissenschaftler fordern daher, zukünftig alters- und geschlechtsabhängige untere Grenzen (lower limit of normal) für den Schwellenwert dieses Quotienten anzuwenden [10]. Da bisher jedoch die Verwendung eines fixen Quotienten vorherrscht, wurde auch in dieser Arbeit eine darauf basierende Definition eingesetzt.

Die wichtigste Differenzialdiagnose zur COPD ist Asthma. Tabelle 1.2 zeigt eine Übersicht über Merkmale der beiden Erkrankungen [6]. Häufig ist eine eindeutige Unterscheidung jedoch nicht möglich, da viele Patienten Symptome beider Erkrankungen aufweisen.

Tabelle 1.2: Differenzialdiagnose COPD und Asthma (aus [6])

Merkmal	COPD	Asthma
Alter bei Erstdiagnose	meist 6. Lebensdekade	variabel, häufig: Kindheit, Jugend
Tabakrauchen	direkter Kausalzusammenhang	kein direkter Kausalzusammenhang; Verschlechterung durch Tabakrauchen möglich
Hauptbeschwerden	Atemnot bei Belastung	anfallsartig auftretende Atemnot
Verlauf	progredient	variabel, episodisch
Allergie	selten	häufig
Obstruktion	persistierend	variabel
Reversibilität der Obstruktion	< 15% FEV <sub>1</sub>	> 20% FEV <sub>1</sub>
bronchiale Hyperreaktivität	möglich	regelmäßig vorhanden
Ansprechen auf Glukokortikoide	gelegentlich	regelmäßig vorhanden

FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität.

### 1.2.4 Exazerbationen

Typisch für den Verlauf der COPD sind sogenannte Exazerbationen. Eine Exazerbation wird “als ein Ereignis im Verlauf der Erkrankung definiert, das durch eine Änderung der Dyspnoe, des Hustens und/oder des Auswurfs charakterisiert ist. Diese Änderung geht über die täglichen Schwankungen der Symptome hinaus, beginnt akut und macht eine Änderung der Medikation notwendig” [6]. Die häufigsten Ursachen sind bakterielle oder virale Infektionen. Häufige und schwere Exazerbationen haben Auswirkungen auf andere Organe und stehen im Zusammenhang mit einer zunehmenden Verschlechterung der Lungenfunktion. Dadurch wird die Lebensqualität der Patienten im Verlauf der Erkrankung weiter eingeschränkt.

Auch Exazerbationen werden in verschiedene Schweregrade eingeteilt, wobei die Unterscheidung der einzelnen Exazerbationsschweregrade auf verschiedene Arten erfolgen kann:

In der Leitlinie der Deutschen Atemwegliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin werden drei Schweregrade unterschieden [6]: eine leichtgradige Exazerbation ist durch eine leichte subjektive Verschlechterung gekennzeichnet, die evtl. von einer geringen Verschlechterung der Lungenfunktion begleitet wird. Bei einer mittelgradigen Exazerbation liegt eine stärkere Verschlech-

terung des Zustands mit zunehmender Atemnot und/oder Husten vor, außerdem ist die Lungenfunktion messbar eingeschränkt. Schwere Exazerbationen sind durch Ödeme, neue oder progrediente Zyanosen, Tachykardien, Arrhythmien, Tachypnoe sowie Bewusstseinstörungen gekennzeichnet.

Nach der symptombasierten Einteilung von Anthonisen et al. [11] wird eine Exazerbation vom Typ I durch gesteigerte Atemnot sowie erhöhte Menge und vermehrte Eitrigkeit des Auswurfs definiert, eine Exazerbation vom Typ II durch zwei dieser Symptome, und eine Exazerbation vom Typ III durch ein Symptom. In der modifizierten Version von Seemungal et al. [12] werden zusätzlich zu diesen drei Hauptsymptomen weitere Nebensymptome wie z.B. Keuchen oder Husten berücksichtigt.

Die Schweregradeinteilung von Rodriguez-Roisin orientiert sich dagegen an der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen [13]:

- leichte Exazerbation: der Patient benötigt eine erhöhte Medikamentendosis, kann die Exazerbation jedoch ohne ärztliche Hilfe zu Hause bewältigen,
- moderate Exazerbation: der Patient benötigt ärztliche Hilfe,
- schwere Exazerbation: eine stationäre Behandlung ist erforderlich.

Aufgrund dieser unterschiedlichen Definitionen ist ein Vergleich verschiedener Studien, die keine einheitliche Einteilung von Exazerbationen verwenden, nur schwer möglich. Da sich ein Großteil der Studien am Ressourcenverbrauch der Patienten orientiert und dieser Ansatz auch am besten zur Kostenschätzung geeignet ist, wird im Weiteren die Definition nach Rodriguez-Roisin verwendet.

### 1.2.5 Pathogenese

Bei den Risikofaktoren für COPD werden exogene und endogene Faktoren unterschieden. Zur ersten Gruppe gehört als wichtigster Risikofaktor der inhalative Tabakkonsum. Bis vor wenigen Jahren wurde geschätzt, dass etwa 15% der Raucher im Lauf ihres Lebens eine COPD entwickeln, doch neuere Studien zeigen, dass dieser Anteil 50% betragen kann [14], während umgekehrt etwa 90% der COPD-Patienten Raucher oder ehemalige Raucher sind [15]. Weitere bekannte erworbene Risikofaktoren sind berufsbedingte Staubexposition, allgemeine Luftverschmutzung und häufige Atemwegserkrankungen in der Kindheit. Als endogene Faktoren gelten eine ge-



netische Prädisposition (z.B. durch Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel), bronchiale Hyperreaktivität sowie Störungen des Lungenwachstums [6].

Kennzeichnend für die Erkrankung sind eine chronische Obstruktion der Bronchien sowie eine zunehmende Zerstörung des Lungengewebes. Die anhaltende Einwirkung von Schadstoffen auf die Atemwege führt zu einer chronischen Entzündung in den Bronchien, was eine vermehrte Schleimproduktion zur Folge hat [16]. Wird der Schleim zäh, so verklebt das Flimmerepithel, wodurch der Selbstreinigungsmechanismus der Bronchien, die mukoziliäre Clearance, behindert wird, was wiederum weitere Entzündungen in der Lunge begünstigt. Durch die erhöhte Schleimbildung kommt es außerdem zu einer Verengung der Atemwege, so dass die Ausatmung behindert wird und die Lungenbläschen überdehnt werden. Diese Zerstörung des Lungengewebes führt zu einer unumkehrbaren Verkleinerung der Gasaustauschfläche, man spricht von einem Lungenemphysem.

### 1.2.6 Behandlung

COPD ist derzeit nicht heilbar. Auch eine Verlangsamung des Krankheitsfortschritts durch die verfügbaren Medikamente konnte noch nicht nachgewiesen werden. Ziel der Behandlung ist daher eine Milderung der Symptome, die Vermeidung von Exazerbationen sowie eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des Gesamtzustands und damit der Lebensqualität der Patienten.

Die Behandlung von COPD kann neben Medikamenten auch präventive, nicht-medikamentöse, apparative und operative Maßnahmen umfassen [6]. Bei der medikamentösen Therapie werden u.a. Bronchodilatoren wie Anticholinergika, Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika und Theophyllin, inhalative und systemische Glukokortikoide und Mukopharmaka eingesetzt, bei bakteriell bedingten Exazerbationen auch Antibiotika. Zur Prävention zählen z.B. Raucherentwöhnungsprogramme und Schutzimpfungen, v.a. Influenza- und Pneumokokkenimpfungen. Die nicht-medikamentöse Therapie beinhaltet körperliches Training, Patientenschulung, Physiotherapie und Ernährungsberatung. In sehr schweren Fällen kann außerdem eine Langzeitsauerstofftherapie oder nichtinvasive Beatmung eingesetzt werden; weiterhin sind emphysemchirurgische Eingriffe oder eine Lungentransplantation möglich. Die jeweilige Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung (s. Tabelle 1.3).

Auch bei einer Exazerbation orientiert sich die Therapie am Schweregrad. In allen Fällen wird Nikotinverzicht empfohlen, bei purulentem Sputum, Anzeichen ei-

Tabelle 1.3: Stufenschema zur schweregradabhängigen Behandlung von COPD  
(nach [6])

Stadium	Behandlung
1	Risikofaktoren meiden, außerdem Grippe- und Pneumokokkenschutzimpfung. Kurzwirksame Bronchodilatoren nach Bedarf.
2	Zusätzlich langwirksame Bronchodilatoren, Rehabilitation.
3	Zusätzlich inhalative Glukokortikoide bei häufigen Exazerbationen.
4	Zusätzlich Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist.

ner bakteriellen Exazerbation, auch Antibiotika [6]. Leichte Exazerbationen werden mit Anticholinergika bzw. Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika behandelt, moderate evtl. zusätzlich mit systemischen Glukokortikoiden sowie Theophyllin. Bei einer schweren Exazerbation mit stationärem Aufenthalt kann der Patient außerdem eine Sauerstofftherapie erhalten oder nichtinvasiv beatmet werden.

Auch in stabilen Krankheitsphasen wird in allen Erkrankungsstadien Nikotinverzicht empfohlen. Dies ist die einzige Maßnahme, für die eine Verlangsamung der Progression nachgewiesen ist [17].

### 1.2.7 Sozioökonomische Bedeutung

Weltweit liegt die COPD derzeit auf Platz vier der häufigsten Todesursachen [18]. Sowohl bei der Morbidität als auch bei der Mortalität wird ein weiterer Anstieg erwartet, so dass bis 2020 ein Vorrücken der COPD auf Rang 3 der häufigsten Todesursachen prognostiziert wird [19].

Im Jahr 2007 wurden die ersten Ergebnisse der Burden Of Obstructive Lung Disease- (BOLD-) Studie veröffentlicht [20]; davor lagen keine validen Daten zur Prävalenz der COPD in Deutschland vor. Ziel dieser multinationalen Studie war die populationsbasierte Schätzung der COPD-Prävalenz in den teilnehmenden Ländern. Basierend auf Lungenfunktionsmessungen bei 713 Personen über 40 im Raum Hannover betrug die Bevölkerungsprävalenz der COPD in diesem Altersbereich insgesamt 13%, davon 7% in Stadium 1, 5% in Stadium 2 und 0.8% in den Stadien 3 und 4. In den anderen teilnehmenden Ländern lag die Gesamtprävalenz zwischen

11% in China und 26% in Österreich. In Österreich standen diesen 26% lediglich 6% mit ärztlicher COPD-Diagnose gegenüber [21].

Aus der hohen Mortalität und Morbidität durch COPD ergibt sich die große sozioökonomische Bedeutung der Erkrankung. Schätzungen der wirtschaftlichen Gesamtkosten in Deutschland belaufen sich auf Kosten von rund 4 Mrd. € [22], wobei Arbeitsunfähigkeit und Arzneimittel die größten Kostenbereiche darstellen (s. Abbildung 1.2).

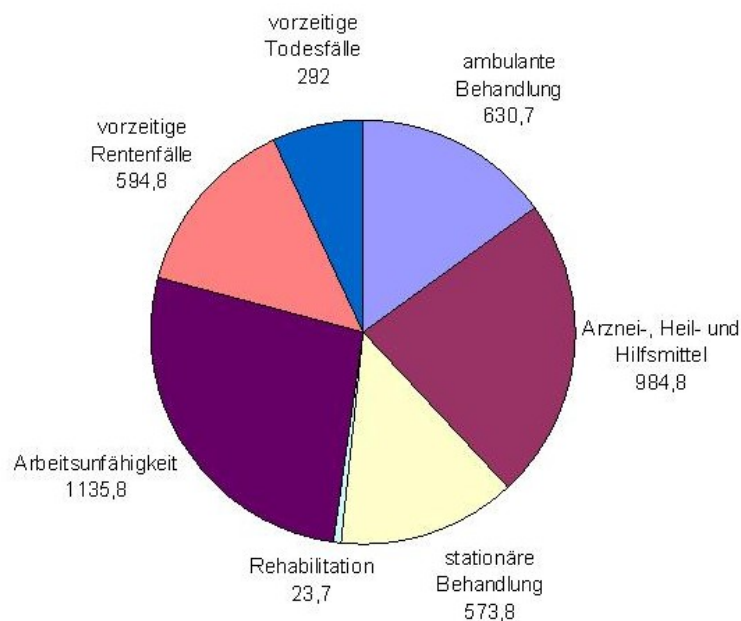


Abbildung 1.2: Aufteilung der Gesamtkosten von COPD in Deutschland auf Kostenarten, in Mio € (nach [22])

Nowak et al. kommen bei ihrer Hochrechnung der jährlichen Gesamtkosten von 3027 € pro Patient (unter Annahme einer Prävalenz von 1% bis 3%) auf insgesamt 2.6 bis 8.2 Mrd. € pro Jahr aus volkswirtschaftlicher Sicht [23]. Gemäß einer deutschen Studie zur ökonomischen Bedeutung des Rauchens ergeben sich unter der Annahme eines attributablen Risikos von 73% rauchbedingte Kosten durch COPD in Höhe von 5.5 Mrd. €, davon 3.3 Mrd. € bei den direkten Kosten [24]. Damit liegen die durch das Rauchen verursachten Kosten der COPD höher als die aller anderer dort untersuchter Krankheiten und belaufen sich auf etwa ein Drittel der gesamten rauchattributablen Kosten in Höhe von 16.6 Mrd. €.

### 1.3 Fragestellung

Trotz der hohen Prävalenz von COPD wird die Erkrankung in der öffentlichen Wahrnehmung häufig unterschätzt. Auch für die Entscheidungsträger im Gesundheitswesen sind kaum Informationen für eine Bewertung von Interventionen bei COPD vorhanden. Es besteht daher ein Bedarf an nationalen Daten zur Abschätzung der Kosten-Effektivität von Technologien zur Behandlung von COPD. Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung eines Markov-Modells zu COPD, in dem Parameter für Deutschland verwendet werden. Die Bestimmung dieser Modellparameter soll dabei auf Basis der besten verfügbaren Evidenz erfolgen.

Für das Modell soll eine technische Validierung durchgeführt werden. Dazu werden Sensitivitätsanalysen und Mehrfachimplementierungen mit unterschiedlichen Softwarepaketen vorgenommen, deren Ergebnisse auf ihre Konsistenz hin überprüft werden. Des Weiteren sollen Unsicherheiten des Modells mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen untersucht und quantifiziert werden. Sie können helfen, festzustellen, in welchen Bereichen der größte Forschungsbedarf besteht.

Die Nutzbarkeit des entwickelten Modells soll schließlich am Beispiel einer Interventionsfragestellung gezeigt werden. Dazu wird ein Raucherentwöhnungsprogramm gewählt, da der Nikotinverzicht besonders in frühen Krankheitsstadien eine wichtige Rolle spielt und bisher für keine andere Therapie ein Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden konnte [25]. Für ein solches Programm soll mit Hilfe des Modells die Kosten-Effektivitätsrelation bestimmt werden. Dieses Ergebnis ist jedoch nur exemplarisch und dient vor allem der Demonstration der Anwendbarkeit des Modells. Das Modell wird so entworfen, dass es anschließend jederzeit durch eine entsprechende Änderung der betroffenen Parameter auch auf andere Interventionen angepasst werden kann.

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt dabei auf den methodischen Aspekten. Es soll v.a. untersucht werden, wie die Parameter eines solchen Markov-Modells, also die Übergangswahrscheinlichkeiten, Kosten und Effekte, geschätzt, und in einem Modell zusammengeführt werden können. Probleme, die dabei auftreten, und nötige Annahmen werden in den einzelnen Kapiteln diskutiert. Auch die Frage, wie eine Validierung des Modells durchgeführt werden kann, ist von Interesse.

## 1.4 Aufbau der Arbeit

Kapitel 2 bildet den Schwerpunkt der Arbeit, da hier die zur Modellentwicklung verwendete Methodik beschrieben wird. Dazu wird zunächst eine Literaturrecherche zu bereits veröffentlichten Modellen zu COPD durchgeführt. Anschließend wird der Evaluationsansatz beschrieben und die Modellstruktur entwickelt. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt in Kapitel 2.4 unterteilt nach Übergangswahrscheinlichkeiten, Nutzwerten und Kosten. Bei der Schätzung dieser Parameter wird auch erläutert, welche Vorgehensweisen und Datenquellen jeweils von den in der Literaturrecherche identifizierten Modellen verwendet werden. Es wird weiterhin kurz die Intervention vorgestellt, die als Beispiel für die Anwendung des Modells gewählt wird. Außerdem wird beschrieben, wie die technische Umsetzung des Modells in den verwendeten Softwarepaketen erfolgt und es wird die Methodik für die technische Validierung und für die Sensitivitätsanalysen erläutert.

In Kapitel 3 werden zunächst die Ergebnisse der Basisanalyse des Modells dargestellt. Dazu wird die Software TreeAge verwendet. Anschließend werden die Resultate der technischen Validierung beschrieben, für die Sensitivitätsanalysen und Mehrfachimplementierungen mit den Softwarepaketen Excel und ARENA eingesetzt werden. Die Auswirkungen anderer Annahmen und die Robustheit der Modellergebnisse auf Änderungen der Parameterwerte werden in den Ergebnissen der uni- und multivariaten sowie der probabilistischen Sensitivitätsanalysen dargestellt.

Kapitel 4 enthält schließlich eine zusammenfassende Diskussion, in der Grenzen und Schwächen des Modells dargelegt und mit denen anderer Modelle verglichen werden. Dabei wird der Schwerpunkt auf die methodischen Aspekte gelegt. Es werden auch die Implikationen der Modellergebnisse diskutiert.



# Kapitel 2

## Methoden

### 2.1 Literaturrecherche zu bisherigen Modellen zu COPD

Ziel der Literaturrecherche war die Identifikation von bereits existierenden Markov-Modellen zum Verlauf von COPD. Einschlusskriterien waren daher eine Betrachtung des Krankheitsverlaufs von COPD und die Verwendung eines Markov-Modells. Mögliche Treffer wurden auf Publikationen in deutscher oder englischer Sprache eingeschränkt. In der Datenbank PubMed wurde dazu folgende Suchanfrage verwendet, in der auch Medical Subject Headings (MeSH) eingesetzt wurden:

“(“pulmonary disease, chronic obstructive”[MeSH Terms] OR (“pulmonary”[All Fields] AND “disease”[All Fields] AND “chronic”[All Fields] AND “obstructive”[All Fields]) OR “chronic obstructive pulmonary disease”[All Fields] OR “copd”[All Fields]) AND model[All Fields] AND (markov[All Fields] OR decision[All Fields]) AND (English[lang] OR German[lang])”

Außerdem wurde die Datenbank EconLit mittels der Suchstrategie

“copd AND model AND (markov OR decision)”

durchsucht. Zusätzlich wurde in den Literaturlisten geeigneter Modelle nach weiteren in Frage kommenden Veröffentlichungen gesucht. Insgesamt wurden 47 mögliche Artikel identifiziert, die anhand ihrer Titel, Abstracts und gegebenenfalls der Volltexte auf ihre Eignung hin untersucht wurden.

Von den 47 Suchergebnissen erfüllten vier Modelle die Einschlusskriterien [26, 27, 28, 29]. Eine weitere Veröffentlichung [30] verwendet das Modell von Oostenbrink et al. [29] und wurde daher nicht zusätzlich berücksichtigt. In einem 2006 erschienenen Übersichtsartikel zu COPD-Modellen [31] ist außerdem das dynamische Modell von Hoogendoorn et al. [17] enthalten. In diesem bevölkerungsbezogenen Modell wird in jedem Jahr eine neue Kohorte aufgenommen und neben Geburt und Mortalität wird auch Migration abgebildet. Da es sich hierbei nicht um ein Markov-Modell handelt, wurde es ebenfalls von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Tabelle 2.1 zeigt eine Übersicht über einige Charakteristika der vier identifizierten Modelle. In allen vier wird eine Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt. Zwei der Modelle verwenden zur Einteilung von COPD in verschiedene Schweregrade die Klassifikation der American Thoracic Society (ATS) [26, 27], bei der im Gegensatz zur GOLD-Klassifikation (s. Kapitel 1.2.3) nur drei COPD-Schweregrade unterschieden werden. Borg et al. [28] beziehen sich auf die GOLD-Klassifikation von 2001, Oostenbrink et al. [29] dagegen auf die aktualisierte GOLD-Version von 2003. Im Unterschied zur Fassung von 2001, in der das zweite Stadium noch in die Unterkategorien A und B aufgeteilt war, bilden nun FEV<sub>1</sub>-Werte zwischen 50% und 80% des Sollwerts Stadium 2 und Werte von 30% bis unter 50% Stadium 3; das bisherige Stadium 3 mit FEV<sub>1</sub>-Werten von unter 30% des Sollwerts heißt jetzt Stadium 4:

	FEV <sub>1</sub> > 80%	50% – 80%	30% – 50%	< 30%
GOLD 2001	1	2A	2B	3
GOLD 2003	1	2	3	4

Um bei weiteren Betrachtungen Unklarheiten durch unterschiedliche Bezeichnungen der Stadien zu vermeiden, wurde für beide Fälle die Bezeichnung der neuen Version mit Stadien von 1 bis 4 verwendet. Die einzelnen Modelle werden im Folgenden kurz vorgestellt.



Tabelle 2.1: Charakteristika der bisherigen COPD-Modelle

Autor	Sin et al. [26]	Spencer et al. [27]	Borg et al. [28]	Oostenbrink et al. [29]
Jahr	2004	2005	2004	2005
Land	Kanada	Kanada	Schweden	Niederlande, Kanada
Intervention	inh. Glukokortikoide für unterschiedliche Patientengruppen	Salmeterol/Fluticason gegen Standardtherapie	2 hypothetische Interventionen	Tiotropium gegen Ipratropium gegen Salmeterol
Stadien	ATS 1-3	ATS 1-3	GOLD 1-4	GOLD 2-4
Verteilung der Patienten auf Stadien	Stadium 1: 93% Stadium 2: 4% Stadium 3: 3%	je etwa 1/3 in Stadium 1,2,3	k.A.	Stadium 2: 25% Stadium 3: 50% Stadium 4: 25%
Zeithorizont	3 Jahre	25 Jahre	5-30 Jahre	1 Jahr
Zykluslänge	3 Monate	3 Monate	1 Jahr/1Woche*	8 Tage/1 Monat†
Basisjahr für Preise	k.A.	2002	1999	2001
Diskontierung	Kosten: 5% Effekte: k.A.	Kosten und Effekte: 5%	Kosten und Effekte: 3%	n.r.

\* 2-dimensionales Modell: 1 Jahr für stabile COPD, 1 Woche für Exazerbationen;  
† 1. Zyklus 8 Tage, sonst 1 Monat;  
ATS: American Thoracic Society; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; inh: inhalativ;  
k.A.: keine Angabe; n.r.: nicht relevant.

**Sin [26]** Modelliert wird die Kosten-Effektivität einer Behandlung mit inhalativen Glukokortikoiden bei COPD-Patienten mit unterschiedlichem Erkrankungsgrad aus gesellschaftlicher Perspektive. Dazu werden vier Strategien verglichen: keine Behandlung, Behandlung aller COPD-Patienten, Behandlung nur von Patienten mit Stadium 2 und 3 sowie Behandlung nur in Stadium 3. Die Modellparameter basieren auf zwei klinischen Studien und dem Ergebnis eines systematischen Reviews. Es wird angenommen, dass durch eine Behandlung die Häufigkeit von Exazerbationen um 30% und die Gesamtmortalität um 16% reduziert werden kann. Eine Verbesserung der Lungenfunktion ist nicht möglich. Neben den direkten Kosten werden bei Patienten unter 65 auch indirekte Kosten in Form von Arbeitsausfall wegen akuter Exazerbationen berücksichtigt. Alle anfallenden Kosten werden mit 5% diskontiert und es wird ein Zeitraum von drei Jahren betrachtet. Zur Quantifizierung der Unsicherheit werden multivariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dabei wird untersucht, wie sich eine Verlängerung des Modells auf Lebenszeit und ein Verzicht auf die Annahme einer Verringerung der Gesamtmortalität auswirken.

**Spencer [27]** Dieses Modell wurde entwickelt, um die Kosten-Effektivität einer Kombination aus inhalativen Glukokortikoiden und langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (Salmeterol/Fluticason) verglichen mit der Standardtherapie aus Sicht des kanadischen Gesundheitssystems zu ermitteln. Parameter zur Modellierung des Krankheitsfortschritts beruhen auf der Lung Health Study (LHS), ein möglicher Behandlungseffekt wird auf Basis des Trial of Inhaled Steroids And long-acting  $\beta_2$  agonists (TRISTAN) geschätzt. Es werden die Auswirkungen auf Exazerbationen, Krankheitsfortschritt, Mortalität und die Lebensqualität der Patienten betrachtet. Eine Zustandsverbesserung im Sinne eines Übergangs aus einem schwereren Krankheitsstadium in ein leichteres ist nicht möglich. Um den Einfluss des Rauchens auf den Krankheitsfortschritt zu berücksichtigen, werden für Raucher und Exraucher separate Übergangswahrscheinlichkeiten verwendet. Die Patienten starten mit einem mittleren Alter von 64 Jahren in das Modell. Kosten und Effekte werden mit 5% diskontiert, Unsicherheit wird durch probabilistische Sensitivitätsanalysen berücksichtigt.

**Borg [28]** Zur Schätzung der Kosten-Effektivität zweier hypothetischer Interventionen bei COPD wird ein zweidimensionales Markov-Modell verwendet, bei dem

die erste Dimension mit einer Zykluslänge von einem Jahr den Krankheitsfortschritt der stabilen COPD beschreibt, während in der zweiten Dimension das Auftreten akuter Exazerbationen mit einer Zykluslänge von einer Woche modelliert wird. Dabei können sich die Parameter der beiden Dimensionen gegenseitig beeinflussen, so dass sich einerseits eine Verschlechterung der Lungenfunktion auf die Häufigkeit und den Schweregrad möglicher Exazerbationen auswirkt und andererseits häufige und schwere Exazerbationen die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsfortschritts erhöhen. Dieser Einfluss wird durch eine Variable modelliert, deren Wert zwischen 0 (kein Einfluss) und 1 (ausschließlicher Einfluss) gewählt werden kann. In der Basisanalyse wird dieser Wert auf 0.25 gesetzt. Analog wird auch die Auswirkung von Exazerbationen auf die Sterbewahrscheinlichkeit über eine Hilfsvariable modelliert. Hier wird in der Basisanalyse ein Wert von 0.30 angenommen. Außerdem ist eine einmalige Verbesserung des Zustands in Form eines Übergangs in das nächst leichtere Stadium auf Grund kurzfristiger Variabilität der Lungenfunktion möglich. Die Annahmen über die Modellparameter beruhen auf Ergebnissen der Obstructive Lung Disease in Northern Sweden- (OLIN-) Studie, einer weiteren klinischen Studie sowie Expertenmeinungen. Die Diskontierungsrate beträgt bei Kosten und Effekten 3%. Unsicherheit im Hinblick auf die Modellparameter wird durch Bootstrap-Verfahren berücksichtigt.

**Oostenbrink [29]** In diesem Modell wird die Kosten-Effektivität des langwirksamen Anticholinergikums Tiotropium im Vergleich zu Salmeterol und Ipratropium aus der Perspektive des Gesundheitssystems in den Niederlanden und Kanada bestimmt. Dazu werden Patientendaten aus sechs randomisierten klinischen Studien verwendet, in denen die Wirksamkeit von Tiotropium bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD untersucht wird. Die Bewertung der Lebensqualität beruht auf dem Modell von Borg [28]. Der Ressourcenverbrauch in den Niederlanden wird aus Kostendaten geschätzt, die im Rahmen von zwei der verwendeten Studien erhoben wurden, die Kosten für Kanada stammen aus einer prospektiven kanadischen Studie. Da die Laufzeit des Modells auf 1 Jahr beschränkt ist, wird Tod nicht als Zustand in das Modell aufgenommen. Eine Verbesserung der Lungenfunktion, die auf den Beginn der Behandlung zurückzuführen ist, wird im ersten Zyklus modelliert. Dieser umfasst 8 Tage, alle folgenden Zyklen 1 Monat. Es wird eine Übergangsmatrix für den ersten Zyklus und eine zweite für die restlichen Zyklen geschätzt. Dabei

ist auch das Überspringen eines Stadiums möglich. Die Effektivität der Behandlung wird durch qualitätsadjustierte Lebensmonate und die Häufigkeit von Exazerbationen bewertet. Kosten und Effekte werden auf Grund der einjährigen Laufzeit nicht diskontiert. Es wird eine probabilistische Sensitivitätsanalyse zur Bewertung der Modellunsicherheit durchgeführt. Die Ergebnisse werden in Form von Kosten-Effektivitätsebenen mit Net-Benefit-Werten dargestellt.

## 2.2 Evaluationsansatz

In gesundheitsökonomischen Evaluationen werden verschiedene Handlungsalternativen miteinander im Hinblick auf die durch sie entstehenden Kosten und Effekte verglichen. Dabei wird ein inkrementeller Ansatz verfolgt, d.h. es sind die zusätzlichen Kosten und die zusätzlichen Effekte einer Strategie  $B$  im Vergleich zu einer Strategie  $A$  von Interesse. Der Zielparameter ist dabei die inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation (IKER). Sie wird aus dem Quotienten der inkrementellen Kosten und der inkrementellen Effekte berechnet [1]:

$$\text{IKER} = \frac{\overline{\text{Kosten}}_B - \overline{\text{Kosten}}_A}{\overline{\text{Effekte}}_B - \overline{\text{Effekte}}_A} = \frac{\Delta K}{\Delta E},$$

wobei  $\bar{x}$  den Mittelwert von  $x$  bezeichnet. Ist dieser Wert negativ, so ist entweder  $B$  mit geringeren Kosten verbunden als  $A$  und führt gleichzeitig zu höheren Effekten, oder es ist umgekehrt  $A$  sowohl kostengünstiger als auch effektiver als  $B$ . Im ersten Fall wird  $B$  als “dominant” gegenüber  $A$  bezeichnet, im zweiten Fall “dominiert”  $A$  über  $B$ . In beiden Fällen ist die Entscheidung trivial, es wird jeweils die dominante Strategie gewählt.

Ist die IKER dagegen positiv, so ist  $B$  sowohl mit höheren Kosten als auch mit größeren Effekten verbunden als  $A$ .<sup>1</sup> Die Entscheidung für oder gegen die Strategie  $B$  ist dann abhängig von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft für eine zusätzliche Einheit an Gesundheit, z.B. ein gewonnenes (qualitätsadjustiertes) Lebensjahr. Dieser Wert wird häufig als Willingness to pay (WTP) bezeichnet und durch  $\lambda$  symbolisiert. Liegt die IKER unter dieser Schwelle, ist also

$$\Delta K / \Delta E < \lambda, \tag{2.1}$$

so ist  $B$  kosten-effektiv.

Durch Umformung von Gleichung (2.1) ergibt sich, dass  $B$  dann kosten-effektiv ist, wenn gilt

$$\lambda \cdot \Delta E - \Delta K > 0.$$

---

<sup>1</sup>Es ist ebenso der umgekehrte Fall möglich, dass also sowohl die Kosten als auch die Effekte von  $B$  geringer sind als die von  $A$ . Dieser Fall ist jedoch eher die Ausnahme und wird hier nicht näher betrachtet.

Dabei werden die Gesundheitseffekte mit Hilfe der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft in Geldeinheiten umgerechnet. Der Ausdruck auf der linken Seite dieser Ungleichung,  $\lambda \cdot \Delta E - \Delta K$ , wird auch als Net Monetary Benefit (NMB) bezeichnet [32].

Es gibt verschiedene Grundformen, die für eine gesundheitsökonomische Evaluation gewählt werden können. Bei einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse sind die Effekte auf einen Haupteffekt beschränkt, der in natürlichen Einheiten wie etwa symptomfreien Tagen gemessen wird; Vergleiche mehrerer Interventionen sind daher nur bei gleichem Haupteffekt möglich [1]. Dagegen werden bei Kosten-Nutzwert-Analysen alle relevanten Effekte zu einem Maß aggregiert; meist werden dazu qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) verwendet. Die Kosten werden in beiden Formen in Geldeinheiten gemessen. In Kosten-Nutzen-Analysen schließlich werden sowohl die Kosten als auch die Effekte in Geldeinheiten gemessen. Dadurch erfordert diese Form der Evaluation keinen Vergleich mit einer Handlungsalternative [1]. Für das COPD-Modell wurde die Form der Kosten-Nutzwert-Analyse gewählt, als Effektmaß wurden QALYs verwendet.

Welche Kostenarten bei der Modellierung in Betracht gezogen werden müssen, ist abhängig von der Perspektive, aus der die Bewertung durchgeführt werden soll. So kann beispielsweise die Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherungen oder die des Sozialversicherungssystems eingenommen werden. Der umfassendste Ansatz ist die gesellschaftliche Perspektive. Dabei sind alle entstehenden Kosten zu berücksichtigen, unabhängig davon, wer sie zu tragen hat. Bei der Bestimmung der direkten medizinischen Kosten werden z.B. ambulante ärztliche Leistungen, Medikamente (inklusive Zuzahlungen der Patienten), stationäre Behandlung sowie Hilfsmittel bewertet, bei den direkten nicht-medizinischen Kosten u.a. Patientenzeit und Haushaltshilfen [33]. Bei den indirekten Kosten ist der Produktionsausfall heranzuziehen, der durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit verursacht wird; dagegen sind Transferleistungen, die etwa Sozialleistungsträger während der Arbeits- oder Erwerbsunfähigkeit zahlen, aus gesellschaftlicher Perspektive keine Kosten, da kein Ressourcenverbrauch vorliegt [34]. Wie im Hannoveraner Konsens [35], einer Richtlinie für die gesundheitsökonomische Evaluation in Deutschland, empfohlen, wurde für das COPD-Modell die gesellschaftliche Perspektive gewählt.

Außerdem muss besonders bei einem langen Zeithorizont berücksichtigt werden,

wann die einzelnen Kosten und Effekte anfallen. Denn um Outcomes vergleichen zu können, müssen sie sich auf den gleichen Zeitpunkt beziehen. Dazu wird in der ökonomischen Analyse das Verfahren der Diskontierung verwendet. Dabei werden die Kosten und Effekte durch  $(1+d)^t$  dividiert, wobei  $d$  die Diskontrate angibt und  $t$  die Zeit bezeichnet [36]. Kosten und Effekte werden folglich umso geringer gewichtet, je später sie anfallen. Die Frage, welcher Diskontsatz gewählt werden soll, ist bisher nicht abschließend geklärt. Im Hannoveraner Konsens werden 5% genannt [35], das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nennt 3% für die Basisanalyse [37]. Die Auswirkungen anderer Raten (einschließlich einer Diskontierung mit 0%) werden häufig im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berechnet [33]. Meist wird für die Diskontierung von Kosten und Effekten dieselbe Rate gewählt. Im COPD-Modell wurde für die Basisanalyse eine Diskontrate von 3% für Kosten und Effekte verwendet, in den Sensitivitätsanalysen wurden die Ergebnisse auch für Raten von 0% bis 10% berechnet.

Mit dem Modell soll die aktuelle Situation in Deutschland dargestellt werden. Die Zielgruppe waren derzeitige Raucher mit leichter COPD. Es wurde beispielhaft ein Raucherentwöhnungsprogramm evaluiert, das die Patienten bei der Aufgabe des Rauchens unterstützt (s. Kapitel 2.5). In der Basisanalyse wurde davon ausgegangen, dass die Patienten im Alter von 45 Jahren in das Modell eintreten [38]. Da es sich bei COPD um eine chronische Erkrankung handelt, wurde für das Markov-Modell ein lebenslanger Zeithorizont betrachtet. Dazu wurde die Laufzeit des Modells auf 60 Jahre gesetzt, es kann also ein Höchstalter von 105 Jahren erreicht werden. Dadurch wird implizit angenommen, dass alle Patienten, die bis dahin am Leben sind, im nächsten Zyklus versterben.

Es gibt mehrere Guidelines, die sich mit Standards bei entscheidungsanalytischer Modellierung beschäftigen (z.B. [3, 4]). Dabei erfolgt meist eine Einteilung in die Bereiche Modellstruktur, Daten und Validierung. Diese Standards sollten bei der Entwicklung eines guten Modells eingehalten und gegebenenfalls nötige Abweichungen begründet werden. In den Kapiteln 2.3, 2.4 und 2.7 wird jeweils darauf eingegangen, wie diese Empfehlungen umgesetzt wurden.

## 2.3 Modellstruktur

Das in dieser Arbeit entwickelte COPD-Modell besteht aus zwei Bereichen, einem Entscheidungsbereich, in dem die beiden Handlungsalternativen “Intervention” und “Standardbehandlung” gegenübergestellt werden, und dem Markovbereich, in dem der Verlauf der Erkrankung beschrieben wird.

Abbildung 2.1 zeigt den Entscheidungsbereich, der sich aus den zu evaluierenden Handlungsalternativen bestimmt. Als Beispiel für zwei Strategien wird in diesem Modell als Intervention ein Raucherentwöhnungsprogramm einer Standardbehandlung gegenüber gestellt. Der erste Entscheidungsknoten enthält also diese beiden Strategien. Abhängig von der Effektivität der beiden Alternativen teilen sich die Patienten hier auf Raucher und Exraucher, also erfolgreich entwöhnte Raucher, auf.

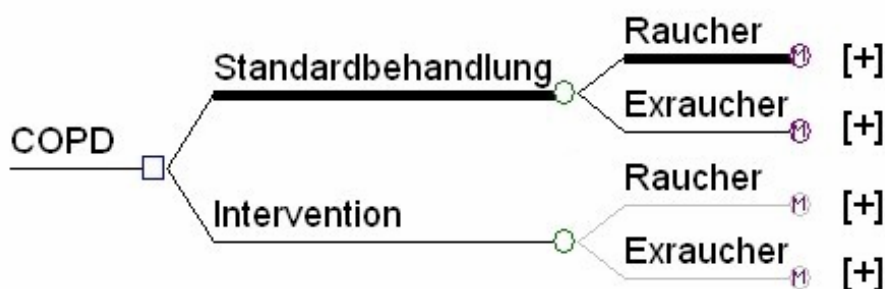


Abbildung 2.1: Struktur des Entscheidungsbereichs im COPD-Modell

An diesen vier Stellen schließt sich jeweils das Markov-Modell an, das den Verlauf der Erkrankung beschreibt. Die Struktur des Markov-Modells ist in allen vier Fällen gleich, Unterschiede ergeben sich lediglich im Bereich der Übergangswahrscheinlichkeiten. Abbildung 2.2 zeigt den Erreichbarkeitsgraph des Markov-Modells. Analog zu den Modellen aus Kapitel 2.1 basiert auch hier die Zustandseinteilung auf der Definition unterschiedlicher Stadien. Diese erfolgt gemäß der GOLD-Leitlinie [8] (vgl. Tabelle 1.1), da diese Klassifikation die am häufigsten verwendete ist. Wie auch bei der Mehrzahl der vorliegenden Modelle wurde davon ausgegangen, dass Übergänge zwischen den Schweregraden jeweils nur in das nächst höhere Stadium möglich sind, also kein Stadium übersprungen werden kann. Da sich die Lungenfunktion über einen langen Zeitraum hin allmählich verschlechtert, konnte die Möglichkeit, innerhalb eines Markov-Zyklusses in das übernächste Stadium zu wechseln, vernach-



lässigt werden. In Abbildung 2.2 führt daher kein Pfeil von Stadium 1 nach 3, von 1 nach 4 oder von 2 nach 4. Ebenso wurde eine Verbesserung der Lungenfunktion ausgeschlossen, weshalb auch keine Pfeile von Stadium 2 nach 1, 3 nach 2 oder 4 nach 3 eingezeichnet sind.

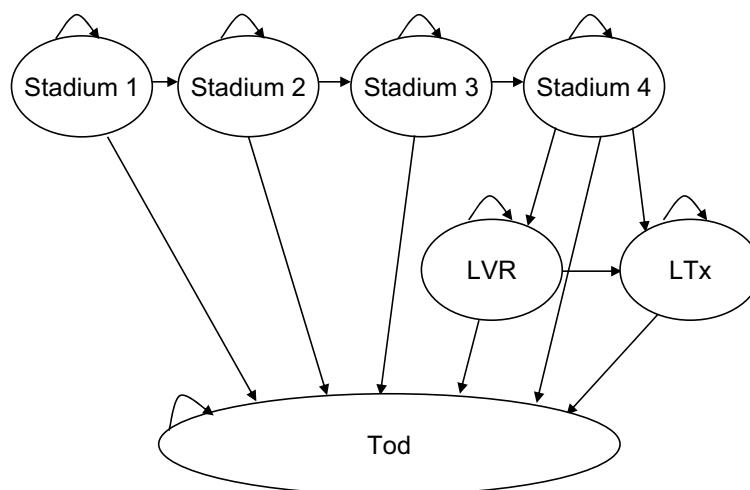


Abbildung 2.2: Erreichbarkeitsgraph des Markov-Modells (LVR: Zustand nach Lungenvolumenreduktion; LTx: Zustand nach Lungentransplantation)

Zusätzlich zu den vier Schweregraden wurden in diesem Modell die Zustände nach einer operativen Lungenvolumenreduktion (LVR) und nach einer Lungentransplantation (LTx) berücksichtigt. Zwar sind nur wenige Patienten von diesen Ereignissen betroffen, doch aufgrund der damit verbundenen sehr hohen Kosten wurden sie dennoch als relevant eingeschätzt. In den Sensitivitätsanalysen wurde untersucht, welchen Einfluss das Weglassen dieser beiden Zustände auf die Ergebnisse hat. Damit ist die Festlegung der Gesundheitszustände, wie von den Guidelines gefordert [3, 4], konsistent mit dem derzeitigen Wissensstand über die Erkrankung. Als absorbierender Zustand wurde der Tod aufgenommen. Von dort aus führt also kein Pfeil zurück in einen anderen Zustand.

Exazerbationen wurden als Ereignisse innerhalb der Stadien modelliert. Dabei wurde zwischen leichten, moderaten und schweren Exazerbationen unterschieden. Tritt bei einem Patienten eine Exazerbation auf, so reduziert sich abhängig vom Erkrankungsstadium und dem Exazerbationsschweregrad seine Lebensqualität in die-

sem Zyklus und es werden zusätzliche Kosten verursacht. Es wurde angenommen, dass in Stadium 1 nur leichte Exazerbationen vorkommen [39] und dass schwere Exazerbationen die Wahrscheinlichkeit erhöhen, an COPD zu versterben. Wie die Guidelines zur Modellierung empfehlen, basiert diese Unterteilung auf dem unterschiedlichen Einfluss der einzelnen Schweregrade auf die Mortalität, die Lebensqualität und den Ressourcenverbrauch der Patienten [4].

Verglichen mit den bisherigen COPD-Modellen, die in der Literaturrecherche aus Kapitel 2.1 identifiziert wurden, ist das hier entwickelte Modell insgesamt dem von Spencer et al. am ähnlichsten [27]. Im Gegensatz zu Spencer, wo die ATS-Klassifikation verwendet wurde, wurde hier jedoch die GOLD-Einteilung zugrunde gelegt, und es erfolgte eine Unterscheidung von drei statt wie bei Spencer zwei Exazerbationsschweregraden. Außerdem wurden im hier entwickelten Modell zusätzlich die Zustände nach einer Lungenvolumenreduktion und einer Lungentransplantation berücksichtigt.

Das gesamte Modell ist in Abbildung 2.3 dargestellt. Die Struktur von Stadium 3 ist dieselbe wie von Stadium 2, in Stadium 1 entfallen moderate und schwere Exazerbationen. In Stadium 4 entfällt der Übergang in den nächsthöheren Schweregrad, dafür gibt es zusätzlich Übergänge in die Zustände LVR und LTx. Im postoperativen Zustand kann ebenfalls ein Übergang in den posttransplantativen Zustand erfolgen. Der Markov-Teil des Modells schließt auch an den Exraucher-Arm der Standardbehandlung an; und der gesamte Baum, der hinter der Standardbehandlung folgt, wiederholt sich hinter der Intervention.

Aufgrund der langen Laufzeit des Modells wurden einige Übergangswahrscheinlichkeiten als zeitveränderlich modelliert. Dazu gehören die Mortalität sowie die Wahrscheinlichkeit, an einer schweren Exazerbation zu versterben. Auch die indirekten Kosten sind abhängig vom Alter der Patienten und damit vom Zyklus, in dem sie auftreten.

Wie in den Modellen von Sin et al. [26] und Spencer et al. [27] aus Kapitel 2.1 wurde für das Markov-Modell eine Zykluslänge von 3 Monaten gewählt. Wie in den Guidelines [3, 4] empfohlen, basiert diese Wahl auf medizinischem Wissen über den Krankheitsverlauf. Bei einer Zykluslänge von 3 Monaten ist nicht davon auszugehen, dass mehr als ein Ereignis, also insbesondere mehr als eine Exazerbation, innerhalb eines Zyklus auftritt.

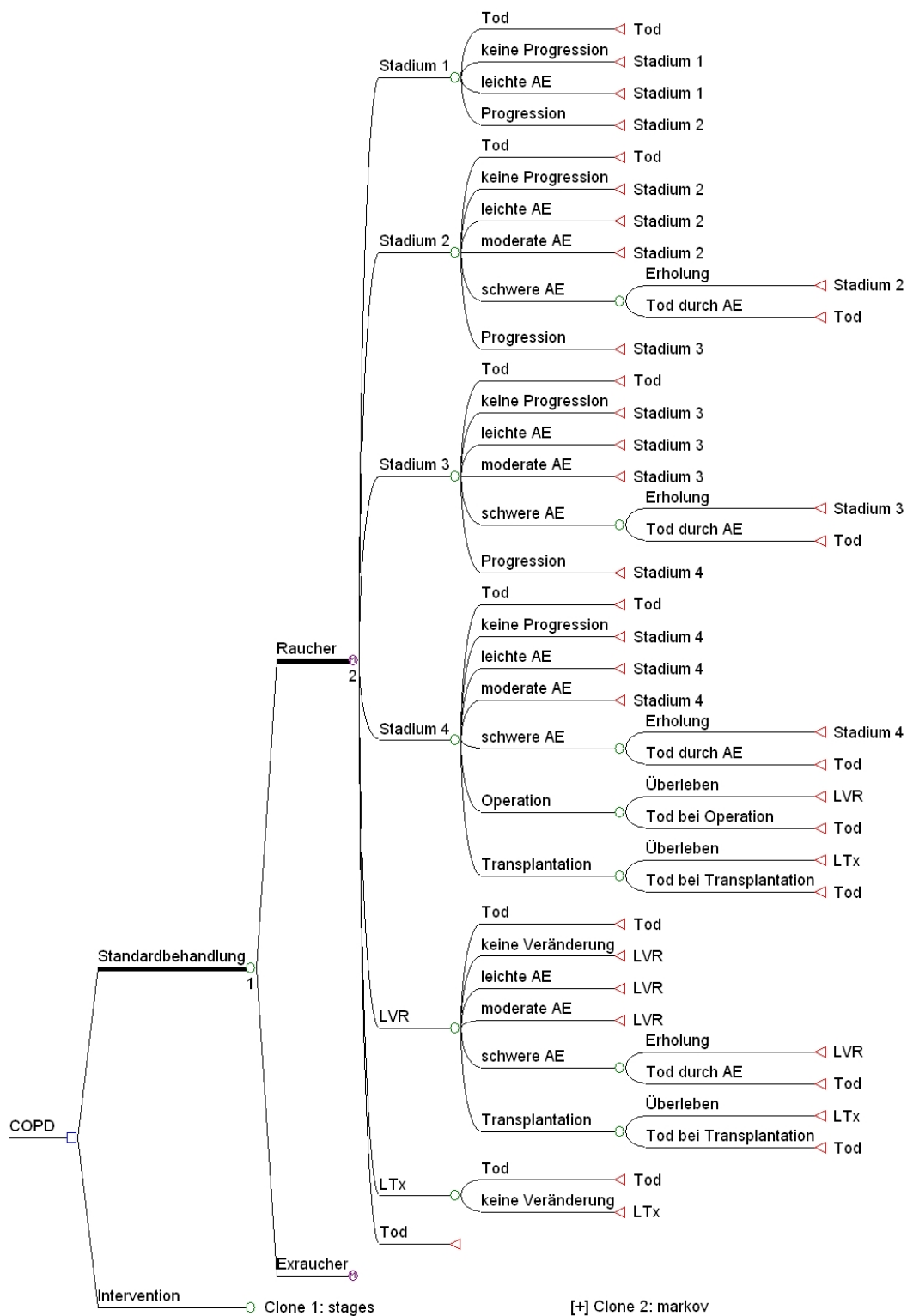


Abbildung 2.3: Gesamtstruktur des COPD-Modells (AE: akute Exazerbation; LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion)

Es musste außerdem ein Startvektor festgelegt werden, der angibt, wie sich die Kohorte der COPD-Patienten zu Beginn des Modells auf die Zustände verteilt. Diese Verteilung ist abhängig von der Fragestellung, ob also beispielsweise nur neu diagnostizierte Patienten in Stadium 1 für die Intervention in Frage kommen, oder ob sich die Hälfte der Patienten bereits in Stadium 2 befindet. Für die Basisanalyse wurde vom ersten Fall ausgegangen, im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurde auch der zweite untersucht.

## 2.4 Daten

### 2.4.1 Datenquellen

Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien wurden für die wichtigsten Parameter, den Krankheitsfortschritt, die Häufigkeit von Exazerbationen und die mit den einzelnen Zuständen verbundenen Nutzwerte, systematische Literaturrecherchen durchgeführt [4].

In den Bereichen Mortalität und Kosten wurde hingegen darauf verzichtet, da für diese Parameter eine Übertragbarkeit von anderen Ländern auf den deutschen Kontext fraglich ist. Auch dies entspricht den Vorgaben durch die Leitlinien. Hier wurden deutsche Studien identifiziert, die die relevanten Informationen enthielten.

Für die Parameter zur Lungenvolumenreduktion und Lungentransplantation wurde ebenfalls keine systematische Literaturrecherche durchgeführt, da für diese ein eher geringer Einfluss auf das Modellergebnis angenommen wurde. Soweit vorhanden, wurden auch hier deutsche Werte verwendet, sonst wurde auf internationale Studien zurückgegriffen.

### 2.4.2 Bereichsschätzungen für Sensitivitätsanalysen

Für die Berechnung der erwarteten inkrementellen Kosten und Effekte einer Intervention sind Schätzer für die Mittelwerte der Modellparameter ausreichend. Soll jedoch die Unsicherheit der Modellergebnisse in Sensitivitätsanalysen untersucht werden, so sind Angaben zur Unsicherheit der Parameter nötig. Bei uni- oder multivariaten Sensitivitätsanalysen wird meist eine obere und untere Schranke für die Parameterwerte angegeben, zwischen denen der Wert variiert. Dagegen wird bei probabilistischen Sensitivitätsanalysen eine Verteilung bestimmt, die das Wissen über den unbekannt Parameter widerspiegelt (s. Kapitel 2.8.2).

Die Wahl der Verteilung ist abhängig vom Wertebereich des Parameters. Da Wahrscheinlichkeiten nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen können, wird häufig eine Beta-Verteilung verwendet [40]. Aus dem Mittelwert  $\bar{x}$  und dem Standardfehler  $s$  eines Parameters kann eine entsprechende Beta( $\alpha, \beta$ )-Verteilung über

$$\alpha = \bar{x}^2(1 - \bar{x})/s^2 \quad (2.2)$$

und

$$\beta = \bar{x}(1 - \bar{x})/s^2 - \alpha \quad (2.3)$$

bestimmt werden.<sup>2</sup> Auch für Nutzwerte werden häufig Beta-Verteilungen verwendet [40].

Kosten sind dagegen auf nicht-negative Werte beschränkt. Als Verteilung wird daher oft eine Gamma-Verteilung gewählt [40]. Auch hier können die Parameter einer Gamma( $\alpha, \beta$ )-Verteilung aus dem Mittelwert  $\bar{x}$  und dem Standardfehler  $s$  geschätzt werden.<sup>3</sup> Es gilt:

$$\alpha = \bar{x}^2/s^2, \quad \beta = \bar{x}/s^2.$$

Auf diese Weise wurden auch die Verteilungsparameter der Variablen für das COPD-Modell geschätzt. Für Übergangswahrscheinlichkeiten und Nutzwerte wurden Beta-Verteilungen verwendet, für Kosten Gamma-Verteilungen.

## 2.4.3 Übergangswahrscheinlichkeiten

### 2.4.3.1 Berechnung von Wahrscheinlichkeiten

In einigen Bereichen des Krankheitsverlaufs werden Ergebnisse gewöhnlich in Form von Raten berichtet. Dies ist zum Beispiel bei der Häufigkeit von Exazerbationen der Fall. Damit diese Raten im Markov-Modell verwendet werden konnten, mussten sie zunächst in Übergangswahrscheinlichkeiten umgerechnet werden. Dazu wurde die Formel

$$p = 1 - \exp(-\lambda)$$

verwendet [41], wobei  $p$  die zur Rate  $\lambda$  gehörige Wahrscheinlichkeit angibt.  $p$  und  $\lambda$  beziehen sich dabei auf den gleichen Zeitraum, z.B. 1 Jahr.

Ebenso mussten aus Wahrscheinlichkeiten pro Jahr Übergangswahrscheinlichkeiten je Markov-Zyklus bestimmt werden. Handelt es sich um einen nicht-reversiblen Prozess (kann also nur ein Ereignis pro Person und Zyklus eintreten) und nimmt man an, dass die Wahrscheinlichkeit über das gesamte Zeitintervall konstant ist, und bezeichne weiterhin  $s$  den Zeitraum in Monaten, für den die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses,  $p_s$ , bekannt ist, und  $r$  die gewünschte Zykluslänge in Monaten,

<sup>2</sup>Diese Parametrisierung wird beispielsweise von der Software TreeAge eingesetzt. Excel dagegen verwendet die Variante  $\alpha = \bar{x}^2(1 - \bar{x})/s^2 - \bar{x}$  und  $\beta = \bar{x}(1 - \bar{x})^2/s^2 - (1 - \bar{x})$ .

<sup>3</sup>Es ist wiederum die von TreeAge verwendete Parametrisierung angegeben. In Excel erhält man  $\alpha$  ebenfalls über  $\bar{x}^2/s^2$ ,  $\beta$  ist allerdings  $s^2/\bar{x}$ .

dann erhält man die gesuchte Wahrscheinlichkeit  $p_r$  aus

$$p_r = 1 - (1 - p_s)^{r/s}$$

[2]. Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis innerhalb von 3 Monaten,  $p_3$ , kann also aus einer jährlichen Wahrscheinlichkeit,  $p_{12}$ , über  $p_3 = 1 - (1 - p_{12})^{3/12}$  bestimmt werden.

Damit gilt insgesamt für die Berechnung einer Wahrscheinlichkeit für den Zeitraum  $r$  aus einer Rate bezogen auf den Zeitraum  $s$

$$p_r = 1 - (\exp(-\lambda))^{r/s}. \quad (2.4)$$

Bei Markov-Modellen wird implizit angenommen, dass Übergänge zwischen zwei Zyklen stattfinden, während der Zustand innerhalb eines Zyklus konstant ist [2]. In der Realität hingegen finden Veränderungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der Zyklen statt. Der Begriff “half-cycle corrections” bezeichnet ein Verfahren, bei dem sich die Übergänge nicht zu Beginn bzw. am Ende eines Zyklus ereignen, sondern in der Mitte. Dadurch wird eine systematische Über- oder Unterschätzung des Modellergebnisses vermieden, die ohne eine solche Korrektur auftreten kann. Da das Modell zu COPD jedoch einen lebenslangen Zeithorizont berücksichtigen soll, wurde eine solche Korrektur nicht vorgenommen, da die zu erwartenden Verbesserungen im Hinblick auf die Robustheit der Ergebnisse in diesem Fall v.a. bei inkrementeller Analyse vernachlässigbar sind [42].

Bei der Verwendung zeitveränderlicher Wahrscheinlichkeiten muss beachtet werden, dass die Änderung einer Wahrscheinlichkeit die Anpassung mindestens einer anderen Wahrscheinlichkeit erfordert. Erhöht sich also die Mortalität im Lauf des Modells, so muss entweder eine andere Wahrscheinlichkeit um diesen Betrag reduziert werden, oder die übrigen Wahrscheinlichkeiten werden proportional zu ihren Basiswerten verringert [36]. Für das COPD-Modell wurde ersteres Vorgehen gewählt; während die Wahrscheinlichkeiten für einen Krankheitsfortschritt oder eine Exazerbation auch bei steigender Mortalität unverändert blieben, wurde die Wahrscheinlichkeit im aktuellen Stadium zu bleiben entsprechend reduziert. Grund dafür war, dass diese Wahrscheinlichkeit im Gegensatz zu den anderen nicht explizit geschätzt wurde, sondern sich aus der Differenz von 1 und der Summe der übrigen Wahrscheinlichkeiten ergab.

### 2.4.3.2 Krankheitsverlauf

COPD ist eine progrediente Erkrankung, für die derzeit noch keine Heilungsmöglichkeiten bestehen. Im Verlauf der Erkrankung nimmt die Lungenfunktion der Patienten abhängig von ihrem Rauchverhalten und dem bestehenden Grad der Erkrankung sowie Häufigkeit und Schweregrad von Exazerbationen ab. Um diesen Krankheitsfortschritt modellieren zu können, wurden Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Krankheitsstadien benötigt. Da eine Verbesserung der Lungenfunktion nur in sehr geringem Umfang und nur als kurzfristige Folge von Nikotinverzicht auftritt [38], wurde die Möglichkeit einer Zustandsverbesserung im Modell nicht umgesetzt. Das Ziel der Literaturrecherche im Bereich Krankheitsverlauf war es also, die Wahrscheinlichkeiten für einen Übergang innerhalb eines dreimonatigen Zyklus von Stadium 1 nach 2, von 2 nach 3 sowie von 3 nach 4 für aktuelle und für ehemalige Raucher zu schätzen.

#### 2.4.3.2.1 Krankheitsverlauf in den bisherigen COPD-Modellen

Zunächst wurde untersucht, welche Werte bei den in Kapitel 2.1 beschriebenen Modellen zu COPD verwendet werden und auf welchen Annahmen und Quellen diese Werte basieren.

**Sin [26]** Die Schweregradeinteilung der stabilen COPD erfolgt entsprechend den Empfehlungen der ATS in drei Stadien: Stadium 1 mit  $FEV_1 \geq 50\%$  Soll, Stadium 2 mit  $35\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$ , und Stadium 3 mit  $FEV_1 < 35\% \text{ Soll}$ . Um den Krankheitsfortschritt zu modellieren, werden Daten der LHS verwendet. Ausgehend von einer mittleren jährlichen Verringerung der  $FEV_1$ -Werte um 47 ml werden dreimonatige Übergangswahrscheinlichkeiten in das nächsthöhere Stadium geschätzt. In Stadium 1 beträgt diese Wahrscheinlichkeit 0.74%, in Stadium 2 sind es 2.48%. Im Rahmen multivariater Sensitivitätsanalysen wird für diese Werte ein Streubereich gewählt, der jedoch nicht genannt wird.

**Spencer [27]** Es wird ebenfalls die Stadieneinteilung gemäß ATS verwendet. Auch hier werden die Übergangswahrscheinlichkeiten in schwerere Krankheitsstadien basierend auf Ergebnissen der LHS geschätzt. Bei der Verschlechterung der  $FEV_1$ -Werte wird zwischen Rauchern mit 62 ml pro Jahr und Exrauchern mit 31 ml pro Jahr unterschieden. Die genauen Wahrscheinlichkeiten werden nicht genannt.



In den probabilistischen Sensitivitätsanalysen werden die Werte der jährlichen Verschlechterung zufällig aus einer Normalverteilung gezogen.

**Borg [28]** Zur Stadieneinteilung wird die Klassifikation nach GOLD verwendet, in der vier Kategorien unterschieden werden: Stadium 1 mit  $FEV_1 \geq 80\%$  Soll, Stadium 2 mit  $50\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 80\% \text{ Soll}$ , Stadium 3 mit  $30\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$ , und Stadium 4 mit  $FEV_1 < 30\% \text{ Soll}$ . Schätzungen der Übergangswahrscheinlichkeiten beruhen auf der OLIN-Studie, werden aber ebenfalls nicht explizit angegeben. Zur Berechnung der Modellergebnisse werden Bootstrap-Verfahren basierend auf den Patientendaten von OLIN verwendet.

**Oostenbrink [29]** Stadien werden ebenfalls gemäß GOLD kategorisiert. Da das leichteste Stadium im Modell nicht berücksichtigt wird, lauten die Schweregrade: Stadium 2:  $50\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 80\% \text{ Soll}$ , Stadium 3:  $30\% \text{ Soll} \leq FEV_1 < 50\% \text{ Soll}$  und Stadium 4:  $FEV_1 < 30\% \text{ Soll}$ . Parameter zum Krankheitsfortschritt werden aus sechs klinischen Studien zur Wirkung des Anticholinergikums Tiotropium geschätzt. Dabei wird für die Behandlungstage 1 bis 8 eine separate Übergangsmatrix verwendet. In diesem Modell ist auch eine Verbesserung der Lungenfunktion und das Überspringen eines Schweregrades möglich. Die monatliche Wahrscheinlichkeit eines Übergangs von Stadium 2 nach 3 beträgt je nach Behandlungsarm zwischen 4% und 7%, für den Übergang von Stadium 3 nach 4 zwischen 2% und 6%. Im Rahmen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse wird für die Wahrscheinlichkeiten eine Dirichlet-Verteilung spezifiziert, die beobachtete Anzahl an Patienten eines Übergangs dient zur Schätzung der Verteilungsparameter.

### Vergleich mit dem hier entwickelten COPD-Modell

Von den vier vorgestellten Modellen wenden zwei dieselbe Stadieneinteilung nach GOLD an wie das Modell, das in dieser Arbeit entwickelt wurde. Bei diesen beiden basiert die Bestimmung der Übergangswahrscheinlichkeiten allerdings auf patientenbezogenen Daten, die für die vorliegende Arbeit nicht zur Verfügung standen. Bei Oostenbrink et al. [29] sind außerdem im Gegensatz zu dem hier entwickelten Modell auch Zustandsverbesserungen möglich. Je nach Behandlungsmethode sind die Wahrscheinlichkeiten für eine solche Verbesserung ebenso hoch wie die für eine Verschlechterung, wodurch ein Teil der Krankheitsfortschritte wieder rückgängig gemacht wird. Ein Vergleich der Parameter für den Krankheitsfortschritt mit denen

eines Modells, in dem eine solche Verbesserung nicht berücksichtigt wird, ist daher nicht möglich. Borg et al. [28] geben die Werte der Übergangswahrscheinlichkeiten ihres Modells nicht an.

Die beiden anderen Modelle folgen der Stadieneinteilung nach ATS. Aufgrund der abweichenden FEV<sub>1</sub>-Grenzwerte können Übergangswahrscheinlichkeiten, die auf unterschiedlichen Schweregradklassifikationen basieren, nicht miteinander verglichen werden. Die Schätzungen dieser beiden Modelle beruhen auf dem 5-Jahres follow-up der LHS. Bei Spencer et al. [27] wird zwar zwischen Rauchern und Exrauchern unterschieden, die Werte der Übergangswahrscheinlichkeiten werden allerdings nicht angegeben. Sin et al. [26] differenzieren nicht nach dem Raucherstatus.

#### **2.4.3.2.2 Literaturrecherche zum Krankheitsfortschritt**

Das Ziel der Literaturrecherche im Bereich Krankheitsfortschritt war die Identifikation von Studien zur jährlichen Verschlechterung der Lungenfunktion bei COPD-Patienten in den einzelnen Erkrankungsstadien differenziert nach Raucherstatus. Einschlusskriterien waren daher Angaben zur Progression der Erkrankung und zum Erkrankungsstadium der Patienten. Decramer et al. zeigen, dass zur Bewertung des Krankheitsverlaufs von COPD anhand der Reduktion der FEV<sub>1</sub>-Werte eine Laufzeit von mindestens 3 Jahren erforderlich ist, da sonst die Messungenauigkeit der Spirometrie (bei einer angenommenen Ungenauigkeit von 5%) größer ist als die jährliche Verringerung der FEV<sub>1</sub>-Werte [43]. Eine mindestens dreijährige Laufzeit war daher ein weiteres Einschlusskriterium. Ausgeschlossen wurden Studien speziell zu Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und solche mit weniger als 100 Patienten in der Vergleichsgruppe. Mögliche Treffer wurden auf Publikationen in deutscher oder englischer Sprache eingeschränkt. Dazu wurde in der Datenbank PubMed die folgende Suchanfrage verwendet:

```
("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields] OR "copd"[All Fields]) AND ("disease progression"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "progression"[All Fields]) OR "disease progression"[All Fields])) AND ((English[lang] OR German[lang]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])).
```

Zusätzlich wurden die Literaturlisten geeigneter Studien nach weiteren in Frage kommenden Veröffentlichungen durchsucht. Es wurden 383 mögliche Artikel identifiziert, die anhand ihrer Titel und gegebenenfalls der Abstracts auf ihre Eignung hin untersucht wurden.

Insgesamt erfüllten acht Artikel die Einschlusskriterien, darunter waren jedoch keine deutschen Studien. Allerdings berichtet ein Artikel die Ergebnisse einer internationalen multizentrischen Studie, in der u.a. Daten aus Deutschland enthalten sind [44]. Zusätzlich lagen zwei Meta-Analysen zum Einfluss von inhalativen Glukokortikoiden auf den Krankheitsfortschritt vor [45, 46]. Da für das COPD-Modell jedoch nicht der Unterschied zwischen einer Behandlungs- und einer Kontrollgruppe relevant ist, sondern die absolute Verringerung der Lungenfunktion, konnten die Ergebnisse der Meta-Analysen nicht verwendet werden. Die darin betrachteten Studien wurden auf ihre Eignung hin überprüft.

Drei der acht identifizierten Artikel [25, 38, 47] beziehen sich auf die LHS, basieren also größtenteils auf denselben Daten. Da eine Arbeit [25] bereits das 11-Jahres follow-up berichtet und somit Informationen enthält, die im Vergleich zu den beiden anderen auf einer um sechs Jahre längeren Nachbeobachtungszeit basieren, wurde dieser Artikel gewählt. Die anderen beiden Veröffentlichungen wurden dagegen nicht weiter betrachtet.

Außerdem gab eine weitere Studie lediglich mediane Veränderungen der Lungenfunktion an [48]. Diese Studie wurde daher hier ebenfalls ausgeschlossen, obwohl sie in den beiden Meta-Analysen verwendet wurde: Sutherland et al. [46] erwähnen zwar, dass mediane Werte berichtet werden, nehmen jedoch an, dass diese auch dem arithmetischen Mittel entsprechen, obwohl in der Studie darauf hingewiesen wird, dass wegen Verletzungen der Normalverteilungsannahme Mediane berichtet werden, während Highland et al. [45] nicht auf das Vorliegen medianer Werte hinweisen und ebenfalls keine Anpassung durchführen.

Um eine Verzerrung durch unterschiedliche Therapien in den Behandlungsgruppen der einzelnen Studien zu vermeiden, wurden nur die Ergebnisse der Kontrollgruppen verwendet. In allen Studien wurde für die Kontrollgruppen eine Dauerbehandlung mit oralen Glukokortikoiden ausgeschlossen, zusätzlich bei Decramer eine Dauerbehandlung mit inhalativen Glukokortikoiden [49], bei Calverley eine Dauerbehandlung mit Bronchodilatoren [44]. Andere Medikamente waren dagegen erlaubt. Einen Überblick über die fünf verbleibenden Studien zeigt Tabelle 2.2. Die

LHS ist darin zweimal aufgeführt, dabei wird zwischen Ergebnissen für Raucher und für Exraucher unterschieden.

Tabelle 2.2: Ergebnis der Literaturrecherche zum Krankheitsverlauf

Autor	Jahr	n*	Dauer (Jahre)	Alter <sup>†</sup> (Jahre)	FEV <sub>1</sub> <sup>‡</sup> (Liter)	FEV <sub>1</sub> <sup>‡</sup> (% Soll)	Krankheits- fortschritt* (ml/Jahr)
Anthonisen <sup>‡</sup> [25]	2002	722	11	61 <sup>  </sup>	2.76 <sup>  </sup>	78 <sup>  </sup>	27
Anthonisen <sup>§</sup> [25]	2002	1054	11	61 <sup>  </sup>	2.76 <sup>  </sup>	78 <sup>  </sup>	60
Burge [50]	2000	375	3	64	1.40	50	59
Calverley [44]	2007	1524	3	65	1.22	44	62
Decramer [49]	2005	267	3	62	1.65	57	47
Vestbo [51]	1999	145	3	59	2.39	87	50

\* in der Kontrollgruppe;  
<sup>†</sup> zu Studienbeginn;  
<sup>‡</sup> Subgruppe der Exraucher;  
<sup>§</sup> Subgruppe der Raucher;  
<sup>||</sup> Werte aller Studienteilnehmer;  
FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität.

#### 2.4.3.2.3 Parameterschätzung

Für das Markov-Modell wurden Wahrscheinlichkeiten benötigt, die abhängig vom aktuellen Stadium und Raucherstatus angeben, wie wahrscheinlich ein Übergang ins nächsthöhere Krankheitsstadium innerhalb eines Zyklus ist.

Von den Studien aus Tabelle 2.2 berichtet nur die LHS die Verschlechterung der Lungenfunktion getrennt für aktuelle und ehemalige Raucher [25]. In diese Studie wurden jedoch nur Patienten in den Stadien 1 und 2 aufgenommen. Da bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, die Verschlechterung der Lungenfunktion auf das auch bei Nichtrauchern beobachtete Maß zurückgeht [52], wurden die Ergebnisse der LHS für alle Exraucher unabhängig vom Erkrankungsstadium verwendet.

Es konnte dagegen nicht davon ausgegangen werden, dass diese Werte auch für Raucher in höheren Stadien gelten, so dass bei Rauchern für den Übergang von Stadium 3 nach 4 die Ergebnisse anderer Studien verwendet werden mussten. Dafür wurden diejenigen Studien aus Tabelle 2.2 herangezogen, bei denen die mittlere

Lungenfunktion der Patienten zu Beginn der Studie mit einer FEV<sub>1</sub> zwischen 30% und 50% des Sollwerts GOLD-Stadium 3 entspricht. Dies traf für die Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe- (ISOLDE-) Studie von Burge et al. [50] und die Towards a Revolution in COPD Health- (TORCH-) Studie von Calverley et al. [44] zu. Die Studien von Decramer et al. [49] und Vestbo et al. [51] wurden nicht verwendet.

Aus den Werten der jährlichen Verschlechterung der Lungenfunktion (in ml/Jahr) sollten nun Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Stadien geschätzt werden. Allerdings ist der Wert der Lungenfunktion, bei dem ein Übergang von einem Stadium ins nächste erfolgt, abhängig vom FEV<sub>1</sub>-Sollwert. Dieser wird wiederum von Alter, Größe und Geschlecht der Patienten bestimmt. Es war also nicht möglich, die Wahrscheinlichkeit eines Stadienübergangs direkt aus der Veränderung der Lungenfunktion zu schätzen.

Daher wurde in drei Schritten vorgegangen: zunächst wurde für jede Studie der Zeitpunkt bestimmt, an dem die mittlere Lungenfunktion der Patienten den Schwellenwert unterschreitet, der die Grenze zwischen dem aktuellen und dem nächsthöheren Stadium markiert. Außerdem wurde der Zeitraum geschätzt, den die Patienten bereits im aktuellen Stadium verbracht haben, um die gesamte Verweildauer im jeweiligen Stadium und daraus wiederum eine entsprechende Übergangsrate zu bestimmen. In einem zweiten Schritt wurde am Beispiel von Rauchern in Stadium 3 gezeigt, wie aus mehreren Studien ein gepoolter Schätzer für die Übergangsrate berechnet werden kann. Und schließlich wurde aus den Raten für jedes Stadium eine entsprechende dreimonatige Übergangswahrscheinlichkeit für Raucher und Exraucher abgeleitet.

### Schätzung der mittleren Verweildauer für jede Studie

Um zunächst den Zeitpunkt  $T'$  des Übergangs aus dem aktuellen in das nächsthöhere Stadium zu ermitteln, wurden die Grenzen zwischen den Stadien benötigt. Diese liegen für Stadium 1 bei 80% des FEV<sub>1</sub>-Sollwerts, für Stadium 2 bei 50% und für Stadium 3 bei 30%. Im Folgenden bezeichnet  $\tau_o$  den oberen,  $\tau_u$  den unteren Schwellenwert eines Stadiums. Sei FEV<sub>1,a</sub>(t) die tatsächliche Einsekundenkapazität (in Litern) zum Zeitpunkt t, und FEV<sub>1,p</sub>(t) der entsprechende Sollwert, so gilt zum Zeitpunkt  $T'$  des Stadienwechsels folgender Zusammenhang:

$$\text{FEV}_{1,a}(T') = \tau_u \cdot \text{FEV}_{1,p}(T') \quad (2.5)$$

(nach [27]). Ein Übergang von Stadium 1 nach 2 findet also beispielsweise zu dem Zeitpunkt  $T'$  statt, zu dem die Einsekundenkapazität 80% des Sollwerts beträgt. Geht man von einer linearen Verschlechterung der Lungenfunktion aus, so kann  $FEV_{1,a}(T')$  auch als  $FEV_{1,a}(0) - T' \cdot \delta$  geschrieben werden, wobei  $FEV_{1,a}(0)$  die tatsächliche Einsekundenkapazität zum Zeitpunkt 0, also zu Beginn der Studie, bezeichnet, und  $\delta$  den jährlichen Verlust an  $FEV_1$  (in Litern). Analog entspricht  $FEV_{1,p}(T')$  dem Ausdruck  $FEV_{1,p}(0) - T' \cdot \beta$ . Dabei bezeichnet  $\beta$  die in einer Referenzpopulation erwartete jährliche Verringerung der  $FEV_1$  [27]. Ergebnisse der LHS weisen darauf hin, dass diese Annahme einer linearen Entwicklung gerechtfertigt ist [25]. Der Zusammenhang zwischen diesen Größen wird in Abbildung 2.4 verdeutlicht.

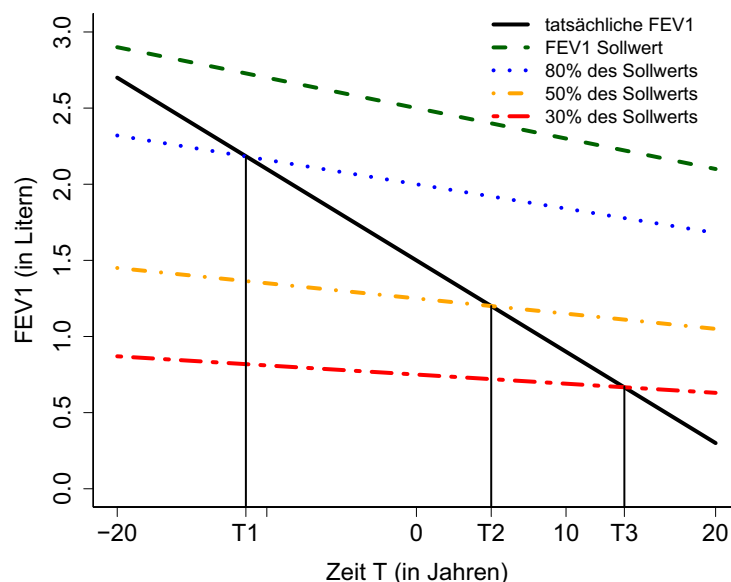


Abbildung 2.4: Krankheitsfortschritt: Zusammenhang zwischen tatsächlicher  $FEV_1$ , dem Sollwert und den Grenzwerten. T1 bis T3 markieren die Übergänge von Stadium 1 nach 2 (T1), von Stadium 2 nach 3 (T2) und von Stadium 3 nach 4 (T3) (Darstellung nach [27]. Zeitpunkt 0 entspricht dem Studienbeginn, beispielhaft wurde eine Verschlechterung von 60 ml/Jahr angenommen;  $FEV_1$ : Einsekundenkapazität)

Allerdings liegt der mittlere Ausgangswert der Lungenfunktion in der TORCH-Studie mit 44% des Sollwerts unterhalb des oberen Randes der Stadieneinteilung [44],

während sie sich bei ISOLDE mit 50% des Sollwerts direkt auf dem oberen Rand befindet [50], was eine deutlich längere Verweildauer im aktuellen Schweregrad zur Folge hätte. Da sich die Patienten im COPD-Modell bei Beginn des Modells alle in Stadium 1 befinden, liegen ihre FEV<sub>1</sub>-Werte bei Eintritt in ein schwereres Stadium nur knapp unterhalb des Grenzwerts. Um diesen Unterschied auszugleichen, wurde zusätzlich der Zeitraum  $T''$  geschätzt, den die Patienten zu Beginn der Studie bereits im aktuellen Stadium verbracht haben. Da  $T''$  vor Studienbeginn liegt, hat es ein negatives Vorzeichen (vgl. Abbildung 2.4). Analog zu Gleichung (2.5) gilt für den Zeitpunkt des Eintritts in das aktuelle Stadium  $\text{FEV}_{1,a}(T'') = \tau_o \cdot \text{FEV}_{1,p}(T'')$ .

Für jede Studie wurden die Verweildauern  $T'$  und  $T''$  geschätzt. Basierend auf Gleichung (2.5) erhält man  $\text{FEV}_{1,a}(0) - T' \cdot \delta = \tau_u \cdot (\text{FEV}_{1,p}(0) - T' \cdot \beta)$ , und damit

$$T' = \frac{\text{FEV}_{1,a}(0) - \tau_u \cdot \text{FEV}_{1,p}(0)}{\delta - \tau_u \beta}, \quad (2.6)$$

und analog

$$T'' = \frac{\text{FEV}_{1,a}(0) - \tau_o \cdot \text{FEV}_{1,p}(0)}{\delta - \tau_o \beta}. \quad (2.7)$$

Die gesamte Verweildauer im jeweiligen Stadium erhält man schließlich aus

$$T = T' - T''. \quad (2.8)$$

Die mittlere jährliche Verschlechterung der Lungenfunktion,  $\delta$ , war für die einzelnen Studien bekannt (s. Tabelle 2.2, letzte Spalte),  $\text{FEV}_{1,p}(0)$  konnte über

$$\text{FEV}_{1,p}(0) = \text{FEV}_{1,a}(0) / \text{FEV}_1(\% \text{Soll})$$

berechnet werden (Tabelle 2.2, Spalte 6 (FEV<sub>1,a</sub>) und Spalte 7 (FEV<sub>1</sub>% Soll)), und  $\tau_o$  und  $\tau_u$  sind abhängig vom Stadium, für das die Verweildauer berechnet werden sollen.

Da die meisten Referenzgleichungen zur Bestimmung der Sollwerte von einer Verringerung der FEV<sub>1</sub>-Werte um etwa 25ml pro Jahr ausgehen [53], wurde zur Berechnung für das COPD-Modell dieser Wert für  $\beta$  verwendet. Für Patienten in Stadium 1 wurde angenommen, dass ihre mittlere FEV<sub>1</sub> bei Eintritt in das Modell bei 90% des Sollwerts liegt.

Aus der gesamten Verweildauer  $T$  konnte anschließend über

$$\lambda = 1/T \quad (2.9)$$

die jährliche Übergangsrate  $\lambda$  bestimmt werden [36]. Tabelle 2.3 fasst die geschätzten Verweildauern mit den zugehörigen jährlichen Übergangsraten zusammen.

Tabelle 2.3: Verweildauern und Übergangsraten nach Raucherstatus und Krankheitsstadium

Stadium	Raucher- status	Quelle	Krankheits- fortschritt (ml/Jahr)	Verweil- dauer (Jahre)	Übergangs- rate (pro Jahr)
1	Exraucher	Anthonisen [25]	27	50.5	0.01
	Raucher	Anthonisen [25]	60	8.8	0.06
2	Exraucher	Anthonisen [25]	27	78.4	0.01
	Raucher	Anthonisen [25]	60	22.6	0.04
3	Exraucher	Anthonisen [25]	27	36.3	0.03
	Raucher	Burge [50]	59	10.9	0.09
	Raucher	Calverley [44]	62	10.5	0.10

### Berechnung eines gepoolten Schätzers

In einem zweiten Schritt wurde nun aus den Übergangsraten der zwei Studien für Raucher mit Stadium 3 ein gepoolter Schätzer berechnet. Für gewöhnlich werden Meta-Analysen bei vergleichenden Outcome-Parametern wie Odds Ratios, relativen Risiken oder Unterschieden in den Mittelwerten eingesetzt. Die Methoden können jedoch ebenso bei deskriptiven Maßen wie der Verschlechterung der Lungenfunktion angewandt werden [54]. Generell wird in Meta-Analysen zwischen Modellen mit fixen Effekten und Modellen mit zufälligen Effekten unterschieden. Während bei ersteren angenommen wird, dass alle Studien denselben zugrunde liegenden Effekt messen, gehen letztere davon aus, dass diese Effekte zufälligen Schwankungen unterworfen sind [54]. In diesem Fall kommt also zur Varianz innerhalb einer Studie die Varianz zwischen unterschiedlichen Studien hinzu. Dadurch sind die Konfidenzintervalle von Modellen mit zufälligen Effekten meist größer, weshalb sie als konservativere Methode gelten. Im Folgenden werden Modelle mit zufälligen Effekten verwendet, die Bestimmung der Varianz zwischen den Studien basiert auf dem Schätzer nach DerSimonian und Laird [55].

Für die Berechnung eines Meta-Analyse-Schätzers wurde die Streuung der Übergangsraten benötigt. Dazu wurden zunächst 95%-Konfidenzintervalle für die jährli-



che Verschlechterung der Lungenfunktion,  $\delta$ , geschätzt.

Bei der ISOLDE-Studie war der Standardfehler von  $\delta$  direkt angegeben; er beträgt in der Placebogruppe 4.4 [50]. Für die TORCH-Studie war dagegen nur das 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert der Differenz zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe bekannt [44]. Unter der Annahme, dass die Verschlechterung der Lungenfunktion in beiden Gruppen normalverteilt ist und sich die Varianzen nicht unterscheiden, konnte daraus die Varianz von  $\delta$  in der Placebogruppe geschätzt werden.<sup>4</sup> Unter Annahme der Normalverteilung wurde daraus wiederum für beide Studien ein 95%-Konfidenzintervall für  $\delta$  bestimmt. Bei ISOLDE reicht dieses Intervall von 50 bis 68, bei TORCH von 50 bis 74.

95%-Konfidenzintervalle für die jährlichen Übergangsraten wurden geschätzt, indem die Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle von  $\delta$  (dargestellt in Abbildung 2.5) in die Gleichungen (2.6) bis (2.9) eingesetzt wurden.

Aus den Übergangsraten und den zugehörigen Standardfehlern wurde schließlich unter Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten ein gepoolter Schätzer bestimmt. Abbildung 2.5 zeigt den Forrestplot der Lungenfunktionsverschlechterung. Die Quadrate zeigen die Ergebnisse der beiden Studien an. Die Größe der Quadrate entspricht dem Gewicht der Studie bei der Berechnung des gepoolten Schätzers. Das Gewicht wurde aus der Genauigkeit des Punktschätzers bestimmt, und ist indirekt proportional zu dessen Standardfehler. Die horizontalen Linien entsprechen den 95%-Konfidenzintervallen des Schätzers. Die Raute zeigt schließlich den gepoolten Schätzer der Meta-Analyse, hier entspricht die Breite der Raute dem 95%-Konfidenzintervall, der Punktschätzer liegt in der Mitte der Raute. Die gepoolte jährliche Übergangsrate von Stadium 3 nach Stadium 4 beträgt demnach 0.09, das 95%-Konfidenzintervall reicht von 0.08 bis 0.11. Der auf der Q-Statistik [54] basierende p-Wert des Tests auf Homogenität beträgt 0.83. Die Hypothese, dass die beiden Studien homogen sind und Unterschiede nur auf zufällige Variation zurückzuführen sind, wird also nicht abgelehnt.

---

<sup>4</sup>Seien  $\mu_V$  und  $\mu_P$  die Mittelwerte von  $\delta$  in der Verum- bzw. der Placebogruppe, und sei  $\vartheta$  die Differenz dieser beiden Mittelwerte, also  $\vartheta = \mu_P - \mu_V$ . Unter der Annahme, dass der Krankheitsfortschritt in beiden Gruppen unabhängig ist, gilt dann mit  $\text{Var}(\mu_P) = \text{Var}(\mu_V)$ , dass  $\text{Var}(\vartheta) = \text{Var}(\mu_P) + \text{Var}(\mu_V) = 2 \cdot \text{Var}(\mu_P)$ , und damit  $\text{Var}(\mu_P) = \text{Var}(\vartheta)/2$ . Für TORCH ergibt sich aus  $\vartheta = 92$  ml/Jahr mit einem 95%-Konfidenzintervall von 75 bis 108 ml/Jahr ein Standardfehler für  $\vartheta$  von 8.7. Daraus erhält man einen Standardfehler von  $\delta$  von 6.1.

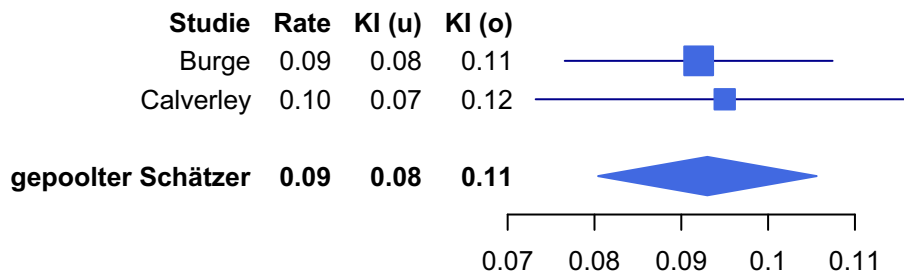


Abbildung 2.5: Forrestplot der jährlichen Übergangsrate von Stadium 3 nach Stadium 4 (KI (u): untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls; KI (o): obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls)

### Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten

Zuletzt wurde aus den (gepoolten) mittleren jährlichen Übergangsraten für jedes Stadium eine Übergangswahrscheinlichkeit je Markov-Zyklus abgeleitet. Dazu wurde die Gleichung (2.4),  $p_r = 1 - (\exp(-\lambda))^{r/s}$ , aus Kapitel 2.4.3.1 verwendet;  $s$  entspricht in diesem Fall 12 Monaten, und  $r$  ist die Zykluslänge von 3 Monaten. Die daraus resultierenden Übergangswahrscheinlichkeiten für Raucher und Exraucher sind in Tabelle 2.4 zusammengefasst.

#### 2.4.3.2.4 Bereichsschätzung für Sensitivitätsanalysen

Zur Schätzung eines plausiblen Bereichs für die Sensitivitätsanalysen wurden obere und untere Grenzen für  $\delta$  festgelegt und die zugehörigen Übergangswahrscheinlichkeiten bestimmt. Für die Werte, die auf der LHS basieren, wurden unter Verwendung der dort genannten Standardabweichungen 95%-Konfidenzintervalle für den Mittelwert von  $\delta$  berechnet. Für Exraucher lagen die Grenzen dieses Intervalls bei 25 bzw. 29 ml/Jahr, für Raucher bei 57 und 63 ml/Jahr. Für den Krankheitsfortschritt von Stadium 3 nach Stadium 4 bei Rauchern wurde das 95%-Konfidenzintervall des Meta-Analyse-Schätzers verwendet.

Basierend auf diesen Konfidenzintervallen wurden schließlich die Standardfehler der Punktschätzer bestimmt, und daraus wiederum unter Verwendung der Gleichungen (2.2) und (2.3) die Parameter  $\alpha$  und  $\beta$  einer  $\text{Beta}(\alpha, \beta)$ -Verteilung mit entsprechendem Mittelwert und Standardfehler (s. Kapitel 2.4.2). Tabelle 2.4 zeigt zu den

Mittelwerten die Standardfehler und Konfidenzintervalle der Übergangswahrscheinlichkeiten zum Krankheitsfortschritt nach Raucherstatus. Die zugehörigen Parameter der Beta-Verteilungen sind in Tabelle 2.10 enthalten, die Dichten zeigt Abbildung B.1, Anhang B.

Tabelle 2.4: Mittelwerte, Standardfehler und Konfidenzintervalle für die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsfortschritts nach Raucherstatus je Zyklus

Übergang von Stadium	Raucher			Exraucher		
	MW	SE	95%-KI	MW	SE	95%-KI
1 nach 2	1.40%	0.05%	(1.30%; 1.51%)	0.25%	0.04%	(0.18%; 0.32%)
2 nach 3	1.03%	0.03%	(0.97%; 1.10%)	0.30%	0.02%	(0.26%; 0.35%)
3 nach 4	2.30%	0.16%	(1.99%; 2.63%)	0.69%	0.04%	(0.62%; 0.76%)

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.

### 2.4.3.3 Exazerbationen

Exazerbationen erfordern je nach Schweregrad häufig zusätzliche ärztliche Behandlung oder sogar einen Krankenhausaufenthalt. Dadurch haben sie nicht nur einen großen Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten, sondern auch auf den Ressourcenverbrauch und damit auf die entstehenden Kosten. In diesem Kapitel soll die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation innerhalb eines Zeitraums von 3 Monaten in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium bestimmt werden. Außerdem soll für jedes COPD-Stadium die Aufteilung aller Exazerbationen auf leichte, moderate und schwere Exazerbationen geschätzt werden. Dabei wurde die Unterscheidung der einzelnen Schweregrade gemäß der Einteilung nach Ressourcenverbrauch vorgenommen (vgl. Kapitel 1.2.2).

#### 2.4.3.3.1 Exazerbationen in den bisherigen COPD-Modellen

Zunächst wurde wiederum untersucht, welche Annahmen und Datenquellen bei den Modellen aus Kapitel 2.1 verwendet wurden.

**Sin [26]** Es werden drei Exazerbationsschweregrade unterschieden, deren Definition auf einer im Vergleich zu Rodriguez-Roisin leicht veränderten Version des Ansatzes nach dem Ressourcenverbrauch basiert. Die Exazerbationsraten beruhen u.a. auf Ergebnissen der ISOLDE-Studie [50] und der Copenhagen City Heart Study [51]. Die monatlichen Exazerbationsraten betragen 0.05 in Stadium 1 und 0.15 in den Stadien 2 und 3. Der Anteil leichter Exazerbationen variiert von 94% in Stadium 1 bis 0% in Stadium 3, schwere Exazerbationen machen dagegen 3% bis 30% aus.

**Spencer [27]** Hier werden nur zwei Schweregrade bei Exazerbationen anhand des Ressourcenverbrauchs unterschieden. Die Annahmen zur Häufigkeit von Exazerbationen basieren auf Daten von fünf COPD-Studien. Die durchschnittliche jährliche Anzahl an Exazerbationen beträgt 0.79 in Stadium 1, 1.22 in Stadium 2 und 1.47 in Stadium 3. Die Aufteilung auf leichte und schwere Exazerbationen basiert auf TRISTAN [56]. In Stadium 1 beträgt der Anteil leichter Exazerbationen 94%, 93% in Stadium 2 und 90% in Stadium 3.

**Borg [28]** Häufigkeit und Dauer von Exazerbationen beruhen auf einer britischen Studie. Der Einfluss von Exazerbationen auf den Krankheitsfortschritt wird über einen Parameter  $\alpha$  modelliert. Dieser liegt zwischen 0 und 1; je größer  $\alpha$  ist, desto stärker wird der Krankheitsfortschritt von Exazerbationen bestimmt. In Anlehnung an Ergebnisse der britischen Studie wird  $\alpha$  in der Basisanalyse auf 0.25 gesetzt. Zur Bestimmung einer Exazerbation wird hier die symptombasierte Definition verwendet, zur Einteilung in drei Schweregrade jedoch die nach Ressourcenverbrauch. Die Anzahl von leichten Exazerbationen pro Jahr steigt abhängig vom Erkrankungsstadium von 0.05 in Stadium 1 bis 1.47 in Stadium 4, bei moderaten Exazerbationen von 0.07 bis 1.72, und bei schweren von 0.01 bis 0.33. Es wird auch die unterschiedliche Dauer von Exazerbationen in den einzelnen Schweregraden berücksichtigt.

**Oostenbrink [29]** Die Wahrscheinlichkeit, abhängig vom Krankheitsstadium und der jeweiligen Behandlung eine Exazerbation zu erleiden, wird aus den Daten von sechs COPD-Studien geschätzt. Sowohl im Modell als auch in den zugrunde liegenden Studien wird zur Einteilung in schwere und nicht-schwere Exazerbationen

eine symptombasierte Definition verwendet. Monatliche Exazerbationswahrscheinlichkeiten variieren je nach Behandlung von 5% bis 8% in Stadium 2 und von 8% bis 10% in Stadium 3; in Stadium 4 liegen sie bei etwa 10%. Der Anteil schwerer Exazerbationen reicht dabei von 3% bis 27%.

### **Vergleich mit dem hier entwickelten COPD-Modell**

In den Modellen von Borg und Oostenbrink wird eine symptombasierte Exazerbationsdefinition verwendet. Die so hergeleiteten Modellparameter sind daher nicht mit denen des hier entwickelten Modells vergleichbar. Spencer et al. arbeiten zwar mit einer ressourcenorientierten Definition, unterscheiden jedoch nur zwischen leichten und schweren Exazerbationen. Bei Sin et al. entspricht die Einteilung der Exazerbationen der, die auch für diese Arbeit gewählt wurde. Allerdings können die Wahrscheinlichkeiten nicht direkt verglichen werden, da bei Sin die ATS-Klassifikation verwendet wird und die Zykluslänge nur einen Monat beträgt, während hier die GOLD-Klassifikation und eine dreimonatige Zykluslänge eingesetzt wurden.

#### **2.4.3.3.2 Literaturrecherche zu akuten Exazerbationen**

Das Ziel der Literaturrecherche im Bereich Exazerbationen war die Identifikation von Studien zur Häufigkeit akuter Exazerbationen in den einzelnen Erkrankungsstadien. Einschlusskriterien waren daher Angaben zur Häufigkeit von Exazerbationen und zur Lungenfunktion der Patienten, sowie eine Laufzeit von mindestens einem Jahr. Um konsistente Ergebnisse zu erhalten, wurden nur Studien verwendet, deren Exazerbationsdefinition der im Modell verwendeten ressourcenbasierten Definition entsprachen. Ausgeschlossen wurden Studien mit weniger als 100 Patienten in der Vergleichsgruppe. Mögliche Treffer wurden wiederum auf Publikationen in deutscher oder englischer Sprache eingeschränkt. Die für die Datenbank PubMed verwendete Suchanfrage lautete:

("pulmonary disease, chronic obstructive"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "disease"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "obstructive"[All Fields]) OR "chronic obstructive pulmonary disease"[All Fields] OR "copd"[All Fields]) AND exacerbation[All Fields] AND ("frequency"[All Fields] OR rate[All Fields]) AND ((English[lang] OR German[lang]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])).

Zusätzlich wurden die Literaturlisten geeigneter Studien nach weiteren in Frage kommenden Publikationen durchsucht. Es wurden 185 Artikel identifiziert, die anhand ihrer Titel, Abstracts und gegebenenfalls der Volltexte auf ihre Eignung hin untersucht wurden.

Insgesamt erfüllten sechs Artikel diese Kriterien. Eine Übersicht über die Studien zeigt Tabelle 2.5. Zwei weitere Studien wurden nicht berücksichtigt, da dort häufige Exazerbationen ein Ein- [57] bzw. Ausschlusskriterium [50] waren.

Tabelle 2.5: Ergebnis der Literaturrecherche zu Exazerbationsraten

Autor	Jahr	n*	Dauer (Jahre)	FEV <sub>1</sub> (% Soll)	Exazerbationsrate* (pro Jahr)		
					leicht	moderat	schwer
Calverley 1 [56]	2003	361	1	45	-	0.54 <sup>‡</sup>	0.76 <sup>‡</sup>
Calverley 2 [58]	2003	256	1	36	-		1.80 <sup>§</sup>
Calverley [44]	2007	1544	3	44	-	0.94	0.19
Decramer [49]	2005	267	3	57		1.31 <sup>§</sup>	
Kardos <sup>†</sup> [59]	2007	487	3.3	40	-		1.40 <sup>§</sup>
Szafranski [60]	2003	205	1	36	-		1.87 <sup>§</sup>

\* in der Kontrollgruppe, erhält soweit nicht anders angegeben Placebo;

<sup>†</sup> Kontrollgruppe erhält Salmeterol;

<sup>‡</sup> bzw. insgesamt 1.51 nach Neuberechnung mit negativem Binomialmodell [61];

<sup>§</sup> Angaben in beziehen sich auf mehrere Spalten;

-: nicht berücksichtigt; FEV<sub>1</sub>: Einsekundenkapazität.

Suissa [62] zeigt, dass die Methode, mit der aus Studiendaten Exazerbationsraten berechnet werden, einen großen Einfluss auf das Ergebnis haben kann. Die besten Ergebnisse werden demnach mit einem gewichteten Poisson-Modell erzielt, in dem die follow-up Zeit der Patienten zur Gewichtung verwendet und die Variabilität zwischen den Patienten berücksichtigt wird. Eine ungewichtete Schätzung oder eine Schätzung ohne Berücksichtigung der Variabilität zwischen den Patienten kann dagegen zu beträchtlichen Über- oder Unterschätzungen der wahren Exazerbationsraten führen. Allerdings verwenden nur wenige Studien ein gewichtetes Poisson-Modell zur Berechnung [44, 58, 60]; zwei dieser Studien [58, 60] berichten eine deutlich höhere Exazerbationsrate als Studien, in denen eine andere Berechnungsmethode verwendet

wird.

Laut Keene et al. [61] wird eine weitere Verbesserung der Schätzung erreicht, wenn stattdessen ein negatives Binomialmodell verwendet wird. Im Gegensatz zum gewichteten Poisson-Modell wird dabei für jeden Patienten ein eigener Poisson-Parameter geschätzt. Außerdem kann berücksichtigt werden, dass die Patienten, die zu einem frühen Zeitpunkt aus einer Studie ausscheiden, meist höhere Exazerbationsraten aufweisen als Patienten, die bis Studienende beobachtet werden können. Für die Daten aus TRISTAN [56] berechnen Keene et al. die Exazerbationsraten unter Verwendung eines (gewichteten) Poisson- und eines negativen Binomialmodells und vergleichen sie mit den ursprünglich publizierten Werten. In der Placebo-Gruppe ergeben sich statt 1.30 Exazerbationen pro Jahr mit dem ungewichteten Poisson-Modell so 1.34 mit dem gewichteten Poisson-Modell bzw. 1.51 mit dem negativen Binomialmodell.

#### 2.4.3.3 Parameterschätzung

Für Stadium 1 wurde angenommen, dass nur leichte Exazerbationen auftreten [39]. Da bei keiner der Studien aus Tabelle 2.5 die Patienten eine Lungenfunktion aufweisen, die Stadium 1 entspricht, wurden zur Schätzung der Exazerbationsrate Angaben aus einer Übersichtsarbeit von Vestbo verwendet [39]. Darin wird eine Exazerbationsrate von 0.30 pro Jahr genannt. Zur Umrechnung in eine Wahrscheinlichkeit je Markov-Zyklus wurde analog zu Kapitel 2.4.3.1 vorgegangen; die Wahrscheinlichkeit einer leichten Exazerbation in Stadium 1 innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten,  $p_{3/12}^{1,l}$ , beträgt nach Gleichung (2.4)

$$p_{3/12}^{1,l} = 1 - (\exp(-0.30))^{(3/12)} = 7.23\%.$$

Für die Schätzung in Stadium 2 wurde die Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study (BRONCUS) von Decramer et al. [49] verwendet. Dies ist die einzige Studie aus Tabelle 2.5, bei der die mittlere FEV<sub>1</sub> der Patienten mit 57% des Sollwerts Stadium 2 entspricht. In dieser internationalen Studie, die zum Teil auch auf Daten aus Deutschland basiert, werden 1.3 Exazerbationen pro Jahr beobachtet. Da bei der angegebenen Exazerbationsrate keine Schweregrade unterschieden werden, wurden zur Aufteilung auf leichte, moderate und schwere Exazerbationen Angaben aus Paggiaro et al. [63] verwendet. Die Laufzeit dieser Studie betrug nur 6 Monate, weshalb sie in Tabelle 2.5 nicht aufgenommen wurde, doch die mittlere FEV<sub>1</sub> entspricht mit 55% des Sollwerts Stadium 2. Bei den 139 Patienten der Placebo-Gruppe

wurden 26% aller Exazerbationen als leicht eingestuft, 62% als moderat und die restlichen 12% als schwer. Daraus ergibt sich für Stadium 2 insgesamt eine Rate von 0.34 leichten, 0.81 moderaten und 0.16 schweren Exazerbationen pro Jahr.

Bei den übrigen sechs Studien lag die mittlere FEV<sub>1</sub> im Bereich von Stadium 3. Da es sich bei einer davon um eine deutsche Studie handelte [59], wurde diese Quelle den internationalen Studien vorgezogen. Allerdings werden dort nur moderate und schwere Exazerbationen berücksichtigt. Demnach treten durchschnittlich 1.25 moderate und 0.15 schwere Exazerbationen pro Jahr auf. Leichte Exazerbationen werden dagegen nur bei einer der internationalen Studien berücksichtigt [56]. In dieser Studie, die teilweise auch auf deutschen Daten basiert, wird eine Rate von 0.54 leichten Exazerbationen pro Jahr angegeben. Dies entspricht einem Anteil von 42% aller erfassten Exazerbationen. Eine Neuberechnung der Exazerbationsraten mit einem negativen Binomialmodell durch Keene et al. [61] ergibt eine Gesamtrate von 1.51 Exazerbationen pro Jahr. Nimmt man auch hier einen Anteil von 42% leichter Exazerbationen an, erhält man eine jährliche Rate von 0.63.

In keiner der Studien lagen die Patienten im Schnitt im Bereich des vierten Schweregrades; auch bei den Auswertungen wurde diese Patientengruppe in keinem Fall gesondert betrachtet. Zur Schätzung der Exazerbationshäufigkeiten für dieses Stadium wurden daher Angaben aus einer US-amerikanischen Studie verwendet, die die Einteilung in Schweregrade gemäß den symptom-basierten Kriterien von Seemungal et al. [12] verwendet. Danach liegt die gesamte Exazerbationsrate bei Patienten in Stadium 4 um 30% über der von Patienten mit Stadium 2 oder 3 [64]. Aus dieser Angabe wurde für Patienten mit sehr schwerer COPD eine Exazerbationsrate basierend auf den Ergebnissen für die Stadien 2 und 3 berechnet, indem aus den drei Exazerbationsraten dieser Stadien jeweils der Mittelwert bestimmt und um 30% erhöht wurde.

Die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation im postoperativen Stadium wurde auf Basis einer US-Studie geschätzt. Im National Emphysema Treatment Trial lagen die Exazerbationshäufigkeiten bei Patienten nach einer Lungenvolumenreduktion 30% unter denen von medikamentös behandelten Patienten [65]. Daher wurden die Raten für Stadium 4 entsprechend für das postoperative Stadium angepasst. Dabei wurde davon ausgegangen, dass sich die Verringerung gleichmäßig auf alle drei Exazerbationsschweregrade auswirkt. Im posttransplantativen Zustand können dagegen keine Exazerbationen auftreten.



Tabelle 2.6 zeigt die Exazerbationswahrscheinlichkeiten innerhalb eines dreimonatigen Zeitraums.

#### 2.4.3.3.4 Bereichsschätzung für Sensitivitätsanalysen

Für die Schätzung von plausiblen Bereichen für die Sensitivitätsanalysen wurden ausgehend von Standardfehlern der Exazerbationsraten 95%-Konfidenzintervalle für diese Raten bestimmt. Die Grenzen der Intervalle wurden anschließend in die entsprechenden Grenzen der zugehörigen Wahrscheinlichkeiten umgerechnet, woraus wiederum die Standardfehler der Wahrscheinlichkeiten geschätzt wurden. Aus den Punktschätzern der Wahrscheinlichkeiten zusammen mit den Standardfehlern konnten dann die Parameter entsprechender Beta-Verteilungen bestimmt werden. Die 95%-Konfidenzintervalle der Beta-Verteilungen wurden als plausible Bereiche definiert, über die die Werte in den deterministischen Analysen variiert wurden.

Die Schätzung der Exazerbationsrate in Stadium 1 ist mit einer hohen Unsicherheit verbunden, da für dieses Stadium nur wenige Informationen über das Auftreten von Exazerbationen vorlagen. Daher wurde hier eine hohe Standardabweichung angenommen. Ausgehend von einem Standardfehler von 0.15 für die jährliche Exazerbationsrate erhält man einen Standardfehler der Wahrscheinlichkeit je dreimonatigem Zyklus von 0.04. Aus diesem und dem Mittelwert von 7.23% wiederum ergibt sich unter der Annahme einer Beta-Verteilung ein 95%-Konfidenzintervall von 1.88% bis 15.73%.

In BRONCUS, der Studie, die für die Schätzung der Exazerbationswahrscheinlichkeit in Stadium 2 verwendet wurde, wird die Standardabweichung der jährlichen Rate mit 1.39 angegeben. Zusammen mit der Fallzahl von 267 wurde zunächst der Standardfehler für die Gesamtrate (ohne Unterscheidung nach Schweregraden) berechnet (0.085), und daraus wiederum 95%-Konfidenzintervalle. Gemäß der Aufteilung der Exazerbationen auf 26% leichte, 62% moderate und 12% schwere wurden Konfidenzintervalle für die Raten der einzelnen Schweregrade bestimmt.

In den Studien, die für die Schätzung der Raten in den Stadien 3, 4 und LVR verwendet wurden, werden keine Standardabweichungen angegeben. Daher wurde von der gleichen Streuung wie bei BRONCUS für Stadium 2 ausgegangen. Auch hier wurden zunächst Konfidenzintervalle für die Gesamtraten berechnet. Anschließend wurden je nach Schweregrad-Aufteilung die Konfidenzintervalle für Raten nach Exazerbationsschweregrad bestimmt.

Tabelle 2.6: Mittelwerte, Standardfehler und Konfidenzintervalle für die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation je Zyklus nach Schweregrad und Krankheitsstadium

Stadium	leichte Exazerbation			moderate Exazerbation			schwere Exazerbation		
	MW	SE	95%-KI	MW	SE	95%-KI	MW	SE	95%-KI
1	7.23%	3.61%	(1.88%; 15.73%)	-	-	-	-	-	-
2	8.16%	0.51%	(7.19%; 9.19%)	18.38%	1.09%	(16.29%; 20.56%)	3.85%	0.25%	(3.39%; 4.35%)
3	14.51%	0.76%	(13.05%; 16.04%)	26.77%	1.41%	(24.05%; 29.58%)	3.77%	0.23%	(3.35%; 4.23%)
4	14.34%	0.53%	(13.32%; 15.40%)	28.06%	0.96%	(26.20%; 29.95%)	4.86%	0.19%	(4.49%; 5.23%)
LVR	10.27%	0.56%	(9.21%; 11.39%)	20.59%	1.06%	(18.56%; 22.69%)	3.42%	0.19%	(3.06%; 3.81%)
LTx	-	-	-	-	-	-	-	-	-

KI: Konfidenzintervall; LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.

Die Ergebnisse zur Parameterschätzung im Bereich akuter Exazerbationen fasst Tabelle 2.6 zusammen. Es sind die Punktschätzer mit ihren Standardfehlern und den entsprechenden 95%-Konfidenzintervallen der Beta-Verteilungen dargestellt.

Für die uni- und multivariaten Sensitivitätsanalysen wurden wie in Kapitel 2.4.3.2 die Grenzen der Konfidenzintervalle eingesetzt; in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen wurden die zugehörigen Beta-Verteilungen verwendet (s. Tabelle 2.10 sowie Abbildung B.3 bis B.5, Anhang B).

#### **2.4.3.4 Mortalität**

Die Mortalität bei COPD wird neben dem Alter des Patienten auch durch das Rauchverhalten und das Krankheitsstadium beeinflusst. Häufige und schwere Exazerbationen erhöhen ebenfalls das Sterberisiko [66]. Der negative Einfluss häufiger Exazerbationen kann allerdings in dieser Form nicht im Markov-Modell berücksichtigt werden. Dazu wäre entweder eine deutlich erhöhte Stadienanzahl notwendig (z.B. "Stadium 3, keine Exazerbation", "Stadium 3, 1 Exazerbation", usw.), was die Übersichtlichkeit und Handhabbarkeit des Modells stark einschränken würde, oder die Verwendung von sogenannten Trackervariablen [36]. Diese zählen z.B. für jeden Patienten, wie häufig ein Ereignis bereits eingetreten ist. Zur Modellberechnung wären dann allerdings Microsimulationen nötig. Dieser Aspekt wurde in diesem COPD-Modell jedoch vernachlässigt, sodass das Ziel dieses Kapitels die Bestimmung von Sterbewahrscheinlichkeiten war, die das Alter der Patienten, das Erkrankungsstadium und den Raucherstatus berücksichtigen und so weit wie möglich auf deutschen Daten beruhen.

Da schwere Exazerbationen ebenso wie Lungenvolumenreduktionen und Transplantationen den Tod des Patienten zur Folge haben können, soll außerdem die Sterbewahrscheinlichkeit im Zusammenhang mit diesen Ereignissen geschätzt werden.

##### **2.4.3.4.1 Mortalität in den bisherigen COPD-Modellen**

Zunächst wurde erneut untersucht, auf welche Weise Mortalität in den Modellen umgesetzt wurde, die durch die Literaturrecherche in Kapitel 2.1 identifiziert wurden.

**Sin [26]** Mortalität wird basierend auf einer klinischen Studie geschätzt. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines dreimonatigen Zyklus zu sterben, beträgt je nach Krankheitsstadium 1% in Stadium 1, 2% in Stadium 2 und 3% in Stadium 3.

**Spencer [27]** Um mit steigendem Alter eine höhere Sterbewahrscheinlichkeit zu schätzen, werden geschlechtsspezifische Gompertzfunktionen basierend auf Sterbestatistiken der US-Bevölkerung abgeleitet. Dieses Grundrisiko wird anschließend für die einzelnen Krankheitsstadien adjustiert: in Stadium 1 wird die Sterbewahrscheinlichkeit mit dem Faktor 2 multipliziert, in Stadium 2 mit 3 und in Stadium 3 mit 3.5.

**Borg [28]** Daten zur Mortalität stammen aus OLIN und der Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments (SUPPORT). Um den Einfluss von schweren Exazerbationen auf die Mortalität zu modellieren, wird ein Adjustierungsparameter  $\beta$  verwendet. Dieser kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Je größer  $\beta$  ist, desto stärker hängt die Sterbewahrscheinlichkeit von Exazerbationen ab. Die Autoren wählen für  $\beta$  den Wert 0.3; daraus ergibt sich z.B. für Patienten in Stadium 3 während einer schweren Exazerbation eine Mortalität von 11%.

**Oostenbrink [29]** Da die Laufzeit nur 1 Jahr beträgt, wird in diesem Modell der Zustand Tod nicht berücksichtigt.

#### 2.4.3.4.2 Mortalität bei stabiler COPD

Die Sterbewahrscheinlichkeit von COPD-Patienten in den einzelnen Erkrankungsstadien in Abhängigkeit vom Alter und dem Raucherstatus wurde in zwei Schritten geschätzt.

Damit die hohe Rauchprävalenz und die dadurch erhöhte Mortalität unter COPD-Patienten berücksichtigt werden konnte, wurden im ersten Schritt altersabhängige Mortalitätsraten der deutschen Gesamtbevölkerung auf Raucher, Exraucher und Nichtraucher aufgeteilt. Dazu wurden Sterberaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2006 [67] sowie relative Sterberisiken von Rauchern ( $rr_R$ ) und Exrauchern ( $rr_E$ ) im Vergleich zu Nichtrauchern verwendet [68]. Diese relativen Risiken sind altersabhängig und variieren für Raucher zwischen 2.0 in der Altersgruppe von

45 bis 75 und 1.2 bei den über 85-Jährigen, für Exraucher zwischen 1.7 in der Altersgruppe von 55 bis 65 und 1.0 bei den über 75-Jährigen. Zur Gewichtung wurden Angaben zum Rauchverhalten der deutschen Bevölkerung in Abhängigkeit des Alters verwendet [69]. Die Gesamtmortalität ( $\text{mort}_G$ ) setzt sich demnach aus den drei Komponenten Mortalität bei Nichtrauchern ( $\text{mort}_N$ ), Exrauchern ( $\text{mort}_E$ ) und Rauchern ( $\text{mort}_R$ ) zusammen. Bezeichne  $p_N$ ,  $p_E$  und  $p_R$  den Anteil an Nichtrauchern, Exrauchern und Rauchern in einer Altersgruppe, so gilt nach dem Dekompositionsansatz [36]:

$$\text{mort}_G = p_N \cdot \text{mort}_N + p_E \cdot \text{mort}_E + p_R \cdot \text{mort}_R,$$

und weiter  $\text{mort}_N = \text{mort}_G / (p_N + r_E \cdot p_E + r_R \cdot p_R)$ . So können für jede Altersgruppe die Größen  $\text{mort}_N$ ,  $\text{mort}_E$  und  $\text{mort}_R$  bestimmt werden.

In einem zweiten Schritt wurden die Mortalitätsraten getrennt für Raucher und Exraucher für das erhöhte Risiko der einzelnen COPD-Schweregrade adjustiert. Dazu wurden die relativen Sterberisiken basierend auf einer Studie aus den USA verwendet: demnach beträgt das relative Risiko von Patienten in Stadium 1 im Vergleich zur Referenzgruppe 1.4, für Stadium 2 sind es 2.4 und 5.7 für die Stadien 3 und 4 [70]. Diese relativen Risiken sind bereits für Kovariablen wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, pack years, Body-Mass-Index und Ausbildungsstatus adjustiert, so dass die hohe Rauchprävalenz nicht doppelt berücksichtigt wird.

Diese Raten wurden schließlich analog zu Kapitel 2.4.3.1 über

$$p_{r,i} = 1 - \exp(-\lambda_{s,i})^{r/s}$$

in dreimonatige Übergangswahrscheinlichkeiten umgerechnet. Dabei bezeichnet  $p_{r,i}$  die gesuchte Wahrscheinlichkeit, in der Altersgruppe  $i$  innerhalb des Zeitraums  $r$  zu versterben und  $\lambda_{s,i}$  die zugehörige Sterberate bezogen auf den Zeitraum  $s$ . Abhängig vom Raucherstatus wurden dazu die Werte für Raucher oder Exraucher verwendet.

Im National Emphysema Treatment Trial konnte zwei Jahre nach der Operation kein Unterschied in der Mortalität zwischen operierten Patienten und medikamentös behandelten Kontrollpatienten festgestellt werden [71]. Daher wurde im postoperativen Zustand von derselben Mortalität wie in Stadium 4 ausgegangen.

Patienten, bei denen vorher eine Lungenvolumenreduktion durchgeführt wurde, unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Mortalität nach einer Transplantation nicht von nicht-operierten Patienten [72]. Auf welchem Weg die Patienten in das posttransplantative Stadium kamen, wurde im Modell also nicht berücksichtigt.

Die Mortalität im posttransplantativen Zustand wurde basierend auf Ergebnissen von Trulock et al. [73] bestimmt. 5 Jahre nach der Transplantation waren 50% der Patienten verstorben. Geht man davon aus, dass 94% der Patienten die Transplantation überleben (s. Kapitel 2.4.3.4.4) und die Mortalität anschließend über 5 Jahre konstant ist, erhält man eine Sterbewahrscheinlichkeit von 4.02% je Zyklus. Ab einem Alter von 70, also mindestens 10 Jahre nach der Transplantation, wurde angenommen, dass die Mortalität sich nicht mehr von der aus Stadium 4 unterscheidet.

Die Sterbewahrscheinlichkeit bei stabiler COPD in Abhängigkeit des Alters und des Erkrankungsstadiums ist für Raucher und Exraucher in Tabelle 2.7 dargestellt.

Tabelle 2.7: Mortalität je Zyklus bei stabiler COPD nach Alter und Krankheitsstadium

Stadium	Raucher				Exraucher			
	1	2	3*	LTx	1	2	3*	LTx
Alter								
45-49	0.12%	0.21%	0.50%	4.02%	0.08%	0.14%	0.32%	4.02%
50-54	0.21%	0.36%	0.85%	4.02%	0.14%	0.23%	0.56%	4.02%
55-59	0.30%	0.52%	1.23%	4.02%	0.25%	0.43%	1.02%	4.02%
60-64	0.47%	0.80%	1.90%	4.02%	0.39%	0.67%	1.58%	4.02%
65-69	0.81%	1.38%	3.24%	4.02%	0.50%	0.86%	2.04%	4.02%
70-74	1.36%	2.32%	5.42%	5.42%	0.85%	1.46%	3.42%	3.42%
75-79	1.97%	3.35%	7.78%	7.78%	1.32%	2.25%	5.26%	5.26%
80-84	3.40%	5.76%	13.14%	13.14%	2.28%	3.88%	8.96%	8.96%
85-89	4.73%	7.97%	17.90%	17.90%	3.96%	6.69%	15.16%	15.16%
ab 90	8.84%	14.67%	31.40%	31.40%	7.42%	12.39%	26.95%	26.95%

\* gilt auch für Stadium 4 und Lungenvolumenreduktion;  
LTx: Lungentransplantation.

#### 2.4.3.4.3 Mortalität bei schweren Exazerbationen

Schwere Exazerbationen können den Tod des Patienten zur Folge haben. Um die entsprechende Sterbewahrscheinlichkeit zu schätzen, wurden Daten zur Mortalität nach stationärer Behandlung von akuten Exazerbationen verwendet. SUPPORT nennt eine Sterberate innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten nach einer schwe-

ren Exazerbation von 14% bei unter 60-Jährigen, 26% bei 60 bis 75-Jährigen und 33% bei über 75-Jährigen [74]. Da in den Angaben zur Mortalität in Folge einer Exazerbation auch die schweregradabhängige Gesamtmortalität enthalten ist, musste die Exazerbationsmortalität um diesen Anteil bereinigt werden, um eine Doppelzählung zu vermeiden. Dazu wurden zunächst die altersabhängigen Wahrscheinlichkeiten, innerhalb eines Zyklus mit einer schweren Exazerbation zu versterben, und die alters- und schweregradabhängigen Sterbewahrscheinlichkeiten in Raten je Markov-Zyklus umgerechnet. Anschließend wurde von der Sterberate bei akuten schweren Exazerbationen die allgemeine Sterberate subtrahiert, und das Ergebnis wurde wieder in eine Wahrscheinlichkeit zurückgerechnet [36] (s. Tabelle 2.8, die Stadien 1 und LTx sind nicht enthalten, da dort keine schweren Exazerbationen auftreten).

Tabelle 2.8: Mortalität je Zyklus bei schwerer akuter Exazerbation nach Alter und Krankheitsstadium

Stadium	Raucher		Exraucher	
	2	3*	2	3*
Alter				
45-49	13.82%	13.57%	13.88%	13.72%
50-54	13.69%	13.26%	13.80%	13.52%
55-59	13.55%	12.93%	13.63%	13.12%
60-64	25.40%	24.57%	25.50%	24.81%
65-69	24.97%	23.52%	25.36%	24.46%
70-74	24.24%	21.76%	24.91%	23.38%
75-79	30.68%	27.35%	31.46%	29.28%
80-84	28.91%	22.87%	30.30%	26.40%
85-89	27.20%	18.39%	28.20%	21.03%
ab 90	21.48%	2.34%	23.53%	8.28%

\* gilt auch für Stadium 4 und Lungenvolumenreduktion.

#### 2.4.3.4.4 Mortalität bei Operation und Transplantation

Die Sterblichkeit bei einer Lungenvolumenreduktion liegt in Deutschland derzeit etwa zwischen 1% und 5% [75]. Für die Basisanalyse beim Übergang von Stadium 4 in den postoperativen Zustand wurde von 3% ausgegangen. Während oder unmittelbar nach einer Lungentransplantation versterben dagegen ca. 6% der Patienten [72].

Die hohe Unsicherheit, die mit diesen Schätzungen verbunden ist, wurde in den Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Für die Mortalität bei einer Operation wurde dazu ein Standardfehler von 1% gewählt, damit das auf einer Beta-Verteilung basierende 95%-Konfidenzintervall für die Sterbewahrscheinlichkeit in etwa den oben genannten Bereich von 1% bis 5% umfasste. Für die Mortalität bei einer Transplantation wurde von einem Standardfehler von 2% ausgegangen. Die Konfidenzintervalle zeigt Tabelle 2.9. Die entsprechenden Beta-Verteilungen enthält Tabelle 2.10, sie sind in Abbildung B.2, Anhang B, dargestellt.

Tabelle 2.9: Mittelwerte, Standardfehler und Konfidenzintervalle für die Mortalität bei Operation und Transplantation

	MW	SE	95%-KI
Tod bei LVR	3.00%	1.00%	(1.36%; 5.25%)
Tod bei LTx	6.00%	2.00%	(2.71%; 10.47%)

KI: Konfidenzintervall; LTx: Lungentransplantation;  
LVR: Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.

#### 2.4.3.5 Operation

Für Patienten mit sehr schwerer COPD, bei denen ein Lungenemphysem vorliegt, besteht die Möglichkeit einer operativen Lungenvolumenreduktion (LVR). Dabei wird eine Resektion von stark emphysematösem Lungengewebe vorgenommen, wodurch die Lungenüberblähung gemildert und die Lungenfunktion verbessert werden kann [6]. Allerdings kommen nur Patienten in Frage, bei denen alle anderen Therapieop-



tionen ausgeschöpft wurden, die seit mehreren Monaten rauchabstinent sind, eine  $FEV_1 > 20\%$  des Sollwerts haben und keine relevanten Komorbiditäten wie etwa koronare Herzkrankheiten aufweisen.

Da nur wenige Studien zur Lungenvolumenreduktion bei COPD-Patienten Angaben zur Anzahl der Patienten machen, die nicht für eine Operation in Frage kamen, wird die Wahrscheinlichkeit einer Operation auf Basis der Studie von Geddes et al. geschätzt [76]. Innerhalb eines Zeitraums von 35 Monaten erfüllten von 174 Patienten 48 die Kriterien für eine Lungenvolumenreduktion und wurden zufällig der Operation oder einer medikamentösen Therapie zugeordnet. Daraus ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit von 2.73% innerhalb eines Zyklus operiert zu werden.

Für die Sensitivitätsanalysen wurde ein Standardfehler von 1% gewählt. Das entsprechende auf einer Beta-Verteilung basierende 95%-Konfidenzintervall für die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Zyklus in Stadium 4 operiert zu werden, reicht von 1.13% bis 5.00% (vgl. auch Tabelle 2.10 und Abbildung B.2, Anhang B).

#### 2.4.3.6 Transplantation

In besonders schweren Fällen von COPD, in denen alle medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapiemethoden ausgeschöpft wurden, bleibt als letztes Mittel die Möglichkeit einer Lungentransplantation (LTx). COPD ist weltweit die häufigste Indikation für eine Lungentransplantation, und in Deutschland werden ca. 25% der Lungentransplantationen bei COPD-Patienten durchgeführt [77].

Ebenso wie die operative Behandlungsmethode durch Lungenvolumenreduktion aus Kapitel 2.4.3.5 sind auch Transplantationen in den bereits vorliegenden Modellen zu COPD nicht berücksichtigt.

Pro Jahr erhalten derzeit etwa 60 COPD-Patienten in Deutschland eine Lungentransplantation [6], dabei gilt in den meisten Transplantationszentren eine Altersobergrenze von 60 oder 65 Jahren. Es werden Patienten auf die Warteliste aufgenommen, die einen  $FEV_1$ -Wert von weniger als 25% des Sollwerts aufweisen und unter pulmonalem Hochdruck und respiratorischer Globalinsuffizienz leiden. Demnach kommt diese Behandlungsmethode nur für Patienten mit Stadium 4 bzw. im postoperativen Zustand in Betracht. Es wurde angenommen, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Transplantation im postoperativen Stadium nicht von der in Stadium 4 unterscheidet.

Basierend auf der BOLD-Studie wurde für Deutschland von einer Prävalenz der

COPD in Stadium 3 und 4 bei den über 40-Jährigen von 0.80% ausgegangen [20]. Da nur Patienten unter 60 transplantationsgeeignet sind, wurde die Wahrscheinlichkeit bei über 60-Jährigen auf 0 gesetzt.

Eine niederländische Studie gibt den Anteil der Patienten mit Stadium 4 an allen Patienten mit Stadium 3 oder 4 mit 17% an [17]. Außerdem sind laut einer englischen Studie 23% der Patienten in Stadium 3 oder 4 zwischen 45 und 60 Jahre alt [78]. Daraus ergibt sich eine COPD-Prävalenz mit Stadium 4 bei den in Frage kommenden Patienten zwischen 45 und 60 von 0.03%.

Der Anteil der 45- bis 60-Jährigen betrug im Jahr 2005 in Deutschland 20.7%; dies entspricht etwa 17,079,000 Personen [67]. Demnach entsprechen die 0.03% der COPD-Patienten mit Stadium 4 zwischen 45 und 60 etwa 5130 Personen. Ausgehend von 60 Lungentransplantationen pro Jahr bei COPD-Patienten erhält man bei 45- bis 60-Jährigen in Stadium 4 eine jährliche Transplantationswahrscheinlichkeit von 1.17%; dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 0.29% je Zyklus.

Bei den Bereichsschätzungen für die Sensitivitätsanalysen wurde von einem Standardfehler von 0.1% ausgegangen. Dies entspricht einem 95%-Konfidenzintervall von 0.13% bis 0.52% (vgl. auch Tabelle 2.10 und Abbildung B.2, Anhang B).

#### **2.4.3.7 Zusammenfassung der Übergangswahrscheinlichkeiten**

Ein Überblick über die in den Kapiteln 2.4.3.2 bis 2.4.3.6 hergeleiteten Übergangswahrscheinlichkeiten zeigt Tabelle 2.10, die Sterbewahrscheinlichkeiten sind in den Tabellen 2.7 und 2.8 dargestellt. Es sind die Punktschätzer zusammen mit den Standardfehlern und den 95%-Konfidenzintervallen angegeben, sowie die Parameter der Beta-Verteilungen, die in den probabilistischen Sensitivitätsanalysen verwendet werden. Die Wahrscheinlichkeit, ohne Exazerbation im aktuellen Stadium zu bleiben, erhält man, indem man alle Ereigniswahrscheinlichkeiten für ein Stadium und die altersabhängige Sterbewahrscheinlichkeit addiert und diese Summe von 1 subtrahiert.

Tabelle 2.10: Übersicht zu Übergangswahrscheinlichkeiten je Zyklus nach Stadium

Stadium	Ereignis	MW	SE	95%-KI	$\alpha$	$\beta$
1	Krankheitsfortschritt Raucher	1.40%	0.05%	(1.30%; 1.51%)	691	48555
1	Krankheitsfortschritt Exraucher	0.25%	0.04%	(0.18%; 0.32%)	47	18965
1	leichte AE	7.23%	3.61%	(1.88%; 15.73%)	4	48
2	Krankheitsfortschritt Raucher	1.03%	0.03%	(0.97%; 1.10%)	910	87357
2	Krankheitsfortschritt Exraucher	0.30%	0.02%	(0.26%; 0.35%)	156	51771
2	leichte AE	8.16%	0.51%	(7.19%; 9.19%)	234	2637
2	moderate AE	18.38%	1.09%	(16.29%; 20.56%)	232	1030
2	schwere AE	3.85%	0.25%	(3.39%; 4.35%)	236	5887
3	Krankheitsfortschritt Raucher	2.30%	0.16%	(1.99%; 2.63%)	197	8358
3	Krankheitsfortschritt Exraucher	0.69%	0.04%	(0.62%; 0.76%)	361	52208
3	leichte AE	14.51%	0.76%	(13.05%; 16.04%)	310	1827
3	moderate AE	26.77%	1.41%	(24.05%; 29.58%)	263	720
3	schwere AE	3.77%	0.23%	(3.35%; 4.23%)	271	6903
4	leichte AE	14.34%	0.53%	(13.32%; 15.40%)	625	3732
4	moderate AE	28.06%	0.96%	(26.20%; 29.95%)	620	1589
4	schwere AE	4.86%	0.19%	(4.49%; 5.23%)	628	12304
4	LVR	2.73%	1.00%	(1.13%; 5.00%)	7	258
4	LTx	0.29%	0.10%	(0.13%; 0.52%)	9	2923
LVR	leichte AE	10.27%	0.56%	(9.21%; 11.39%)	305	2666
LVR	moderate AE	20.59%	1.06%	(18.56%; 22.69%)	302	1166
LVR	schwere AE	3.42%	0.19%	(3.06%; 3.81%)	307	8663
LVR	LTx	0.29%	0.10%	(0.13%; 0.52%)	9	2923
	Tod bei LVR	3.00%	1.00%	(1.36%; 5.25%)	9	282
	Tod bei LTx	6.00%	2.00%	(2.71%; 10.47%)	8	133

$\alpha, \beta$ : Parameter der Beta-Verteilung für probabilistische Sensitivitätsanalysen;  
 AE: akute Exazerbation; KI: Konfidenzintervall; LTx: Lungentransplantation;  
 LVR: Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.

## 2.4.4 Nutzwerte

### 2.4.4.1 Bestimmung von Nutzwerten

Bei Kosten-Nutzwert-Analysen werden alle relevanten Effekte einer Intervention zu einem Outcomeparameter zusammengefasst. Meist werden dazu qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs) verwendet, seltener werden auch disability-adjusted life years oder healthy-year equivalents eingesetzt [79]. QALYs erhält man, indem man den mit einem Zustand verbundenen Nutzwert mit der in diesem Zustand verbrachten Zeit multipliziert [36]. Dabei messen Nutzwerte die Präferenz für einen bestimmten Gesundheitszustand. QALYs haben den Vorteil, dass sie indikationsübergreifende Vergleiche ermöglichen, da sie prinzipiell für alle Indikationen eingesetzt werden können.

Für das COPD-Modell wurde zum einen die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten bei stabiler COPD abhängig vom Erkrankungsstadium benötigt, und zum anderen die zusätzliche Einschränkung bei leichten, moderaten und schweren Exazerbationen in den einzelnen Stadien.

Die Bestimmung von Nutzwerten kann in zwei Phasen unterteilt werden: die Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit einem bestimmten Zustand verbunden ist, und die Bewertung dieses Zustandes in Form eines Index [33].<sup>5</sup> Während die Beschreibung in der Regel durch die betroffenen Patienten erfolgt, wird für den zweiten Schritt meist die Bewertung der Allgemeinbevölkerung verwendet [36]. Beide Schritte werden im Folgenden näher erläutert.

#### **Beschreibung gesundheitsbezogener Lebensqualität**

Es gibt zahlreiche Instrumente, mit denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen werden kann. Dabei wird zwischen generischen und krankheitsspezifischen Instrumenten unterschieden. Generische Maße haben eine krankheits- und bevölkerungsübergreifende Gesundheitsbewertung zum Ziel. Sie ermöglichen einen Vergleich von Interventionseffekten in unterschiedlichen Krankheitsbereichen und sind daher besonders gut zum Einsatz bei ökonomischen Evaluationen geeignet. Allerdings reagieren sie oft nur ungenau auf krankheitsspezifische Veränderungen. Im Gegensatz dazu sind krankheitsspezifische Instrumente in der Lage, auch geringe Unterschiede

---

<sup>5</sup>Eine andere Möglichkeit der Nutzwertbestimmung ist die direkte Bewertung, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen wird.

in der Lebensqualität einer speziellen Patientengruppe zu erfassen. Andererseits ist es nicht möglich, Therapieeffekte unterschiedlicher Krankheitsbilder miteinander zu vergleichen. Um ein vollständiges Bild über die Wirkung einer Intervention zu erhalten, werden daher häufig generische und spezifische Instrumente parallel eingesetzt [33]. Beispiele für generische Instrumente sind z.B. der EuroQol-5D (EQ-5D) oder der Short Form 36 (SF-36), bzw. die verkürzte Version SF-12. Krankheitsspezifische Instrumente im Bereich der Lungenerkrankungen sind u.a. der Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) oder der Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ).

Eine andere Art der Einteilung von Lebensqualitätsinstrumenten ist die nach Index- oder Profilinstrumenten. Während Profilinstrumente die Lebensqualität in unterschiedlichen Dimensionen wie körperliche Funktion oder psychisches Wohlbefinden angeben, werden bei Indexinstrumenten alle Dimensionen zu einem Wert aggregiert [80]. Beispiele für Profilinstrumente sind z.B. der SF-36 oder das Nottingham Health Profile. Indexinstrumente sind z.B. der EQ-5D oder der Health Utilities Index (HUI). Für Kosten-Nutzwert-Analysen können nur generische Indexinstrumente verwendet werden.

### **Bewertung gesundheitsbezogener Lebensqualität**

Die drei am häufigsten verwendeten Verfahren, die Präferenz für einen Gesundheitszustand zu messen, sind die visuelle Analogskala, die Methode der zeitlichen Abwägung und die Standardlotterie [36].

Bei der visuellen Analogskala wird der Gesundheitszustand auf einer Skala zwischen 0 (schlechtest möglicher Zustand) und 100 (vollkommene Gesundheit) bewertet. Diese Bewertung wird anschließend in einen Nutzwert (zwischen 0 und 1) umgerechnet [33]. Sie ist einfach anzuwenden, ist jedoch nicht präferenzbasiert, da keine Entscheidung getroffen wird.

Bei der Methode der zeitlichen Abwägung (Time Trade-Off) werden zwei sichere Ereignisse gegenübergestellt, nämlich das Fortbestehen eines eingeschränkten Gesundheitszustandes für die vollständige Restlebensdauer  $t_1$ , und vollständige Gesundheit für eine reduzierte Restlebensdauer  $t_2$  [33]. Dem Befragten werden solange verschiedene Werte für  $t_2$  angeboten, bis er zwischen beiden Alternativen indifferent ist. Die Bewertung des eingeschränkten Gesundheitszustandes erhält man dann aus dem Quotienten aus  $t_2$  und  $t_1$ .

Bei der Standardlotterie (Standard Gamble) wird dagegen zwischen einem si-

chen Ereignis, dem Fortbestehen des eingeschränkten Gesundheitszustands, und einem unsicheren Ereignis, dem Eintreten vollständiger Gesundheit mit Wahrscheinlichkeit  $p$  oder Tod mit Wahrscheinlichkeit  $1-p$ , gewählt. Gesucht ist dabei derjenige Wert von  $p$ , bei dem der Befragte zwischen beiden Alternativen indifferent ist. Wird für vollständige Gesundheit ein Nutzwert von 1 angenommen, für Tod ein Nutzwert von 0, so ist der Erwartungsnutzen des eingeschränkten Gesundheitszustands gleich  $p$ . Dabei wird von einer Risikoneutralität des Befragten ausgegangen [33].

Aufgrund der Risikoaversion vieler Probanden ist häufig zu beobachten, dass Nutzwerte, die mit der Standardlotterie gewonnen wurden, höher sind als solche, die auf der Methode der zeitlichen Abwägung basieren [36]. Da bei der visuellen Analogskala schlechte Bewertungen nicht durch eine kürzere Restlebenszeit bzw. eine höhere sofortige Sterbewahrscheinlichkeit bestraft werden, erhält man hier meist die niedrigsten Nutzwerte.

#### 2.4.4.2 Nutzwerte in den bisherigen COPD-Modellen

Auch die vier in Kapitel 2.1 vorgestellten Modelle verwenden QALYs zur Effektmessung. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Annahmen und Datengrundlagen bei der Nutzenbewertung gegeben.

**Sin [26]** Für Stadium 1 wird ein Nutzwert von 1.0 angenommen, für Stadium 2 von 0.92, und für Stadium 3 von 0.84. Für letzteren wird als Quelle ein “Development and Evaluation Committee Report” angegeben; auf welchem Instrument und welchen Bewertungsverfahren der Nutzwert basiert wird jedoch nicht erläutert. Für die Nutzwerte der ersten beiden Stadien wird keine Quelle genannt. Bei jeder Exazerbation wird eine Verringerung der Lebensqualität um 0.32 angenommen; diese Annahme basiert auf dem Oregon Survey von 1992 für die Symptome Husten, Keuchen und Atemnot. Bei der Berechnung von QALYs wird für eine leichte Exazerbation im Durchschnitt von einer Dauer von einer Woche ausgegangen, für eine moderate von zwei und für eine schwere von vier Wochen.

**Spencer [27]** Die Nutzwertschätzung beruht auf dem Health survey for England 1996, in dem die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 283 COPD-Patienten mit Hilfe des EQ-5D erhoben wurde. Zur Bewertung von Exazerbationen werden die Angaben von 27 Lungenfachärzten verwendet, die den EQ-5D aus Patientenperspek-

tive ausfüllten. In beiden Fällen wird der verwendete Bewertungstarif nicht explizit angegeben.<sup>6</sup> Um die langsame Genesung der Patienten nach einer Exazerbation zu berücksichtigen, wird der Anstieg der Lebensqualität bis zum Ende des dreimonatigen Zyklus modelliert und daraus ein Mittelwert für diesen Zeitraum berechnet.

**Borg [28]** Die Daten zur Lebensqualität basieren auf Ergebnissen der OLIN-Studie. Die Lebensqualität wurde dabei mit Hilfe des EQ-5D erhoben; zur Bewertung wird der UK-Tarif nach Dolan verwendet [81]. Auf Basis von Expertenschätzungen wird je nach Schweregrad der Exazerbation eine Reduktion des ursprünglichen Nutzwertes um 5% bei einer leichten, 15% bei einer moderaten und 70% bei einer schweren Exazerbation angenommen.

**Oostenbrink [29]** Für stabile COPD wird die Bewertung aus dem Modell von Borg [28] übernommen. Im Rahmen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse wird eine Beta-Verteilung zugrunde gelegt. In Zyklen mit einer leichten Exazerbation werden die stadienspezifischen Nutzwerte um 15% reduziert, in Zyklen mit einer schweren Exazerbation um 50%. Diese Werte basieren auf zwei Studien bei Patienten mit chronischer Bronchitis.

Tabelle 2.11 zeigt eine Übersicht über die Nutzwerte bei stabiler COPD in den vier Modellen, die Werte bei Exazerbationen sind in Tabelle 2.12 dargestellt.

### **Vergleich mit dem hier entwickelten COPD-Modell**

Die Werte von Spencer und Sin sind aufgrund der unterschiedlichen Stadieneinteilung nicht auf das hier entwickelte Modell übertragbar. Bei Exazerbationen sind auch die Annahmen von Oostenbrink nicht vergleichbar, da dort nur zwei Exazerbationsschweregrade unterschieden werden. Die Einteilung von Borg entspricht jedoch der der vorliegenden Arbeit und die Werte können daher verglichen werden. Allerdings liegen die Daten der OLIN-Studie nicht vor, und da es sich dabei um eine rein schwedische Studie handelt, wurden auch in diesem Bereich eigene Recherchen durchgeführt.

---

<sup>6</sup>Am wahrscheinlichsten ist jedoch eine Verwendung des UK-Tarifs nach Dolan [81].

Tabelle 2.11: Nutzwerte bei stabiler COPD in den bisherigen COPD-Modellen

ATS-			GOLD-		
Stadium	Spencer	Sin	Stadium	Borg	Oostenbrink
			1	0.90	-
1	0.81	1.00	2	0.76	0.76
2	0.72	0.92	3	0.75	0.75
3	0.67	0.84	4	0.55	0.55

ATS: American Thoracic Society;

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Tabelle 2.12: Nutzwerte bei akuten Exazerbationen in den bisherigen COPD-Modellen

	Spencer*	Sin <sup>†</sup>	Borg <sup>†</sup>	Oostenbrink* <sup>†</sup>
	Stadium 1 / 2 / 3	alle Stadien	alle Stadien	alle Stadien
leichte Exazerbation	0.72 / 0.66 / 0.48	-0.32	-5%	-15%
moderate Exazerbation		-0.32	-15%	
schwere Exazerbation	0.52 / 0.45 / 0.41	-0.32	-70%	-50%

\* es werden nur schwere und nichtschwere Exazerbationen unterschieden;

<sup>†</sup> Veränderung gegenüber stabiler COPD.

#### 2.4.4.3 Literaturrecherche zu Nutzwerten

Das Ziel der Literaturrecherche im Bereich der Nutzwerte war die Identifikation von Studien, die die Lebensqualität von COPD-Patienten in den stabilen Krankheitsstadien (Stadien 1 bis 4, LVR und LTx) sowie während akuter Exazerbationen unterschiedlicher Schweregrade untersuchen. Einschlusskriterien waren Angaben zum Stadium der COPD und die Verwendung eines generischen Indexinstruments zur Messung der Lebensqualität (EQ-5D, SF-6D oder HUI). Außerdem wurden mögliche Treffer auf Publikationen auf Englisch oder Deutsch eingeschränkt. Dazu wurde die Datenbank PubMed mit folgender Suchstrategie durchsucht:



“(quality of life”[MeSH Terms] OR (“quality”[All Fields] AND “life”[All Fields]) OR “quality of life”[All Fields]) AND (“pulmonary disease, chronic obstructive”[MeSH Terms] OR (“pulmonary”[All Fields] AND “disease”[All Fields] AND “chronic”[All Fields] AND “obstructive”[All Fields]) OR “chronic obstructive pulmonary disease”[All Fields] OR “copd”[All Fields]) AND ((English[lang] OR German[lang]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])).

Zusätzlich wurden die Literaturlisten geeigneter Artikel nach weiteren Publikationen durchsucht. Insgesamt wurden 1003 Treffer identifiziert. Diese wurden anhand der Titel, Abstracts und gegebenenfalls der Volltexte auf ihre Eignung hin untersucht.

Tabelle 2.13: Ergebnis der Literaturrecherche zu Nutzwerten

Autor (Studie)	Jahr	Instrument	Stadium	n	Nutzwert MW (SD)
Rutten-van Mólken [82] (UPLIFT)	2006	EQ-5D	2	622	0.79 (0.20)
			3	513	0.75 (0.21)
			4	91	0.65 (0.23)
Stahl [83] (OLIN)	2005	EQ-5D	1	26	0.84 (0.15)
			2	91	0.73 (0.23)
			3	33	0.74 (0.25)
			4	9	0.52 (0.26)
Miller [84]	2006	HUI3	LVR	31	Diff 0.1

Diff: Differenz zwischen Patienten mit Lungenvolumenreduktion und mit medikamentöser Therapie; EQ-5D: EuroQol; HUI3: Health Utility Index; LVR: Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Insgesamt konnten drei Studien identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten (s. Tabelle 2.13), darunter jedoch keine deutsche. Zwei Studien erheben die Lebensqualität bei Patienten mit stabiler COPD mit Hilfe des EQ-5D: Bei der Understanding the Potential Long-term Impact on Function with Tiotropium-

(UPLIFT-) Studie [82] handelt es sich um eine internationale Studie, bei der von einem Teil der Patienten der EQ-5D erhoben wurde; OLIN [83] wurde in Schweden durchgeführt. Zur Nutzwertberechnung wird bei beiden der Tarif nach Dolan eingesetzt [81]. Die dritte Studie setzt den HUI bei Patienten vor und nach einer LVR ein. In den meisten Studien, in denen die Lebensqualität erhoben wird, werden jedoch krankheitsspezifische Instrumente wie der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) eingesetzt (z.B. [58, 85, 86]).

#### 2.4.4.4 Eigene Studie zur Gewinnung von Nutzwerten

Generische Instrumente zur Messung der Lebensqualität während akuter Exazerbationen werden bisher nur von einer britischen Studie eingesetzt [87], in der der EQ-5D zu Beginn und am Ende einer stationären Behandlung erhoben wird. Um in diesem Bereich deutsche Daten verwenden zu können, wurde im Rahmen der Doktorarbeit in Zusammenarbeit mit den Asklepios Fachkliniken München-Gauting eine eigene Studie zur Lebensqualität von COPD-Patienten während akuter, stationär behandelter Exazerbationen durchgeführt. Die Ergebnisse der Studie sollen im COPD-Modell zur Abschätzung der langfristigen Gesundheitseffekte einer Intervention verwendet werden.

Einschlusskriterien waren eine vorliegende Diagnose von COPD, ein Alter von mindestens 40 Jahren und eine aktuelle Behandlung aufgrund von COPD. Ausschlusskriterien waren mangelnde deutsche Sprachkenntnisse.

Alle Patienten, die zwischen dem 1. Oktober 2007 und dem 30. Mai 2008 aufgrund einer akuten Exazerbation der COPD stationär in den Asklepios Fachkliniken München-Gauting behandelt wurden und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden über die Studie informiert. Diejenigen, die die Einverständniserklärung zur Teilnahme schriftlich bestätigten, wurden gebeten, einen Fragebogen (s. Anhang A) auszufüllen. Neben Geschlecht und Geburtsdatum der Patienten wurde der Raucherstatus und das Erkrankungsstadium entsprechend der GOLD-Klassifikation (s. Tabelle 1.1) erhoben. Zur Einteilung wurden die Werte der Lungenfunktionsmessung verwendet, die bei Entlassung der Patienten durchgeführt wurde. Andernfalls hätte die exazerbationsbedingte vorübergehende Verschlechterung der Lungenfunktion zu einer Überschätzung des Krankheitsstadiums geführt. Um ein möglichst umfassendes Bild des Zustands der Patienten zu erhalten, wurde zur Befragung neben den generischen Instrumenten EQ-5D und SF-12 auch der krankheitsspezifische SGRQ

verwendet. Die erste Befragung fand zu Beginn der stationären Behandlung des Patienten (innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme) statt. Lag zwischen dem Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung ein Zeitraum von mindestens einer Woche, so füllte der Patient den Fragebogen bei Entlassung (bis zu drei Tage vor Entlassung) ein zweites Mal aus. Insgesamt nahmen 117 Patienten in den Stadien 3 und 4 an der Studie teil. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2.14 dargestellt.

Tabelle 2.14: Patientencharakteristika der eigenen Studie

Stadium	n	Alter (SD)	männlich (%)	Raucher (%)	Behandlungs- tage (SD)
alle	117	68 (8)	64	9	14 (8)
3	34	67 (8)	59	12	10 (6)
4	83	68 (8)	66	7	15 (8)

SD: Standardabweichung.

Da Nutzwerte, die auf unterschiedlichen Instrumenten basieren, nicht miteinander verglichen werden können [88] und in der Literaturrecherche für die Stadien 1 bis 4 nur Studien identifiziert werden konnten, die den EQ-5D verwenden, wurde für die Nutzwertschätzung anhand der Fragebögen auch der EQ-5D verwendet. Dabei wurde zur Berechnung ebenfalls der UK-Tarif nach Dolan [81] eingesetzt, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Tabelle 2.15 zeigt die Nutzwerte nach Erkrankungsstadium und Zeitpunkt der Befragung.

Tabelle 2.15: Nutzwerte der eigenen Studie nach Stadium und Befragungszeitpunkt

Stadium	Aufnahme			Entlassung		
	n	MW	SD	n	MW	SD
3	30	0.454	0.31	33	0.722	0.23
4	70	0.444	0.32	81	0.597	0.28

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Eine ausführlichere Darstellung der Ergebnisse, darunter auch ein Vergleich unterschiedlicher Instrumente zur Messung der Lebensqualität, findet sich in [89].

#### 2.4.4.5 Parameterschätzung

##### Nutzwerte bei stabiler COPD

Für die Schätzung der Nutzwerte bei stabiler COPD in den Stadien 1 bis 4 wurden die Arbeiten von Rutten-van Mölken [82] und Stahl [83] verwendet, da beide die Einteilung nach GOLD verwenden und als Instrument der EQ-5D eingesetzt wird. In beiden Studien wird zur Bewertung der UK-Tarif nach Dolan [81] verwendet. Für die Stadien 2 bis 4 wurden die Werte von Rutten-van Mölken verwendet, da in der multizentrischen UPLIFT-Studie auch Daten aus Deutschland enthalten sind und die Studie deutlich höhere Fallzahlen aufweist. Daher wurde für Stadium 2 ein Nutzwert von 0.790 angenommen, für Stadium 3 von 0.750 und für Stadium 4 von 0.650 [82].

Für Patienten in Stadium 1 wurden Ergebnisse der schwedischen OLIN-Studie nach Stahl verwendet [83]. Obwohl in dieser Studie auch Nutzwerte für die Stadien 2 bis 4 berichtet werden, wurden für die Modellierung der schwereren Stadien aufgrund der geringen Fallzahlen in OLIN dennoch die Werte der UPLIFT-Studie gewählt. Man erhält einen Nutzwert von 0.840 für Stadium 1.

Zur Lebensqualität im postoperativen und posttransplantativen Zustand liegen kaum Daten vor, die auf generischen Indexinstrumenten basieren. Für den Nutzwert im postoperativen Zustand wurden Ergebnisse einer kanadischen Studie herangezogen, in der die Lebensqualität bei 31 Emphysem-Patienten über zwei Jahre nach einer Lungenvolumenreduktion gemessen wurde [84]. Als Instrument wird dabei der HUI3 verwendet. Es wird eine Verbesserung des Nutzwerts von 0.1 beobachtet. Da keine Studien vorliegen, die wie für die Stadien 1 bis 4 auf dem EQ-5D basieren, wurde die Veränderung des Nutzwertes unter dem HUI3 in Höhe von 0.1 verwendet. Wird diese Verbesserung auf den Nutzwert im stabilen Stadium 4 von 0.650 übertragen, so erhält man einen Nutzwert von 0.750.

Für den posttransplantativen Zustand wurde für das Modell das Ergebnis einer US-amerikanischen Studie verwendet, in der mit Hilfe der Standardlotterie bei 28 transplantierten COPD-Patienten ein Nutzwert von 0.800 gemessen wurde [90]. Da kein Indexinstrument eingesetzt wurde, ist die Studie in Tabelle 2.13 nicht enthalten. Allerdings liegen zu diesem Zustand keine Studien vor, die die Einschlusskriterien

der Literaturrecherche erfüllen, so dass hier auf diese Studie zurückgegriffen wurde.

Aufgrund der Risikoaversion der meisten Menschen ist dieser Wert, der auf der Standardlotterie basiert, möglicherweise höher als er bei einer Verwendung des EQ-5D ausgefallen wäre.

Diese höhere Unsicherheit der Schätzungen für den postoperativen und posttransplantativen Zustand wurde in den Sensitivitätsanalysen durch höhere Standardfehler berücksichtigt.

### Nutzwerte bei Exazerbationen

Zur Bewertung von leichten und moderaten Exazerbationen konnten keine Studien mit generischen Instrumenten identifiziert werden. Für diese Zustände wurde daher auf die Bewertung aus dem Modell von Borg et al. [28] zurückgegriffen, da dies das einzige der vier Modelle ist, in dem die Einteilung nach der GOLD-Klassifikation erfolgt und drei Schweregrade bei Exazerbationen unterschieden werden. Das Expertenpanel kommt dort zu dem Ergebnis, dass der Nutzwert im Vergleich zur stabilen Phase bei einer leichten Exazerbation um 5% reduziert ist, bei einer moderaten Exazerbation um 15%. Die sich daraus ergebenden Nutzwerte für das hier entwickelte Modell zeigt Tabelle 2.16.

Tabelle 2.16: Nutzwerte bei leichten und moderaten Exazerbationen nach Erkrankungsstadium

Stadium	leichte AE	moderate AE
1	0.798	-
2	0.751	0.672
3	0.713	0.638
4	0.618	0.553
LVR	0.713	0.638

AE: akute Exazerbation;  
LVR: Lungenvolumenreduktion.

Die Bewertung von schweren Exazerbationen basiert bei Borg auf einer Asthma-Studie. Für diese Nutzwerte wurden daher eigene Ergebnisse aus der Studie zur

Lebensqualität während stationär behandelter akuter Exazerbationen von COPD verwendet (s. Kapitel 2.4.4.4).

Um aus den Angaben der Patienten zu ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Aufnahme und Entlassung Nutzwerte zu bestimmen, wurde ein zeitlicher Verlauf für den Zeitraum einer Exazerbation angenommen. Es wurde davon ausgegangen, dass zu Beginn eines Zyklus, zum Zeitpunkt 0, die Lebensqualität der bei stabiler COPD im jeweiligen Stadium entspricht. Tritt in einem Zyklus eine Exazerbation auf, verschlechtert sich die Lebensqualität von diesem Punkt aus, bis sie am vierten Tag ihr Minimum erreicht. Für diesen Zeitpunkt wird der Nutzwert verwendet, der zu Beginn der stationären Behandlung gemessen wurde. Danach verbessert sich die Lebensqualität bis zur Entlassung, die in Stadium 3 im Schnitt 10 Tage nach Aufnahme erfolgte, in Stadium 4 durchschnittlich 15 Tage nach Aufnahme. Es wurde weiterhin angenommen, dass die Lebensqualität nach einem Monat wieder das Ausgangsniveau erreicht [27]. Diese vier Werte sind in Tabelle 2.17 dargestellt. Die Werte für stabile COPD stammen aus der UPLIFT-Studie, die Werte bei Beginn (Aufnahme) und Ende (Entlassung) der stationären Behandlung aus der eigenen Studie in den Asklepios-Fachkliniken München-Gauting.

Tabelle 2.17: Angenommener Verlauf der Lebensqualität bei schweren Exazerbationen

Tag	stabile COPD 0	Aufnahme 4	Entlassung 14 / 19*	stabile COPD 30
Stadium 3	0.750	0.454	0.722	0.750
Stadium 4	0.650	0.444	0.597	0.650

\* Tag 14 bei Stadium 3, Tag 19 bei Stadium 4.

Durch diese Punkte wurde mittels lokaler polynomialer Regression eine Kurve für den Verlauf der Lebensqualität in einem Monat mit schwerer Exazerbation in den Stadien 3 und 4 angepasst (s. Abbildung 2.6). Für den Glättungsparameter  $\alpha$  wurde ein Wert von 0.75 gewählt.

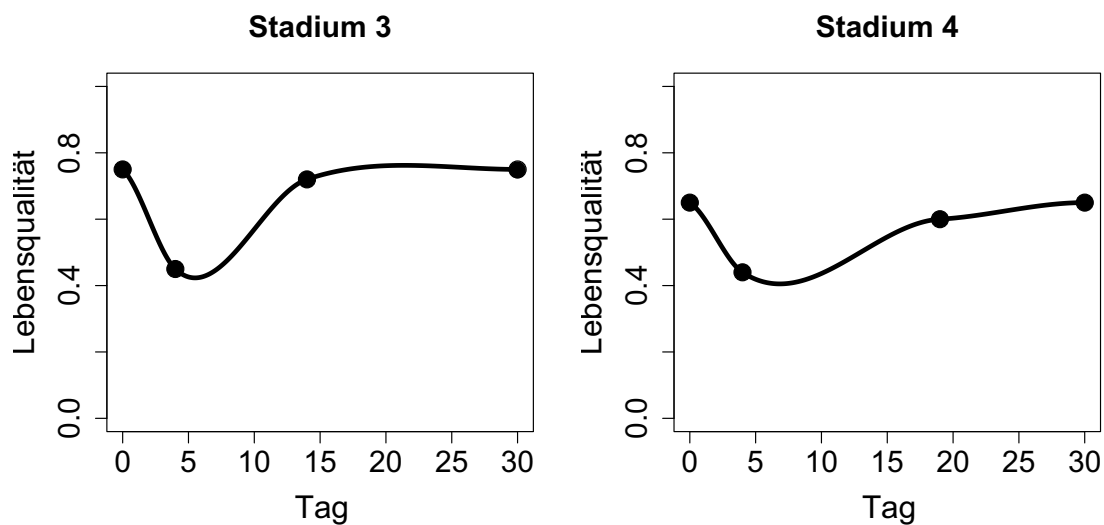


Abbildung 2.6: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität in einem Monat mit schwerer Exazerbation in Stadium 3 (links) und 4 (rechts)

### Umsetzung im COPD-Modell

Zur Umsetzung der Nutzwerte bei stabiler COPD im Markov-Modell wurde den einzelnen Zuständen jeweils ein Nutzwert zugewiesen; dieser wurde mit der Zyklusdauer von drei Monaten zu QALYs multipliziert. Für einen Zyklus in Stadium 2 erhält man also beispielsweise  $0.790 \cdot 3/12 = 0.198$  QALYs.

Beim Auftritt einer akuten Exazerbation muss dieser Wert für einen Zyklus entsprechend reduziert werden. Man benötigt also einen mittleren Nutzwert, der sich aus der Lebensqualität bei stabiler und bei exazerbierter COPD zusammensetzt.

Für leichte und moderate Exazerbationen wurde dazu wie im Modell von Sin et al. [26] eine Dauer von 1 Woche bei leichten und 2 Wochen bei moderaten Exazerbationen angenommen. In den übrigen 11 bzw. 10 Wochen eines dreimonatigen Markov-Zyklus wurde davon ausgegangen, dass sich die Lebensqualität nicht von der bei stabiler COPD unterscheidet. Daraus wurde ein gewichtetes Mittel berechnet, das als durchschnittlicher Nutzwert  $\overline{NW}$  in einem Zyklus mit Exazerbation verwendet wurde:

$$NW_s \cdot D_s + NW_{AE} \cdot D_{AE} = \overline{NW}.$$

Dabei bezeichnet NW den Nutzwert des stabilen ( $s$ ) bzw. exazerbierten ( $AE$ ) Zu-

stands und die  $D$  jeweilige Dauer (in Jahren). Für einen Patienten mit leichter Exazerbation in Stadium 2 erhält man beispielsweise

$$0.751 \cdot 1/12 + 0.790 \cdot 11/12 = 0.787.$$

Aus diesem mittleren Nutzwert ergeben sich wiederum für einen Zyklus von 3 Monaten  $0.787 \cdot 3/12 = 0.197$  QALYs. Eine leichte Exazerbation in Stadium 2 führt also im Vergleich zum stabilen Zustand zu einem Verlust von  $0.198 - 0.197 = 0.001$  QALYs.

Zur Bestimmung eines mittleren Nutzwerts bei schweren Exazerbationen mussten die Flächen unter den Kurven aus Abbildung 2.6 berechnet werden. Man erhält 0.662 für Stadium 3 und 0.545 für Stadium 4. Zusammen mit dem Nutzwert des stabilen Zustands ergibt sich ein mittlerer Nutzwert von

$$\begin{aligned} 0.662 \cdot 4/12 + 0.750 \cdot 8/12 &= 0.721 \quad \text{für Stadium 3, und} \\ 0.545 \cdot 4/12 + 0.650 \cdot 8/12 &= 0.615 \quad \text{für Stadium 4.} \end{aligned}$$

Die Gewichte von  $4/12$  und  $8/12$  basieren auf der Aufteilung des dreimonatigen Zyklus in 4 Wochen mit schwerer Exazerbation und 8 Wochen im stabilen Zustand.

Da in der Studie in Gauting nur Patienten mit den GOLD-Stadien 3 und 4 befragt wurden, wurden die Nutzwerte in den Stadien 2 und LVR aus den Ergebnissen der Stadien 3 und 4 geschätzt. Dazu wurde für Stadium 3 das Verhältnis der Lebensqualität bei exazerbierter zu stabiler COPD berechnet ( $0.662/0.750 = 0.883$ ), und daraus und aus der Lebensqualität bei stabiler COPD in Stadium 2 (0.790) der Nutzwert eines Zyklus mit schwerer Exazerbation in Stadium 2 geschätzt:

$$0.790 \cdot 0.883 \cdot 4/12 + 0.790 \cdot 8/12 = 0.759.$$

Ebenso wurde für schwere Exazerbationen im postoperativen Zustand vorgegangen. Dazu wurde das Verhältnis der Lebensqualität von exazerbierter zu stabiler COPD in Stadium 4 berechnet ( $0.545/0.650 = 0.838$ ) und zusammen mit dem Wert bei stabiler COPD im postoperativen Stadium gewichtet gemittelt. Man erhält einen Nutzwert von 0.710.

Die Nutzwerte bei exazerbierter COPD sind für die verschiedenen Stadien und Exazerbationsschweregrade in Tabelle 2.18 zusammengefasst, die bei stabiler COPD zeigt Tabelle 2.19.



Tabelle 2.18: Nutzwerte bei exazerbierter COPD

Stadium	1	2	3	4	LVR
leichte AE	0.837	0.787	0.747	0.647	0.747
moderate AE	-	0.770	0.731	0.634	0.731
schwere AE	-	0.759	0.721	0.615	0.710

AE: akute Exazerbation; LVR: Lungenvolumenreduktion.

#### 2.4.4.6 Bereichsschätzung für Sensitivitätsanalysen

Für die probabilistischen Sensitivitätsanalysen wurden Verteilungen für die Nutzwerte bei stabiler COPD festgelegt. Dadurch wird allerdings lediglich die Unsicherheit im Zusammenhang mit der Bestimmung eines mittleren Nutzwerts erfasst, nicht die Unsicherheit, die durch interindividuelle Unterschiede bei der subjektiven Bewertung entsteht.

Die Nutzwerte bei akuten Exazerbationen wurden dagegen in allen Analysen auf ihren Basiswerten belassen, um die Komplexität des Modells nicht zu sehr zu erhöhen. Die damit verbundene Unsicherheit wurde bei der Modellauswertung also nicht berücksichtigt.

Da Nutzwerte wie auch Wahrscheinlichkeiten auf den Bereich von 0 bis 1 beschränkt sind (bei negativen Werten für Bewertungen von Zuständen schlimmer als der Tod erfolgt meist eine Reskalierung auf das Einheitsintervall), wurde auch hier als Verteilung eine Beta-Verteilung gewählt.

Für Stadium 1 wurde die in der OLIN-Publikation angegebene Standardabweichung von 0.15 und die zugehörige Fallzahl von 26 Patienten verwendet, um den Standardfehler des mittleren Nutzwertes zu bestimmen (0.03).

Wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben, können die Parameter  $\alpha$  und  $\beta$  einer Beta-Verteilung aus Mittelwert und Standardfehler der Variable hergeleitet werden, woraus wiederum Konfidenzintervalle bestimmt werden können. Für die Stadien 2 bis 4 wurden die Standardfehler so gewählt, dass das unter der Beta-Verteilung resultierende 95%-Konfidenzintervall etwa dem entspricht, das in der UPLIFT-Studie angegeben ist. Wählt man für den Nutzwert in Stadium 2, der im Mittel bei 0.790 liegt, einen Standardfehler von 0.01, so erhält man ein Konfidenzintervall von 0.770

bis 0.809. Dies stimmt gut mit dem in UPLIFT angegebenen Bereich von 0.77 bis 0.80 überein. Analog wurde für die Stadien 3 und 4 vorgegangen. Die Konfidenzintervalle gemäß UPLIFT lauten hier 0.73 bis 0.77 für Stadium 3 und 0.60 bis 0.70 in Stadium 4, und mit Standardfehlern von 0.01 bzw. 0.03 ergeben sich auf Basis der Beta-Verteilung Konfidenzintervalle von 0.730 bis 0.769 bzw. von 0.590 bis 0.708.

Für die Punktschätzer in den Stadien LVR und LTx standen keine Informationen über die Streuung zur Verfügung. Da die Schätzung in diesem Fall auf einer geringen Fallzahl basiert und mit methodischen Problemen wie abweichenden Erhebungsinstrumenten verbunden ist, wurde ein höherer Wert für den Standardfehler gewählt, was zu entsprechend breiteren Konfidenzintervallen führt. Hier wurde ein Standardfehler von 0.05 angenommen.

Tabelle 2.19 zeigt die Punktschätzer zusammen mit den Standardfehlern und den daraus resultierenden Konfidenzintervallen der Beta-Verteilung. Die Dichten der Verteilungen sind in Anhang B, Abbildung B.9, dargestellt.

Tabelle 2.19: Überblick zu Nutzwerten bei stabiler COPD

Stadium	MW	SE	95%-KI	$\alpha$	$\beta$
1	0.840	0.03	(0.777; 0.894)	125	24
2	0.790	0.01	(0.770; 0.809)	1311	348
3	0.750	0.01	(0.730; 0.769)	1406	469
4	0.650	0.03	(0.590; 0.708)	164	88
LVR	0.750	0.05	(0.646; 0.841)	56	19
LTx	0.800	0.05	(0.694; 0.888)	51	13

$\alpha$ ,  $\beta$ : Parameter der Beta-Verteilung für probabilistische Sensitivitätsanalysen; KI: Konfidenzintervall; LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.

### 2.4.5 Kosten

Kosten werden als bewerteter Ressourcenkonsum einer Intervention inklusive der zurechenbaren Folge- und Begleitleistungen definiert. Die Kostenbestimmung erfolgt jeweils in drei Schritten [91]:

- (a) Identifikation der relevanten Leistungen und der erforderlichen Ressourcen,
- (b) Mengenerfassung des Ressourcenverbrauchs,
- (c) Bewertung der Ressourcen.

Dabei wird zwischen direkten medizinischen, direkten nicht-medizinischen und indirekten Kosten unterschieden. Die direkten medizinischen Kosten fallen in den Versorgungssektoren an, wenn Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen werden, wie etwa stationäre und ambulante Versorgung, Medikamente sowie Heil- und Hilfsmittel. Nicht-medizinische Kosten umfassen Leistungen, die die gesundheitliche Versorgung unterstützen, wie etwa Fahrtkosten der Patienten oder Unterstützung durch Angehörige [91].

Unter indirekten Kosten versteht man den Produktivitätsverlust, der durch krankheitsbedingten Arbeitsausfall verursacht wird. Dieser umfasst

- Arbeitsunfähigkeit, also einen zeitlich begrenzten Arbeitsausfall mit Rückkehr des Patienten an den Arbeitsplatz nach Genesung,
- Erwerbsunfähigkeit, also ein Ausscheiden des Patienten aus dem Erwerbsleben infolge der Erkrankung,
- Wegfall von Restlebensarbeitszeit bei vorzeitigem Tod.

Die durch vorzeitigen Tod entstehenden indirekten Kosten werden bei Evaluationsstudien nicht berücksichtigt, wenn als Outcomeparameter gewonnene Lebensjahre oder gewonnene QALYs verwendet werden, da die erhöhte Mortalität andernfalls doppelt erfasst würde [91].

Die beiden häufigsten Bewertungsansätze für indirekte Kosten sind der Humankapital- und der Friktionskostenansatz. Der Humankapitalansatz bewertet den Ausfall an Produktionspotential [36]. Dazu werden die Lohnkosten herangezogen, also das

Bruttoeinkommen der Arbeitnehmer zuzüglich Lohnnebenkosten wie Arbeitgeberbeiträge zur Sozialversicherung. Krankheitsfolgen für Personen, die nicht auf dem Arbeitsmarkt aktiv sind, wie z.B. Rentner, Erwerbsunfähige oder im Haushalt tätige Personen, können daher nicht bewertet werden [91].

Im Gegensatz dazu hat der Friktionskostenansatz die Bewertung des tatsächlichen Produktionsausfalls zum Ziel. Dabei wird berücksichtigt, dass der Produktionsausfall sich nicht auf die gesamte Zeit des Arbeitsausfalls erstreckt, sondern lediglich solange, bis ein neuer Arbeitnehmer eingestellt wird. Die Zeitspanne, bis eine Stelle neu besetzt und der neue Mitarbeiter eingearbeitet wurde, wird als Friktionsperiode bezeichnet. Sie ist u.a. abhängig von der Arbeitslosigkeit. Häufig wird ein Zeitraum von 3 Monaten angenommen [33]. Für kürzere Arbeitsausfallszeiten innerhalb der Friktionsperiode wird häufig von einem 80%igen Produktionsausfall ausgegangen, der Rest wird vorübergehend kompensiert. Wie von der Arbeitsgemeinschaft Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) empfohlen, wurde für das COPD-Modell der Humankapitalansatz verwendet [91].

Eine weitere Kostenart sind die sogenannten intangiblen Kosten. Darunter versteht man Einschränkungen, die üblicherweise nicht monetär bewertet werden wie z.B. Schmerzen. Allerdings sind sie im Allgemeinen nur sehr schwer messbar und es ergeben sich v.a. bei Kosten-Nutzwert-Studien durch eine Berücksichtigung dieser Kosten Überschneidungen mit den Outcomes, da das Ziel der Bewertung von Lebensqualität durch Nutzwerte ebenfalls die Bewertung üblicherweise nicht monetär bewerteter Outcomes ist [34]. Um eine solche Doppelzählung zu vermeiden, wurde auf die Erhebung von intangiblen Kosten verzichtet.

In gesundheitsökonomischen Evaluationen wird außerdem die Bezeichnung “unverbundene Kosten” verwendet. Darunter versteht man solche Kosten, die nicht im Zusammenhang mit der betrachteten Erkrankung stehen. Unverbundene Kosten in gewonnenen Lebensjahren fallen an, wenn Patienten, die aufgrund der zu bewertenden Intervention länger leben, in dieser gewonnenen Zeit durch andere Krankheiten Kosten verursachen. Die Diskussion um die Berücksichtigung dieser Kosten ist noch nicht entschieden [92], und auch die Empfehlungen in den Leitlinien verschiedener Länder unterscheiden sich in dieser Frage. Während das Pharmaceutical Benefits Board in Schweden einen Einschluss unverbundener zukünftiger Kosten fordert und

das US-Panel die Entscheidung dem Analysten überlässt, sprechen sich das niederländische Health Insurance Board und das englische National Institute for Health and Clinical Excellence gegen einen Einschluss aus [92]. Im Hannoveraner Konsens [35], der deutschen Empfehlung zur gesundheitsökonomischen Evaluation, wird diese Frage nicht behandelt. Im hier entwickelten COPD-Modell wurden unverbundene Kosten nicht berücksichtigt.

Bei der Bewertung der verbrauchten Ressourcen aus gesellschaftlicher Perspektive sollten Opportunitätskosten verwendet werden, die den Wert der besten anderweitigen Verwendung der Ressourcen angeben [33]. Nach diesem Prinzip geht auch die AG MEG vor [91], deren Arbeit zur empirischen Bewertung in gesundheitsökonomischen Evaluationen größtenteils die Grundlage der Ressourcenbewertung für das COPD-Modell darstellte.

#### 2.4.5.1 Kosten in den bisherigen COPD-Modellen

Das folgende Kapitel zeigt einen Überblick darüber, welche Annahmen und Quellen bei den in Kapitel 2.1 beschriebenen Modellen verwendet wurden; Tabelle 2.20 fasst die jeweils berücksichtigten Kostenfaktoren zusammen.

**Sin [26]** Da für die untersuchte Intervention, die Einnahme inhalativer Glukokortikoide, ein möglicher Effekt auf die Exazerbationshäufigkeit und die Mortalität vermutet wird, werden nur die Kosten der Intervention und von Exazerbationen untersucht. Dazu zählen, je nach Schweregrad der COPD und der Exazerbation, ambulante und stationäre Behandlungen sowie Medikamentenkosten durch Antibiotika.

Im Rahmen der indirekten Kosten wird von einer Beschäftigungsrate von 36% ausgegangen (55% der Patienten sind unter 65, von diesen sind 65% erwerbstätig). Bei moderaten Exazerbationen wird ein Arbeitsunfähigkeitstag angenommen, bei schweren Exazerbationen sieben. Die entsprechende Anzahl wird dann mit dem durchschnittlichen kanadischen Tageslohnsatz multipliziert.

Ein Basisjahr für die Preiskalkulation wird nicht explizit genannt, Angaben zu den direkten Kosten basieren jedoch auf Gebührenordnungen von 1999/2000. Die Kosten von möglichen Nebenwirkungen der Therapie werden nicht berücksichtigt, da diese nicht innerhalb des dreijährigen Zeithorizonts zu erwarten seien. Auch die Kosten

Tabelle 2.20: Kostenfaktoren in den bisherigen COPD-Modellen

Faktor	Sin	Spencer	Borg	Oostenbrink
direkte medizinische Kosten				
ambulante Versorgung	✓*	✓	✓	✓
stationäre Versorgung	✓*	✓	✓	✓
Medikamente	✓*	✓	✓	✓
Sauerstoffbehandlung	–	✓	✓	✓
Hilfsmittel	–	–	✓	–
direkte nicht-medizinische Kosten	–	–	✓	–
indirekte Kosten	✓*†	–	✓	–
intangibile Kosten	–	–	–	–
unverbundene Kosten	–	–	–	–

\* nur durch Exazerbationen verursachte;  
† nur Arbeitsunfähigkeit, ohne Erwerbsunfähigkeit.

infolge von Erwerbsunfähigkeit werden nicht aufgenommen. Eine probabilistische Sensitivitätsanalyse wird nicht durchgeführt, die Schätzer für die Kosten in den unterschiedlichen Schweregraden werden als deterministisch angesehen.

**Spencer [27]** Es wird zwischen Kosten für stabile und exazerbierte COPD unterschieden. Erstere umfassen Medikamente, Labor- und diagnostische Tests, Arztbesuche und Sauerstofftherapie. Es wird angenommen, dass die Kosten für diese Posten mit Ausnahme der Sauerstofftherapie im Fall einer Exazerbation ansteigen. Alle Behandlungen im Krankenhaus und der Notaufnahme werden Exazerbationen zugerechnet. Die Schätzung für den Ressourcenverbrauch basiert auf veröffentlichten Daten und Expertenmeinung. Krankenhauskosten entsprechen den Angaben des Ontario Case Costing Projects von 2000/2001, einer kanadischen Datenbank zu stationären Behandlungskosten. Kosten für Medikamente beruhen auf Listenpreisen. Ebenfalls auf Basis von Expertenmeinung wird bei der Bewertung von leichten Exazerbationen angenommen, dass 10% in einer Notaufnahme und 90% ambulant behandelt werden. Die Annahmen zu Arztbesuchen, Rehabilitationsprogrammen, Medikamenten, Labortests und Sauerstofftherapie werden ausführlich beschrieben. Indirekte Kosten sowie mögliche Nebenwirkungen werden nicht berücksichtigt.

Das Basisjahr für die Preisberechnung ist 2002. Es werden probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu werden für die Kosten Normal- und Gamma-Verteilungen verwendet.

**Borg [28]** Die Analysen werden aus der Perspektive des Gesundheitssystems und aus gesellschaftlicher Perspektive durchgeführt. Grundlage für die Bestimmung der Kosten sind die OLIN-Studien. Dabei werden die Kosten zur Behandlung der stabilen COPD um die Exazerbationskosten bereinigt, um Doppelzählungen auszuschließen. Es werden keine Angaben dazu gemacht, welche Kostenfaktoren bei der Berechnung berücksichtigt wurden, in den angegebenen Quellen zu OLIN [93] werden jedoch unter den direkten medizinischen Kosten Krankenhausaufenthalte, Arztbesuche, Medikamente, Sauerstoffbehandlung und Hilfsmittel genannt, unter den direkten nicht-medizinischen Kosten krankheitsbedingte Umzüge, Schulungen, Berufswechsel und Anpassungen der häuslichen Umgebung. Bei der Berechnung der indirekten Kosten für die gesellschaftliche Perspektive wird Arbeitsausfall und Erwerbsunfähigkeit berücksichtigt.

Das Basisjahr ist 1999. Unsicherheit bei der Kostenschätzung wird durch die Anwendung von Bootstrap-Verfahren berücksichtigt.

**Oostenbrink [29]** Da das Modell für die Niederlande und Kanada entwickelt wurde, werden zur Schätzung des Ressourcenverbrauchs und der Kosten jeweils länderspezifische Studien verwendet. Die Höhe des Ressourcenverbrauchs von Basisbehandlung und Exazerbationen in den Niederlanden basiert auf zwei Piggyback-Studien mit 519 Patienten, die in den Niederlanden und Belgien durchgeführt wurden. Zur Häufigkeit von Arztbesuchen werden niederländische Guidelines herangezogen, Medikamentenkosten basieren auf Listenpreisen. Den kanadischen Kosten liegen Daten einer einjährigen Beobachtungsstudie an 598 Patienten zugrunde, auch hier basieren die Medikamentenkosten auf Listenpreisen.

Es sind der jährliche Ressourcenverbrauch bei stabiler COPD und bei Exazerbationen sowie die Kosten pro Ressourceneinheit für beide Länder angegeben. Bei stabiler COPD werden die Kosten von Arztbesuchen, Spirometrie, Impfungen, Medikamenten und Sauerstofftherapie berücksichtigt, bei Exazerbationen stationäre Behandlungen (auch auf Intensivstation), Behandlung in der Notaufnahme, Arztbesuche, zusätzliche Medikamente und Sauerstoff. Kosten durch Nebenwirkungen und

indirekte Kosten werden nicht berücksichtigt.

Das Basisjahr für die Preisberechnung ist 2001. Zur Schätzung der Unsicherheit der Modellergebnisse werden probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für den Ressourcenverbrauch werden dazu Gamma-Verteilungen an die Schätzer angepasst.

#### 2.4.5.2 Direkte Kosten

Für das hier entwickelte COPD-Modell wurden die anfallenden Kosten in folgenden Bereichen berücksichtigt:

- Krankenhausaufenthalte bei exazerbierter COPD,
- ambulante ärztliche Leistungen bei stabiler und exazerbierter COPD,
- Medikamente bei stabiler und exazerbierter COPD,
- Rehabilitationsleistungen,
- Hilfsmittel (einschließlich Sauerstoffbehandlung).

Zusätzlich wurden die Kosten benötigt, die einmalig bei einer Lungenvolumenreduktion oder -transplantation anfallen. Nicht-medizinische Kosten wie Fahrten oder Leistungen von Angehörigen wurden dagegen nicht betrachtet.

Damit entsprechen die Kostenfaktoren am ehesten dem Modell von Borg, obwohl im vorliegenden Modell keine direkten nicht-medizinischen Kosten berücksichtigt wurden. Da das Modell von Borg jedoch für Schweden entwickelt wurde und spezifische schwedische Bewertungen verwendet wurden, können die dort berechneten Kosten nicht auf ein Modell angewandt werden, das die Situation in Deutschland beschreibt.

Die Mengenerfassung und die Bewertung der Ressourcen aus gesellschaftlicher Perspektive werden für die einzelnen Bereiche im Folgenden ausführlich beschrieben. Es wurde angenommen, dass sich die Kosten im postoperativen Stadium nicht von denen in Stadium 4 unterscheiden. Das Basisjahr der Bewertung ist 2007.



### 2.4.5.2.1 Krankenhausaufenthalte

In Deutschland erfolgt die Vergütung stationärer Leistungen seit 2004 über diagnosebezogene Fallgruppen (DRGs). Dazu werden Patienten anhand ihrer Diagnose in Fallgruppen eingeteilt; zusätzlich unterscheidet man verschiedene Schweregrade basierend auf dem ökonomischen Aufwand sowie zwischen Haupt- und Belegabteilungen. Für jede Fallgruppe ist eine sogenannte Bewertungsrelation (auch Kostengewicht oder Relativgewicht genannt) festgelegt, in der die unterschiedlichen Behandlungskosten der jeweiligen Fallgruppe berücksichtigt werden [94].

Die drei DRGs für die Hauptdiagnose COPD zeigt Tabelle 2.21. Sie unterscheiden sich durch den Schweregrad der Erkrankung und das Vorliegen von Komorbidität.

Tabelle 2.21: DRGs bei COPD

DRG	Beschreibung
E65A	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung mit äußerst schweren CC oder starrer Bronchoskopie
E65B	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung ohne äußerst schwere CC, ohne starre Bronchoskopie, mit $FEV_1 < 35\%^*$
E65C	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung ohne äußerst schwere CC, ohne starre Bronchoskopie, ohne $FEV_1 < 35\%^{\dagger}$

\* oder Alter < 1 Jahr;  
† oder ohne Alter > 0 Jahre;  
CC: Komplikationen oder Komorbiditäten; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe;  
 $FEV_1$ : Einsekundenkapazität.

Es wurde davon ausgegangen, dass alle stationären Behandlungen während schwerer akuter Exazerbationen auftreten [26, 27], und dass pro schwerer Exazerbation ein Krankenhausaufenthalt anfällt. Da für Patienten in Stadium 1 nur leichte Exazerbationen angenommen wurden [39], entstehen in diesem Zustand keine Kosten durch stationäre Behandlung.

### Mengenerfassung

Es musste zunächst festgelegt werden, wie sich die Patienten der Stadien 2 bis 4 auf diese drei Fallgruppen aufteilen. Dazu wurde der Datensatz des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für das Jahr 2006 [95] verwendet. Das InEK

ist verantwortlich für die Entwicklung und Pflege des deutschen DRG-Systems, und der Datensatz enthält plausibilisierte Daten von den Krankenhäusern, die an der Weiterentwicklung des Systems teilnehmen. Es ist allerdings unklar, ob diese ausgewählten Krankenhäuser repräsentativ für alle deutschen Krankenhäuser sind. Da die Fallzahlen bei Belegabteilungen in den drei Fallgruppen E65A, E65B und E65C nur 1.5% von denen der Hauptabteilungen betragen, wurden zur weiteren Berechnung lediglich die Zahlen der Hauptabteilungen verwendet. Für die Schätzung des Anteils der drei Fallgruppen in den Stadien 2 bis 4 wurden 16 Untergruppen des ICD-Codes J44, "Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit", betrachtet (J44.00-J44.03, J44.10-J44.13, J44.80-J44.83, J44.90-J44.93). Um den Anteil der Patienten mit Stadium 2 zu bestimmen, die in die Fallgruppe E65A fallen, wurden die Fallzahlen der Untergruppen mit  $FEV_1 \geq 50\%$  und  $< 70\%$ <sup>7</sup> sowie  $FEV_1 \geq 70\%$ <sup>8</sup> des Sollwertes addiert und durch die Summe aller Einträge in den drei Fallgruppen mit Stadium 2 dividiert. Auf diese Weise ergab sich für Patienten in Stadium 2 ein Anteil von 27% in E65A. Für die anderen Stadien und Fallgruppen wurde analog vorgegangen.

In Stadium 3 entspricht die Einteilung der ICD-Untergruppen mit 35-50% des  $FEV_1$ -Sollwertes nicht den Grenzen der GOLD-Klassifikation mit 30-50%. Zur Umrechnung auf die Fallgruppen E65B und C wurde angenommen, dass sich die  $FEV_1$ -Werte der Patienten gleichmäßig auf den Bereich von 30-50% des Sollwertes verteilen. Dann liegt bei einem Viertel der Patienten in Stadium 3 eine  $FEV_1$  von weniger als 35% des Sollwertes vor. Da 36% der Patienten in Fallgruppe E65A eingeteilt werden, entfallen 16% auf E65B und 48% auf E65C. Die genaue Aufteilung der Schweregrade auf die Fallgruppen kann Tabelle 2.23 entnommen werden.

### Bewertung

Der Betrag, den ein Krankenhaus für die Behandlung eines Patienten erstattet bekommt, wird als Fallpauschale bezeichnet. Sie ergibt sich als Produkt aus der jeweiligen Bewertungsrelation mit dem sogenannten Basisfallwert (auch Basisfallpreis, Punktwert). Seit 2005 werden für jedes Bundesland einheitliche Basisfallwerte bestimmt. Sie variieren im Jahr 2007 zwischen 2673 € in Schleswig-Holstein und 2960 € in Berlin [96]. Ab 2010 soll ein einheitlicher deutscher Basisfallwert eingeführt werden. Zur Bewertung der Krankenhauskosten für das Markov-Modell wurde

---

<sup>7</sup>J44.02, J44.12, J44.82 und J44.92

<sup>8</sup>J44.03, J44.13, J44.83 und J44.93

aus den 16 Landesbasisfallwerten ein mittlerer Basisfallwert bestimmt, indem die länderspezifischen Werte mit dem jeweiligen Anteil des Bundeslandes an der Gesamtbevölkerung (Stand 2006) [97] gewichtet und aufsummiert wurden. Für das Basisjahr 2007 ergab sich ein mittlerer Basisfallwert von 2796 €.

Prinzipiell sind DRGs für die Bewertung des Ressourcenverbrauchs aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive geeignet, es ergeben sich jedoch einige Probleme. So gelten DRGs nur für Patienten mit gesetzlicher Krankenversicherung. Bei Privatversicherten oder Patienten mit einer Zusatzversicherung fallen etwa durch Chefarztleistungen oder Unterbringung in Ein- oder Zweibettzimmern zusätzliche Kosten an, die in DRGs nicht enthalten sind. Dadurch werden die tatsächlichen Kosten unterschätzt. Außerdem stellen DRGs keine Marktpreise dar, sondern sind Mischkalkulationen. Ein weiteres Problem besteht darin, dass z.B. Investitionskosten nicht berücksichtigt werden. Wie bei Krauth et al. [91] gefordert, wurden daher Kapitalkosten in Höhe von 55 € (Basisjahr 2001) je Pfl egetag hinzugefügt. Diese wurden zunächst mit Hilfe der Steigerungsrate der Investitionskosten [98] bis zum Jahr 2007 fortgeschrieben. Dazu wurde die mittlere Steigerungsrate für die Jahre 2001 bis 2005 bestimmt (0.37%); dieser Wert wurde auch für die Fortschreibung bis zum Jahr 2007 verwendet. Insgesamt ergaben sich Kapitalkosten in Höhe von 56 € pro Pfl egetag. Dieser Betrag wurde schließlich mit der mittleren Verweildauer in den einzelnen Fallgruppen multipliziert.

Tabelle 2.22 zeigt die Kosten der drei DRGs, die sich aus der Fallpauschale und den Kapitalkosten zusammensetzen.

Tabelle 2.22: Krankenhauskosten (€) nach DRG-Fallgruppe

DRG	Bewertungs- relation	Verweil- dauer	Fallpau- schale	Kapital- kosten	Gesamt- kosten
E65A	1.139	11.4	3185	641	3826
E65B	0.849	9.1	2374	512	2886
E65C	0.744	8.1	2080	456	2536

DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; Basisjahr für Kosten: 2007.

Gewichtet man nun die Kosten der Fallgruppen mit den Anteilen der Fallgruppen

je Stadium, so erhält man eine Schätzung für die durchschnittlichen Kosten pro Krankenhausaufenthalt in Abhängigkeit vom COPD-Stadium, und damit für die Krankenhauskosten bei einer schweren Exazerbation (s. Tabelle 2.23).

Tabelle 2.23: Krankenhauskosten (€) je schwerer Exazerbation nach Stadium

Stadium	Aufteilung auf DRGs			Kosten je schwerer AE
	E65A	E65B	E65C	
2	27%	-	73%	2884
3	36%	16%	48%	3056
4*	41%	59%	-	3271

\* gilt auch für Lungenvolumenreduktion;  
 AE: akute Exazerbation; DRG: diagnosebezogene Fallgruppe;  
 Basisjahr für Kosten: 2007.

#### 2.4.5.2.2 Ambulante ärztliche Leistungen

##### Stabile COPD

Es existiert zwar eine deutsche Studie zu den Kosten von COPD, in der auch ambulante ärztliche Leistungen berücksichtigt werden, doch da die Patientenrekrutierung über die behandelnden Ärzte erfolgt, sind die in der Studie genannten 100% aller COPD-Patienten, die im Studienverlauf einen Arzt aufsuchen, nicht repräsentativ [23]. Daher mussten für die Stadien 2 bis 4 Angaben zur Häufigkeit von Kontakten zu Allgemeinärzten/Internisten und Pneumologen aus einer spanischen Studie verwendet werden [99]; die Daten zu Stadium 1 stammen aus einer in Italien durchgeführten Studie [100]. Bei der spanischen Studie wurden Arztkontakte, die auf eine akute Exazerbation zurückzuführen waren, separat erfasst und sind nicht in den Basisdaten zum Ressourcenverbrauch enthalten. Dagegen unterscheidet die italienische Studie nicht zwischen Ressourcenverbrauch in stabiler und exazerbierter COPD. Dieser methodische Unterschied wurde berücksichtigt, indem die Angaben zu Stadium 1 nach unten korrigiert wurden. Als Annäherung für den Korrekturfaktor wurde das Verhältnis der Arztbesuche der beiden Studien bei Patienten in

Stadium 2 (0.75) verwendet. Die durchschnittliche Anzahl der Arztkontakte wegen stabiler COPD für die vier Stadien ist in Tabelle 2.24 dargestellt.

Für das Jahr 1999 liegen von der AG MEG berechnete gesellschaftliche Kontaktwerte für die einzelnen Facharztgruppen basierend auf Angaben der Kassenärztlichen Vereinigungen vor [91]. Die Fortschreibung dieser Werte erfolgte über die prozentuale Änderung des ärztlichen Honorars je Fall bis 2004 [101]. Bei der Bestimmung des Honorars je Fall für das Jahr 2005 lag eine veränderte Zählung zugrunde, so dass dieser Wert bei der Fortschreibung nicht berücksichtigt wurde. Die Fortschreibung basiert auf der Annahme, dass die Kontaktzahlen pro Fall seit 1999 konstant geblieben sind, und so die Kontaktwerte analog zu den Fallwerten ansteigen [91]. Für die Jahre 1999 bis 2004 betrug die Veränderung der Vergütung je Fall im Durchschnitt 2.6%. Dieser Wert wurde auch für die Fortschreibung bis 2007 verwendet. Insgesamt ergab sich für Pneumologen ein Kontaktwert von 44 €, für Allgemeinärzte/Internisten von 27 €. Die Kosten, die sich aus dem Produkt aus der Häufigkeit der Arztkontakte und den Kosten pro Arztbesuch ergaben, zeigt Tabelle 2.24.

### **Exazerbierte COPD**

Zum Ressourcenverbrauch bei akuten Exazerbationen wurde angenommen, dass pro Patient und moderater Exazerbation ein Arztbesuch anfällt. Bei der Bewertung wurde davon ausgegangen, dass ein Viertel dieser Arztbesuche bei Pneumologen stattfindet, die übrigen drei Viertel bei Allgemeinärzten oder Internisten [102]. Wiederum basierend auf ambulanten Kontaktwerten von 44 € für Pneumologen und 27 € für Allgemeinärzte/Internisten ergeben sich Kosten für die ambulante Versorgung pro moderater Exazerbation in Höhe von 31 €.

Es wurde außerdem angenommen, dass bei schweren Exazerbationen keine zusätzlichen Kosten durch Arztkontakte entstehen, sondern diese bereits in den Krankenhauskosten enthalten sind.

Tabelle 2.24 zeigt einen Überblick über die Anzahl der Arztbesuche und die damit verbundenen Kosten pro Jahr bei stabiler COPD und pro moderater Exazerbation für die einzelnen Stadien.

Tabelle 2.24: Anzahl Arztbesuche und Kosten (€) bei stabiler COPD und moderater Exazerbation

Stadium	stabile COPD			moderate AE		
	Besuche pro Jahr bei Pneumologe <sup>†</sup>	Allg.arzt <sup>‡</sup>	Kosten	Besuche pro AE bei Pneumologe <sup>†</sup>	Allg.arzt <sup>‡</sup>	Kosten
1	-	2.39	64	-	-	-
2	0.65	2.59	98	0.25	0.75	31
3	1.01	2.88	122	0.25	0.75	31
4*	1.28	3.27	144	0.25	0.75	31

\* gilt auch für Lungenvolumenreduktion;

<sup>†</sup>: Kosten von 44 € pro Besuch;

<sup>‡</sup>: Kosten von 27 € pro Besuch;

AE: akute Exazerbation; Allg.arzt: Allgemeinarzt/Internist; Basisjahr für Kosten: 2007.

### 2.4.5.2.3 Medikamente

#### Mengenerfassung

Grundlage für den Medikamentenverbrauch war die Arbeit von Nowak et al. [23]. In dieser in Deutschland im Jahr 2001 durchgeführten Studie ist für die ATS-Stadien 1 bis 3 die durchschnittliche Anzahl an pro Jahr verordneten Medikamentenpackungen für 12 Medikamentengruppen angegeben. Allerdings stimmen die Grenzwerte der ATS-Einteilung nicht mit den GOLD-Grenzwerten überein, die die Basis für die Stadieneinteilung im COPD-Modell darstellen.

Patienten mit einer  $FEV_1 \geq 80\%$  des Sollwerts (GOLD-Stadium 1) wurden in die Studie nicht aufgenommen. Daher wurden zur Schätzung des Medikamentenverbrauchs bei stabiler COPD Ergebnisse einer schwedischen Studie verwendet [93]. Dort ist der jährliche Verbrauch von Patienten mit einer  $FEV_1$  von über 80% des Sollwerts etwa halb so groß wie der von Patienten mit einer  $FEV_1$  zwischen 60% und 79%. Es wurde davon ausgegangen, dass sich die Aufteilung auf die einzelnen Medikamentengruppen von Patienten mit  $FEV_1 \geq 80\%$  des Sollwerts nicht von der von Patienten im ATS-Stadium 1 unterscheidet. Daher wurde angenommen, dass die Anzahl an Packungen pro Jahr im GOLD-Stadium 1 50% von der im ATS-Stadium 1 entspricht.

Auf Exazerbationen in Stadium 1 konnte diese Annahme dagegen nicht übertragen werden, da der jährliche Verbrauch von der Exazerbationshäufigkeit abhängig ist und diese im GOLD-Stadium 1 deutlich geringer ist. Stattdessen wurde angenommen, dass die Medikamentenkosten pro leichter Exazerbation 80% von denen in GOLD-Stadium 2 betragen.

Bei GOLD-Stadium 2 liegt der obere FEV<sub>1</sub>-Grenzwert mit 80% des Sollwerts über dem des ATS-Stadiums 1 mit 70% des Sollwerts, bei GOLD-Stadium 3 ist der untere Grenzwert kleiner (30% statt 35%). Dadurch werden die Medikamentenkosten in diesen Gruppen möglicherweise überschätzt. Es wurde daher angenommen, dass sich die Patienten gleichmäßig über den FEV<sub>1</sub>-Bereich eines Schweregrades verteilen. Der Arzneimittelverbrauch in GOLD-Stadium 2 kann dann als gewichtetes Mittel aus dem Verbrauch im GOLD-Stadium 1 (Gewicht 0.33) und ATS-Stadium 2 (Gewicht 0.67) bestimmt werden, der für GOLD-Stadium 3 aus den ATS-Stadien 2 (Gewicht 0.25) und 3 (Gewicht 0.75). Die so geschätzte Anzahl an Packungen pro Jahr bei stabiler COPD ist für die einzelnen Medikamentengruppen in Tabelle 2.25 dargestellt.

### **Bewertung**

Zur Kostenschätzung wurden mit Hilfe des Arzneiverordnungsreports 2006 [103] die am häufigsten verordneten Medikamente pro Gruppe zusammen mit der relativen Verordnungshäufigkeit identifiziert. Diese wird in angenommenen mittleren Tagesdosen angegeben. Diese Medikamente wurden dann unter Verwendung der Datenbank des wissenschaftlichen Instituts der Allgemeinen Ortskrankenkasse (WIdO) mit Preisen bewertet (Stand: 2007). Es wurde zwischen Medikamenten zur Behandlung von akuten Exazerbationen (systemische Glukokortikoide und systemische Antibiotika, [29]) und Dauermedikationen (sonstige) unterschieden. Da es nicht möglich war, den Kategorien "Husten- und Erkältungspräparate" und "sonstiges" Preise zuzuordnen, wurden diese Medikamentengruppen nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Medikamentenkosten, die sich jedoch möglicherweise in allen Krankheitsstadien in ähnlichem Maße auswirkt. In diesem Fall wären die Folgen für das Modellresultat nur gering.

Da bei der Bewertung aus gesellschaftlicher Perspektive Opportunitätskosten herangezogen werden sollen, wurden keine Festpreise sondern die Apothekenabgabepreise verwendet. Wie von der AG MEG vorgeschlagen, wurden diese bei festbe-

tragsfreien, verschreibungspflichtigen Medikamenten um den Herstellerrabatt (6% des Herstellerabgabepreises) reduziert, der den gesetzlichen Krankenkassen gewährt wird [91].<sup>9</sup> Außerdem kann vom Apothekenabgabepreis ein Apothekenrabatt abgezogen werden. Dieser beträgt bei verschreibungspflichtigen Medikamenten 2.30 €, bei anderen 5% des Apothekenabgabepreises (Sozialgesetzbuch V § 130). Da diese Rabatte nur die GKV-Versicherten betreffen, werden sie mit dem Anteil der GKV-Versicherten an allen Versicherten gewichtet. Dieser Anteil liegt bei 91.1% [91].

### Stabile COPD

Im Bereich der Dauermedikationen wurde für jeden Eintrag im Arzneiverordnungsreport die größte verfügbare Packungsgröße ausgewählt und in dieser Größe das günstigste Produkt herausgesucht. Dabei wurden Krankenhausartikel, Produkte ohne Preisangabe sowie solche, die bereits vom Markt genommen wurden ausgeschlossen. Dieser Preis wurde anschließend mit der Verordnungshäufigkeit aus dem Verordnungsreport gewichtet und so zu einem Durchschnittspreis pro Packung für jede Medikamentengruppe zusammengefasst. Durch Multiplikation mit der Anzahl der verordneten Packungen pro Jahr erhält man schließlich die jährlichen Medikamentenkosten zur Behandlung der stabilen COPD (s. Tabelle 2.25).

Es wird außerdem empfohlen, bei allen COPD-Patienten eine jährliche Influenzaschutzimpfung durchzuführen [6]. In einer Studie des Robert-Koch-Instituts im Jahr 2003 lag die Durchimpfungsrate gegen Influenza in den Gruppen der über 60-Jährigen und der chronisch Kranken unter 60 bei 47% [104]. Zur Bewertung der Kosten einer solchen Impfung wurde der Betrag verwendet, den ein Patient entrichten muss, dessen Krankenkasse die Kosten nicht übernimmt. Dieser Betrag liegt bei ca. 25 €<sup>10</sup> und fällt unabhängig vom Erkrankungsstadium einmal pro Jahr an. Gewichtet mit der Durchimpfungsrate erhält man somit Kosten von 12 € pro Patient und Jahr.

Obwohl auch eine Pneumokokkenschutzimpfung für alle COPD-Patienten unabhängig vom Schweregrad empfohlen wird, liegt die Durchimpfungsrate bei den chronisch Kranken deutlich unter der von Influenza. Ausgehend von Kosten von 28 € je Impfung (Preisangabe aus WIdO), einer Auffrischung nach 6 Jahren sowie einer

---

<sup>9</sup>Da im Herstellerabgabepreis noch keine Umsatzsteuer enthalten ist, muss dieser Rabatt um 19% reduziert werden.

<sup>10</sup>Quelle: Stiftung Warentest, aufgerufen am 08.10.2007: <http://www.test.de/themen/gesundheitskosmetik/meldung/-Grippeimpfung/1296776/1296776/>



Durchimpfungsrate von 25%, ergeben sich Kosten für Pneumokokkenschutzimpfungen von etwa 1 € pro Jahr und Patient.

Insgesamt belaufen sich die durchschnittlichen Impfkosten auf 13 € pro Patient und Jahr.

Tabelle 2.25 zeigt den Medikamentenverbrauch in Packungen pro Jahr sowie die durchschnittlichen Kosten pro Packung für die einzelnen Medikamentengruppen zusammen mit den daraus resultierenden jährlichen Medikamentenkosten zur Behandlung der stabilen COPD.

Tabelle 2.25: Medikamentenverbrauch und -kosten (€) pro Jahr nach Medikamentengruppe und Stadium bei stabiler COPD

Medikamentengruppe	Anzahl Packungen in Stadium				Kosten*
	1	2	3	4 <sup>†</sup>	
Anticholinergika und beta2 Komb., inh.	0.40	0.67	2.13	2.86	34.47
Anticholinergika, rein, inh.	0.72	1.20	1.81	2.20	160.88
beta2-Stimulantien und Corticoide, inh.	0.96	1.60	1.43	1.32	87.01
beta2-Stimulantien, kurzwirksam, inh.	0.96	1.60	2.07	1.98	22.66
beta2-Stimulantien, langwirksam, inh.	0.72	1.20	2.65	2.42	37.66
beta2-Stimulantien, systemisch	0.08	0.13	0.32	0.66	25.79
Corticoide, inh.	0.88	1.47	1.54	1.76	45.57
Xanthine, systemisch	1.28	2.13	3.45	3.08	14.15
Anzahl Packungen	6.00	10.00	15.41	16.28	
Gesamtkosten für stabile COPD <sup>‡</sup>	335	550	776	857	

\* pro Packung, basiert auf größter Packungsgröße;  
<sup>†</sup> gilt auch für Lungenvolumenreduktion;  
<sup>‡</sup> inkl. Impfkosten von 13 € pro Patient;  
 inh.: inhalativ; Komb.: Kombinationen; Basisjahr für Kosten: 2007.

### Exazerbierte COPD

Bei der Bewertung von Medikamenten zur Behandlung von Exazerbationen wurde die kleinste verfügbare Packungsgröße verwendet, da diese Arzneimittel im Gegensatz zu denen zur Behandlung von stabiler COPD lediglich nach Bedarf und nicht dauerhaft eingenommen werden. Auch hier wurde aus der WIdO-Datenbank das günstigste Produkt gewählt und entsprechend der Dauermedikation ein Durch-

schnittspreis pro Medikamentengruppe bestimmt. Bei der Gruppe der Antibiotika wurden gemäß der deutschen Leitlinie [6] für die Stadien 1 und 2 Aminopenicilline, Tetrazykline und Oralcephalosporine verwendet, für die Stadien 3 und 4 Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor und Fluorchinolone mit Pneumokokkenwirksamkeit.

Die Kosten für Medikamente zur Behandlung akuter Exazerbationen (systemische Corticosteroide und systemische Antibiotika) wurden zunächst analog zu Tabelle 2.25 für ein Jahr berechnet, und anschließend durch die jährlichen Exazerbationsraten (s. Kapitel 2.4.3.3) dividiert. Dadurch wurde implizit angenommen, dass sich die Medikamentenkosten pro Exazerbation nicht zwischen verschiedenen Exazerbationsschweregraden unterscheiden. Medikamentenverbrauch und -kosten je akuter Exazerbation sind in Tabelle 2.26 zusammengefasst.

Tabelle 2.26: Medikamentenverbrauch pro Jahr und Medikamentenkosten (€) pro Exazerbation nach Medikamentengruppe und Schweregrad

Medikamentengruppe	Anzahl Packungen in Stadium				Kosten*
	1	2	3	4 <sup>†</sup>	
Corticosteroide, systemisch	k.A.	0.40	1.97	2.20	8.80
Antibiotika, systemisch - Stadium 1, 2	k.A.	0.80	-	-	9.83
Antibiotika, systemisch - Stadium 3, 4	k.A.	-	1.22	1.10	21.91
Anzahl Packungen pro Jahr	k.A.	1.20	3.19	3.30	
Gesamtkosten pro Jahr	-	11	44	43	
jährliche Exazerbationsrate <sup>‡</sup>	-	1.31	2.03	2.14	
Gesamtkosten pro Exazerbation	7 <sup>§</sup>	9	22	20	

\* pro Packung, basiert auf kleinster Packungsgröße;

<sup>†</sup> gilt auch für Lungenvolumenreduktion;

<sup>‡</sup> dazu wurden die Wahrscheinlichkeiten aus Tabelle 2.6 in jährliche Raten umgerechnet und über die drei Exazerbationsschweregrade addiert;

<sup>§</sup> 80% der Kosten von Stadium 2;

k.A.: keine Angabe; Basisjahr für Kosten: 2007.

#### 2.4.5.2.4 Rehabilitationsleistungen

Grundlage für die Schätzung des Ressourcenverbrauchs waren erneut Angaben aus Nowak et al. [23]. Demnach nehmen pro Jahr 2% der Patienten in den ATS-Stadien 1 und 2 und 7% der Patienten in Stadium 3 Rehabilitationsleistungen wegen COPD in Anspruch. Geht man analog zur Schätzung des Medikamentenverbrauchs von einer gleichen Verteilung der Lungenfunktionswerte innerhalb der ATS-Schweregrade aus, erhält man für die Anteile der Patienten, die innerhalb eines Jahres Rehabilitationsleistungen in Anspruch nehmen, 1.3% in GOLD-Stadium 2, in GOLD-Stadium 3 sind es 3.3%, und in GOLD-Stadium 4 7%. Es wurde angenommen, dass bei Patienten mit GOLD-Stadium 1 keine Rehabilitationsleistungen anfallen.

Für die Bewertung gibt die AG MEG Rehabilitationskosten für den Bereich Atmungsorgane mit 2550 € (Jahr 2000) pro Aufenthalt an [91]. Dieser Betrag wurde mit dem durchschnittlichen Anstieg des Tagespflegesatzes im Reha-Sektor von 2.3% (2000 bis 2003) bis zum Jahr 2007 fortgeschrieben. Man erhält 2990 € je Aufenthalt.

Unter der Annahme, dass nur eine Rehabilitation pro Patient und Jahr möglich ist, ergaben sich somit jährliche Rehabilitationskosten pro Patient in Höhe von 40 € für Stadium 2, 97 € für Stadium 3 und 209 € für Stadium 4. Diese Kosten wurden vollständig der stabilen COPD zugerechnet.

#### 2.4.5.2.5 Hilfsmittel

Basierend auf Nowak et al. [23] wurden die Kosten für Sauerstofftherapie und Hilfsmittel geschätzt. Darin werden Kosten für Sauerstofftherapie bzw. Hilfsmittel von 41 bzw. 19 € pro Patient in ATS-Stadium 1 genannt, in Stadium 2 von 226 bzw. 163 €, und in Stadium 3 von 350 bzw. 89 €. Da keine Angaben zur Art der Hilfsmittel vorliegen, und auch die Anzahl der Hilfsmittel pro Patient, der solche in Anspruch nimmt, nicht bekannt ist, wurden die Angaben zu den jährlichen Kosten direkt von der Schweregradeinteilung nach ATS auf die GOLD-Stadien umgerechnet (vgl. Kapitel 2.4.5.2.3 und 2.4.5.2.4). Dabei wurde angenommen, dass Patienten mit GOLD-Stadium 1 keine Sauerstofftherapie erhalten, und 50% der Kosten für sonstige Hilfsmittel verglichen mit ATS-Stadium 1 verursachen. Anschließend wurden die Kosten von 2001 bis 2007 fortgeschrieben. Dazu wurde ein Fortschreibungsfaktor von 2.3% basierend auf dem Verbraucherpreisindex verwendet. Die jährlichen Kosten für Hilfsmittel in Abhängigkeit des Schweregrades sind in Tabelle 2.27 dargestellt.

Die Kosten dieser Kategorie wurden ebenfalls der Behandlung der stabilen COPD zugeschrieben.

Tabelle 2.27: Kosten (€) für Hilfsmittel  
pro Jahr

Stadium	1	2	3	4*
Sauerstofftherapie	-	32	301	410
sonstige Hilfsmittel	11	19	169	104
Gesamtkosten	11	51	471	515

\* gilt auch für Lungenvolumenreduktion;  
Basisjahr für Kosten: 2007.

#### 2.4.5.2.6 Lungenvolumenreduktion

Die Kosten einer Lungenvolumenreduktion fallen im COPD-Modell einmalig beim Übergang aus Stadium 4 in den postoperativen Zustand an.

Für die Bewertung der Operationskosten wurde wie auch bei den Krankenhauskosten der InEK-Datensatz [95] verwendet. Es wurden die DRGs E05C, “Andere große Eingriffe am Thorax ohne äußerst schwere CC, außer bei bösartiger Neubildung”, und E06B, “Andere Lungenresektionen, Biopsie an Thoraxorganen und Eingriffe an der Thoraxwand ohne äußerst schwere CC”, betrachtet.

Wie in Kapitel 2.4.5.2.1 wurden zunächst die Kosten für jede der beiden DRGs bestimmt. Dazu wurde die Bewertungsrelation mit dem Basisfallwert (2796 €) multipliziert, und zum Produkt aus der Verweildauer und den Kapitalkosten addiert (s. Tabelle 2.28).

Zur Gewichtung wurden die Fallzahlen mit ICD-Code J43.9 (“Emphysem, nicht näher bezeichnet”) in den beiden Fallgruppen herangezogen. Demnach beträgt das Gewicht für E05C 0.55 und für E06B 0.45. Daraus ergaben sich insgesamt Kosten für eine Lungenvolumenreduktion in Höhe von 6414 €.

Tabelle 2.28: Kosten (€) einer Lungenvolumenreduktion nach DRG-Fallgruppe

DRG	Bewertungs- relation	Verweil- dauer	Fallpau- schale	Kapital- kosten	Gesamt- kosten
E05C	2.107	12.0	5891	675	6566
E06B	2.012	10.7	5626	602	6227

DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; Basisjahr für Kosten: 2007.

#### 2.4.5.2.7 Lungentransplantation

Bei den Kosten durch Lungentransplantationen wurde zwischen den Kosten der eigentlichen Transplantation und den im Anschluss daran langfristig anfallenden Nachbehandlungskosten von transplantierten Patienten unterschieden.

Für die Kosten der Transplantation wurde ebenfalls der InEK-Datensatz von 2006 verwendet [95]. Dazu wurden die drei Fallgruppen A03A, A03B und A03C mit Beatmungszeiten von über 180 Stunden, 47 bis 180 Stunden bzw. ohne Beatmung >47 Stunden unterschieden. Die Kostenschätzung, die man unter Verwendung der Bewertungsrelationen und Verweildauern erhält, zeigt Tabelle 2.29.

Tabelle 2.29: Kosten (€) einer Lungentransplantation nach DRG-Fallgruppe

DRG	Bewertungs- relation	Verweil- dauer	Fallpau- schale	Kapital- kosten	Kosten je DRG
A03A	32.029	43.8	89553	2463	92016
A03B	23.690	28.4	66237	1597	67834
A03C	14.661	25.4	40992	1429	42421

DRG: diagnosebezogene Fallgruppe; Basisjahr für Kosten: 2007.

Die Gewichte der einzelnen DRGs basieren auf den Fallzahlen von COPD- und Emphysem-Patienten und betragen 39% bei A03A, 15% bei A03B und 46% bei

A03C. Somit erhält man Kosten einer Transplantation in Höhe von 65494 €. <sup>11</sup>

Zu den Kosten der Nachbehandlung transplantierte Patienten lagen keine deutschen Daten vor. In einer kanadischen Studie von 2005 belaufen sich die monatlichen direkten Kosten nach einer Lungentransplantation auf ca. 4.2% der Transplantationskosten [105].<sup>12</sup> Bei zwei älteren Studien aus den Jahren 1995 (USA) und 1997 (Niederlande) beträgt dieser Anteil 3.7% [90] bzw. 6.6% [106]. Bei letzterer waren jedoch auch die indirekten Kosten enthalten, was den deutlich höheren Wert zumindest teilweise erklärt. Ausgehend von monatlich 4.2% der Transplantationskosten ergaben sich für Deutschland Kosten in Höhe von 2756 € pro Monat bzw. 33076 € pro Jahr im post-transplantativen Zustand.

#### 2.4.5.2.8 Zusammenfassung der direkten Kosten

Ziel dieses Kapitels war die Bestimmung der direkten Kosten in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium. Dabei wurden Krankenhausaufenthalte bei Exazerbationen, ambulante ärztliche Leistungen und Medikamente bei stabiler und exazerbierter COPD, Rehabilitationsleistungen sowie Hilfsmittel berücksichtigt, außerdem die Kosten einer Lungenvolumenreduktion und einer Lungentransplantation. Direkte nicht-medizinische Kosten wurden nicht betrachtet. Das Mengengerüst beruhte v.a. auf der Krankheitskostenstudie von Nowak et al. [23] und dem InEK-Datensatz, die Bewertung erfolgte auf Basis der Empfehlungen der AG MEG [91]. Das Basisjahr für die Kostenbestimmung ist 2007.

Ein Überblick über die einzelnen Kostenfaktoren und die Zusammensetzung der direkten Kosten bei stabiler COPD ist in Tabelle 2.30 dargestellt, bei exazerbierter COPD in Tabelle 2.31.

Da für das Markov-Modell keine jährlichen Kosten benötigt wurden sondern die Kosten, die innerhalb eines dreimonatigen Zyklus anfallen, wurden die jährlichen direkten Kosten bei stabiler COPD aus Tabelle 2.30 durch 4 dividiert (s. Tabelle 2.32).

---

<sup>11</sup>Zum Vergleich: Die Medizinische Hochschule Hannover, in der pro Jahr rund 40% aller deutschen Lungentransplantationen durchgeführt werden [77], geben für die Kosten einer Lungentransplantation 65000 € an (<http://www.mh-hannover.de/presseinfo.html>. Stand: 05.06.2007, aufgerufen am 17.04.2008).

<sup>12</sup>Dabei wurde berücksichtigt, dass die angegebenen Kosten bereits mit 5% diskontiert wurden.

Tabelle 2.30: Zusammensetzung der direkten Kosten (€) pro Jahr von stabiler COPD nach Stadium

Kostenkategorie	Stadium				
	1	2	3	4*	LTx
ärztliche Behandlung	64	98	122	144	-
Medikamente	335	550	776	857	-
Rehabilitation	0	40	97	209	-
Hilfsmittel	11	51	471	515	-
Summe direkte Kosten	411	739	1466	1725	33076

\* gilt auch für Lungenvolumenreduktion;  
LTx: Lungentransplantation; Basisjahr für Kosten: 2007.

Tabelle 2.31: Zusammensetzung der direkten Kosten (€) einer akuten Exazerbation nach Stadium

Stadium	leichte AE				moderate AE				schwere AE		
	1	2	3	4*	2	3	4*	2	3	4*	
Krankenhausaufenthalt	-	-	-	-	-	-	-	2884	3056	3271	
ärztliche Behandlung	-	-	-	-	31	31	31	31	31	31	
Medikamente	7	9	22	20	9	22	20	9	22	20	
Summe direkte Kosten	7	9	22	21	40	53	52	2924	3109	3323	

\* gilt auch für Lungenvolumenreduktion;  
AE: akute Exazerbation; Basisjahr für Kosten: 2007.

#### 2.4.5.2.9 Bereichsschätzungen für Sensitivitätsanalysen

Bei der Schätzung der Unsicherheit der Kostenparameter wurde nicht die Unsicherheit jedes einzelnen Kostenfaktors betrachtet, sondern es wurde ein Standardfehler für die Kosten je Markov-Zyklus nach Erkrankungsstadium angenommen. Bei stabiler COPD wurde in Stadium 1 von einem Standardfehler von 20 ausgegangen, in Stadium 2 von 25, in Stadium 3 von 30 und in Stadium 4 von 35. Bei den Kosten von Exazerbationen wurden die Standardfehler unabhängig vom COPD-Stadium

bei leichten Exazerbationen auf 5 gesetzt, bei moderaten auf 10, und bei schweren auf 1000.

Basierend auf den Punktschätzern und ihren Standardfehlern wurden schließlich die Parameter von Gamma-Verteilungen mit entsprechenden Mittelwerten und Standardabweichungen geschätzt (vgl. Kapitel 2.4.2). Tabelle 2.32 zeigt die Punktschätzer für die Kosten pro Zyklus in den einzelnen Stadien zusammen mit ihren Standardfehlern, außerdem die auf der Gamma-Verteilung basierenden 95%-Konfidenzintervalle für die deterministischen Sensitivitätsanalysen und die Parameter der Gamma-Verteilung für die probabilistischen Sensitivitätsanalysen.

Tabelle 2.32: Überblick zu direkten Kosten (€) je Zyklus nach Stadium

Stadium	Ereignis	MW	SE	95%-KI	$\alpha$	$\beta$
1	stabile COPD	103	20	(67; 145)	26.34	0.26
1	leichte AE	7	5	(1; 20)	1.93	0.28
2	stabile COPD	185	25	(139; 237)	54.58	0.30
2	leichte AE	9	5	(2; 21)	3.02	0.35
2	moderate AE	40	10	(23; 62)	15.89	0.40
2	schwere AE	2924	500	(2027; 3982)	34.20	0.01
3	stabile COPD	367	30	(310; 428)	149.30	0.41
3	leichte AE	22	5	(13; 33)	18.89	0.87
3	moderate AE	53	10	(35; 74)	27.98	0.53
3	schwere AE	3109	500	(2207; 4163)	38.66	0.01
4, LVR	stabile COPD	431	35	(365; 503)	151.89	0.35
4, LVR	leichte AE	20	5	(12; 31)	16.56	0.81
4, LVR	moderate AE	52	10	(34; 73)	26.54	0.52
4, LVR	schwere AE	3323	500	(2416; 4372)	44.16	0.01
LTx	stabile COPD	8269	1000	(6426; 10341)	68.38	0.01
4	Operation	6414	1000	(4605; 8517)	41.14	0.006
4, LVR	Transplantation	65494	5000	(56061; 75650)	171.58	0.003

$\alpha, \beta$ : Parameter der Gamma-Verteilung für probabilistische Sensitivitätsanalysen;  
 AE: akute Exazerbation; KI: Konfidenzintervall; LTx: Lungentransplantation;  
 LVR: Lungenvolumenreduktion; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.



### 2.4.5.3 Indirekte Kosten

Im Bereich der indirekten Kosten wurde Erwerbsunfähigkeit und Arbeitsunfähigkeit berücksichtigt.

#### 2.4.5.3.1 Mengenbestimmung

Vereinfachend wurde angenommen, dass Produktivitätsverluste durch Arbeitsunfähigkeit nur während akuter Exazerbationen auftreten. Kosten durch Erwerbsunfähigkeit fallen dagegen langfristig an und wurden daher der stabilen COPD zugerechnet. Wie hoch der Anteil der betroffenen Patienten ist, ist abhängig vom Erkrankungsstadium.

#### **Erwerbsunfähigkeit**

Es wurde angenommen, dass in Stadium 1 keine Patienten aufgrund von COPD erwerbsunfähig werden. In der Studie von Nowak et al. wird ein Anteil wegen COPD erwerbsunfähiger Patienten von 8% in ATS-Stadium 1, 10% in Stadium 2, und 8% in Stadium 3 berichtet, während 67% aller Patienten altersbedingt in Ruhestand und 25% erwerbstätig sind [23]. Geht man davon aus, dass der Anteil an Patienten unter 65 Jahren in ATS-Stadium 2 80% und in Stadium 3 60% von dem von Stadium 1 beträgt, so ergibt sich ein Anteil von Patienten unter 65 von 36% in ATS-Stadium 1, 29% in Stadium 2 und 22% in Stadium 3. Bezogen auf alle unter 65-Jährigen erhält man daraus wiederum Anteile erwerbsunfähiger Patienten von 22%, 35% bzw. 37% in den drei ATS-Stadien. Überträgt man diese Werte auf die GOLD-Stadien (vgl. Kapitel 2.4.5.2.3), so liegt der Anteil erwerbsunfähiger Patienten in Stadium 2 bei 15%, in Stadium 3 bei 35%, und in Stadium 4 bei 37% (s. Tabelle 2.33).

Die Deutsche Rentenversicherung gibt an, dass von allen Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit aufgrund von COPD 11% im Alter zwischen 45 und 50 auftreten, 29% zwischen 50 und 55, 46% zwischen 55 und 60, und 11% zwischen 60 und 65 [107]. Daraus wurde die Häufigkeit von Erwerbsunfähigkeit in Abhängigkeit vom Alter und dem Schweregrad der Erkrankung geschätzt (s. Tabelle 2.34).

Nach einer Lungentransplantation wurde von einer Erwerbsunfähigkeit von ca. 71% der Patienten ausgegangen.<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup>Quelle: Verband Organtransplantierte Deutschlands,  
[http://www.vod-ev.de/tis/abstract/ts005\\_4.htm](http://www.vod-ev.de/tis/abstract/ts005_4.htm), aufgerufen am 14.08.2008

Tabelle 2.33: Erwerbsunfähigkeit nach Stadium

ATS					GOLD	
ATS Stadium	Anteil EU alle	Anteil < 65, rel. zu ATS 1	Anteil < 65	Anteil EU, < 65	GOLD Stadium	Anteil EU, < 65
1	8%		36%	22%	2	15%
2	10%	0.8	29%	35%	3	35%
3	8%	0.6	22%	37%	4*	37%

\* gilt auch für Lungenvolumenreduktion;

ATS: American Thoracic Society; EU: Erwerbsunfähigkeit;

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; rel.: relativ.

### Arbeitsunfähigkeit

Für die Stadien 2 bis 4 wurden Angaben aus Donaldson et al. [108] zur Dauer von Exazerbationen unterschiedlicher Schweregrade verwendet. Bei leichten Exazerbationen wurde angenommen, dass die Patienten 25% dieser Zeit arbeitsunfähig waren, bei moderaten Exazerbationen 50%, und bei schweren Exazerbationen den gesamten Zeitraum über. Für Stadium 1 wurde angenommen, dass bei leichten Exazerbationen die Hälfte der Arbeitsunfähigkeitstage verglichen mit Stadium 2 anfallen.

#### 2.4.5.3.2 Bewertung

Zur Bewertung des Produktivitätsverlustes wurde das vom Institut für Gesundheitsökonomie der Universität Ulm entwickelte Ulmer Modul zur Abschätzung der indirekten Kosten (MICE) verwendet [109]. Es ermöglicht die Berechnung von alters- und geschlechtsspezifischen indirekten Kosten, die durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit verursacht werden auf der Grundlage von Daten aus dem Jahr 2004. Für die Fortschreibung bis 2007 wurden die einzelnen Bewertungssätze mit dem Faktor 1.015 multipliziert. Dieser Faktor ergibt sich aus der Veränderung der monatlichen Bruttolöhne und -gehälter je Arbeitnehmer zwischen 2004 und 2007 [97].

Es wurden die folgenden Präferenzen bei der Berechnung gewählt:

Gemäß den Empfehlungen der AG MEG [91] wurde für die Basisanalyse der Humankapitalansatz verwendet. Außerdem wurde die Diskontrate auf 0 gesetzt, da die mit Hilfe von MICE bewerteten Produktivitätsverluste später in die Schätzung der Kosten von stabiler bzw. exazerbierter COPD eingehen. Da diese wiederum im Rahmen

des Modells diskontiert werden, käme es andernfalls zu einer doppelten Diskontierung der indirekten Kosten.

Des Weiteren wurde wie von MICE empfohlen die sozialversicherungspflichtige Erwerbstätigenquote, also der Anteil sozialversicherungspflichtiger Arbeitnehmer an der Bevölkerung, verwendet, um die zu berücksichtigen Beschäftigten zu bestimmen. Zur Bewertung der Arbeitsunfähigkeitstage wurden die Kalendertage gewählt, die Berechnungsgrundlage ist also die Pro-Kopf-Jahreswertproduktion durch bezahlte Arbeit dividiert durch die Anzahl an Kalendertagen. Die Restlebensproduktion wurde bis zum 90. Lebensjahr kalkuliert.

Da für das COPD-Modell die indirekten Kosten je Markov-Zyklus benötigt werden, MICE jedoch die gesamten Kosten je Fall über die gesamte Restlebensdauer bestimmt, mussten die Ergebnisse entsprechend angepasst werden. Dazu wurde die Differenz der Kosten zweier aufeinander folgender Altersgruppen verwendet. Diese geben die zusätzlichen Kosten an, die entstehen, wenn z.B. statt eines 50-Jährigen ein 45-Jähriger erwerbsunfähig wird und können daher als Kosten interpretiert werden, die (ohne Diskontierung) in der Zeit zwischen 45 und 50 anfallen. Werden über diesen Zeitraum konstante Produktivitätsverluste angenommen, können daraus die Kosten je Markov-Zyklus in der entsprechenden Altersgruppe bestimmt werden.

#### **2.4.5.3.3 Ergebnis**

Die Prävalenz von Erwerbsunfähigkeit und die dadurch entstehenden direkten Kosten nach Altersgruppe und COPD-Schweregrad sind in Tabelle 2.34 zusammengefasst.

Die indirekten Kosten durch Arbeitsunfähigkeit bei akuten Exazerbationen zeigt Tabelle 2.35. Die Kosten bezeichnen den mittleren Produktivitätsverlust pro Exazerbation und sind in Abhängigkeit von Alter, Krankheitsstadium und Schweregrad der Exazerbation dargestellt.

Tabelle 2.34: Indirekte Kosten (€) durch Erwerbsunfähigkeit je Zyklus

Alters- gruppe	Prävalenz (%)				Kosten je Fall	Kosten je Patient			
	in Stadium					in Stadium			
	2	3	4*	LTx		2	3	4*	LTx
45 bis unter 50	1.58	3.76	3.95	71.0	7125	112	268	281	5059
50 bis unter 55	5.82	13.88	14.56	71.0	6462	376	897	941	4588
55 bis unter 60	12.64	30.13	31.61	71.0	5277	667	1590	1668	3747
60 bis unter 65	14.20	33.85	35.51	71.0	1670	237	565	593	1186
ab 65	-	-	-	-	0	0	0	0	0

\* gilt auch für Lungenvolumenreduktion;

LTx: Lungentransplantation; Basisjahr für Kosten: 2007.

Tabelle 2.35: Indirekte Kosten (€) je Exazerbation durch Arbeitsunfähigkeit

Alters- gruppe	Kosten je AU-Tag	leichte AE in Stadium				moderate AE in Stadium				schwere AE in Stadium			
		1	2	3	4*	1	2	3	4*	1	2	3	4*
		AU-Tage <sup>†</sup>											
45 bis unter 50	78	123	246	246	199	-	492	551	492	-	367	664	648
50 bis unter 55	71	112	223	223	181	-	446	499	446	-	333	602	588
55 bis unter 60	58	91	182	182	147	-	364	408	364	-	272	492	480
60 bis unter 65	18	29	58	58	47	-	115	129	115	-	86	156	152
ab 65	0	0	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0

\* gilt auch für Lungenvolumenreduktion;

† geschätzte Anzahl nach COPD-Stadium und Schweregrad der AE;  
AE: akute Exazerbation; AU: Arbeitsunfähigkeit; Basisjahr für Kosten: 2007.

## 2.5 Anwendung des Modells auf eine Intervention

### 2.5.1 Raucherentwöhnung bei COPD-Patienten

Die Aufgabe des Rauchens ist die einzige Maßnahme, für die nachgewiesen ist, dass sie den Verlauf der Erkrankung verlangsamt [17]. Doch obwohl zahlreiche Studien zu den unterschiedlichsten Raucherentwöhnungsprogrammen vorliegen (Übersichten dazu u.a. in [110, 111]), wurden nur wenige Untersuchungen speziell bei COPD-Patienten durchgeführt [25, 112, 113]. Raucher ohne Atemwegserkrankungen unterscheiden sich jedoch von COPD-Patienten in der Stärke der Abhängigkeit und im Erfolg bei dem Versuch, mit dem Rauchen aufzuhören. Einerseits ist aufgrund der bereits vorliegenden Erkrankung die Motivation, mit dem Rauchen aufzuhören, höher, andererseits rauchen COPD-Patienten im Durchschnitt länger und mehr als nicht erkrankte Raucher, so dass bei ihnen häufig eine stärkere Abhängigkeit vorliegt [114]. Über die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit gesunden Rauchern auf COPD-Patienten ist wenig bekannt [115].

In dieser Arbeit soll beispielhaft das Raucherentwöhnungsprogramm der LHS evaluiert werden. Mit einer Fallzahl von 5887 Personen und einer Nachbeobachtungszeit von inzwischen 11 Jahren ist sie die größte Studie zur Raucherentwöhnung bei COPD-Patienten [116]. Eine lange Nachbeobachtungszeit ist besonders wichtig, damit bei einem Markov-Modell mit lebenslangem Zeithorizont die langfristigen Effekte realistisch geschätzt werden können. In die Studie wurden Raucher mit einer COPD im frühen Stadium ( $FEV_1$  55-90% des Sollwerts) im Alter zwischen 35 und 59 Jahren aufgenommen, die bereit waren, an einem Raucherentwöhnungsprogramm teilzunehmen. Es wird der Anteil an Rauchern, dauerhaften Exrauchern und zwischenzeitlichen Exrauchern in der Interventionsgruppe und der Standardbehandlungsgruppe verglichen. Nach elf Jahren hatten in der Interventionsgruppe 22% der Patienten dauerhaft mit dem Rauchen aufgehört, in der Standardgruppe waren es 6% [116].

### 2.5.2 Definition von Intervention und Standardbehandlung

Die Intervention in der LHS umfasste die Teilnahme an einem intensiven Raucherentwöhnungsprogramm, das die Teilnehmer erst bei der Aufgabe des Rauchens unterstützen und anschließend das Risiko eines Rückfalls verringern sollte. Das Programm

setzte sich aus Arztbesuchen, einer Gruppentherapie und einer Nikotinersatztherapie zusammen. Im Einzelnen beinhalteten die Maßnahmen zwei Arztbesuche, in denen die Patienten den nachdrücklichen Rat erhielten, mit dem Rauchen aufzuhören, sowie einen Hinweis auf das hohe Risiko, eine symptomatische COPD zu entwickeln. Außerdem wurde eine Gruppentherapie mit 12 Sitzungen zur Unterstützung der Verhaltensänderung durchgeführt. 3 weitere Sitzungen sollten die Motivation der Teilnehmer dauerhaft erhalten. Ein Arzt unterwies die Teilnehmer in der richtigen Anwendung eines Inhalationsgerätes, und es wurde Nikotinkaugummi (2 mg) zur Verfügung gestellt [38].

In der Standardbehandlung wurde den Teilnehmern empfohlen, mit dem Rauchen aufzuhören.

Auf die sonstige Behandlung der COPD, also die Verschreibung von Medikamenten oder Rehabilitationsaufenthalte, wurde kein Einfluss der Intervention angenommen. Für jeden in einem bestimmten Stadium verbrachten Zyklus entstanden also dieselben Kosten und Nutzwerte bei Rauchern wie bei Exrauchern.

### 2.5.3 Effektivität und Kosten von Intervention und Standardbehandlung

Für die Intervention wurde davon ausgegangen, dass wie in der LHS langfristig 22% der Teilnehmer mit dem Rauchen aufhören, während dieser Anteil in der Gruppe, die eine Standardbehandlung erhält, bei 6% liegt. Eine Raucherentwöhnung im späteren Verlauf des Modells wurde nicht berücksichtigt, es wurde also davon ausgegangen, dass Patienten, die nicht durch die Intervention zu Beginn des Modells rauchabstinent werden, auch für die restliche Laufzeit Raucher bleiben. Auch ein Rückfall von erfolgreich entwöhnten Patienten wurde nicht modelliert, stattdessen wurden nur die Raucher als abstinent definiert, die auch 11 Jahre nach Beginn der Studie noch immer keinen Rückfall hatten. Personen, die innerhalb dieses Zeitraums erneut mit dem Rauchen anfangen, wurden den Rauchern zugerechnet.

Mögliche Nebenwirkungen der Intervention, z.B. durch die Anwendung von Nikotinkaugummi, wurden im Folgenden nicht berücksichtigt.

Für die uni- und multivariaten Sensitivitätsanalysen wurde die Effektivität der Intervention zwischen 10% und 37% variiert, die der Standardbehandlung zwischen 3% und 10%. Für die probabilistischen Sensitivitätsanalysen wurden für beide Para-

meter Beta-Verteilungen geschätzt, deren 95%-Konfidenzintervalle diesen Grenzen entsprechen [117]. Dazu wurde der Standardfehler der Effektivität der Intervention auf 0.07 gesetzt, der der Standardbehandlung auf 0.02 (s. Tabelle 2.37).

Zur Berechnung der Kosten wurden für die beiden Arztbesuche in der Intervention wie in Kapitel 2.4.5.2.2 jeweils 27 € angesetzt.

Für die Gruppentherapie mit 12 Sitzungen wurden 180 € veranschlagt; diese Kosten basieren auf einem Satz von etwa 15 € pro Sitzung<sup>14</sup>. Die drei zusätzlichen Sitzungen wurden ebenfalls mit Kosten in Höhe von 15 € pro Sitzung bewertet.

Die Kosten für Nikotinkaugummi wurden basierend auf Angaben aus Howard et al. geschätzt [42]. Darin wird der Verbrauch mit 12 Kaugummis täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen beziffert. Im WIdO-Datensatz für 2007 liegt der günstigste Preis für eine einwöchige Einnahme bei 26 €. Daraus ergeben sich Kosten für eine dreimonatige Behandlung in Höhe von 317 €.

Ein Überblick über die Interventionskosten ist in Tabelle 2.36 dargestellt. Sie belaufen sich insgesamt auf 596 €, die vollständig im ersten Zyklus anfallen.

Tabelle 2.36: Einmalige Kosten (€) der Intervention

Maßnahme	Kosten
Arztbesuche (2x)	54
Gruppentherapie (12 Sitzungen)	180
zusätzliche Sitzungen (3x)	45
Nicotinkaugummi (3 Monate)	317
Gesamtkosten	596
Basisjahr für Kosten: 2007.	

Im Rahmen der probabilistischen Sensitivitätsanalyse wurde für die Kosten der Intervention eine Gamma-Verteilung verwendet, deren Parameter durch den Mittelwert von 596 € mit einem Standardfehler von 50 € bestimmt wurden (vgl. Kapitel 2.4.2). Für die uni- und multivariaten Sensitivitätsanalysen wurden die Grenzen

<sup>14</sup>Quelle: [www.rauchfrei.info/entwoehnung](http://www.rauchfrei.info/entwoehnung)



des 95%-Konfidenzintervalls auf der Basis der Gamma-Verteilung verwendet. Damit erstreckt sich der Bereich von 502 bis 698 €.

Durch die Standardbehandlung fallen keine zusätzlichen Kosten an, dieser Parameter wurde daher konstant auf 0 gesetzt.

Tabelle 2.37 zeigt die Parameter für die Effektivität und die Kosten der Intervention und der Standardbehandlung.

Tabelle 2.37: Effektivität und Kosten (€) von Standardbehandlung und Intervention

Parameter	Handlungsalternative	MW	SE	95%-KI	Verteilung	$\alpha$	$\beta$
Effektivität	Standardbehandlung	0.06	0.02	(0.03; 0.10)	Beta	8	133
	Intervention	0.22	0.07	(0.10; 0.37)	Beta	8	27
Kosten	Standardbehandlung	0	0	-	-	-	-
	Intervention	596	50	(502; 698)	Gamma	142	0.24

$\alpha$ ,  $\beta$ : Parameter der Verteilung für probabilistische Sensitivitätsanalysen;

KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler.

## 2.6 Implementierung des Modells

### 2.6.1 Software

Es gibt verschiedene Softwarepakete, die für die Programmierung eines Markov-Modells verwendet werden können. Diese unterscheiden sich u.a. in ihrer Flexibilität, ihrer Handhabung und den angebotenen Funktionen. TreeAge wird häufig für ökonomische Evaluationen verwendet, aber auch ARENA, eine Software, die für die Discrete Event Simulation (DES) entwickelt wurde, wird zunehmend beliebter. Excel ist ebenfalls für Markov-Modelle geeignet, bietet allerdings keine speziellen Funktionen für die Modellierung.

Die Implementierung des COPD-Modells erfolgte im Programmpaket TreeAge; dazu wurde die Version TreeAge Pro Suite 2008, Release 1.5.1, zusammen mit den Modulen Healthcare und Excel verwendet.

Zur technischen Validierung wurde das Modell zusätzlich in Microsoft® Excel, Version 2002, implementiert. Eine leicht vereinfachte Version des Modells wurde außerdem in der Software ARENA, Version 10.0, Basic Edition, programmiert. Dabei wurde auf indirekte Kosten verzichtet.

Im Folgenden werden zunächst allgemeine Aspekte der Implementierung beschrieben, anschließend wird auf einige spezielle Aspekte bei den drei Softwarepaketen eingegangen. Für eine Vertiefung dieser Thematik am Beispiel eines modifizierten COPD-Modells s. Menn et al. [118].

### 2.6.2 Variablen und Tabellen

In allen drei Softwareprogrammen wurden die Wahrscheinlichkeiten, Kosten und Nutzwerte als Variablen definiert. Wird der Wert einer dieser Variablen in den Sensitivitätsanalysen variiert, muss diese Änderung nur einmal vorgenommen werden, und der Wert wird an allen Stellen, an denen die Variable auftritt, aktualisiert.

Im Bereich der Übergangswahrscheinlichkeiten wurden 24 Variablen definiert: 6 zum Krankheitsfortschritt bei Rauchern und Exrauchern, 13 zum Auftritt von Exazerbationen und 5 im Zusammenhang mit Operation und Transplantation (s. Tabelle 2.10). 17 Variablen enthalten Angaben zu den Kosten in den einzelnen Stadien, Übergängen und Ereignissen: 5 für die stabilen Zustände, da in Stadium 4 und LVR die gleichen Kosten anfallen, 10 für die Kosten durch Exazerbationen und 2

für Operation und Transplantation (s. Tabelle 2.32). Weitere 19 Variablen legten die Nutzwerte fest, 6 davon die in den stabilen Zuständen, und 13 die Reduktion bei Exazerbationen (s. Tabelle 2.18). Auch die Kosten und Effekte der Intervention wurden ebenso wie die Effekte der Standardbehandlung in weiteren drei Variablen gespeichert (s. Tabelle 2.37).

Schließlich wurden zwei Variablen definiert, um die Diskontraten für die Kosten und die Effekte anzugeben. Obwohl im Modell für beide Outcomeparameter die gleiche Rate verwendet wurde, können durch eine solche doppelte Definition auch unterschiedliche Raten leicht umgesetzt werden. Man erhält den Diskontsatz  $d$  je Markov-Zyklus aus dem jährlichen Diskontsatz  $d_j$  über die Formel

$$d = (1 + d_j)^{m/12} - 1, \quad (2.10)$$

wobei  $m$  die Zykluslänge in Monaten angibt.

Da die Sterbewahrscheinlichkeiten altersabhängig und damit zeitveränderlich sind, wurden die Werte zusammen mit dem Zyklusindex in einer Tabelle gespeichert. Je nach dem, in welchem Zyklus sich das Modell befindet, wird die entsprechende Zeile ausgewählt. Außerdem wurde für jedes Stadium die Mortalität in einer eigenen Spalte festgehalten; je nach Stadium wird auf die entsprechende Spalte der Tabelle zugegriffen. Auch für Raucher und Exraucher gibt es unterschiedliche Spalten. Da 10 Altersgruppen unterschieden wurden, hat die Tabelle 10 Zeilen und 8 Spalten (Stadium 1, Stadium 2, Stadium 3, 4 und LVR, und Stadium LTx, jeweils für Raucher und Exraucher; s. Tabelle 2.7).

Ebenso wurde für die Mortalität bei schweren Exazerbationen eine Tabelle angelegt. Da für Stadium 1 nur leichte Exazerbationen angenommen wurden und im posttransplantativen Zustand gar keine Exazerbationen auftreten, hat diese Tabelle 10 Zeilen und 4 Spalten (s. Tabelle 2.8).

### 2.6.3 Implementierung in TreeAge

Die beiden Handlungsalternativen wurden über einen Entscheidungsknoten ( $\square$ ) realisiert. Hier werden die strategiespezifischen Variablen festgelegt, wie z.B. die Kosten der Handlungsalternative oder der jeweilige Anteil an Patienten, der mit dem Rauchen aufhört. Die Aufteilung auf Raucher und Exraucher in jeder Alternative erfolgte über Zufallsknoten ( $\circ$ ). Für das daran anschließende Markov-Modell, in dem der

Verlauf der Erkrankung dargestellt wird, wurden Markov-Knoten ( $\textcircled{M}$ ) verwendet. Die Aufteilung auf die je nach Zustand möglichen Ereignisse wie Progression oder Exazerbation erfolgte wiederum über Zufallsknoten, während für Übergänge von einem Zustand in einen anderen Endknoten ( $\triangleleft$ ) eingesetzt wurden. Die einzelnen Knotenarten können durch ihre spezifische Form in der Darstellung unterschieden werden (s. Abbildung 2.3, S. 27).

Da die Verlaufsstruktur für beide Handlungsalternativen gleich war, konnte der gesamte Bereich hinter der Standardbehandlung als so genannter Klon-Master definiert und hinter der Intervention eingefügt werden. Dies hat den Vorteil, dass Änderungen im Master automatisch auch im Klon umgesetzt werden. Unterschiede zwischen den Alternativen wie strategiespezifische Kosten und Effekte wurden für jeden Klon getrennt definiert.

Auch der Verlauf der Erkrankung war für Raucher und Exraucher identisch, so dass sich der gesamte Markov-Abschnitt (die 7 Zustände mit den möglichen Ereignissen und Übergängen) hinter dem Knoten “Raucher” nicht von dem hinter “Exraucher” unterschied. Daher konnte dieser Teil ebenfalls als Klon-Master definiert und hinter dem Knoten “Exraucher” angefügt werden. Unterschiede zwischen den Ästen, also die Übergangswahrscheinlichkeiten in den Bereichen Krankheitsfortschritt und Mortalität, wurden für Master und Klon wieder getrennt definiert.

Zur Diskontierung wurde die Discount-Funktion von TreeAge verwendet. Dieser Funktion wurde der undiskontierte Wert übergeben, der Zyklusindex und die Diskontrate. Abhängig vom aktuellen Zyklus wurde daraus der diskontierte Wert berechnet. Alle Kosten und Effekte, die im Modell vorkommen, wurden mit dieser Funktion auf den gleichen Zeitpunkt abgebildet. Nach Gleichung (2.10) wurde dazu aus der jährlichen Diskontrate  $d_{12}$  die Diskontrate  $d_3$  für einen Zyklus über  $(1 + d_{12})^{(3/12)} - 1$  berechnet.

TreeAge verfügt außerdem über eine *stage*-Variable, die zählt, in welchem Zyklus sich das Modell befindet. Außer zur Diskontierung wurde diese Variable auch beim Zugriff auf Tabellen und andere zeitveränderliche Wahrscheinlichkeiten und Kosten verwendet. So wurde die Modellannahme, dass Lungentransplantationen nur bei unter 60-Jährigen durchgeführt werden, über ein If-Statement zusammen mit der *stage*-Variable realisiert. Das Modell endet, wenn *stage* den Wert der vorher festgelegten Laufzeit erreicht hat.

Um die Verringerung der Nutzwerte beim Auftritt einer Exazerbation umzuset-

zen, wurden für leichte, moderate und schwere Exazerbationen sogenannte Markov Transition Rewards definiert. Während Kosten und Effekte, die mit einem Zustand verbunden sind, normalerweise bei allen Patienten in diesem Zustand anfallen, ermöglichen Transition Rewards eine Zuweisung nur für die Patienten, bei denen innerhalb eines Zustandes ein bestimmtes Ereignis eintritt. Da allen Patienten, die sich zu Beginn eines Zyklus in einem Zustand außer Tod befinden, der volle Effekt dieses Zustandes gutgeschrieben wird, musste bei denjenigen mit einer Exazerbation der Effekt entsprechend angepasst werden. Der Transition Reward muss also negativ sein, er entspricht der Differenz aus dem mittleren Nutzwert für einen Zyklus mit Exazerbation und dem Nutzwert im entsprechenden stabilen Stadium.

Markov Transition Rewards wurden auch im Bereich der Kosten verwendet. Neben den Zusatzkosten bei einer Exazerbation wurden so auch die Kosten für Lungenvolumenreduktion und Transplantation modelliert. Dabei wurde ebenfalls die Discount-Funktion eingesetzt.

#### 2.6.4 Implementierung in Excel

In der Excel-Version des Modells entspricht jede Zeile einem Zyklus, und jede Spalte einem Zustand. Für ein Modell mit sieben Zuständen und einer Laufzeit von 60 Jahren werden bei einer Zykluslänge von 3 Monaten also 240 Zeilen und 7 Spalten benötigt. Unter Verwendung der Übergangswahrscheinlichkeiten wurde ausgehend von einer Kohorte, die sich im Zyklus 0 vollständig in Stadium 1 befindet, die Aufteilung für alle folgenden Zyklen berechnet, sodass die Zeilensumme stets 1 betrug. Der Anteil aller Patienten, die sich in Zyklus  $i$  in Stadium 1 befinden,  $P_{1,i}$ , kann über

$$P_{1,i} = P_{1,i-1} \cdot (1 - \text{prog}_1 - \text{mort}_{1,i})$$

berechnet werden. Dabei bezeichnet  $P_{j,i}$  den Anteil der Patienten, der sich in Zyklus  $i$  in Stadium  $j$  befindet,  $\text{prog}_j$  die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsfortschritts in Stadium  $j$ , und  $\text{mort}$  die entsprechende Mortalität.

Für die Stadien 2, 3, 4, LVR und LTx setzt sich dieser Anteil aus zwei Faktoren zusammen: dem Anteil, der im vorherigen Zyklus im jeweiligen Stadium war und es nicht verlässt, und dem Anteil, der neu aus einem anderen Stadium hinzukommt. Sei  $P_{AE}$  die Wahrscheinlichkeit einer schweren Exazerbation,  $P_{\text{Tod } AE}$  die Sterbewahrscheinlichkeit bei einer schweren Exazerbation, LVR und LTx die Wahrscheinlichkei-

ten einer Lungenvolumenreduktion und einer Lungentransplantation und  $P_{\text{Tod LVR}}$  und  $P_{\text{Tod LTx}}$  die Sterbewahrscheinlichkeiten bei einer LVR bzw. LTx, lauten die Formeln in den weiteren Stadien entsprechend

$$\begin{aligned}
P_{2,i} &= P_{2,i-1} \cdot (1 - \text{prog}_2 - \text{mort}_{2,i} - P_{AE} \cdot P_{\text{Tod AE}}) + P_{1,i-1} \cdot \text{prog}_1, \\
P_{3,i} &= P_{3,i-1} \cdot (1 - \text{prog}_3 - \text{mort}_{3,i} - P_{AE} \cdot P_{\text{Tod AE}}) + P_{2,i-1} \cdot \text{prog}_2, \\
P_{4,i} &= P_{4,i-1} \cdot (1 - \text{LVR} - \text{LTx} - \text{mort}_{4,i} - P_{AE} \cdot P_{\text{Tod AE}}) + P_{3,i-1} \cdot \text{prog}_3, \\
P_{\text{LVR},i} &= P_{\text{LVR},i-1} \cdot (1 - \text{LTx} - \text{mort}_{\text{LVR},i} - P_{AE} \cdot P_{\text{Tod AE}}) + \\
&\quad \text{LVR} \cdot (1 - P_{\text{Tod LVR}}), \\
P_{\text{LTx},i} &= P_{\text{LTx},i-1} \cdot (1 - \text{mort}_{\text{LTx},i}) + (P_{4,i-1} + P_{\text{LVR},i-1}) \cdot \text{LTx} \cdot (1 - P_{\text{Tod LTx}}).
\end{aligned}$$

In zwei zusätzlichen Spalten wurden basierend auf der Verteilung der Kohorte über die Zustände die entstehenden Kosten und Effekte für jeden Zyklus bestimmt. Die Summe über alle Zeilen ergibt die Gesamtkosten und -effekte. Zur Diskontierung wird der Wert jeder Zeile durch  $(1 + d_{12})^{(3/12) \cdot \text{Zyklus}}$  dividiert.

Dieses Vorgehen wurde getrennt für Raucher und Exraucher durchgeführt. Sind die Formeln für den ersten Zyklus korrekt definiert, so können sie für alle folgenden Zyklen kopiert werden. Tabelle 2.38 zeigt beispielhaft die ersten vier Zyklen des Excel-Modells für Raucher und Exraucher. Alle Patienten befinden sich zu Beginn des Modells in Stadium 1, und verteilen sich anschließend entsprechend den Übergangswahrscheinlichkeiten über die Zustände. Je nach Aufteilung über die Stadien werden QALYs und Kosten bestimmt.

Insgesamt erhält man so in Abhängigkeit vom Raucherstatus die erwarteten Kosten für Raucher ( $K_R$ ) und Exraucher ( $K_E$ ) sowie die entsprechenden Effekte ( $E_R$  bzw.  $E_E$ ) pro Patient über die Laufzeit des Modells. Daraus wurden schließlich die erwarteten Kosten und Effekten für jede Strategie berechnet, indem das gewichtete Mittel aus Rauchern und Exrauchern bestimmt wurde. Als Gewicht wurde dabei die Effektivität der Handlungsalternative verwendet ( $\text{Eff}_I$  für die Intervention,  $\text{Eff}_{ST}$  für die Standardbehandlung), die den Anteil der Exraucher in der jeweiligen Strategie angibt.  $1 - \text{Eff}_I$  und  $1 - \text{Eff}_{ST}$  bezeichnen also den Anteil der Raucher bei der Intervention bzw. der Standardbehandlung. Die Gesamtkosten erhält man demnach über

$$\begin{aligned}
K_{ST} &= K_E \cdot \text{Eff}_{ST} + K_R \cdot (1 - \text{Eff}_{ST}) \quad \text{für die Standardbehandlung, und über} \\
K_I &= K_E \cdot \text{Eff}_I + K_R \cdot (1 - \text{Eff}_I) \quad \text{für die Intervention,}
\end{aligned}$$

die Effekte entsprechend über

Tabelle 2.38: Umsetzung des COPD-Modells in Excel

Zyklus	1	2	3	4	LVR	LTX	Tod	QALYs*	Kosten*
	Raucher								
0	1							0	0
1	0.9848	0.0140	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0012	0.2094	118
2	0.9697	0.0276	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000	0.0025	0.2090	124
3	0.9549	0.0407	0.0004	0.0000	0.0000	0.0000	0.0039	0.2085	129
4	0.9404	0.0534	0.0008	0.0000	0.0000	0.0000	0.0054	0.2081	135
⋮									
	Exraucher								
0	1							0	0
1	0.9967	0.0025	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0008	0.2097	113
2	0.9935	0.0049	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0016	0.2095	114
3	0.9902	0.0073	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0024	0.2093	115
4	0.9870	0.0097	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0033	0.2091	116
⋮									

\* undiskontierte Werte;

LTX: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion; QALYs: qualitätsadjustierte Lebensjahre.

$$\begin{aligned}
 E_{ST} &= E_E \cdot \text{Eff}_{ST} + E_R \cdot (1 - \text{Eff}_{ST}) && \text{für die Standardbehandlung, und über} \\
 E_I &= E_E \cdot \text{Eff}_I + E_R \cdot (1 - \text{Eff}_I) && \text{für die Intervention.}
 \end{aligned}$$

## 2.6.5 Implementierung in ARENA

ARENA wurde für die Discrete Event Simulation (DES) entwickelt, kann aber auch zur Erstellung von Markov-Modellen verwendet werden. Damit das Markov-Modell analog zu TreeAge und Excel implementiert werden konnte, waren einige Anpassungen nötig. In einer DES starten die Patienten (Einheiten) meist zu zufälligen Zeitpunkten in das Modell und bewegen sich anschließend entsprechend den Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen verschiedenen Zuständen (Prozessen). In jedem Zustand können Ressourcen verbraucht werden, die währenddessen für andere Patienten nicht zur Verfügung stehen. Auch die Verweildauer in einem Zustand wird für jeden Patienten zufällig simuliert, es ist also keine feste Zyklusdauer nötig. Im Gegensatz zu TreeAge ist eine Berechnung von Erwartungswerten in ARENA nicht möglich, es müssen Monte-Carlo-Simulationen durchgeführt werden [118]. Damit stabile Ergebnisse erreicht werden, wurde die Fallzahl auf 5000 Patienten gesetzt, die Simulation wurde 100-mal wiederholt.

ARENA verwendet eine grafische Oberfläche, die einzelnen Stationen der Patienten auf ihrem Weg durch das Modell werden durch Module in Form von Rechtecken und Rauten dargestellt, die Verbindungen zwischen diesen Modulen stellen mögliche Übergänge dar. Die wichtigsten Module sind Start-, Prozess-, Ereignis-, Zuweisungs-, Report- und End-Module. Start-Module repräsentieren den Start in das Modell, in Prozess-Modulen verbringen die Patienten Zeit und/oder verbrauchen Ressourcen. Ereignis-Module ermöglichen eine Entscheidung über den weiteren Verlauf eines Patienten basierend auf Zufallszahlen oder konstanten Bedingungen, während Zuweisungs-Module verwendet werden, um Variablen oder Attribute der Patienten zu ändern. Record-Module ermöglichen das patientenbezogene Auslesen von Attributen, und End-Module stellen schließlich den Ausgang aus dem Modell dar. Verstorbene Patienten verlassen hier das Modell.

Wie die Struktur des COPD-Modells in ARENA umgesetzt wurde, zeigt Abbildung 2.7. Im Folgenden entsprechen die kursiven Ausdrücke den Namen der Module, wie sie in Abbildung 2.7 dargestellt sind.



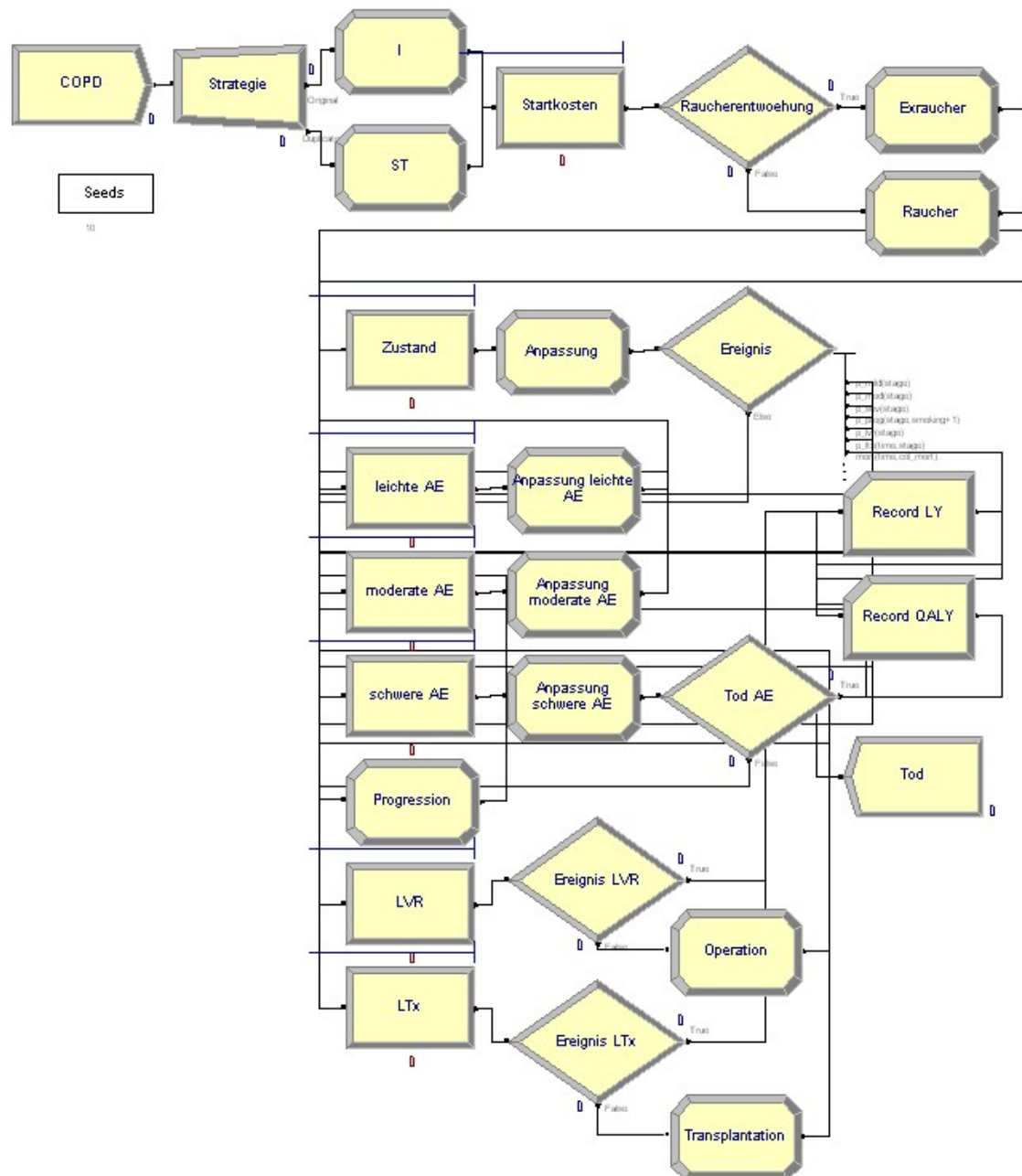


Abbildung 2.7: Struktur des COPD-Modells in ARENA (AE: akute Exazerbation; I: Intervention; LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion; LY: Lebensjahr; QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; ST: Standardbehandlung)

Alle Patienten treten über das Start-Modul *COPD* in das Modell ein. Da die Patienten in einem Markov-Modell alle gleichzeitig starten, wurde die Anzahl an Eintritten in das Modell in ARENA auf 1 gesetzt, die Anzahl der Patienten pro Eintritt auf 5000.

Für die Umsetzung der beiden Strategien wird ein Trenn-Modul *Strategie* verwendet, das alle Patienten, die in das Modell starten, dupliziert. Anschließend wird den Patienten in den Zuweisungs-Modulen *I* bzw. *ST* ein Attribut zugeteilt, das sie als Teilnehmer der Strategien Intervention bzw. Standardbehandlung festlegt. Die Interventionskosten werden über das Prozess-Modul *Startkosten* zugewiesen. Anschließend erfolgt über das Ereignis-Modul *Raucherentwöhnung* die Aufteilung auf Raucher und Exraucher. Je nachdem, aus welcher Handlungsalternative ein Patient kommt, unterscheidet sich dabei die Wahrscheinlichkeit, Exraucher zu werden. In beiden Fällen durchlaufen die Patienten anschließend die gleichen Zustände, nur die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Stadien unterscheiden sich je nach Raucherstatus. Bis hierher entspricht das ARENA-Modell dem Entscheidungsteil des TreeAge-Modells (Abbildung 2.1).

Im zweiten Teil des Modells folgt der eigentliche Markov-Bereich. Alle Patienten laufen in das Prozess-Modul *Zustand*. Hier bleiben die Patienten für einen Zyklus und verursachen stadienspezifische Kosten. Eine feste Zyklusdauer wurde erreicht, indem die Verweildauer in *Zustand* konstant auf 3 Monate gesetzt wurde. Da die Ressourcen in einem Markov-Modell unbegrenzt sind, wurde die Anzahl der jeweils zur Verfügung stehenden Ressourcen in allen Zuständen auf unendlich gesetzt, so dass kein Patient beim Eintritt in einen Zustand auf das Freiwerden von Ressourcen warten muss. Im anschließenden Zuweisungs-Modul *Anpassung* werden basierend auf dem aktuellen Stadium, dem Raucherstatus und dem Alter des Patienten die Zeilen und Spalten festgelegt, auf die bei zeitveränderlichen Variablen zugegriffen wird und es werden die QALYs aktualisiert. Darauf folgt das Ereignis-Modul *Ereignis*, in dem für jeden Patienten der weitere Verlauf zufällig entschieden wird.

Von hier aus können die Ereignisse *leichte AE*, *moderate AE*, *schwere AE*, *Progression*, *Tod*, oder – bei Patienten in Stadium 4 – *LVR* oder *LTx* eintreten. Bei Exazerbationen werden stadien- und schweregradabhängige Exazerbationskosten fällig, bei schweren Exazerbationen kann über das Ereignis-Modul *Tod AE* auch ein exazerbationsbedingter Tod eintreten. Über die Zuweisungs-Module *Anpassung leichte AE*, *Anpassung moderate AE* und *Anpassung schwere AE* werden die QALYs um

die Verringerung der Lebensqualität bei Exazerbationen korrigiert. Wird ein Patient operiert oder transplantiert, so fallen in den Modulen *LVR* und *LTx* die Übergangskosten an; in den anschließenden Ereignis-Modulen *Ereignis LVR* und *Ereignis LTx* wird entschieden, ob der Patient bei dem Eingriff verstirbt oder nicht. In allen diesen Prozess-Modulen wird die Verweildauer auf 0 gesetzt, da es sich um Ereignisse innerhalb der Zustände handelt und die Zeit, die darin verbracht wird, bereits in *Zustand* gezählt wurde. In den Zuweisungs-Modulen *Progression*, *Operation* und *Transplantation* wird das Attribut, in dem das Krankheitsstadium des Patienten gespeichert ist, entsprechend angepasst. Trifft keines dieser Ereignisse zu, geht der Patient ohne weitere Änderungen zurück nach *Zustand*. Erreicht ein Patient das End-Modul *Tod*, verlässt er das Modell. Auf dem Weg dorthin werden über die Record-Module *Record LY* und *Record QALY* die Lebenszeit und die QALYs der Patienten ausgelesen.

Zusätzlich wurde ein Seeds-Modul *Seeds* verwendet, mit dem die Startwerte für den Zufallszahlengenerator gesetzt werden. So können die Ergebnisse der Simulationen reproduziert werden.

Es wurde eine im Vergleich zu TreeAge und Excel leicht veränderte Version des Modells implementiert. Dabei wurden nur direkte Kosten berücksichtigt, die indirekten Kosten wurden ignoriert. Ein dahingehend modifiziertes Modell wurde auch mit den anderen beiden Softwarepaketen berechnet.

## 2.7 Technische Validierung

### 2.7.1 Technische Validierung in der Literatur

Die meisten Guidelines zur Modellierung empfehlen auch eine technische Validierung (z.B. [3, 4, 119, 120]). Die technische Validierung ist ein wichtiger Schritt bei der Entwicklung eines Modells, deren Ziel es ist, sicherzustellen, dass das Modell korrekt funktioniert und keine Programmierfehler zu falschen Ergebnissen führen. Trotz ihrer Bedeutung wird die technische Validierung häufig vernachlässigt; es gibt nur wenige entscheidungsanalytische Modelle, bei denen ihre Durchführung explizit beschrieben wird (z.B. [121, 122]).

Die Eigenschaft eines Modells, für alle möglichen Kombinationen von plausiblen Parameterwerten konsistente Ergebnisse zu liefern, wird auch als interne Konsistenz bezeichnet [123]. Um ein Modell daraufhin zu überprüfen, können Sensitivitätsanalysen verwendet werden. Krahn et al. empfehlen dazu, Übergangswahrscheinlichkeiten nicht nur über den Bereich der plausiblen Werte zu variieren, sondern auch die Extremwerte (z.B. 0 und 1) einzusetzen [124]. In diesen Fällen sind die Resultate der Modelle meist gut vorhersagbar. Stimmen die Ergebnisse dann nicht mit diesen Erwartungen überein, können Fehler bei der Implementierung gezielt lokalisiert und beseitigt werden.

Neben der Sensitivitätsanalyse gehört die Mehrfachimplementierung zu den am häufigsten verwendeten Verfahren der technischen Validierung. Dabei wird das Modell unabhängig von zwei Personen und/oder in unterschiedlicher Software programmiert. Anschließend werden die Ergebnisse der Implementierungen verglichen. Kommt es zu Inkonsistenzen zwischen den Modellen, wird u.a. mit Hilfe von Sensitivitätsanalysen durch Einsetzen von 0 bzw. 1 für verschiedene Wahrscheinlichkeiten nach den Ursachen für diese Unterschiede gesucht [122].

Diese beiden Verfahren können gut kombiniert werden. So verwenden Sendi et al. bei der Validierung ihres HIV-Modells sowohl das Verfahren der doppelten Implementierung als auch uni- und multivariate Sensitivitätsanalysen [122]. Auch Hammerschmidt et al. führen am Beispiel von EVITA (Economic Varicella Vaccination Tool for Analysis) die technische Validierung in Form von Sensitivitätsanalysen durch. Hier werden ebenfalls Extremwerte für die verwendeten Variablen eingesetzt und die Modellergebnisse mit den erwarteten Resultaten verglichen. Außerdem werden die Strategien Intervention (“Impfung”) und Alternative (“keine Impfung”) se-

parat betrachtet. Die Annahme einer Impfwirksamkeit von 0 entspricht dann einer Doppelimplementierung der Alternative, und die Resultate der beiden Szenarien können auf ihre Übereinstimmung hin überprüft werden [121].

### 2.7.2 Technische Validierung im COPD-Modell

Auch für das COPD-Modell soll eine technische Validierung durchgeführt werden, um Fehler bei der Programmierung auszuschließen. Dazu wurde ebenfalls in zwei Schritten vorgegangen.

Zunächst wurden univariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen Extremwerte für einige Modellparameter eingesetzt wurden. Exemplarisch wurden dazu die Kosten und die Effektivität der Intervention variiert (Sensitivitätsanalyse (SA)1-SA2), sowie die Wahrscheinlichkeiten zum Krankheitsfortschritt (SA3-SA5) und die Kosten für die Stadien 1 bis 4 (SA6-SA9) einzeln ausgewählt und auf 0 gesetzt. Es wurde jeweils überprüft, ob die Auswirkungen auf das Modellergebnis den Erwartungen entsprachen und plausibel waren.

In einem zweiten Schritt wurde eine Mehrfachimplementierung durchgeführt. Dazu wurde das Modell zusätzlich zu TreeAge auch in Excel realisiert. Außerdem wurde eine leicht modifizierte Version, in der nur die direkten Kosten berücksichtigt wurden, in ARENA umgesetzt. Da in TreeAge und Excel die Berechnung von Erwartungswerten möglich ist, wurde die Übereinstimmung der deterministischen Modellergebnisse geprüft. Abgesehen von möglichen Rundungsfehlern sollten bei korrekter Umsetzung des Modells keine Abweichungen in den Ergebnissen der beiden Implementierungen auftreten. In ARENA können dagegen keine Erwartungswerte berechnet werden. Daher wurden in der dortigen Implementierung Simulationen durchgeführt. Diese wurden 100-mal mit jeweils 5000 Patienten wiederholt. Solche Monte-Carlo-Simulationen wurden auch in TreeAge durchgeführt. Die Simulationsergebnisse der beiden Programmpakete wurden anschließend miteinander verglichen.

## 2.8 Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse von Modellen sind stets mit Unsicherheit verbunden. Das Ziel von Sensitivitätsanalysen ist es, diese Unsicherheit zu untersuchen und qualitativ (stabil / sensitiv) oder quantitativ (in Form von Konfidenzbereichen für die IKER) zu bewerten. Sie ermöglichen es, Parameter mit großem Einfluss auf die Unsicherheit des Modells zu identifizieren und ihren Einfluss zu quantifizieren.

### 2.8.1 Arten von Unsicherheit

Es gibt mehrere Faktoren, die zur Unsicherheit eines Modells beitragen. So versteht man unter Variabilität Unterschiede, die unweigerlich zwischen Patienten auftreten [40]. Ein Ereignis, das mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (größer als 0 und kleiner als 100%) beobachtet wird, tritt bei einem bestimmten Patienten entweder ein oder nicht. Der konkrete Verlauf unterscheidet sich also zwischen Patienten, auch wenn die Wahrscheinlichkeiten für alle identisch sind. Im Gegensatz dazu bezeichnet der Begriff Heterogenität eine Unsicherheit, die auf Patientencharakteristika zurückzuführen ist und somit (zumindest teilweise) erklärt werden kann.

Der Fokus bei der Untersuchung von Unsicherheit in einem Modell liegt jedoch nicht auf Variabilität und Heterogenität, sondern auf der Modell- und der Parameterunsicherheit.

Unter modellbasierter Unsicherheit versteht man Unsicherheit im Zusammenhang mit der Struktur des Modells oder dem Modellierungsprozess [117]. Bei der Modellstruktur betrifft dies z.B. die Wahl der funktionalen Form bei zeitveränderlichen Wahrscheinlichkeiten, im Modellprozess entsteht Unsicherheit u.a. durch die Auswahl möglicher Zustände.

Im Bereich der parameterbasierten Unsicherheit werden wiederum drei Ursachen unterschieden [117]:

Zum einen gibt es die Unsicherheit, die auf der Wahl der analytischen Methoden beruht, beispielsweise die Wahl einer Diskontrate oder die Entscheidung, ob indirekte oder auch unverbundene Kosten berücksichtigt werden sollen. Hier können Sensitivitätsanalysen hilfreich sein, um zu untersuchen, wie stark sich die Ergebnisse bei einer anderen Entscheidung in diesem Bereich ändern.

Zum anderen ist auch die Festlegung der Patientencharakteristika wie Alters- und Geschlechtsverteilung oder krankheitsspezifischer Risikofaktoren mit Unsicherheit

verbunden. Die Kosteneffektivität einer Intervention kann zwischen unterschiedlichen Patientenkollektiven stark variieren. Die Charakteristika als solche sind jedoch keine Quelle von Unsicherheit, sondern die Ergebnisse sind von ihnen über den gewählten Modellprozess abhängig [117]. Auch hier kann die Auswirkung anderer Parameterwerte (z.B. eine Durchführung der Intervention nur für ältere Patienten) mit Sensitivitätsanalysen untersucht werden.

Eine dritte Art von Unsicherheit entsteht schließlich durch die Wahl der Parameter im Bereich der Übergangswahrscheinlichkeiten, des Ressourcenverbrauchs und der Lebensqualität.

## 2.8.2 Arten von Sensitivitätsanalysen

### 2.8.2.1 Univariate Sensitivitätsanalysen

Bei univariaten Untersuchungen wird ein Parameter des Modells herausgegriffen und über einen vorher festgelegten Bereich variiert. Je mehr sich das Modellergebnis in Abhängigkeit der gewählten Werte verändert, desto sensitiver ist das Modell in Bezug auf diesen Parameter. Die Ergebnisse mehrerer univariater Analysen können in Tornadodiagrammen dargestellt werden. Dabei werden die Parameter nach ihrem Einfluss auf das Ergebnis sortiert, absteigend von dem Parameter mit dem größten Einfluss bis zu dem mit dem kleinsten, so dass der Streubereich des Ergebnisses von oben nach unten abnimmt. Die dadurch entstehende Trichterform erinnert an einen Tornado. Insgesamt unterschätzen univariate Sensitivitätsanalysen die Unsicherheit des Ergebnisses, da jeweils nur die Werte eines Parameters variieren während alle anderen konstant auf ihrem Basiswert gehalten werden.

### 2.8.2.2 Multivariate Sensitivitätsanalysen

Im Gegensatz dazu berücksichtigen multivariate Sensitivitätsanalysen gleichzeitig die Unsicherheit mehrerer Parameter. Bei einer bivariaten Sensitivitätsanalyse werden simultan die Werte zweier Parameter variiert. Bei welchen Parameterkombinationen eine qualitative Änderung des Ergebnisses eintritt, kann grafisch in einem Schwellenwertdiagramm abgebildet werden. Allerdings ist dazu eine Einteilung in einen "kosten-effektiven" und einen "nicht kosten-effektiven" Bereich und damit die Festlegung einer gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft erforderlich (s. Kapitel 2.2); und eine Darstellung bei mehr als zwei Parametern ist kaum möglich. Häufig wer-

den multivariate Sensitivitätsanalysen als Extremwertanalysen durchgeführt. Dabei werden für alle betrachteten Parameter die aus Sicht der Intervention günstigsten bzw. ungünstigsten Werte eingesetzt. Man spricht dann von Best- bzw. Worst-Case-Analysen. Im Gegensatz zu univariaten Analysen wird die Unsicherheit hier eher überschätzt.

### 2.8.2.3 Probabilistische Sensitivitätsanalysen

Bei probabilistischen Sensitivitätsanalysen werden die Parameterwerte in Monte-Carlo-Simulationen aus Wahrscheinlichkeitsverteilungen gezogen. Für jeden Durchlauf des Modells wird für jeden Parameter aus einer vorher spezifizierten Verteilung zufällig ein Wert simuliert. Das Modell wird dann für diese Parameterkombination ausgewertet. Durch zahlreiches Wiederholen dieses Vorgangs erhält man schließlich eine Verteilung für die inkrementellen Kosten und Effekte. Dadurch ist es mit probabilistischen Analysen möglich, die Unsicherheit mehrerer Parameter gleichzeitig zu berücksichtigen, ohne die Unsicherheit des Modellergebnisses durch unwahrscheinliche Kombination von Extremwerten zu überschätzen, wie es bei deterministischen multivariaten Sensitivitätsanalysen der Fall ist.

Für Parameterunsicherheit bei der Bestimmung der Wahrscheinlichkeiten, Kosten und Effekte können neben uni- und multivariaten auch probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden, um die Unsicherheit der Parameterschätzung zu bewerten. Die Wahl der Verteilung hängt von den Einschränkungen im Wertebereich der Parameter ab. Da Wahrscheinlichkeiten nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen können, werden häufig Beta-Verteilungen verwendet, bei Kosten, die auf nicht-negative Werte beschränkt sind, bieten sich Gamma-Verteilungen an [40]. Oft ist aufgrund des Zentralen Grenzwertsatzes auch eine Normalverteilungsannahme plausibel.

Dagegen sollte Unsicherheit, die durch die Wahl der analytischen Methode und der Patientencharakteristika entsteht, nicht im Rahmen von probabilistischen Sensitivitätsanalysen behandelt werden, da es sich nicht um eine Stichprobenunsicherheit handelt, die theoretisch durch eine Vollerhebung umgangen werden könnte [117]. Auch im Bereich der Nutzwerte können probabilistische Analysen nicht dazu verwendet werden, Unterschiede in der subjektiven Bewertung darzustellen. Unsicherheit bei der Bestimmung mittlerer Nutzwerte kann dagegen in probabilistischen Analysen untersucht werden.



Das Ergebnis von probabilistischen Analysen wird oft in Form einer Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve dargestellt [40]. Dabei wird die Wahrscheinlichkeit, dass die Intervention kosten-effektiv ist, in Abhängigkeit von der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft abgebildet (s. Kapitel 2.2).

### 2.8.3 Sensitivitätsanalysen im COPD-Modell

Guidelines zur Modellierung in gesundheitsökonomischen Evaluationen fordern umfangreiche Sensitivitätsanalysen [3, 4]. Bei deterministischen Analysen sollen die Streuungsbereiche der Parameterwerte genannt und begründet werden. Ebenso soll in probabilistischen Analysen die Wahl der Verteilung und der Verteilungsparameter begründet werden [3]. Bei nicht-deterministischen Untersuchungen wird außerdem die Verwendung von Startwerten empfohlen, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.

Daher wurden für das COPD-Modell strukturelle, uni- und multivariate sowie probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Eine strukturelle Sensitivitätsanalyse wurde am Beispiel der Zustände nach einer Lungenvolumenreduktion und einer Lungentransplantation umgesetzt. Dazu wurden die Übergangswahrscheinlichkeiten in diese Zustände auf 0 gesetzt und die Folgen für das Modellergebnis betrachtet.

In univariaten Analysen wurden die Auswirkungen anderer Diskontraten (von 0% bis 10%) untersucht und es wurde die Kosten-Effektivitätsrelation für andere Patientenkollektive (andere Stadienaufteilung zu Modellbeginn, anderes Anfangsalter der Patienten) berechnet. Dies gehört in den Bereich der Unsicherheit, die auf den analytischen Methoden und den Patientencharakteristika beruht. Auch der Einfluss der wichtigsten Parameter im Bereich der Übergangswahrscheinlichkeiten und Kosten wurde zunächst mit univariaten Sensitivitätsanalysen untersucht. Dazu wurden die sechs Wahrscheinlichkeiten von Krankheitsfortschritten nach Raucherstatus und die Kosten der stabilen Zustände Stadium 1 bis 4 und LTx (die Kosten im Zustand LVR entsprechen denen in Stadium 4) betrachtet. Als obere und untere Schranken wurden jeweils die Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle verwendet. Auch die Parameter für die Interventionskosten und Effektivität der Standardbehandlung und der Intervention wurden in diese Analysen mit einbezogen, sodass insgesamt 14 Parameter in den univariaten Analysen berücksichtigt wurden.

Im Rahmen von multivariaten Sensitivitätsanalysen wurden bivariate Analysen und Extremwertanalysen durchgeführt. Bei der bivariaten Analyse wurden die Kosten und die Effektivität der Intervention gleichzeitig betrachtet, bei den Extremwertanalysen die Parameter zum Krankheitsfortschritt und zu den Kosten und der Effektivität der Handlungsalternativen. Dazu wurden dieselben Grenzen wie im univariaten Fall verwendet.

Schließlich wurden auch probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurden Parameter aus den vier Bereichen Übergangswahrscheinlichkeiten, Kosten, Nutzwerte und Eigenschaften der Intervention zufällig aus den ihnen zugewiesenen Verteilungen gezogen. Bei den Übergangswahrscheinlichkeiten wurden alle 24 Parameter aus Tabelle 2.10 aufgenommen, bei den Kosten alle 17 Parameter zu den direkten Kosten aus Tabelle 2.32. Aus dem Bereich der Nutzwerte gingen die sechs Parameter zur Bewertung der stabilen Stadien aus Tabelle 2.19 ein, außerdem die drei Parameter zur Effektivität und zu den Kosten von Intervention und Standardbehandlung (s. Tabelle 2.37). Insgesamt wurden also 50 Parameter in den probabilistischen Analysen berücksichtigt.

# Kapitel 3

## Ergebnis

### 3.1 Basisanalyse des COPD-Modells

Für die Basisanalyse wurde für alle Parameter der Punktschätzer eingesetzt. Die Patienten starteten mit 45 Jahren in das Modell, die Laufzeit betrug 60 Jahre, und Kosten und Effekte wurden mit 3% diskontiert.

Abbildung 3.1 zeigt, wie sich die Patienten in Abhängigkeit vom Raucherstatus im Verlauf des Modells auf die einzelnen Stadien verteilen. In jedem Zyklus ist die Summe über alle Zustände also 1. Beide Gruppen starten vollständig in Stadium 1 und versterben bis zum Ende des Modells zu über 99.99% bei den Rauchern und 99.92% bei den Exrauchern. Der Krankheitsfortschritt ist bei den Exrauchern jedoch langsamer, die Kurven für Stadium 2 bis 4 verlaufen deutlich flacher. Die geringere Mortalität zeigt sich an der im Vergleich zu den Rauchern nach rechts verschobenen Kurve des Zustands Tod. Die Unterschiede zwischen der Standardbehandlung und der Intervention ergeben sich aus der jeweiligen Aufteilung auf Raucher und Exraucher sowie aus den zusätzlichen Kosten der Intervention in Zyklus 1.

Wie sich dies auf die entstehenden Kosten und Effekte der Strategien auswirkt, ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Die linke Grafik zeigt die undiskontierten Effekte in Form von Lebensjahren und QALYs. Die Kurve der Exraucher ist in beiden Fällen nach rechts verschoben.

In der rechten Grafik sind die undiskontierten Kosten pro Patient nach Markov-Zyklus angegeben. Die Sprünge bei den Kosten an den Zyklen 20, 40, 60 und 80 entstehen dadurch, dass sich zu diesen Zeitpunkten die indirekten Kosten durch Erwerbsunfähigkeit bei stabiler COPD und durch Arbeitsunfähigkeit bei Exazer-

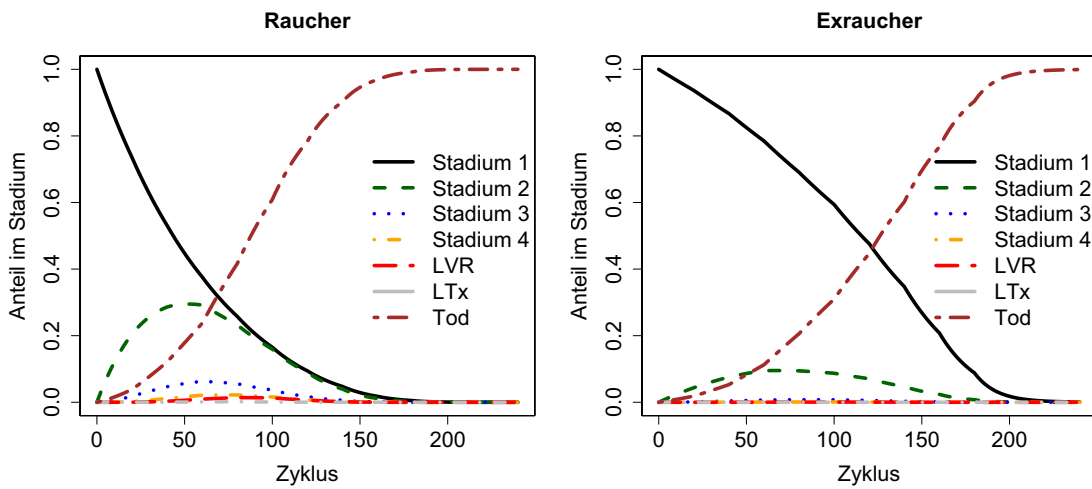


Abbildung 3.1: Aufteilung der Kohorte auf die 7 Zustände im Zeitverlauf (LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion)

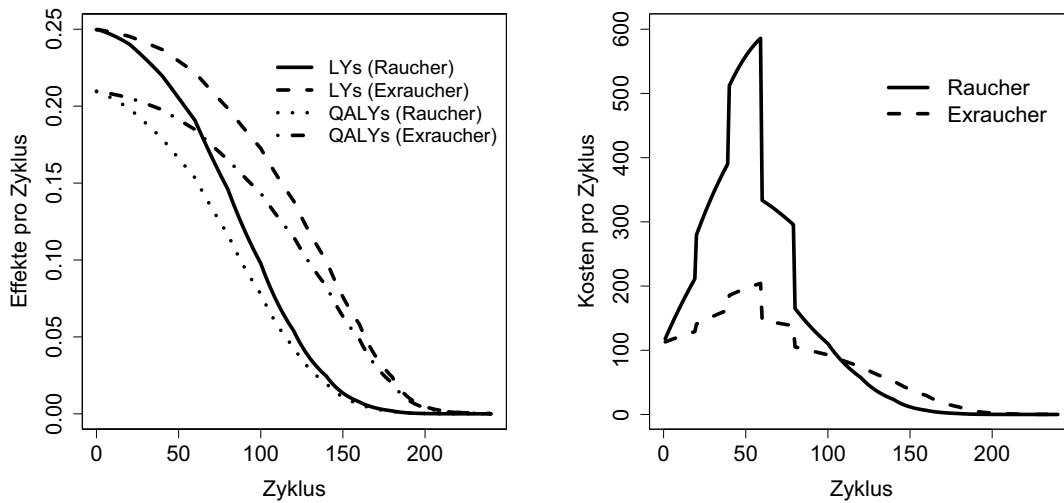


Abbildung 3.2: Undiskontierte Effekte (links) und Kosten (rechts) bei Rauchern und Exrauchern pro Zyklus im Modellverlauf (LY: Lebensjahr; QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr)

bationen ändern. Bis zum 60. Zyklus steigen die Kosten pro Zyklus bei Rauchern und Exrauchern an, danach nehmen sie bis zum Modellende hin ab. Dies ist auf zwei Gründe zurückzuführen: zum einen fallen ab dem 65. Lebensjahr der Patienten im 60. Zyklus keine indirekten Kosten mehr an, so dass für jeden Zyklus geringere

Kosten verursacht werden, zum anderen sind immer weniger Patienten am Leben, die überhaupt Kosten verursachen. Da die Mortalität bei den Exrauchern geringer ist als bei den Rauchern, sind ab Zyklus 108 die Kosten bei den Exrauchern etwas höher als in der Gruppe der Raucher.

Das Gesamtergebnis der Basisanalyse zeigt Tabelle 3.1. Pro Patient in der Standardbehandlung fallen insgesamt 1115 € mehr an als in der Intervention, während 0.54 QALYs weniger als in der Intervention erreicht werden. Die Intervention ist also sowohl mit geringeren Kosten als auch mit höheren Effekten verbunden. Dadurch dominiert sie die Standardbehandlung.

Tabelle 3.1: Basisanalyse des COPD-Modells

Kosten (€)			Effekte (QALYs)			IKER (€/QALY)
ST	Int	inkr.	ST	Int	inkr.	
21739	20623	-1115	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)

IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; inkr.: inkrementell;  
Int: Intervention; QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; ST: Standardbehandlung.

## 3.2 Technische Validierung

### 3.2.1 Technische Validierung durch Sensitivitätsanalysen

Zur technischen Validierung des in TreeAge implementierten COPD-Modells wurden zunächst univariate Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Dazu wurden einzelne Variablen verändert und die Auswirkung auf das Gesamtergebnis untersucht. Wie in Kapitel 2.7 beschrieben, wurden dazu beispielhaft die Effektivität und die Kosten der Intervention variiert (SA1-SA2). Außerdem wurden die Wahrscheinlichkeiten zum Krankheitsfortschritt (SA3-SA5) und die Kosten für die Stadien 1 bis 4 (SA6-SA9) einzeln ausgewählt und auf 0 gesetzt. Tabelle 3.2 zeigt, wie sich die Resultate im Vergleich zur Basisanalyse verändern.

Die Ergebnisse sind plausibel: wird die Effektivität der Intervention auf den gleichen Wert wie bei der Standardbehandlung gesetzt, unterscheiden sich die beiden Strategien nur noch durch die Kosten der Intervention. Diese liegen bei 596 €, die Effekte sind gleich. Somit wird die Standardbehandlung zur dominanten Strategie (SA1). Setzt man umgekehrt die Kosten der Intervention auf 0, vergrößert sich die Kostendifferenz im Vergleich zur Basisanalyse um diesen Betrag, auf der Effektseite ändert sich nichts (SA2).

Wird die Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsfortschritt in Stadium 1 bei Rauchern und Exrauchern auf 0 gesetzt, bestehen Unterschiede nur noch bei der Mortalität und den Interventionskosten. In diesem Fall ist der positive Effekt der Intervention geringer und es entstehen zusätzliche Kosten von 3759 € pro gewonnenem QALY (SA3). Werden erst die Wahrscheinlichkeiten eines Krankheitsfortschritts in den Stadien 2 bzw. 3 auf 0 gesetzt, so ist der Unterschied zwischen den Strategien zwar geringer als in der Basisanalyse, aber dennoch dominiert die Intervention, da unter der Standardbehandlung mehr Patienten nach Stadium 2 progressieren (SA4-SA5).

Setzt man einzeln die Kosten der Stadien 1 bis 4 auf 0, so kommt es zu keinen Änderungen auf der Effektseite. Da Exraucher länger in Stadium 1 bleiben als Raucher, führt ein Weglassen dieser Kosten bei der Intervention zu einer größeren Änderung im Vergleich zur Basisanalyse als bei der Standardbehandlung (SA6). Da umgekehrt mehr Raucher Stadium 2 erreichen, hat ein Weglassen dieser Kosten eine Verringerung des Unterschieds zwischen den Kosten der Intervention und der

Tabelle 3.2: Technische Validierung durch univariate Sensitivitätsanalysen

Variable	Kosten (€)			Effekte (QALYs)			IKER (€/QALY)
	ST	Int	inkr.	ST	Int	inkr.	
Basisanalyse	21739	20623	-1115	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
SA1	21739	22335	596	12.70	12.70	0	(ST dominant)
SA2	21739	20027	-1711	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
SA3	8117	8804	687	15.72	15.90	0.18	3759
SA4	18944	18270	-674	13.06	13.54	0.49	(Int dominant)
SA5	20969	19980	-989	12.73	13.27	0.54	(Int dominant)
SA6	17473	15868	-1605	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
SA7	18708	17917	-792	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
SA8	20721	19754	-967	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
SA9	21152	20132	-1020	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)

SA1: Effektivität der Intervention=Effektivität der Standardbehandlung;

SA2: Kosten der Intervention=Kosten der Standardbehandlung;

SA3: Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsfortschritt in Stadium 1=0;

SA4: Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsfortschritt in Stadium 2=0;

SA5: Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsfortschritt in Stadium 3=0;

SA6: Kosten in Stadium 1=0;

SA7: Kosten in Stadium 2=0;

SA8: Kosten in Stadium 3=0;

SA9: Kosten in Stadium 4=0;

IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; ink.: inkrementell;

Int: Intervention; QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; ST: Standardbehandlung.

Standardbehandlung zur Folge (SA7). Änderungen der Kosten für Stadium 3 und 4 (SA8-SA9) führen dagegen kaum zu Unterschieden zur Basisanalyse, da in beiden Strategien nur wenige Patienten diese Zustände erreichen.

### 3.2.2 Technische Validierung durch Mehrfachimplementierung

Im ersten Abschnitt werden die deterministischen Ergebnisse von TreeAge mit der Implementierung in Excel verglichen, im zweiten Abschnitt folgt ein Vergleich der Simulationsergebnisse von ARENA und TreeAge. Für den Vergleich mit ARENA wurde ein leicht vereinfachtes Modell verwendet, in dem keine indirekten Kosten berücksichtigt wurden.

### 3.2.2.1 Vergleich der Erwartungswerte in TreeAge und Excel

Da für das TreeAge-Modell die gleichen Übergangswahrscheinlichkeiten und Kosten wie für das Excel-Modell verwendet wurden, sollten die Ergebnisse der beiden Implementierungen übereinstimmen. Tabelle 3.3 zeigt die Kosten und Effekte, die für die Standardbehandlung und die Intervention anfallen. Beide Implementierungen liefern also dasselbe Ergebnis.

Tabelle 3.3: Erwartungswerte in TreeAge und Excel

Software	Kosten (€)			Effekte (QALYs)			IKER (€/QALY)
	ST	Int	inkr.	ST	Int	inkr.	
TreeAge	21739	20623	-1115	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
Excel	21739	20623	-1115	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)

IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; inkr.: inkrementell; Int: Intervention; QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; ST: Standardbehandlung.

Die beiden Softwarepakete erzielten auch dann dieselben Resultate, wenn die Diskontrate auf 0 gesetzt wurde bzw. als Effektmaß gewonnene Lebensjahre verwendet wurden. Mit Hilfe des Excel-Moduls von TreeAge war es außerdem möglich, für jeden Zyklus die darin anfallenden Kosten und Effekte in eine Excel-Datei zu exportieren. Da das Excel-Modell ebenfalls nach Zyklen aufgebaut ist, konnte der Output für jeden Zyklus verglichen werden. Auch hier zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Ergebnissen der beiden Programmpakete (nicht dargestellt).

### 3.2.2.2 Vergleich von Monte-Carlo-Simulationen in TreeAge und ARENA

Da in ARENA im Gegensatz zu TreeAge keine Erwartungswerte berechnet werden können, wurden die Ergebnisse mit Hilfe von Monte-Carlo-Simulationen bestimmt. Dazu wurde der Krankheitsverlauf von 5000 Patienten über 100 Replikationen mit einer Laufzeit von jeweils 60 Jahren simuliert. Die Ergebnisse wurden anschließend mit den Ergebnissen entsprechender Simulationen von TreeAge verglichen.

In Tabelle 3.4 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Kosten und Effekte aus den 100 Simulationen von ARENA für die beiden Handlungsalternativen den entsprechenden Ergebnissen von TreeAge gegenübergestellt. Zum Vergleich



sind auch die deterministischen Ergebnisse angegeben. (Da im ARENA-Modell keine indirekten Kosten berücksichtigt wurden, stimmen die Werte nicht mit denen von Tabelle 3.3 überein.) Der angegebene p-Wert basiert auf einem 2-Stichproben t-Test für den Mittelwert. Es zeigen sich keine Hinweise auf systematische Unterschiede zwischen den einzelnen Outputgrößen der beiden Programme.

Tabelle 3.4: Simulationsergebnisse in TreeAge und ARENA

Parameter	Strategie	TreeAge		ARENA		p-Wert	det. Ergebnis
		MW	SD	MW	SD		
Kosten (€)	ST	12193	181	12173	162	0.40	12161
	Int	12287	163	12247	152	0.08	12269
Effekte (QALYs)	ST	12.70	0.07	12.72	0.06	0.11	12.70
	Int	13.25	0.07	13.26	0.06	0.06	13.24

det.: deterministisch; Int: Intervention; MW: Mittelwert;  
 QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; SD: Standardabweichung;  
 ST: Standardbehandlung.

Einen grafischen Vergleich der Simulationsergebnisse der beiden Pakete zeigt Abbildung 3.3. Auch optisch stimmen die Ergebnisse der einzelnen Größen gut überein.

Allerdings unterscheiden sich die Programme in der verwendeten Simulationstechnik. In TreeAge wird beim Ziehen der Zufallszahlen das Verfahren der “common random numbers” eingesetzt, eine Technik zur Varianzreduktion [125]. Dabei wird eine Zufallszahl gezogen und anschließend für beide Strategien verwendet. Setzt man die Interventionskosten auf 0 und die Effektivität der Intervention auf den Wert der Standardbehandlung, so dass kein Unterschied zwischen beiden Strategien mehr besteht, erhält man so für jeden Durchlauf die gleichen Kosten und Effekte für beide Handlungsalternativen. Dagegen werden in ARENA die Zufallszahlen für die Standardbehandlung und die Intervention unabhängig voneinander gezogen, wodurch eine größere Streuung der Ergebnisse entsteht [118]. In Abbildung 3.4 sind die Differenzen in den Kosten und Effekten zwischen den beiden Strategien dargestellt. Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Implementierungen in der Streuung der Ergebnisse.

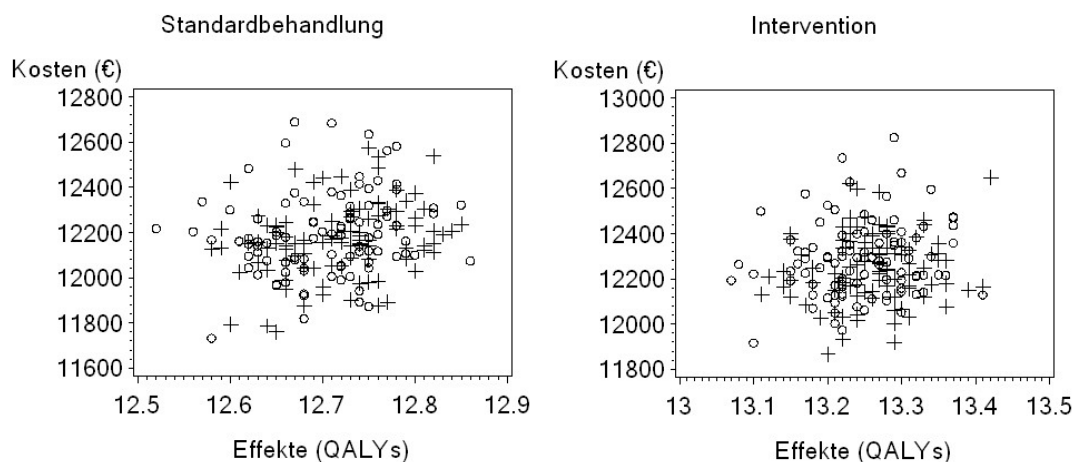


Abbildung 3.3: Simulationen der Kosten und Effekte der Standardbehandlung (links) und der Intervention (rechts) von TreeAge (○) und ARENA (+) (QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr)

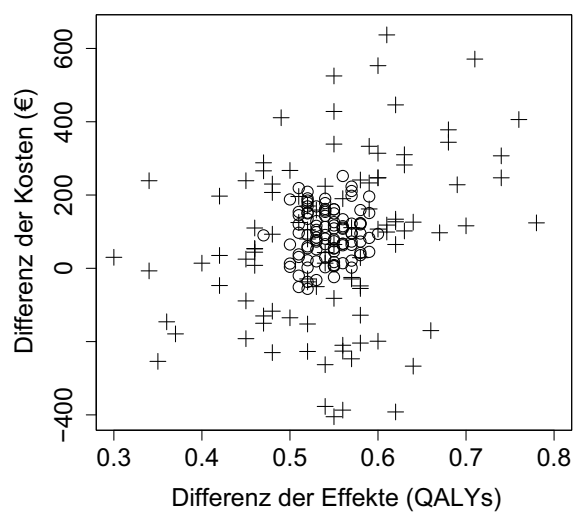


Abbildung 3.4: Simulationen der Differenzen in den Kosten und Effekten zwischen Intervention und Standardbehandlung bei TreeAge (○) und ARENA (+) (QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr)

Dies wirkt sich besonders bei der Betrachtung von kombinierten Zielgrößen wie der IKER oder dem NMB aus. In Abbildung 3.5 sind die Histogramme der NMBs bei einer WTP von 10000 € pro gewonnenem Lebensjahr dargestellt. Während die

Mittelwerte gut übereinstimmen, ist die Streuung der Werte in ARENA wesentlich höher. Da dieser Unterschied jedoch auf die abweichenden Methoden in der Simulation und nicht auf eine fehlerhafte Implementierung zurückzuführen ist, kann das Modell insgesamt als technisch valide angesehen werden. Für die weiteren Analysen wurde nur noch die Software TreeAge verwendet.

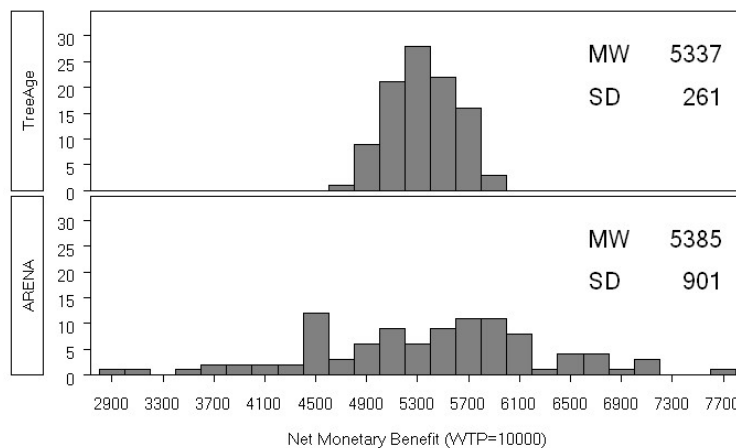


Abbildung 3.5: Histogramme der Net Monetary Benefits bei einer WTP von 10000 € pro gewonnenem Lebensjahr (MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; WTP: Willingness to pay)

### 3.3 Sensitivitätsanalysen

#### 3.3.1 Strukturelle Sensitivitätsanalysen

Wie in Kapitel 2.8.3 beschrieben, wurde im Rahmen der strukturellen Sensitivitätsanalyse untersucht, welche Auswirkungen ein Weglassen der Zustände LVR und LTx auf das Modellergebnis hat. Dazu wurden die Übergangswahrscheinlichkeiten aus Stadium 4 nach LVR und LTx auf 0 gesetzt, wodurch implizit die Wahrscheinlichkeit, in Stadium 4 zu bleiben, um die Summe dieser beiden Wahrscheinlichkeiten erhöht wurde. Das Ergebnis zeigt Tabelle 3.5. Es ergaben sich also nur geringe Unterschiede zur Basisanalyse. Dies war zu erwarten, da überhaupt nur ein sehr kleiner Teil der Patienten diese Zustände erreicht (s. Abbildung 3.1). Das Modell reagiert also nicht sensitiv auf den Ein- bzw. Ausschluss dieser beiden Zustände.

Tabelle 3.5: Strukturelle Sensitivitätsanalyse

Analyse	Kosten (€)			Effekte (QALYs)			IKER (€/QALY)
	ST	Int	inkr.	ST	Int	inkr.	
Basisanalyse	21739	20623	-1115	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
ohne LVR, LTx	21108	20096	-1011	12.69	13.23	0.55	(Int dominant)

IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; inkr.: inkrementell; Int: Intervention;  
 LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion;  
 QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; ST: Standardbehandlung.

#### 3.3.2 Univariate Sensitivitätsanalysen

Univariate Sensitivitätsanalysen wurden für die Wahl der Diskontrate, Patientencharakteristika und einige wichtige Modellparameter aus dem Bereich der Übergangswahrscheinlichkeiten und der Kosten durchgeführt (vgl. Kapitel 2.8.3).

Tabelle 3.6 zeigt die Modellergebnisse für Diskontraten zwischen 0% und 10%. In allen Fällen ist die Intervention die dominante Strategie. Die Differenz in den Kosten und Effekten zwischen beiden Strategien nimmt jedoch mit steigender Diskontrate ab, da sich die positiven Effekte des Raucherentwöhnungsprogramms erst

nach etlichen Jahren durch verringerten Krankheitsfortschritt und reduzierte Mortalität auswirken (vgl. Abbildung 3.1). Eine höhere Diskontrate hat zur Folge, dass diese weiter in der Zukunft liegenden Effekte weniger stark gewichtet werden. Dagegen fallen die Kosten, die mit der Durchführung der Intervention verbunden sind, vollständig zu Beginn des Modells an und werden somit nicht abdiskontiert.

Tabelle 3.6: Univariate Sensitivitätsanalyse zur Diskontrate

Diskont- rate	Kosten (€)			Effekte (QALYs)			IKER (€/QALY)
	ST	Int	inkr.	ST	Int	inkr.	
0%	31950	30233	-1716	18.22	19.41	1.19	(Int dominant)
3%*	21739	20623	-1115	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
5%	17310	16508	-801	10.39	10.73	0.34	(Int dominant)
10%	10621	10354	-266	6.98	7.11	0.13	(Int dominant)

\* entspricht der Basisanalyse;  
 IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; inkr.: inkrementell;  
 Int: Intervention; QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; ST: Standardbehandlung.

Die Auswirkungen einer anderen Anfangsverteilung der Patienten über die Krankheitsstadien zeigt Tabelle 3.7. Für diese Analyse wurde angenommen, dass sich die Hälfte der Patienten zu Beginn des Modells in Stadium 1 befindet, die andere Hälfte in Stadium 2. Durch die höheren Behandlungskosten in Stadium 2 liegen die Kosten beider Handlungsalternativen deutlich über den in der Basisanalyse beobachteten. Die Effekte fallen dagegen geringer aus, da die Hälfte der Kohorte vom ersten Zyklus an der erhöhten Mortalität im fortgeschrittenen Stadium ausgesetzt ist und es früher zu einer weiteren Krankheitsverschlimmerung kommt. Auch in diesem Fall ist die Intervention die dominante Strategie, der Unterschied ist jedoch geringer als in der Basisanalyse, da bei den Patienten, die bereits in Stadium 2 starten, ein Fortschritt in dieses Stadium durch die Intervention nicht mehr verhindert werden kann.

In nächsten Schritt wurde untersucht, welche Auswirkungen ein anderes Anfangsalter der Patienten zu Beginn des Modells auf die Kosten-Effektivität der Rauchintervention hat. Dazu wurde das Anfangsalter schrittweise von 45 auf 80

Tabelle 3.7: Univariate Sensitivitätsanalyse zur Anfangsverteilung der Patienten auf die Stadien

% in Stadium 1 in Zyklus 0*	Kosten (€)			Effekte (QALYs)			IKER (€/QALY)
	ST	Int	inkr.	ST	Int	inkr.	
100 <sup>†</sup>	21739	20623	-1115	12.70	13.24	0.54	(Int dominant)
50	32832	31849	-983	10.88	11.25	0.36	(Int dominant)

\* die übrigen Patienten starten in Stadium 2 ins Modell;  
<sup>†</sup> entspricht der Basisanalyse;  
 IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; inkr.: inkrementell; Int: Intervention;  
 QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; ST: Standardbehandlung.

Jahre erhöht. Da die erwartete Restlebenszeit der Patienten durch diese Erhöhung sinkt, sinken auch die durch die Intervention gewonnenen QALYs und es verkürzt sich die Zeit, in der durch die Intervention durch einen langsameren Krankheitsfortschritt Behandlungskosten eingespart werden können. Bei einer Erhöhung des Anfangsalters auf 55 Jahre oder mehr verliert die Intervention ihre Dominanz und es entstehen Kosten von bis zu 3315 € pro QALY bei einem Anfangsalter von 80 Jahren (s. Abbildung 3.6).

Im letzten Schritt wurde der univariate Einfluss von 14 Parametern (6 Übergangswahrscheinlichkeiten zum Krankheitsfortschritt, 6 Kostenparameter, Effektivität von Intervention und Standardbehandlung) betrachtet (vgl. Kapitel 2.8.3). Als obere und untere Schranken wurden die Grenzen der in Kapitel 2.4.3, 2.4.5 und 2.5 entwickelten Konfidenzintervalle eingesetzt. Tabelle 3.8 zeigt, welche Parameter einen qualitativen Einfluss auf die Kosten-Effektivität haben und bei welchen die Intervention über den gesamten Streubereich dominant bleibt.

Nur bei dem Parameter zur Effektivität der Intervention verliert die Intervention ihre Dominanz. Bis zu einem Wert von 11.57% dominiert sie die Standardbehandlung, bei niedrigeren Werten entstehen zusätzliche Kosten pro gewonnenem QALY von bis zu 1254 € bei 9.98%. Bei allen anderen Variablen ist die Intervention über den gesamten Bereich die dominante Strategie. Dieses Ergebnis kann auch in einem Tornadodiagramm zusammengefasst werden. Abbildung 3.7 zeigt den Einfluss der Parameter auf den NMB der Intervention bei einer WTP von 0 €.

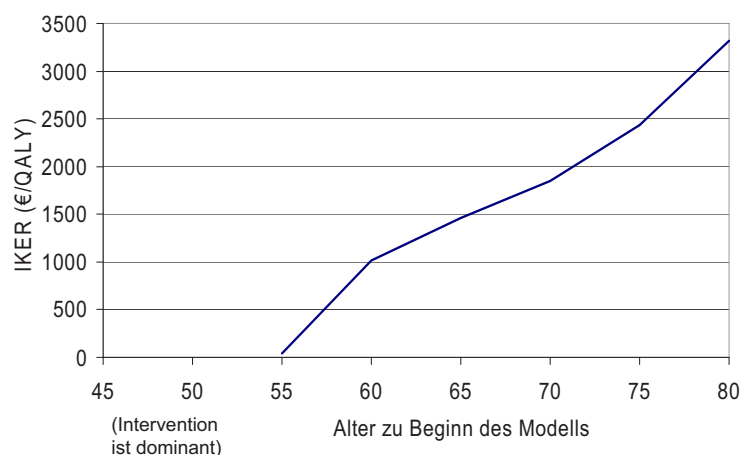


Abbildung 3.6: Kosten-Effektivitätsrelation bei unterschiedlichem Anfangsalter (IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr)

In diesem Fall tragen also die Kosten in Stadium 1 und die Effektivität der Intervention am meisten zur Unsicherheit des Ergebnisses bei. Auch der Krankheitsfortschritt bei Rauchern in Stadium 1 und die Kosten in Stadium 2 sind wichtige Faktoren, während die Wahl der übrigen Parameter kaum Einfluss auf den NMB hat. Der dicke vertikale Balken beim Parameter “Effektivität der Intervention” zeigt an, dass es dort zu einer qualitativen Änderung des Ergebnisses kommt. Wie auch aus Tabelle 3.8 deutlich wird, ist die Intervention nicht mehr dominant, wenn für diesen Parameter ein sehr kleiner Wert angenommen wird. Die Reihenfolge der Parameter im Tornadodiagramm ist abhängig von der zugrunde liegenden WTP.<sup>1</sup> Erhöht man diese auf beispielsweise 30000 €, wird die Effektivität der Intervention zum wichtigsten Einflussfaktor (s. Abbildung 3.8). Hier verliert die Intervention in keinem Fall ihre Dominanz.

Die Analysen zur Unsicherheit durch die Wahl der analytischen Methode (Diskontrate) und der Charakteristika des Patientenkollektivs (Anfangsverteilung auf die Krankheitsstadien, Alter zu Beginn des Modells) können nicht im Rahmen von

<sup>1</sup>Da der NMB über  $\lambda \cdot \Delta E - \Delta K$  bestimmt wird (s. Kapitel 2.2), steigt der Einfluss von Parametern, die die Effekte einer Intervention bestimmen, mit wachsender WTP.

Tabelle 3.8: Univariate Sensitivitätsanalyse zu Parameterwerten

Parameter	untere Grenze	obere Grenze	untere IKER	obere IKER
<b>Krankheitsfortschritt</b>				
Stadium 1, Raucher	1.30%	1.51%	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium 2, Raucher	0.97%	1.10%	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium 3, Raucher	1.99%	2.63%	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium 1, Exraucher	0.18%	0.32%	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium 2, Exraucher	0.26%	0.35%	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium 3, Exraucher	0.62%	0.76%	(Int dominant)	(Int dominant)
<b>Kosten</b>				
Stadium 1	67	145	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium 2	139	237	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium 3	310	428	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium 4, LVR	365	503	(Int dominant)	(Int dominant)
Stadium LTx	6426	10341	(Int dominant)	(Int dominant)
Intervention	502	698	(Int dominant)	(Int dominant)
Effektivität Intervention	9.98%	37.12%	(Int dominant)	1254 €/QALY
Effektivität Standardbehandlung	2.71%	10.47%	(Int dominant)	(Int dominant)
IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; Int: Intervention; LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion.				

probabilistischen Sensitivitätsanalysen behandelt werden (vgl. Kapitel 2.8.1), während es sich bei der letzten Untersuchung in Tabelle 3.8 um Parameterunsicherheit handelt, die auf unvollständiger Information basiert. Theoretisch wäre es möglich, diese Parameter in der Zielbevölkerung genau zu messen. Diese Unsicherheit wurde daher auch in Kapitel 3.3.4 in probabilistischen Analysen untersucht.

### 3.3.3 Multivariate Sensitivitätsanalysen

#### 3.3.3.1 Bivariate Analysen

Im Rahmen der multivariaten Sensitivitätsanalysen wurde zunächst eine bivariate Analyse durchgeführt, in der die Kosten und die Effektivität der Intervention gleichzeitig betrachtet wurden (s. Kapitel 2.8.3). Beide Parameter wurden über denselben



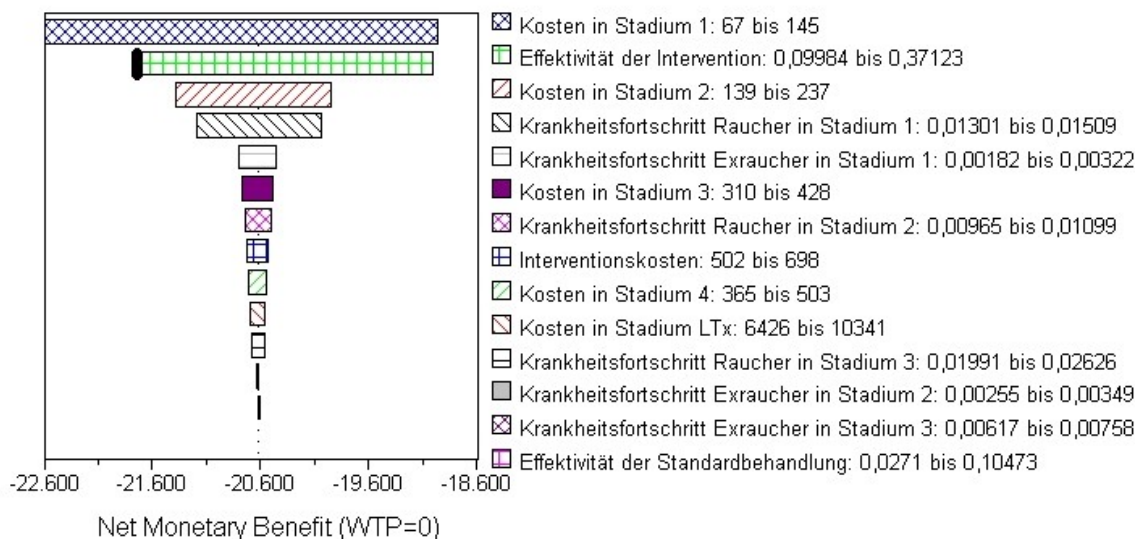


Abbildung 3.7: Tornadodiagramm für 14 Modellparameter, WTP=0 (LTx: Lungentransplantation; WTP: Willingness to pay)

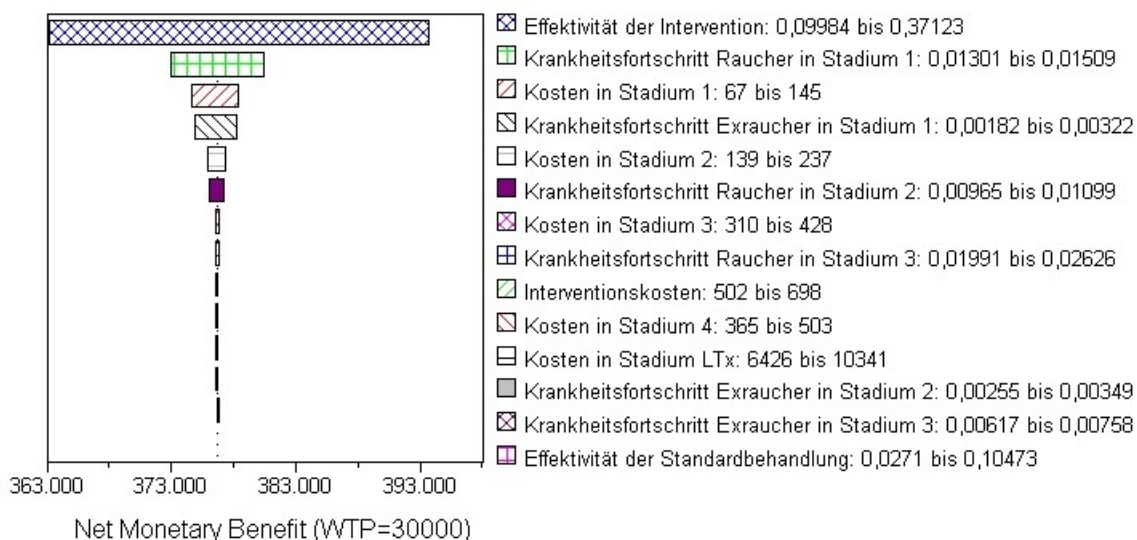


Abbildung 3.8: Tornadodiagramm für 14 Modellparameter, WTP=30000 (LTx: Lungentransplantation; WTP: Willingness to pay)

Bereich wie in der univariaten Analyse variiert. In Abbildung 3.9 ist das Ergebnis der Schwellenwertanalyse dargestellt. Dazu wurde eine Willingness to pay von 0 € gewählt. Dadurch wird die Fläche in einen dominanten und einen nicht-dominanten Bereich eingeteilt. Bei höheren Werten der WTP würde eine Einteilung in einen

kosten-effektiven und einen nicht kosten-effektiven Bereich erfolgen.

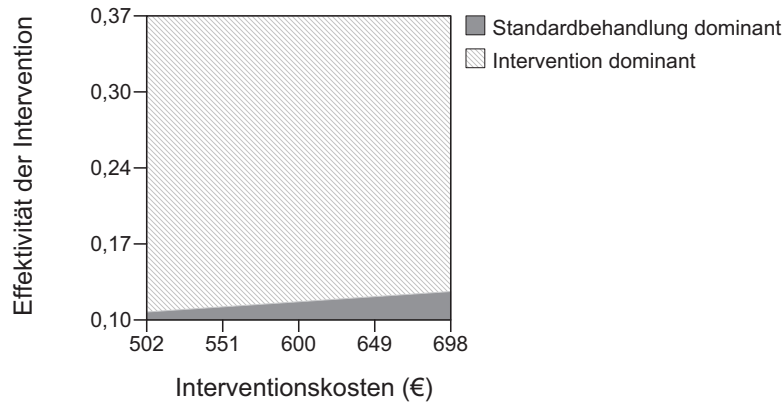


Abbildung 3.9: Schwellenwertanalyse zu den Kosten und der Effektivität der Intervention (% erfolgreich entwöhnter Raucher)

Die Grafik kann folgendermaßen interpretiert werden: Die Fläche oberhalb der break-even-Linie kennzeichnet solche Parameterkombinationen, bei denen die Intervention dominant ist, die Fläche darunter solche, die zu zusätzlichen Kosten durch die Intervention führen. Bei Kosten von 600 € muss die Intervention also mindestens eine Effektivität von 11,57% aufweisen, um dominant zu sein. Wird für die WTP ein anderer (höherer) Wert gewählt, verschiebt sich diese Linie (nach unten).

### 3.3.3.2 Best- und Worst-Case-Analysen

Es wurde eine Best-Case-Analyse durchgeführt, für die die Parameter für den Krankheitsfortschritt und die Kosten und Effekte der Intervention sowie die Effekte der Standardbehandlung auf den für die Kosten-Effektivität der Intervention günstigsten Wert gesetzt wurden. Für die Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsfortschritt bei Rauchern und die Effektivität der Intervention wurden also die oberen Grenzen aus Tabelle 3.8 verwendet, für den Krankheitsfortschritt bei Exrauchern, die Kosten der Intervention und die Effektivität der Standardbehandlung die unteren Grenzen.

Umgekehrt wurden die Parameter für die Worst-Case-Analyse auf den aus Sicht der Intervention ungünstigsten Wert gesetzt. Für die Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsfortschritt bei Rauchern und den Effekt der Intervention wurden somit die unteren Grenzen aus Tabelle 3.8 verwendet, für den Krankheitsfortschritt bei Exrauchern, die Kosten der Intervention und die Effektivität der Standardbehandlung

die oberen Grenzen.

Tabelle 3.9 zeigt die Ergebnisse der beiden Extremwertanalysen. In der Best-Case-Analyse bleibt die Intervention erwartungsgemäß dominant, in der Worst-Case-Analyse dominiert umgekehrt die Standardbehandlung die Intervention. Durch die sehr unwahrscheinliche Kombination der ungünstigsten Parameterwerte entsteht eine sehr breite Spannweite der IKER, die die Unsicherheit stark überschätzt. Für eine realistischere Einschätzung der Unsicherheit trotz gleichzeitiger Betrachtung mehrerer Parameter wurden im Folgenden probabilistische Analysen durchgeführt.

Tabelle 3.9: Extremwertanalysen

	Kosten (€)			Effekte (QALYs)			IKER (€/QALY)
	ST	Int	inkr.	ST	Int	inkr.	
Best-Case-Analyse	23035	19246	-3788	12.44	13.74	1.30	(Int dominant)
Worst-Case-Analyse	20490	21231	741	12.97	12.95	-0.01	(ST dominant)

IKER: inkrementelle Kosten-Effektivitätsrelation; ink.: inkrementell; Int: Intervention;  
QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr; ST: Standardbehandlung.

### 3.3.4 Probabilistische Sensitivitätsanalysen

In der probabilistischen Analyse wurden, wie in Kapitel 2.8.3 beschrieben, 50 Parameter aus den Bereichen Übergangswahrscheinlichkeiten, Kosten, Nutzwerte und Eigenschaften der Intervention aus den ihnen zugewiesenen Verteilungen simuliert. Es wurden 1000 Wiederholungen durchgeführt.

Abbildung 3.10 zeigt die Kosten-Effektivitätsebene, jeder Punkt steht für eine der 1000 Simulationsdurchläufe. Mit 97.5% liegt der Großteil der Punkte im Süd-Ost-Quadranten. Bei diesen Simulationen führte die Intervention also zu höheren Effekten und war mit geringeren Kosten verbunden als die Standardbehandlung und war somit dominant. 5.2% der Beobachtungen fielen in den Nord-Ost-Quadranten; die zusätzlichen Effekte waren also mit höheren Kosten verbunden. Der Nord-West-Quadrant enthält lediglich 0.3% der Punkte. In diesen 3 der 1000 Simulationen wird die Intervention von der Standardbehandlung dominiert. Der Grund dafür ist eine Parameterkonstellation, bei der die Effektivität der Intervention mit 5%, 2% und

7% geringer ist als die der Standardbehandlung mit 9%, 3% und 8%. Hier führt die Standardbehandlung also zu einem höheren Anteil an erfolgreich entwöhnten Rauchern als die Intervention, was zusammen mit den zusätzlichen Kosten durch die Intervention zur Dominanz der Standardbehandlung führt. Allerdings erscheint eine solche Kombination, bei der eine zusätzliche Unterstützung der Patienten beim Versuch mit dem Rauchen aufzuhören, zu weniger erfolgreich entwöhnten Rauchern führt als keine Unterstützung, recht unwahrscheinlich. Keine der Beobachtungen liegt im Süd-West-Quadrant.

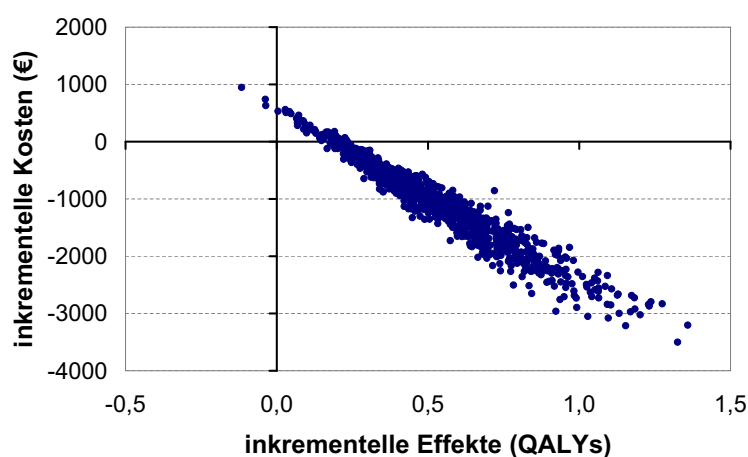


Abbildung 3.10: Streudiagramm der inkrementellen Kosten und Effekte (QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr)

Die Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve gibt in Abhängigkeit der WTP die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass die Intervention kosten-effektiv ist (s. Kapitel 2.8.2). Sie ist in Abbildung 3.11 dargestellt. Bei einer WTP von 0 entspricht der Anteil der kosten-effektiven Simulationen von 0.98 dem Anteil aller Punkte im Süd-Ost-Quadranten von Abbildung 3.10. Mit wachsender WTP nimmt auch der Anteil kosten-effektiver Beobachtungen zu, bis er ab einem Wert von 4500 € pro QALY bei 98.7% liegt. Unabhängig von der Wahl der WTP werden die 0.3% der Simulationen, die in Abbildung 3.10 im Nord-West-Quadranten liegen, nie kosten-effektiv.

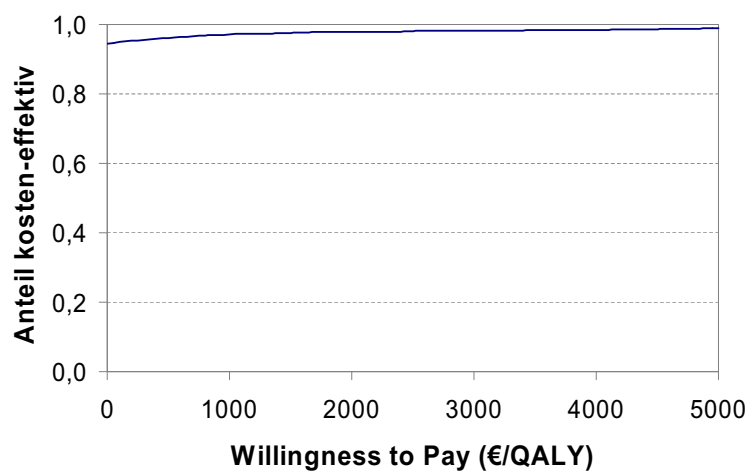


Abbildung 3.11: Kosten-Effektivitäts-Akzeptanz-Kurve (QALY: qualitätsadjustiertes Lebensjahr)



# Kapitel 4

## Diskussion

In dieser Arbeit wurde ein Markov-Modell zu COPD mit aktuellen Parametern für Deutschland entwickelt. Dabei wurde der gesamte Krankheitsverlauf von leichter COPD über höhere Schweregrade bis hin zu Lungenvolumenreduktion und Transplantation zusammen mit dem Auftritt von Exazerbationen und dem Tod von Patienten betrachtet. Es wurden Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Stadien sowie stadienspezifische Nutzwerte und Kosten aus gesellschaftlicher Perspektive geschätzt. Als Grundlage für die Modellparameter wurden soweit möglich deutsche Daten verwendet.

Der Schwerpunkt der Arbeit lag auf der methodischen Entwicklung und der technischen Umsetzung des Modells. Zur technischen Validierung wurde das Modell in drei verschiedenen Softwarepaketen implementiert. Die deterministischen Analysen führten zu übereinstimmenden Ergebnissen, und auch die Simulationen lieferten keinen Hinweis auf Fehler bei der Implementierung. Als Intervention wurde beispielhaft ein Raucherentwöhnungsprogramm gewählt, mit dem die Anwendbarkeit des Modells demonstriert wurde. In der Basisanalyse war die Intervention die dominante Strategie, führte also zu höheren Effekten bei gleichzeitig geringeren Kosten. Diese Dominanz blieb auch in den meisten Sensitivitätsanalysen erhalten.

### Limitationen des COPD-Modells

#### Modellstruktur

Die Struktur des Modells orientiert sich an nationalen und internationalen Leitlinien zu COPD. Der Erkrankungsschweregrad wurde gemäß der GOLD-Klassifikation in

vier Stadien unterteilt, außerdem wurden die Zustände nach Lungenvolumenreduktion und Lungentransplantation betrachtet. Ein Nachteil bei dieser Art der Klassifikation ist, dass lediglich die Lungenfunktion der Patienten berücksichtigt wird. COPD ist jedoch eine systemische Erkrankung, die sich auf unterschiedliche Organsysteme auswirkt. Neben der Lungenfunktion sind auch Body-Mass-Index, Atemnot und körperliche Leistungsfähigkeit wichtige Faktoren für die Prognose, die im BODE-Index zu einem Maß zusammengefasst werden [126]. Bei einer Einteilung nach dem BODE-Index würden daher mehr Aspekte des Schweregrades der COPD berücksichtigt als nur die Lungenfunktion allein. Doch da diese bisher das Standardkriterium bei der Schweregradbestimmung ist und nur wenige Studien den BODE-Index berichten, wurde für das hier entwickelte Modell zur Klassifikation der COPD ebenfalls nur die Lungenfunktion der Patienten eingesetzt. Welche Auswirkungen eine andere Einteilung auf das Modellergebnis hätte, ist nicht bekannt.

## **Modellparameter**

### **Übergangswahrscheinlichkeiten**

Zur Schätzung der Übergangswahrscheinlichkeiten wurden Daten aus der Literatur verwendet. Dabei musste mit Ausnahme der Mortalität und einem Teil der Exazerbationsraten auf internationale Studien zurückgegriffen werden, da keine deutschen Daten verfügbar waren. Die Übertragbarkeit von klinischen Parametern wird allgemein als besser angesehen als die von Daten zur Inanspruchnahme oder zu Kosten [36]. Da der Schweregrad der Erkrankung bei der Parameterbestimmung berücksichtigt wurde, besteht hier nicht das Problem eines unterschiedlichen Case-Mix zwischen den Studien und der Zielgruppe des Modells. In diesem Fall ist eine Übertragung internationaler Daten auf den deutschen Kontext wohl weniger problematisch als es eine Verwendung veralteter deutscher Studien wäre, die nicht mehr die aktuelle Versorgungspraxis widerspiegeln.

Auch beim Krankheitsfortschritt sind keine Unterschiede zwischen westlichen Industrieländern bekannt, so dass davon ausgegangen wurde, dass die Ergebnisse von Studien aus den USA, Kanada und Schweden auf Deutschland übertragen werden können. Wenn zu einem späteren Zeitpunkt Ergebnisse deutscher Studien vorliegen, können die entsprechenden Parameter aktualisiert werden.

Bei Rauchern in höheren Stadien wurde beispielhaft gezeigt, wie Meta-Analysen zur Bestimmung von Übergangswahrscheinlichkeiten eingesetzt werden können. Al-



lerdings lagen für diese Stadien lediglich zwei geeignete Studien vor, eine Anzahl, die für eine valide Meta-Analyse zu gering ist. Der Einsatz der Meta-Analyse diene an dieser Stelle daher lediglich als Beispiel für die Anwendbarkeit dieses Verfahrens bei der Schätzung von Modellparametern.

Bei den Exazerbationswahrscheinlichkeiten konnte zum Teil eine in Deutschland durchgeführte Studie verwendet werden [59], die jedoch nur moderate und schwere Exazerbationen berücksichtigt, und in der keine Patienten in den Stadien 1 oder 2 aufgenommen wurden. Außerdem wurde die Vergleichsgruppe nicht mit einem Placebo behandelt, sondern erhielt Salmeterol. Dies führt möglicherweise zu einer Verringerung der Exazerbationsrate, was insgesamt vermutlich eine konservative Schätzung der Kosten-Effektivität der Intervention zur Folge hat, da mehr Patienten unter der Standardbehandlung die betroffenen höheren Stadien erreichen.

Für die Schätzung von Exazerbationsraten von Patienten mit leichter und moderater Erkrankung sowie für leichte Exazerbationen mussten auch hier Daten aus anderen Ländern verwendet werden. Für Exazerbationsraten in Stadium 1 liegen ebenso wie zur Häufigkeit von Lungenvolumenreduktionen und Lungentransplantationen kaum Informationen vor. Die mit diesen Parametern verbundene hohe Unsicherheit wurde in den Sensitivitätsanalysen durch entsprechend breite Konfidenzintervalle berücksichtigt.

Die relativen Sterberisiken in den einzelnen Krankheitsstadien zur Schätzung der Mortalität basieren ebenfalls auf internationalen Studien, da keine Informationen zur Situation in Deutschland vorhanden waren. Diese relativen Risiken wurden anschließend mit deutschen Daten des Statistischen Bundesamtes verknüpft, um altersabhängige, stadienspezifische Sterbewahrscheinlichkeiten zu bestimmen.

### **Nutzwerte**

Da bisher keine deutschen Daten zur Lebensqualität von COPD-Patienten verfügbar sind, die auf generischen Instrumenten basieren, musste zur Nutzenbewertung in der stabilen Krankheitsphase auf die Ergebnisse internationaler Studien zurückgegriffen werden. Obwohl die Übertragbarkeit von Nutzwerten unterschiedlicher Länder sehr kritisch zu sehen ist, erscheint die Verwendung dieser Daten dennoch valider als z.B. die Befragung eines Expertenpanels. Für die Bewertung von leichten und moderaten Exazerbationen mussten dennoch die Schätzungen eines solchen Expertenpanels übernommen werden, das für ein anderes COPD-Modell befragt wurde [28], da keine

anderen Datenquellen zur Verfügung standen.

Da im Bereich von Nutzwerten bei schweren Exazerbationen bisher auch international kaum Untersuchungen vorliegen, in denen generische Instrumente verwendet werden, wurde zu diesem Thema eine eigene Studie geplant und in Zusammenarbeit mit den Asklepios-Fachkliniken München-Gauting durchgeführt. Dabei wurde u.a. der EQ-5D, ein generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität, eingesetzt, um COPD-Patienten mit schwerer Exazerbation zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung zu befragen. Um den Einfluss von Exazerbationen auf die Lebensqualität aus Sicht der Patienten im Modell umsetzen zu können, wurden daraus Nutzwerte für einen Zyklus in schwerer Exazerbation geschätzt.

Allerdings war es nicht möglich, die dazu nötigen Annahmen zum zeitlichen Verlauf der Lebensqualität über einen Zyklus in Exazerbation auf ihre Validität hin zu überprüfen, da zu diesem Punkt keine Daten verfügbar waren. Um die dazu nötigen Informationen zu erhalten, müsste bei COPD-Patienten die Lebensqualität bereits im stabilen Zustand, also vor der stationären Behandlung, regelmäßig erhoben werden, nach dem Beginn einer Exazerbation wäre möglichst eine tägliche Befragung durchzuführen, und auch nach der Entlassung müsste der Patient bis zu seiner vollständigen Erholung weiter beobachtet werden. Eine solche Untersuchung wäre sehr aufwändig und überstieg die Möglichkeiten im Rahmen dieser Arbeit.

Außerdem konnten durch die Rekrutierung in einer Klinik nur Patienten mit schwerer Exazerbation erreicht werden. Auch war es auf Grund des äußerst schlechten Gesundheitszustandes der Patienten bei den allerschwersten Fällen nicht möglich, eine Befragung durchzuführen. Insgesamt waren etwa 10% der Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, davon betroffen. Dies führt zu einem Bias, da vor allem Patienten mit besonders geringer Lebensqualität nicht beobachtet wurden. So kommt es im Modell zu einer Überschätzung der Nutzwerte in Zyklen mit schweren Exazerbationen. Da diese vor allem in höheren COPD-Stadien auftreten, die von den Patienten unter der Intervention seltener erreicht werden, hat dies insgesamt eine konservative Bewertung der Kosten-Effektivität der Intervention zur Folge.

Da für die Nutzwerte bei stabiler COPD auf die Ergebnisse internationaler Studien zurückgegriffen werden musste, in denen zur Bestimmung der Nutzwerte der Tarif nach Dolan [81] eingesetzt wurde, musste für eine konsistente Bewertung auch bei der eigenen Studie dieser Tarif verwendet werden. Der Einsatz eines Tarifes für

ein anderes Land ist allerdings sehr problematisch. So ist bekannt, dass sich die Ergebnisse durch die Verwendung unterschiedlicher Tarife zum Teil stark verändern [127, 128]. Diese Abweichungen können auf Unterschieden in der Stichprobe, in der Übersetzung oder im Verständnis der Bewertungsmethode basieren, aber auch systematische kulturelle Unterschiede widerspiegeln, etwa in der Gewichtung von Problemen in den Bereichen Schmerzen oder Depression [128]. Würde im COPD-Modell statt des Tarifs nach Dolan der von Greiner [127] eingesetzt, der für die deutsche Bevölkerung entwickelt wurde, würde dies zu höheren Nutzwerten führen [89]. Solange jedoch für die übrigen Zustände keine Daten zur Lebensqualität für die deutsche Bevölkerung vorliegen, ist eine Verwendung dieser Werte im Markov-Modell nicht sinnvoll.

Insgesamt lieferte diese Studie die ersten deutschen Daten zur Lebensqualität bei schweren Exazerbationen, die auf einem generischen Instrument basieren und so die Berechnung von Nutzwerten ermöglichen. Doch weitere Forschung auf diesem Gebiet ist erforderlich, um den zeitlichen Verlauf der Lebensqualität und die Auswirkungen leichter und moderater Exazerbationen in ökonomischen Evaluationen genauer bewerten zu können.

### **Kosten**

Bei den Kosten von COPD wurden direkte medizinische und indirekte Kosten berücksichtigt. Es konnten sowohl bei der Schätzung des Ressourcenverbrauchs als auch bei der Bewertung größtenteils deutsche Daten verwendet werden. Dazu wurden die Ergebnisse einer deutschen Kostenstudie zu COPD auf das Modell angepasst. In der Studie wurde der Ressourcenverbrauch in den Bereichen Medikamente, Heil- und Hilfsmittel, Rehabilitation, Arbeitsunfähigkeit und Frührente gemessen [23]. Dabei wurden nur solche Kosten berücksichtigt, die direkt der COPD zugeordnet werden konnten. Allerdings wurden in dieser Studie keine Patienten mit GOLD-Stadium 1 betrachtet. Für diese Patientengruppe liegen kaum Daten zum Ressourcenverbrauch vor. Die Kostenschätzung in diesem Bereich basiert daher auf den Ergebnissen von Stadium 2, die entsprechend auf das leichtere Stadium angepasst wurden. Die fehlende Evidenz zu Kosten bei leichter COPD ist besonders kritisch, da dieser Parameter am meisten zur Unsicherheit des Modellergebnisses beiträgt. Besonders bei abstinente Rauchern ist die Wahrscheinlichkeit einer Progression in höhere Stadien gering, und ein Großteil der Patienten bleibt bis zum Tod in Stadium 1.

Es wurde für jede schwere Exazerbation ein Krankenhausaufenthalt angenommen, die Bewertung erfolgte über DRGs. Zur Häufigkeit von Arztkontakten in Abhängigkeit des COPD-Stadiums konnten keine deutschen Daten identifiziert werden. An dieser Stelle mussten daher die Ergebnisse internationaler Studien verwendet werden. Ob dies zu einer Über- oder Unterschätzung des tatsächlichen Ressourcenverbrauchs führte, ist nicht bekannt. Auch in diesem Bereich besteht daher dringender Forschungsbedarf zur Situation in Deutschland.

Direkte nicht-medizinische Kosten wurden nicht betrachtet. Dies betrifft besonders die Unterstützung durch pflegende Angehörige und Fahrtkosten der Patienten. Dieser Verzicht führt vermutlich zu einer Unterschätzung der Kostenersparnis durch die Intervention und damit zu einem konservativen Ergebnis. Das Ausmaß der Unterschätzung ist jedoch eher als gering einzustufen.

Unverbundene Kosten wurden im Modell ebenfalls nicht berücksichtigt. Die Frage nach der Einbeziehung solcher Kosten ist Gegenstand derzeitiger Diskussion [92]. Obwohl sich einige Autoren für die Betrachtung unverbundener Kosten aussprechen [129, 130], werden sie in den meisten Modellen nicht aufgenommen. Die Schätzung dieser Kosten ist sehr schwierig, da kaum Evidenz vorliegt.

Auf Grund des eher kleinen Unterschiedes in der Lebenserwartung zwischen der Intervention und der Standardbehandlung ist im vorliegenden Modell bei einer Berücksichtigung unverbundener Kosten in gewonnenen Lebensjahren lediglich von einer geringfügigen Änderung des Modellergebnisses auszugehen. Es ist außerdem anzunehmen, dass der Gewinn an Lebenszeit bei anderen möglichen Interventionen nicht höher ausfällt als der durch das Raucherentwöhnungsprogramm.

Relevanter wäre dagegen eine Berücksichtigung unverbundener Kosten, die in der auch ohne Intervention zu erwartenden Lebenszeit anfallen. Dies ist besonders bei einem Raucherentwöhnungsprogramm von Bedeutung, da Nikotinverzicht sich auch positiv auf andere Erkrankungen auswirkt und somit Exraucher vermutlich geringere unverbundene Kosten verursachen. Bei einer anderen Intervention sind dagegen geringere Unterschiede in den unverbundenen Kosten zwischen den Handlungsalternativen zu erwarten, so dass eine Einbeziehung kaum Auswirkungen auf das Ergebnis hätte. Da unter der Intervention geringere unverbundene Kosten erwartet werden, ist auch hier davon auszugehen, dass der Verzicht auf diese Kosten zu einem konservativen Ergebnis führt.

## Validierung

Auf Grund fehlender Daten war es nicht möglich, die externe Validität des Modells, also die Übereinstimmung der Ergebnisse zu Krankheitsverlauf, Kosten oder Nutzwerten mit den Ergebnissen anderer Modelle oder Studien, zu überprüfen.

Durch die in dieser Arbeit durchgeführte technische Modellvalidierung, bei der das Modell in drei Softwarepaketen implementiert wurde, konnte die Wahrscheinlichkeit von Fehlern bei der Umsetzung des Modells stark reduziert werden. Da eine solche Mehrfachimplementierung sehr zeitaufwändig ist, wird sie nur selten durchgeführt. Auch in keinem der bisherigen COPD-Modelle wird eine technische Validierung angesprochen. Da jedoch vor allem komplexe Modelle anfällig für Fehler sind, die für Außenstehende kaum mehr zu erkennen sind, kann eine technische Validierung die Akzeptanz eines Modells erhöhen.

## Allgemeine Limitationen von Markov-Modellen

Eine Einschränkung aller Markov-Modelle ist ihre Gedächtnislosigkeit. Für alle Patienten in einem Zustand gelten die gleichen Wahrscheinlichkeiten, unabhängig von Ereignissen in der Vergangenheit. Beim COPD-Modell spielt dies besonders bei der Modellierung von Exazerbationen eine Rolle. Obwohl häufige und schwere Exazerbationen negative Auswirkungen auf den Krankheitsfortschritt und die Mortalität haben [66], wurde ein Einfluss von Ereignissen in der Vergangenheit auf gegenwärtige Übergangswahrscheinlichkeiten im hier entwickelten Modell nicht berücksichtigt.

Die Modellierung eines solchen Einflusses wäre unter Zuhilfenahme zahlreicher zusätzlicher Stadien möglich [131]. So könnte beispielsweise Stadium 2 unterteilt werden in die Zustände "Stadium 2, keine schwere Exazerbation", "Stadium 2, 1 oder 2 schwere Exazerbationen", "Stadium 2, 3 oder mehr schwere Exazerbationen". Auf diese Weise würde das Modell jedoch sehr groß und unübersichtlich.

Eine andere Möglichkeit wäre die Verwendung von Tracker-Variablen. Diese zählen für jeden Patienten, wie häufig ein Ereignis bereits eingetreten ist und ermöglichen es so, einen Zusammenhang zwischen Ereignissen in der Vergangenheit und gegenwärtigen Wahrscheinlichkeiten umzusetzen. Allerdings führt auch dies zu einer deutlichen Zunahme der Komplexität des Modells, und Auswertungen sind dann nur noch mit Hilfe von Monte-Carlo-Simulationen möglich.

Andererseits ist zwar ein Zusammenhang zwischen Exazerbationen und dem wei-

teren Krankheitsverlauf bekannt, doch es liegen kaum Daten zur Größe und der funktionalen Form dieses Zusammenhangs vor. Außerdem bedeutet eine erhöhte Komplexität von Modellen meist eine Verringerung ihrer Transparenz. Auch wenn eine Berücksichtigung von vergangenen Ereignissen auf zukünftige Parameterwerte zu einer geringfügigen Verbesserung der Genauigkeit des Modellergebnisses führt, hat sie andererseits eine deutliche Zunahme der Komplexität zur Folge. Die Verständlichkeit und damit die Akzeptanz eines Modells sind jedoch stark von seiner Transparenz abhängig. Daher wurde in dieser Arbeit trotz der damit verbundenen vereinfachenden Annahme ein solcher Zusammenhang nicht umgesetzt.

In Fällen, in denen die Gedächtnislosigkeit eine zu starke Vereinfachung der Realität darstellt, wäre das Verfahren der Discrete Event Simulation (DES) besser als ein Markov-Modell geeignet, solche Zusammenhänge umzusetzen. Eine DES kann z.B. in der Software ARENA implementiert werden. Dieses Programmpaket wurde auch in dieser Arbeit im Rahmen der technischen Validierung des Markov-Modells eingesetzt, eine DES wurde hier allerdings nicht durchgeführt.

Ein weiterer Vorteil einer DES gegenüber einem Markov-Modell liegt in der höheren Flexibilität z.B. bei der Festlegung der Patientencharakteristika. Da das mittlere Alter in der LHS zu Beginn der Studie bei etwa 48 Jahren lag [38], wurde für das hier entwickelte Modell angenommen, dass alle Patienten mit 45 Jahren in das Modell eintreten. Eine realistischere Situation, in der Patienten unterschiedlichen Alters in das Modell starten, ist im Rahmen von Markov-Modellen nicht möglich, da die Übergangswahrscheinlichkeiten lediglich vom derzeitigen Stadium und der Laufzeit des Modells abhängig sind und sich innerhalb einer Patientengruppe im gleichen Stadium nicht unterscheiden können. Um zu untersuchen, welche Auswirkungen ein anderes Anfangsalter der Patienten hätte, wurden im Markov-Modell Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Dominanz der Intervention bei einem höheren Anfangsalter verloren geht, das Modell reagiert also sensitiv auf diesen Parameter. Bei einer DES wäre es möglich, für jeden Patienten individuell ein Anfangsalter zu simulieren, das auf einer vorgegebenen Verteilung basiert. Grundlage dafür könnte beispielsweise die Altersverteilung der Patienten aus der LHS sein [38].

## **Limitationen bei der gewählten Intervention**

Obwohl die Intervention beispielhaft für die Evaluation gewählt wurde, ist die Raucherentwöhnung dennoch eine der kosten-effektivsten Maßnahmen im Gesundheits-

wesen überhaupt [132]. Im Bereich COPD ist sie von besonders hoher Relevanz, da bisher für keine andere Behandlungsmaßnahme ein Einfluss auf die Krankheitsverschlechterung nachgewiesen werden konnte [17].

In diesem Modell wurden lediglich die Auswirkungen der Intervention auf die COPD berücksichtigt. Nikotinverzicht führt jedoch nicht nur zu einer besseren Prognose der COPD, sondern reduziert auch die Inzidenz zahlreicher anderer Erkrankungen wie Schlaganfälle, Herz-Kreislauf- oder Tumorerkrankungen. Solche Modelle, die die Folgen des Rauchverzichts auf eine Reihe von Erkrankungen untersuchen, wurden z.B. von Feenstra et al. [133] oder Hurley et al. [134] entwickelt. Dabei wird meist von einer gesunden Population ausgegangen, für die eine Veränderung der Krankheitsrisiken in Abhängigkeit vom Raucherstatus modelliert wird. Diese Modellform entspricht jedoch nicht der hier behandelten Fragestellung. Für das vorliegende COPD-Modell diene das Raucherentwöhnungsprogramm lediglich als beispielhafte Intervention.

Mit dem Modell könnten ebenso medikamentöse oder nicht-medikamentöse Technologien zur Behandlungen der COPD wie Rehabilitationsprogramme, Patientenschulungen oder Telemonitoring evaluiert werden. Dabei kann ein Einfluss der Intervention auf den Krankheitsfortschritt, die Mortalität, Exazerbationshäufigkeiten, die Lebensqualität der Patienten oder ihren Ressourcenverbrauch untersucht werden. Im Beispiel wurden eine Verringerung der Mortalität und eine Verlangsamung des Krankheitsfortschritts durch Nikotinverzicht angenommen.

Da das hier entwickelte Modell zusätzlich die Stadien nach Lungenvolumenreduktion und Lungentransplantation betrachtet, wird es im Gegensatz zu den bisherigen Modellen zu COPD auch möglich, neue Verfahren in diesen Bereichen zu evaluieren, die beispielsweise die Mortalität oder die Kosten dieser Prozeduren verringern.

Eine weitere Einschränkung des Modells liegt darin, dass ein nachträglicher Wechsel von Raucher zu Exraucher nicht möglich ist. Grund dafür ist, dass lediglich die Folgen der Intervention bewertet werden sollen. Hört ein Patient einige Jahre nach Beginn des Modells auf zu Rauchen, kann dies nicht mehr dem Entwöhnungsprogramm zugerechnet werden. So wird implizit davon ausgegangen, dass sich die Häufigkeit eines nachträglichen Rauchverzichts nicht zwischen den beiden Handlungsalternativen unterscheidet.

Auch die Möglichkeit eines Rückfalls von anfangs abstinenten Rauchern wurde im Modell nicht implementiert. Stattdessen wurde aus der LHS nur der Anteil an Pati-

enten als erfolgreich entwöhnt definiert, der auch nach 11 Jahren noch nicht wieder mit dem Rauchen angefangen hatte. Die Erfolgsquote der Intervention lag bei kürzerer Nachbeobachtungszeit mit ca. 35% nach einem Jahr deutlich über diesem Wert [38], aber da die Evidenz von nur zwischenzeitlichem Nikotinverzicht nicht eindeutig ist [135, 136], wurden solche Patienten als Raucher eingeteilt. Bei Patienten, die 11 Jahre lang nicht mehr geraucht hatten, ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Rückfalls mit etwa 1% nur gering [42] und wurde im Modell nicht berücksichtigt.

## Vergleich mit anderen Modellen zu COPD

Entscheidungsanalytische Modelle ermöglichen eine Abschätzung der Kosten-Effektivität von Therapien bevor die Ergebnisse von Langzeitstudien vorliegen. Daher sind sie besonders für die Industrie von großem Interesse. So wurden in den bisherigen COPD-Modellen Medikamente wie inhalative Glukokortikoide [26], Bronchodilatoren [29] oder Kombinationspräparate [27] evaluiert.

Im Gegensatz zu anderen Modellen zu COPD, die bisher für Kanada, Schweden und die Niederlande publiziert wurden, betrachtet das hier entwickelte Modell die Situation in Deutschland. Da die Ergebnisse von ökonomischen Evaluationen nur sehr eingeschränkt auf ein anderes Land übertragbar sind [137], wird dadurch zum ersten Mal eine modellbasierte Einschätzung der Wirtschaftlichkeit von Interventionen bei COPD für Deutschland möglich.

Ein Vergleich der Ergebnisse des hier entwickelten Modells mit denen früherer Modelle ist kaum möglich, da in keinem eine Intervention evaluiert wird, die eine Änderung des Rauchverhaltens der Patienten zum Ziel hat. Bei Sin et al. [26] und Spencer et al. [27] wird ein Einfluss der Medikation auf Exazerbations- und Mortalitätsraten angenommen, jedoch nicht auf die Progression. Die Kosten-Effektivitätsrelation liegt bei Sin für das Modell mit lebenslanger Laufzeit bei 4600 kanadischen Dollar, bei Spencer für eine Laufzeit von 25 Jahren bei etwa 11000 kanadischen Dollar. Bei Borg et al. [28] wird dagegen ein Effekt der hypothetischen Intervention nur auf den Krankheitsverlauf modelliert und mit einer zweiten hypothetischen Intervention verglichen, die die Exazerbationsraten reduziert. Ab einer Laufzeit von 30 Jahren dominiert die erste Intervention über die zweite. In der vorliegenden Arbeit wurden dagegen die Parameter zur Progression und zur Mortalität in Abhängigkeit vom Raucherstatus bestimmt, und die Kosten der Intervention fielen im Gegensatz zu den Kosten der dauerhaften medikamentösen Behandlung in den bisherigen



Modellen einmalig im ersten Modellzyklus an. Beide Unterschiede führen zu einer günstigeren Bewertung der Intervention, die sich in ihrer Dominanz über die Standardbehandlung ausdrückt.

Während zwei der vier publizierten Modelle bei der Schätzung der Modellparameter größtenteils auf patientenbezogene Daten zurückgreifen [28, 29], wurden für das vorliegende Modell fast ausschließlich Literaturdaten verwendet. Der Vorteil von Primärdaten besteht darin, dass alle Parameter auf demselben Patientenkollektiv basieren und die Daten somit eine hohe interne Validität aufweisen. Andererseits werden so Information aus anderen Studien nicht berücksichtigt, so dass nicht die beste verfügbare Evidenz eines Bereichs für die Modellierung genutzt wird. Dagegen hat der Einsatz von Literaturdaten den Nachteil, dass die Daten auf unterschiedlichen Studien basieren, denen wiederum unterschiedliche Patientenkollektive und uneinheitliche Ein- und Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung zugrunde liegen. Auch unterschiedliche Drop-out-Raten und Laufzeiten können die Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränken. Dafür haben die Ergebnisse bei dieser Methode möglicherweise eine höhere externe Validität, sind also besser generalisierbar.

## **Implikationen der Modellergebnisse**

Dieses Modell ermöglicht zum ersten Mal eine gesundheitsökonomische Evaluation von Interventionsprogrammen für COPD-Patienten in Deutschland. Die Ergebnisse der Modellierung zeigen, dass die Unterstützung von bereits an COPD erkrankten Patienten bei der Aufgabe des Rauchens nicht nur kosten-effektiv ist, sondern dass es dadurch sogar langfristig möglich ist, zusätzlich zu den positiven Auswirkungen auf die Lebensdauer und -qualität der Patienten auch Kosten aus Sicht der Gesellschaft einzusparen.

Bei der Entwicklung des Modells wurde deutlich, dass in den drei Parameterbereichen Wahrscheinlichkeiten, Nutzwerte und Kosten Evidenz zur Situation in Deutschland fehlt. Zur Schätzung von Übergangswahrscheinlichkeiten zum Krankheitsverlauf sind große Kohortenstudien nötig, die Patienten aller Erkrankungsstadien über einen Zeitraum von mehreren Jahren beobachten und dabei Lungenfunktion, Exazerbationshäufigkeiten und -schweregrade erheben. Allerdings existieren zu diesem Punkt bereits internationale Langzeitstudien. Obwohl also auch hier längerfristig deutsche Daten wünschenswert sind, können die Ergebnisse dieser Studien von allen

drei Bereichen noch am besten auf den deutschen Kontext übertragen werden.

Für die Schätzung von Nutzwerten bei stabiler und exazerbierter COPD fehlen ebenfalls deutsche Studien. Während international große Untersuchungen zu stabiler COPD vorliegen, existieren bei exazerbierter COPD bisher kaum Informationen zur Lebensqualität. Doch auch die Ergebnisse zu stabiler COPD sind nur sehr eingeschränkt auf Deutschland übertragbar, da sich die Nutzwerte zwischen unterschiedlichen Ländern zum Teil stark unterscheiden. In diesem Bereich besteht daher ein erhöhter Bedarf an Studien zur Lebensqualität in den einzelnen Erkrankungsstadien sowie zu den zusätzlichen Beeinträchtigungen bei akuten Exazerbationen. Zur Berechnung von Nutzwerten für gesundheitsökonomische Evaluationen ist dabei der Einsatz generischer Indexinstrumente erforderlich.

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen weisen darauf hin, dass die Unsicherheit bei der Evaluation der Intervention besonders auf fehlende Evidenz im Bereich der Kosten in leichteren Krankheitsstadien zurückzuführen ist. Es existieren zwar zahlreiche internationale Beobachtungsstudien zu Kosten durch COPD, doch diese können auf Grund unterschiedlicher Behandlungsstrukturen nicht auf Deutschland übertragen werden. Obwohl bereits eine Krankheitskostenstudie zu COPD in Deutschland bei Patienten mit moderater und schwerer Erkrankung vorliegt, werden dringend Studien benötigt, die auch frühe Krankheitsstadien betrachten. Patienten in dieser Gruppe verursachen zwar nur geringe Kosten, doch auch diese müssen berücksichtigt werden, da die Prävalenz gerade der frühen Stadien auch in Zukunft weiter zunehmen wird.

Insgesamt ist die Datenlage zu COPD in Deutschland bisher nicht ausreichend. Programme zur weiteren Erforschung der Erkrankung wie das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte Kompetenznetz Asthma und COPD können dazu beitragen, unser Verständnis der Krankheit zu vertiefen. Die so möglicherweise durch große Kohortenstudien gewonnenen Erkenntnisse sind erforderlich, um mit Hilfe von Modellen die langfristige Wirtschaftlichkeit von Präventions- oder Behandlungsmaßnahmen genauer untersuchen zu können.

# Literaturverzeichnis

- [1] Drummond M, Sculpher M, Torrance G, et al. (2005) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University Press, Oxford 3 edition.
- [2] Briggs A, Sculpher M (1998) An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* **13(4)**, 397–409.
- [3] Philips Z, Bojke L, Sculpher M, et al. (2006) Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics* **24(4)**, 355–71.
- [4] Weinstein M, O'Brien B, Hornberger J, et al. (2003) Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Modeling Studies. *Value Health* **6(1)**, 9–17.
- [5] Hunink M, Glasziou P (2001) *Decision Making in Health and Medicine: Integrating Evidence and Values*, Cambridge University Press, Cambridge.
- [6] Vogelmeier C, Buhl R, Criege C, et al. (2007) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* **61(5)**, e1–40.
- [7] Worth H, Buhl R, Cegla U, et al. (2002) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* **56(11)**, 704–38.

- [8] From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2006. Verfügbar unter: <http://www.goldcopd.org>.
- [9] Rennard S (2004) Looking at the patient - approaching the problem of COPD. *N Engl J Med* **350**(10), 965–6.
- [10] Schermer T, Smeele I, Thoonen B, et al. (2008) Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J* **32**(4), 945–52.
- [11] Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, et al. (1987) Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* **106**(2), 196–204.
- [12] Seemungal T, Donaldson G, Bhowmik A, et al. (2000) Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **161**(5), 1608–13.
- [13] Rodriguez-Roisin R (2000) Toward a Consensus Definition for COPD Exacerbations. *Chest* **117**(5 Suppl 2), 398S–401S.
- [14] Lundback B, Lindberg A, Lindstrom M, et al. (2003) Not 15 but 50% of smokers develop COPD? – Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* **97**(2), 115–22.
- [15] Lindberg A, Bjerg-Backlund A, Ronmark E, et al. (2006) Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* **100**(2), 264–72.
- [16] Schauerte G, Geiger P (2006) Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Schriftenreihe der Bayerischen Landesapothekerkammer, Heft 73, Govi-Verlag, Eschborn.
- [17] Hoogendoorn M, Rutten-van Mülken M, Hoogenveen R, et al. (2005) A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J* **26**(2), 223–33.

- [18] Pauwels R, Buist A, Calverley P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. workshop report: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Technical report NHLBI/WHO, Bethesda (2005).
- [19] Murray C, Lopez A (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **349(9064)**, 1498–1504.
- [20] Buist A, McBurnie M, Vollmer W, et al. (2007) International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* **370(9589)**, 741–750.
- [21] Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer W, et al. (2007) COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* **131(1)**, 29–36.
- [22] Fabel H, Konietzko N, (ed.) (2005) Weißbuch Lunge 2005. Die Lunge und ihre Erkrankungen: zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland, Thieme, Stuttgart [u.a.], 3., neubearb. Aufl.
- [23] Nowak D, Dietrich E, Oberender P, et al. (2004) Krankheitskosten von COPD in Deutschland. *Pneumologie* **58(12)**, 837–44.
- [24] Ruff L, Volmer T, Nowak D, et al. (2000) The economic impact of smoking in Germany. *Eur Respir J* **16(3)**, 385–90.
- [25] Anthonisen N, Connett J, Murray R (2002) Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* **166(5)**, 675–9.
- [26] Sin D, Golmohammadi K, Jacobs P (2004) Cost-effectiveness of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease according to disease severity. *Am J Med* **116(5)**, 325–31.
- [27] Spencer M, Briggs A, Grossman R, et al. (2005) Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* **23(6)**, 619–37.

- [28] Borg S, Ericsson A, Wedzicha J, et al. (2004) A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health* **7(2)**, 153–67.
- [29] Oostenbrink J, Rutten-van Mülken M, Monz B, et al. (2005) Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health* **8(1)**, 32–46.
- [30] Maniadakis N, Tzanakis N, Fragoulakis V, et al. (2006) Economic evaluation of tiotropium and salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Greece. *Curr Med Res Opin* **22(8)**, 1599–607.
- [31] Rutten-van Mülken M, Lee T (2006) Economic modeling in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* **3(7)**, 630–4.
- [32] Stinnett A, Mullahy J (1998) Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* **18(2 Suppl)**, S68–80.
- [33] Leidl R (1998) Der Effizienz auf der Spur: Eine Einführung in die ökonomische Evaluation. In Schwartz F, (ed.), *Das Public Health Buch: Gesundheit und Gesundheitswesen*, pp. 346–369 Urban & Schwarzenberg München.
- [34] Hessel F, Kohlmann T, Krauth C, et al. (1999) Gesundheitsökonomische Evaluation in der Rehabilitation. Teil I: Prinzipien und Empfehlungen für die Leistungserfassung. In Verband Deutscher Rentenversicherungsträger, (ed.), *Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften*, pp. 103–194.
- [35] Graf von der Schulenburg J, Greiner W, Jost F, et al. (2007) Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. *Gesundh ökon Qual manag* **12(5)**, 285–290.
- [36] Drummond M, McGuire A (2001) *Economic Evaluation in Health Care*, Oxford University Press, Oxford.
- [37] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung, Version 1.1. Verfügbar unter

- <http://www.iqwig.de/methoden.805.html>, Stand: 09.10.2008, aufgerufen am 20.11.2008.
- [38] Anthonisen N, Connett J, Kiley J, et al. (1994) Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* **272**(19), 1497–505.
- [39] Vestbo J (2004) Epidemiology of Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In Sifakas N, Anthonisen N, Georgopoulos D, (ed.), *Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, pp. 5–11. Marcel Dekker: New York.
- [40] Briggs A, Sculpher M, Claxton K (2006) Decision modelling for health economic evaluation, *Handbooks in Health Economic Evaluation Series*, Oxford University Press, Oxford.
- [41] Karlin S, Taylor H (1972) *A first course in stochastic processes*, Acad. Press, New York, 5. print. edition.
- [42] Howard P, Knight C, Boler A, et al. (2008) Cost-Utility Analysis of Varenicline versus Existing Smoking Cessation Strategies using the BENESCO Simulation Model: Application to a Population of US Adult Smokers. *Pharmacoeconomics* **26**(6), 497–511.
- [43] Decramer M, Gosselink R, Bartsch P, et al. (2005) Effect of treatments on the progression of COPD: report of a workshop held in Leuven, 11-12 March 2004. *Thorax* **60**(4), 343–9.
- [44] Calverley P, Anderson J, Celli B, et al. (2007) Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **356**(8), 775–89.
- [45] Highland K, Strange C, Heffner J (2003) Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* **138**(12), 969–73.
- [46] Sutherland E, Allmers H, Ayas N, et al. (2003) Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* **58**(11), 937–41.

- [47] Lung Health Study Research Group (2000) Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **343(26)**, 1902–9.
- [48] Pauwels R, Lofdahl C, Laitinen L, et al. (1999) Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* **340(25)**, 1948–53.
- [49] Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen P, et al. (2005) Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **365(9470)**, 1552–60.
- [50] Burge P, Calverley P, Jones P, et al. (2000) Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* **320(7245)**, 1297–303.
- [51] Vestbo J, Sorensen T, Lange P, et al. (1999) Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* **353(9167)**, 1819–23.
- [52] Scanlon P, Connett J, Waller L, et al. (2000) Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* **161(2 Pt 1)**, 381–90.
- [53] Kerstjens H, Rijcken B, Schouten J, et al. (1997) Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* **52(9)**, 820–827.
- [54] Sutton A, Abrams K, Jones D, et al. (2000) *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*, Wiley Series in Probability and Statistics, Wiley & Sons, New York.
- [55] DerSimonean R, Laird N (1986) Meta-Analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* **7**, 177–88.
- [56] Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. (2003) Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* **361(9356)**, 449–56.



- [57] Stockley R, Chopra N, Rice L, on behalf of the S. M. S. Investigator Group (2006) Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. *Thorax* **61(2)**, 122–128.
- [58] Calverley P, Boonsawat W, Cseke Z, et al. (2003) Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **22(6)**, 912–9.
- [59] Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. (2007) Impact of Salmeterol/Fluticasone Propionate versus Salmeterol on Exacerbations in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* **175(2)**, 144–149.
- [60] Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. (2003) Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* **21(1)**, 74–81.
- [61] Keene O, Calverley P, Jones P, et al. (2008) Statistical analysis of exacerbation rates in COPD: TRISTAN and ISOLDE revisited. *Eur Respir J* **32(1)**, 17–24.
- [62] Suissa S (2006) Statistical treatment of exacerbations in therapeutic trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **173(8)**, 842–6.
- [63] Paggiaro P, Dahle R, Bakran I, et al. (1998) Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* **351(9105)**, 773–80.
- [64] Donaldson G, Seemungal T, Patel I, et al. (2003) Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* **22(6)**, 931–6.
- [65] Washko G, Fan V, Ramsey S, et al. for the National Emphysema Treatment Trial Research Group (2008) The Effect of Lung Volume Reduction Surgery on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* **177(2)**, 164–169.

- [66] Soler-Cataluna J, Martinez-Garcia M, Roman Sanchez P, et al. (2005) Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* **60(11)**, 925–931.
- [67] Statistisches Bundesamt (2007) Todesursachen in Deutschland. Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2006, Fachserie 12, Reihe 4 Verfügbar unter [https://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1021018](https://www.ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1021018), Stand: 25.03.2008, aufgerufen am 17.04.2008.
- [68] Prescott E, Osler M, Anderson P, et al. (1998) Mortality in women and men in relation to smoking. *Int J Epidemiol* **27(1)**, 27–32.
- [69] Neubauer S, Welte R, Beiche A, et al. (2006) Mortality, morbidity and costs attributable to smoking in Germany: update and a 10-year comparison. *Tob Control* **15(6)**, 464–71.
- [70] Mannino D, Doherty D, Buist S (2006) Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med* **100(1)**, 115–22.
- [71] National Emphysema Treatment Trial Research Group (2003) A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *N Engl J Med* **348(21)**, 2059–2073.
- [72] Patel N, DeCamp M, Criner G (2008) Lung Transplantation and Lung Volume Reduction Surgery versus Transplantation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* **5(4)**, 447–453.
- [73] Trulock E, Christie J, Edwards L, et al. (2007) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2007. *J Heart Lung Transplant* **26(8)**, 782–795.
- [74] Connors A, Dawson N, Thomas C, et al. (1996) Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* **154(4 Pt 1)**, 959–67.

- [75] Stamatis G (2007) Operative Therapieverfahren. In Lingner H, Schultz K, Schwartz F, (ed.), *Volkskrankheit Asthma/COPD*, pp. 297–308 Springer Heidelberg.
- [76] Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. (2000) Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* **343**(4), 239–45.
- [77] Deutsche Stiftung Organtransplantation (2007) Organspende und Transplantation in Deutschland. Verfügbar unter <http://www.dso.de>, aufgerufen am 17.04.2008.
- [78] Shahab L, Jarvis M, Britton J, et al. (2006) Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax* **61**(12), 1043–1047.
- [79] Murray C, Lopez A (1997) Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **349**(9063), 1436–1442.
- [80] Hoffmann C (1998) Lebensqualität als Outcomeparameter in gesundheitsökonomischen Studien. In Schöffski O, Glaser P, Graf von der Schulenburg J, (ed.), *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, pp. 117–128. Springer, Berlin.
- [81] Dolan P (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* **35**(11), 1095–108.
- [82] Rutten-van Mölken M, Oostenbrink J, Tashkin D, et al. (2006) Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five-dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages? *Chest* **130**(4), 1117–28.
- [83] Stahl E, Lindberg A, Jansson S, et al. (2005) Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes* **3**, 56.
- [84] Miller J, Malthaner R, Goldsmith C, et al. (2006) A randomized clinical trial of lung volume reduction surgery versus best medical care for patients with advanced emphysema: a two-year study from Canada. *Ann Thorac Surg* **81**(1), 314–20.
- [85] Seemungal T, Donaldson G, Paul E, et al. (1998) Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **157**(5 Pt 1), 1418–22.

- [86] Antonelli-Incalzi R, Imperiale C, Bellia V, et al. (2003) Do GOLD stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur Respir J* **22(3)**, 444–9.
- [87] O'Reilly J, Williams A, Rice L (2007) Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. *Int J Clin Pract* **61(7)**, 1112–1120.
- [88] Brazier J, Roberts J, Tsuchiya A, et al. (2004) A comparison of the EQ-5D and SF-6D across seven patient groups. *Health Econ* **13(9)**, 873–84.
- [89] Menn P, Weber N, Häufinger K, Holle R (2008) Quality of life during acute exacerbations of COPD: Comparing EQ-5D, SF-12 and SGRQ. *ISPOR Research Digest*. Verfügbar unter [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/index.asp).
- [90] Ramsey S, Patrick D, Albert R, et al. (1995) The cost-effectiveness of lung transplantation. A pilot study. *Chest* **108(6)**, 1594–601.
- [91] Krauth C, Hessel F, Hansmeier T, et al. (2005) Empirische Bewertungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation - ein Vorschlag der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG). *Gesundheitswesen* **67(10)**, 736–746.
- [92] Rappange D, van Baal P, van Exel N, et al. (2008) Unrelated Medical Costs in Life-Years Gained: Should They be Included in Economic Evaluations of Healthcare Interventions? *Pharmacoeconomics* **26(10)**, 815–30.
- [93] Jansson S, Andersson F, Borg S, et al. (2002) Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* **122(6)**, 1994–2002.
- [94] Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2007) Fallpauschalen-Katalog. Verfügbar unter <http://www.g-drg.de/cms/>, Stand: 26.09.2006, aufgerufen am 21.09.2007.
- [95] Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2007) G-DRG V2007 Daten 2006 gem. § 21 KHEntgG. Verfügbar unter <http://www.g-drg.de/cms/>, Stand: 30.01.2008, aufgerufen am 23.07.2008.

- [96] AOK-Bundesverband (2007) Landesbasisfallwerte 2007. Verfügbar unter <http://www.aok-gesundheitspartner.de/bundesverband/krankenhaus/budgetverhandlung/landesbasisfallwert/>, Stand: 12.04.2007, aufgerufen am 19.09.2007.
- [97] Statistisches Bundesamt (2007) Statistisches Jahrbuch 2007 für die Bundesrepublik Deutschland. Wiesbaden.
- [98] Statistisches Bundesamt (2005) Gesundheit. Ausgaben 1996-2005. Wiesbaden. Verfügbar unter <https://www.ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.cls?cmspath=struktur,vollanzeige.csp&ID=1020256>, Stand: 15.10.2007, aufgerufen am 26.11.2007.
- [99] Rutten-van Mölken M, Oostenbrink J, Miravitlles M, et al. (2007) Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ* **8(2)**, 123–35.
- [100] Koleva D, Motterlini N, Banfi P, et al. (2007) Healthcare costs of COPD in Italian referral centres: A prospective study. *Respir Med* **101(11)**, 2312–2320.
- [101] Kassenärztliche Bundesvereinigung (2005) Grunddaten zur Vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland 2006. Ärztliche Arztabrechnung / Honorar. Verfügbar unter <http://www.kbv.de/publikationen/2398.html>, aufgerufen am 05.11.2007.
- [102] Oostenbrink J, Rutten-van Mölken M (2004) Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med* **98(9)**, 883–91.
- [103] Schwabe U, Paffrath D, (ed.) (2007) Arzneiverordnungsreport 2006, Springer, Heidelberg.
- [104] Robert-Koch-Institut (2004) Influenza-Schutzimpfung: Impfstatus der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Bundesweite Querschnittsuntersuchung zur Situation in der Saison 2003/2004. *Epidemiol Bull* **14**, 113–7.
- [105] Vasiliadis H, Collet J, Penrod J, et al. (2005) A cost-effectiveness and cost-utility study of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* **24(9)**, 1275–83.

- [106] van Enckevort P, Koopmanschap M, Tenvergert E, et al. (1997) Lifetime costs of lung transplantation: estimation of incremental costs. *Health Econ* **6(5)**, 479–89.
- [107] Deutsche Rentenversicherung (2006) Rentenzugang 2006. Statistik der Deutschen Rentenversicherung, Band 163. Verfügbar unter <http://www.deutscherentenversicherung.de/>, aufgerufen am 26.03.2008.
- [108] Donaldson G, Seemungal T, Wilkinson T, et al. (2003) Exacerbation types by COPD severity; risk of hospitalisation by patients not seeking treatment. *Eur Respir J* **22(Suppl. 45)**, 353s.
- [109] Welte R (1998) MICE: Ein PC-Modul für die Berechnung der indirekten Kosten von Krankheiten. Working Paper Number: 1/1998.
- [110] Cahill, K, Stead L, Lancaster T (2007) Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* (**1**), CD006103.
- [111] Marlow S, Stoller J (2003) Smoking cessation. *Respir Care* **48(12)**, 1238–54.
- [112] Christenhusz L, Pieterse M, Seydel E, et al. (2007) Prospective determinants of smoking cessation in COPD patients within a high intensity or a brief counseling intervention. *Patient Educ Couns* **66(2)**, 162–166.
- [113] Hilberink S, Jacobs J, Bottema B, et al. (2005) Smoking cessation in patients with COPD in daily general practice (SMOCC): Six months' results. *Prev Med* **41(5-6)**, 822–827.
- [114] Jimenez-Ruiz C, Masa F, Miravittles M, et al. (2001) Smoking Characteristics: Differences in Attitudes and Dependence Between Healthy Smokers and Smokers With COPD. *Chest* **119(5)**, 1365–1370.
- [115] Wagena E, van der Meer R, Ostelo R, et al. (2004) The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respir Med* **98(9)**, 805–815.
- [116] Anthonisen N (2004) Lessons from the Lung Health Study. *Proc Am Thorac Soc* **1(2)**, 143–145.

- [117] Briggs A (2000) Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics* **17(5)**, 479–500.
- [118] Menn P, Holle R. Comparing three software tools to implement Markov models for health economic evaluations (submitted for publication).
- [119] Sculpher M, Fenwick E, Claxton K (2000) Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics* **17(5)**, 461–77.
- [120] Weinstein M, Toy E, Sandberg E, et al. (2001) Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. *Value Health* **4(5)**, 348–61.
- [121] Hammerschmidt T, Goertz A, Wagenpfeil S, et al. (2003) Validation of health economic models: the example of EVITA. *Value Health* **6(5)**, 551–9.
- [122] Sendi P, Craig B, Pfluger D, et al. (1999) Systematic validation of disease models for pharmacoeconomic evaluations. Swiss HIV Cohort Study. *J Eval Clin Pract* **5(3)**, 283–95.
- [123] Akehurst R, Anderson P, Brazier J, et al. (2000) Decision analytic modelling in the economic evaluation of health technologies. *Pharmacoeconomics* **17(5)**, 443–4.
- [124] Krahn M, Naglie G, Naimark D, et al. (1997) Primer on medical decision analysis: Part 4 - Analyzing the model and interpreting the results. *Med Decis Making* **17(2)**, 142–51.
- [125] Shechter S, Schaefer A, Braithwaite R, et al. (2006) Increasing the efficiency of Monte Carlo cohort simulations with variance reduction techniques. *Med Decis Making* **26(5)**, 550–3.
- [126] Celli B, Cote C, Marin J, et al. (2004) The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* **350(10)**, 1005–1012.
- [127] Greiner W, Claes C, Busschbach J et al. (2005) Validating the EQ-5D with Time Trade Off for the German Population. *Eur J Health Econ* **6(2)**, 124–30.

- [128] Badia X, Roset M, Herdman M et al. (2001) A Comparison of United Kingdom and Spanish General Population Time Trade-off Values for EQ-5D Health States. *Med Decis Making* **21(1)**, 7–16.
- [129] Meltzer D (1997) Accounting for Future Costs in Medical Cost-Effectiveness Analysis. *J Health Econ* **16(1)**, 33–64.
- [130] Weinstein M, Manning W (1997) Theoretical Issues in Cost-Effectiveness Analysis. *J Health Econ* **16(1)**, 121–28.
- [131] Le Lay A, Despiegel N, Francois C, et al. (2006) Can discrete event simulation be of use in modelling major depression? *Cost Eff Resour Alloc* **4(1)**, 19.
- [132] Parrott S, Godfrey C (2004) Economics of smoking cessation *BMJ* **328(7445)**, 947–949.
- [133] Feenstra T, Hamberg-van Reenen H, Hoogenveen R, et al. (2005) Cost-effectiveness of face-to-face smoking cessation interventions: a dynamic modeling study. *Value Health* **8(3)**, 178–90.
- [134] Hurley S, Matthews J (2007) The Quit Benefits Model: a Markov model for assessing the health benefits and health care cost savings of quitting smoking. *Cost Eff Resour Alloc* **5(1)**, 2.
- [135] Murray R, Anthonisen N, Connett J, et al. (1998) Effects of multiple attempts to quit smoking and relapses to smoking on pulmonary function. Lung Health Study Research Group. *J Clin Epidemiol* **51(12)**, 1317–26.
- [136] Sherrill D, Enright P, Cline M, et al. (1996) Rates of Decline in Lung Function Among Subjects Who Restart Cigarette Smoking. *Chest* **109(4)**, 1001–1005.
- [137] Welte R, Feenstra T, Jager H et al. (2004) A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics* **22(13)**, 857–76.



# Anhang A

## Fragebogen zur Lebensqualität bei akuten Exazerbationen

### Gesundheitsfragebogen

Tragen Sie bitte die <b>Anfangsbuchstaben</b> Ihres Namens ein:	
Vorname:  _ - _	Nachname:  _
<b>Heutiges Datum</b>  _ _  .  _ _  . 20  _ _  Tag            Monat            Jahr	
Wann sind Sie <b>geboren?</b>  _ _  .  _ _  . 19  _ _  Tag            Monat            Jahr	
Welches <b>Geschlecht</b> haben Sie? Männlich <input type="checkbox"/> Weiblich <input type="checkbox"/>	
Rauchen Sie zur Zeit <b>Zigaretten?</b> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> ↓ a) Rauchen Sie regelmäßig oder gelegentlich? Regelmäßig (mindestens 1 Zigarette pro Tag)... <input type="checkbox"/> Gelegentlich ..... <input type="checkbox"/> b) Wie viele Zigaretten rauchen Sie durchschnittlich pro Tag? Anzahl Zigaretten  _ _ _ _	

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

**Beweglichkeit/Mobilität**

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

**Für sich selbst sorgen**

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

**Allgemeine Tätigkeiten** (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

**Schmerzen/Körperliche Beschwerden**

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

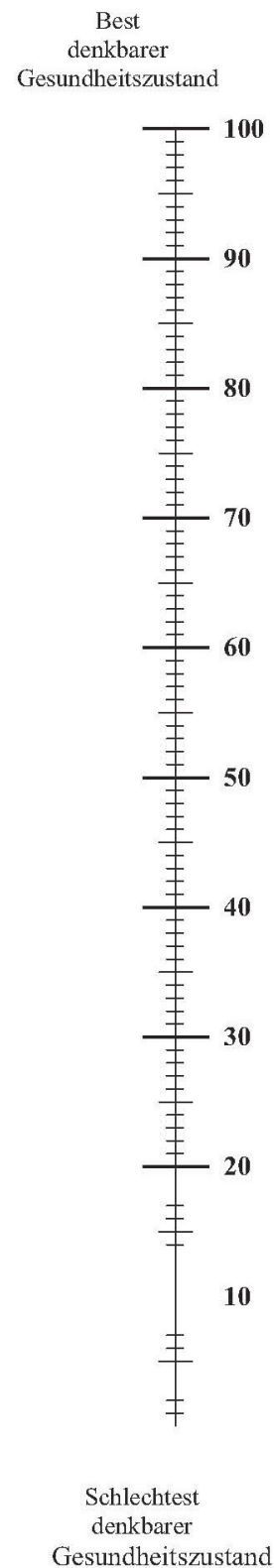
**Angst/Niedergeschlagenheit**

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0".

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

**Ihr heutiger  
Gesundheitszustand**



### A : Allgemeiner Gesundheitszustand

*Bitte kreuzen Sie für jede der folgenden Fragen*

***in jeder mit einem Pfeil ► gekennzeichneten Zeile***

*das Kästchen  der Antwortmöglichkeit an, die am besten auf Sie zutrifft !*

#### 1 Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

- |   |                                       |                                       |                                       |                                       |                                       |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|   | ausgezeichnet                         | sehr gut                              | gut                                   | weniger gut                           | schlecht                              |
| ► | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>5</sub> |

#### 2 Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

- |   | ja,<br>stark<br>eingeschränkt         | ja,<br>etwas<br>eingeschränkt         | nein,<br>überhaupt nicht<br>eingeschränkt |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| ► <b>mittelschwere Tätigkeiten</b> , z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>     |
| ► mehrere <b>Treppenabsätze steigen</b>   | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>     |

#### 3 Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

- |   | ja                                    | nein                                  |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| ► Ich habe <b>weniger geschafft</b> als ich wollte. | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |
| ► Ich konnte <b>nur bestimmte Dinge</b> tun.        | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> |



Mit den nächsten Fragen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie sich diese auf Ihr Leben auswirken. Wir möchten dadurch herausfinden, was Ihnen an Ihrer Erkrankung **aus Ihrer Sicht** die meisten Probleme bereitet, und nicht, was die Ärzte und das Pflegepersonal dazu meinen.

Lesen Sie bitte die Anleitung sorgfältig und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen. Denken Sie bitte nicht zu lange über Ihre Antwort nach.

**Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit Ihrer Atemwegsbeschwerden in den vergangenen 3 Monaten. Bitte kreuzen Sie für jede Frage 1 Kästchen an.**

	An den meisten Tagen der Woche	An mehreren Tagen der Woche	An ein paar Tagen im Monat	Nur bei Infektionen der Atemwege	Gar nicht
1. Während der letzten 3 Monate habe ich gehustet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Während der letzten 3 Monate habe ich Schleim (Auswurf) ausgehustet:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Während der letzten 3 Monate war ich kurzatmig:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Während der letzten 3 Monate hatte ich Anfälle von Keuchen oder Pfeifen beim Atemholen (Atemgeräusch):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wie viele schwere oder sehr unangenehme Anfälle von Atemwegsbeschwerden hatten Sie in den vergangenen 3 Monaten:					
Mehr als 3 Anfälle	<input type="checkbox"/>				
3 Anfälle	<input type="checkbox"/>				
2 Anfälle	<input type="checkbox"/>				
1 Anfall	<input type="checkbox"/>				
Keine Anfälle	<input type="checkbox"/>				
6. Wie lange dauerte der schlimmste Anfall von Atemwegsbeschwerden? (Wenn Sie keine schweren Anfälle hatten, gehen Sie bitte weiter zu Frage 7).					
1 Woche oder länger	<input type="checkbox"/>				
3 Tage oder länger	<input type="checkbox"/>				
1 oder 2 Tage	<input type="checkbox"/>				
Weniger als 1 Tag	<input type="checkbox"/>				

7. Wie viele gute Tage (d.h. Tage mit wenig Atemwegsbeschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen Woche in den vergangenen 3 Monaten?

- |                        |                          |
|------------------------|--------------------------|
| Kein Tag war gut       | <input type="checkbox"/> |
| 1 oder 2 gute Tage     | <input type="checkbox"/> |
| 3 oder 4 gute Tage     | <input type="checkbox"/> |
| Fast jeder Tag war gut | <input type="checkbox"/> |
| Jeder Tag war gut      | <input type="checkbox"/> |

8. Wenn Sie pfeifend atmen oder keuchen, ist es morgens schlimmer?

- Ja
- Nein

***Abschnitt 1: Wie würden Sie Ihr Atemleiden beschreiben? (Bitte nur eins der vier Kästchen ankreuzen)***

- |                                       | Richtig                  |
|---------------------------------------|--------------------------|
| Das wichtigste Problem, das ich habe. | <input type="checkbox"/> |
| Bereitet mir ziemlich viele Probleme. | <input type="checkbox"/> |
| Bereitet mir ein paar Probleme.       | <input type="checkbox"/> |
| Bereitet mir keine Probleme.          | <input type="checkbox"/> |

***Wenn Sie berufstätig sind oder waren, kreuzen Sie bitte eines der drei Kästchen an:***

- |   | Richtig                  |
|---|--------------------------|
| Ich habe wegen meiner Atemwegsbeschwerden ganz aufgehört zu arbeiten.   | <input type="checkbox"/> |
| Meine Atemwegsbeschwerden beeinträchtigen mich bei der Arbeit oder haben mich veranlaßt, meinen Beruf/meine Stelle zu wechseln. | <input type="checkbox"/> |
| Meine Atemwegsbeschwerden wirken sich nicht auf meine Arbeit aus.   | <input type="checkbox"/> |



**Abschnitt 2: Diese Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie derzeit für gewöhnlich in Atemnot geraten.**

**Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „Richtig“ oder „Falsch“ ankreuzen:**

	Richtig	Falsch
Still sitzen oder ruhig liegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sich waschen oder anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Im Haus herumgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Draußen auf ebenen Wegen gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Einen Treppenabsatz hinaufgehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bergauf gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Abschnitt 3: Nun folgen weitere Fragen zu Ihrem derzeitigen Husten und Ihrer derzeitigen Kurzatmigkeit.**

**Bitte geben Sie in jeder Zeile an, was auf Sie zutrifft, indem Sie „Richtig“ oder „Falsch“ ankreuzen:**

	Richtig	Falsch
Mein Husten tut weh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Husten macht mich müde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gerate außer Atem, wenn ich rede	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bekomme Atemnot, wenn ich mich nach vorne beuge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Husten oder Atem stören meinen Schlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin schnell erschöpft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



**Abschnitt 4: Bei diesen Fragen geht es um weitere Auswirkungen, die Ihre Atemwegsbeschwerden derzeit möglicherweise auf Sie haben.**

	Richtig	Falsch
Mein Husten oder mein Atmen ist mir in der Öffentlichkeit peinlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Atemwegsbeschwerden sind lästig für meine Familie, meine Freunde oder Nachbarn.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl, meine Atemwegsbeschwerden nicht im Griff zu haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich rechne nicht damit, dass es mit meinen Atemwegsbeschwerden besser wird.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durch meine Atemwegsbeschwerden bin ich anfällig oder invalide geworden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Es ist für mich riskant, mich sportlich zu betätigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alles erscheint mir zu mühsam.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Abschnitt 5: Diese Fragen betreffen Ihre Medikamente. Wenn Sie keine Medikamente einnehmen, gehen Sie bitte gleich zu Abschnitt 6 weiter.**

	Richtig	Falsch
Meine Medikamente helfen mir nicht viel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mir ist es peinlich, meine Medikamente in der Öffentlichkeit zu benutzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Medikamente verursachen mir unangenehme Nebenwirkungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Medikamente beeinträchtigen mein Leben erheblich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Abschnitt 6: Bei diesen Fragen geht es darum, wie sich Ihr Atemleiden möglicherweise auf Ihre Aktivitäten auswirkt.**

**Bitte kreuzen Sie bei jedem Satz „Richtig“ an, wenn darin eine oder mehrere Feststellungen aufgrund Ihres Atemleidens auf Sie zutreffen. Sonst kreuzen Sie bitte „Falsch“ an.**

	Richtig	Falsch
Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann kein Bad bzw. keine Dusche nehmen oder ich brauche lange dazu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich gehe langsamer als andere, oder ich halte an, um mich auszuruhen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aufgaben wie Hausarbeit dauern sehr lange, oder ich muß mich zwischendurch ausruhen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich einen Treppenabsatz hinaufgehe, muß ich langsam gehen oder zwischendurch anhalten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muß ich danach anhalten oder langsamer gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, bergauf zu gehen, etwas die Treppen hochzutragen, leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten, zu tanzen, Bowling oder Golf zu spielen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell zu gehen (8 km/h), Tennis zu spielen oder zu schwimmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wegen meines Atemleidens fällt es mir schwer, sehr schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen, radzufahren, schnell zu schwimmen oder anstrengenden Sport zu treiben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Abschnitt 7: Geben Sie bitte an, wie Ihre Atemwegsbeschwerden normalerweise Ihr tägliches Leben beeinflussen.**

**Bitte kreuzen Sie bei jeder Frage „Richtig“ oder „Falsch“ an (bitte denken Sie daran, dass eine Aussage nur auf Sie zutrifft, wenn Sie etwas aufgrund Ihrer Atemwegsbeschwerden nicht tun können):**

	Richtig	Falsch
Ich kann keinen Sport treiben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann nicht ausgehen, um mich zu unterhalten oder zu erholen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann das Haus nicht verlassen, um einzukaufen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann keine Hausarbeit verrichten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich kann mich nicht weit von meinem Bett oder Stuhl entfernen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Wir möchten Sie nun bitten, die Feststellung (nur eine) anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie sich Ihre Atemwegsbeschwerden auf Sie auswirken:**

	Richtig
Sie hindern mich <b>nicht</b> daran, das zu tun, was ich gerne möchte.	<input type="checkbox"/>
Sie hindern mich an ein oder zwei Dingen, die ich gerne tun möchte.	<input type="checkbox"/>
Sie hindern mich an den meisten Dingen, die ich gerne tun möchte.	<input type="checkbox"/>
Sie hindern mich an allem, was ich gerne tun möchte.	<input type="checkbox"/>

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen (Vorder- und Rückseiten) beantwortet haben.



## Anhang B

# Dichten der Verteilungen für probabilistische Sensitivitätsanalysen

## Übergangswahrscheinlichkeiten

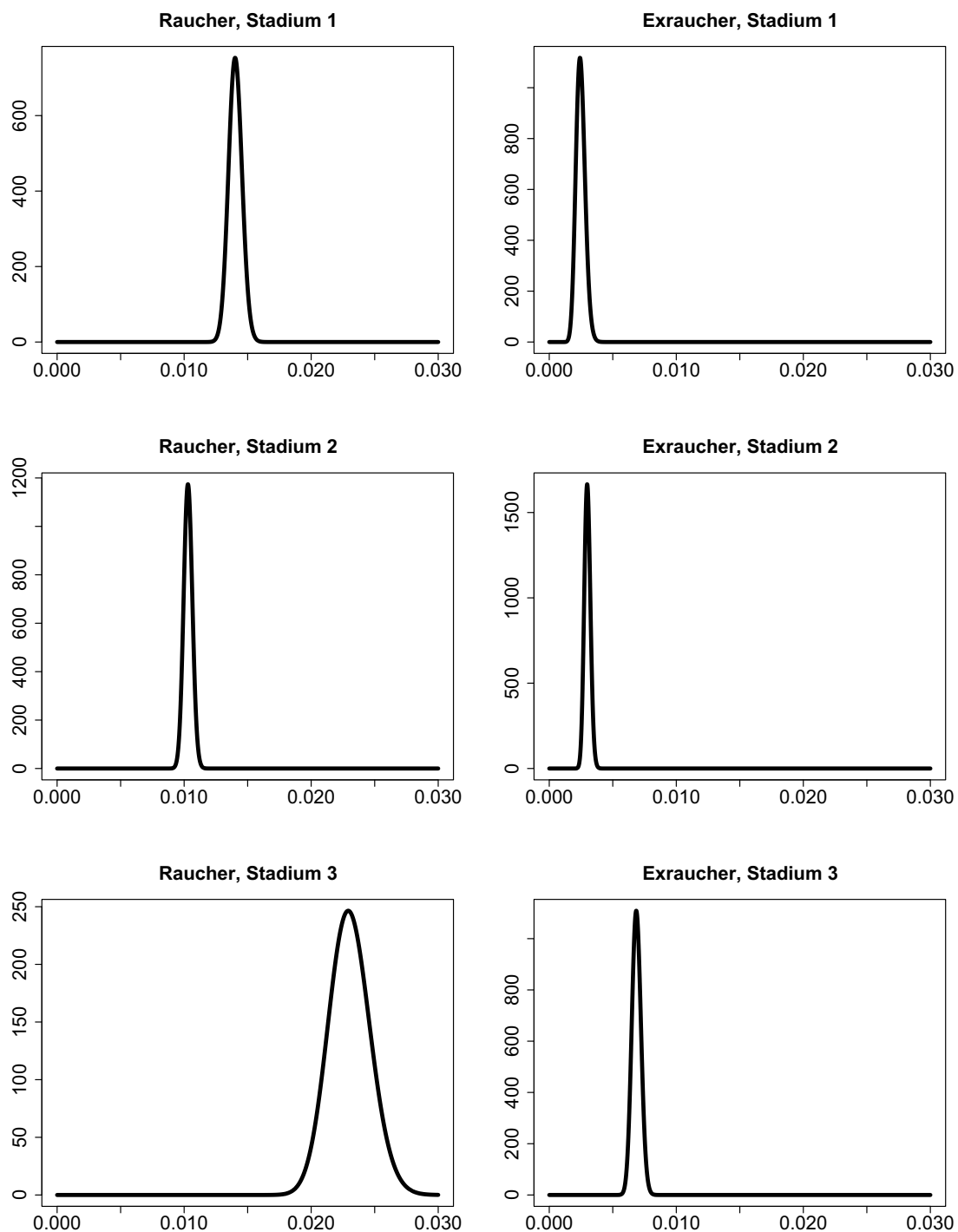


Abbildung B.1: Dichten der Beta-Verteilungen für die Wahrscheinlichkeit eines Krankheitsfortschritts

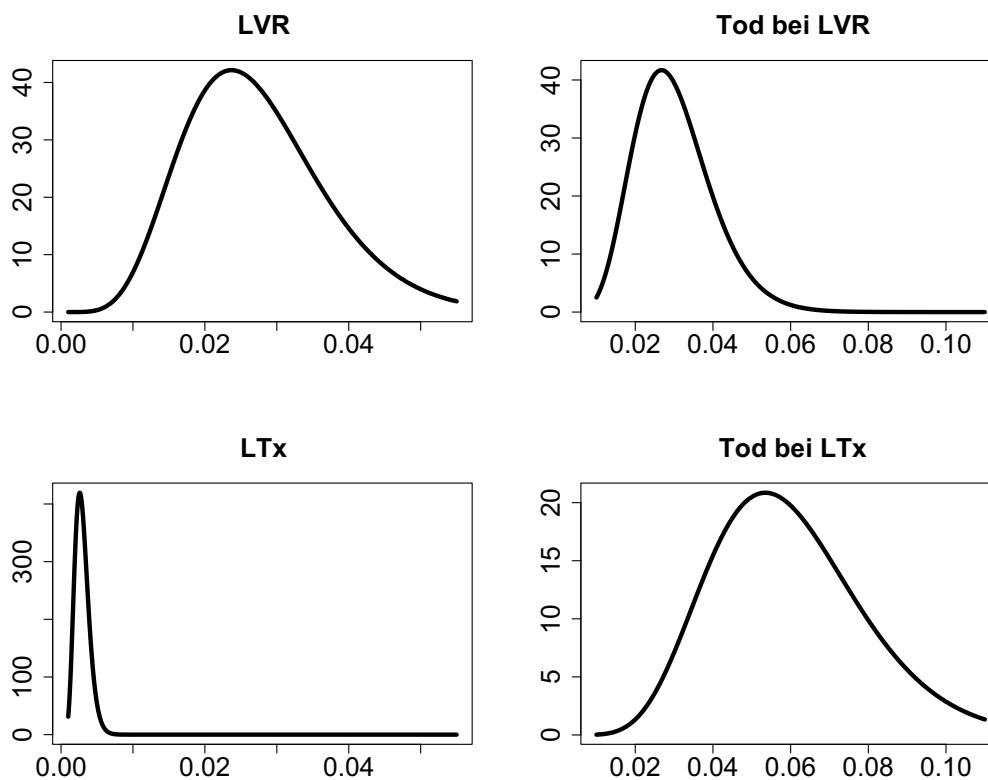


Abbildung B.2: Dichten der Beta-Verteilungen für die Wahrscheinlichkeit einer Lungenvolumenreduktion (LVR) und einer Lungentransplantation (LTx)

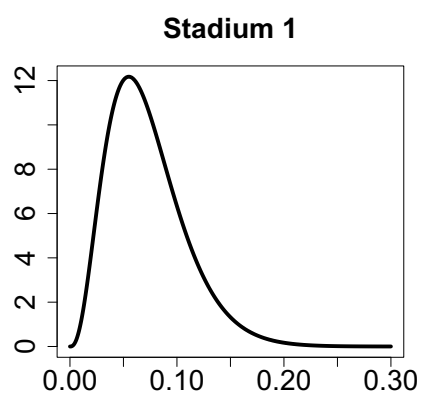


Abbildung B.3: Dichte der Beta-Verteilung für die Wahrscheinlichkeit einer leichten akuten Exazerbation in Stadium 1

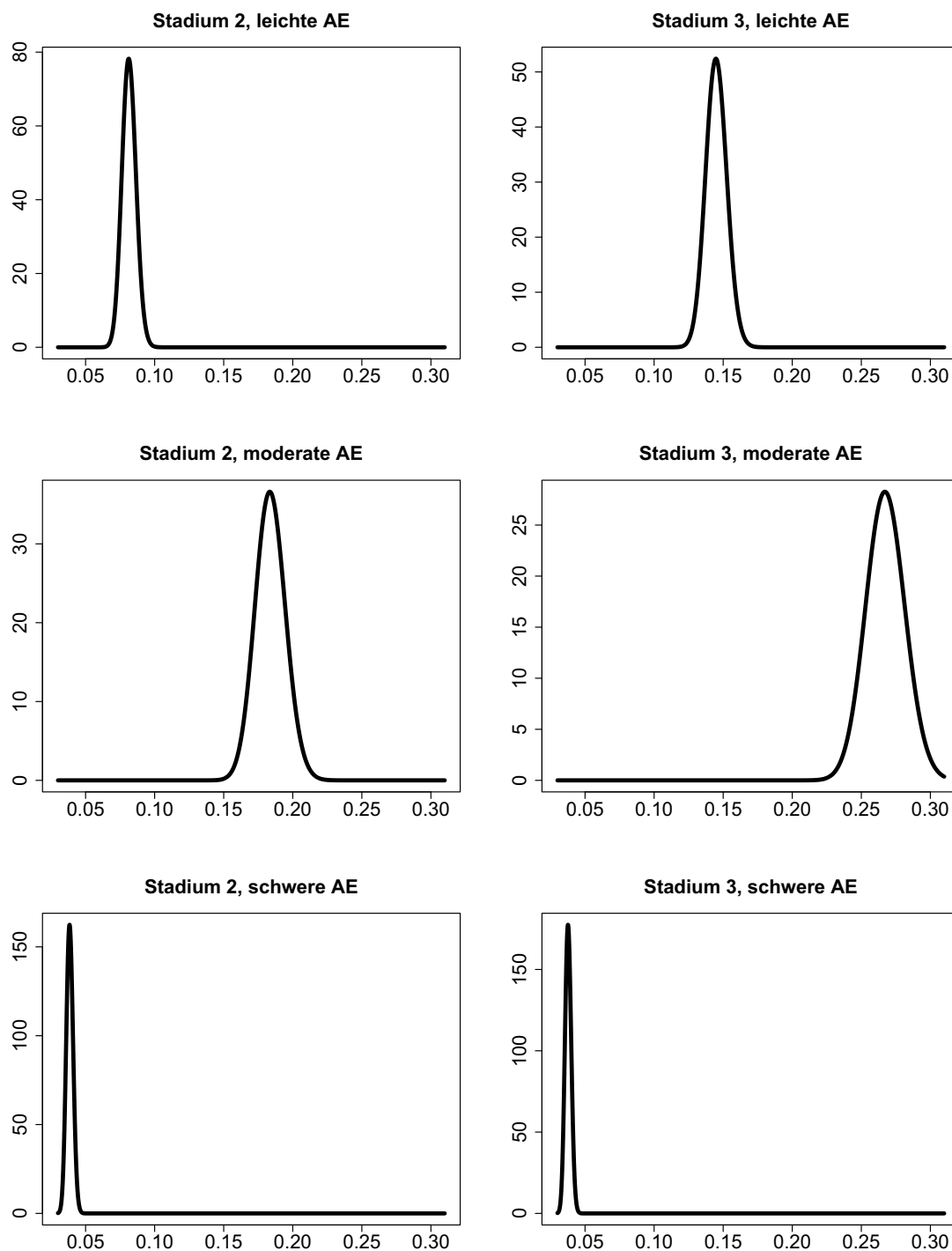


Abbildung B.4: Dichten der Beta-Verteilungen für die Wahrscheinlichkeit einer akuten Exazerbation (AE) in den Stadien 2 und 3



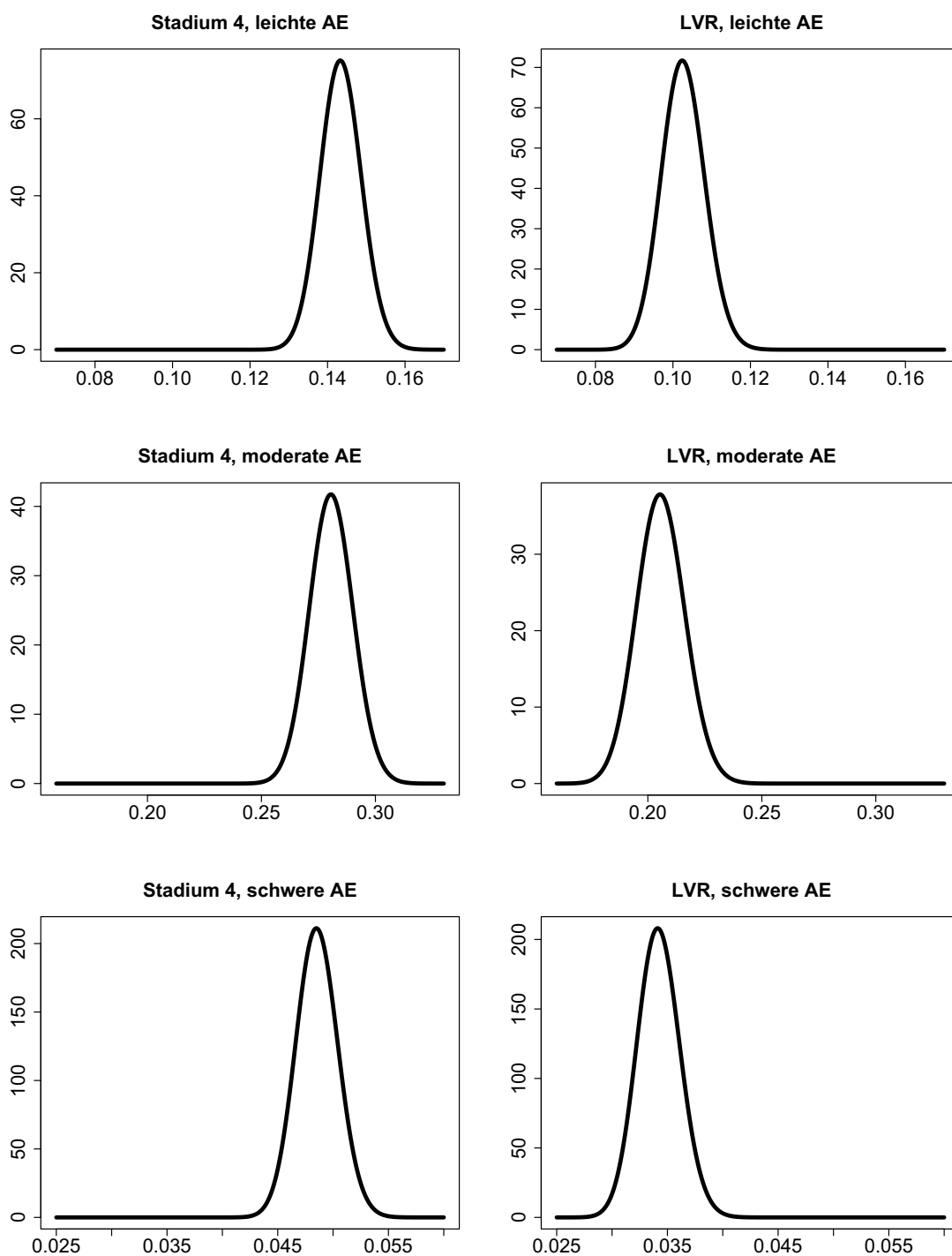


Abbildung B.5: Dichten der Beta-Verteilungen für die Wahrscheinlichkeit einer akuten Exazerbation (AE) in Stadium 4 und nach Lungenvolumenreduktion (LVR)

## Kosten

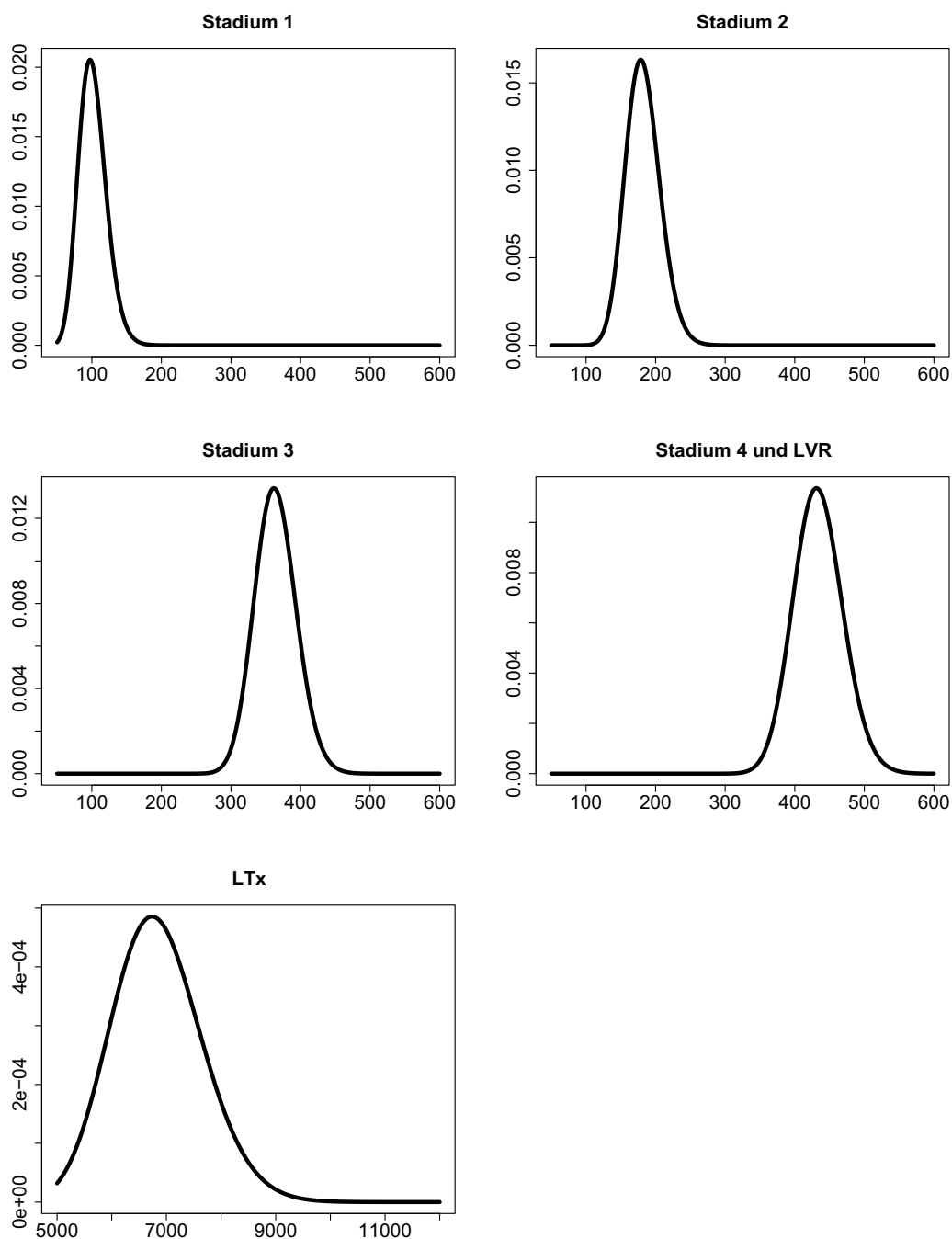


Abbildung B.6: Dichten der Gamma-Verteilungen für die Kosten (€) bei stabiler COPD (LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion)

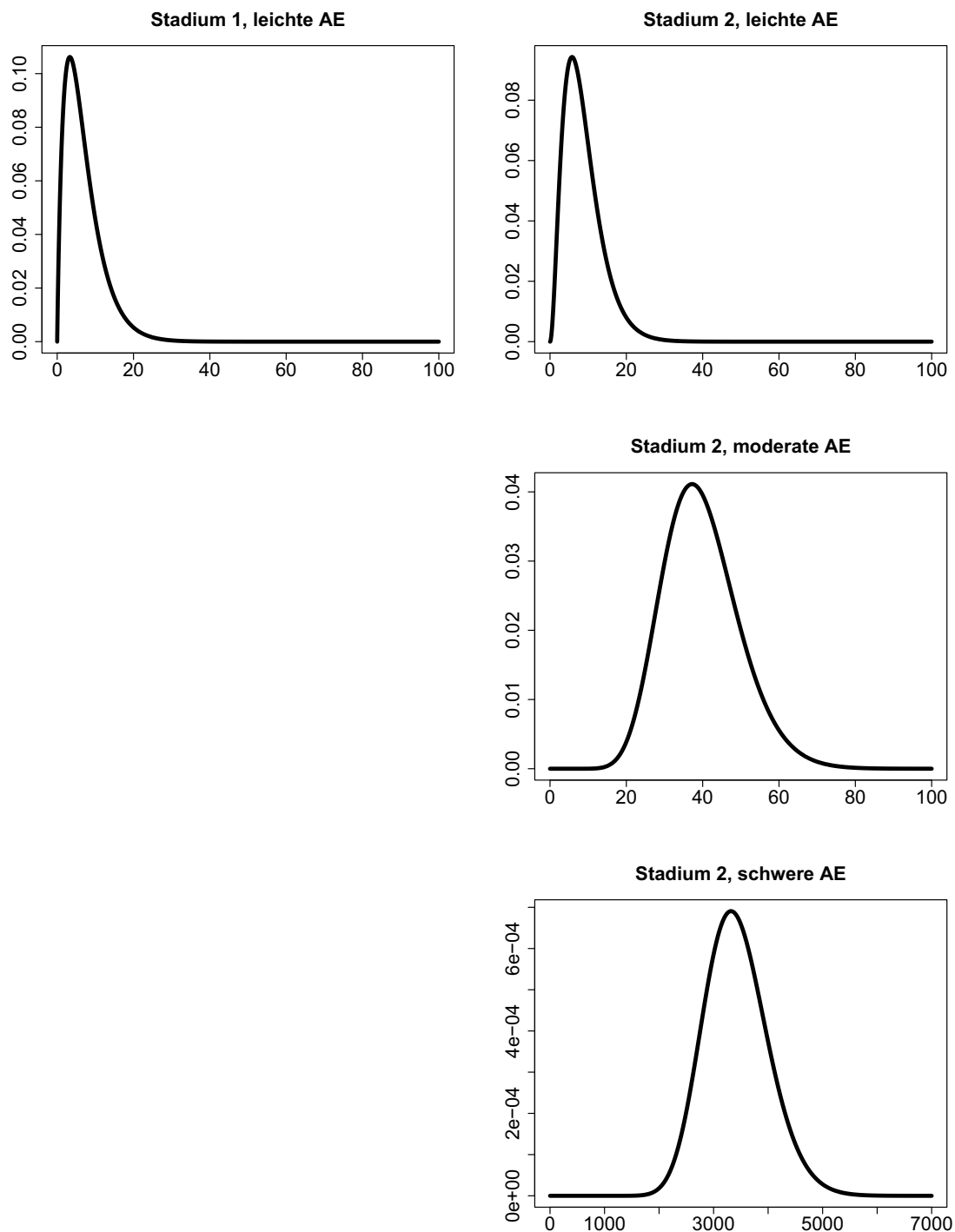


Abbildung B.7: Dichten der Gamma-Verteilungen für die Kosten (€) von akuten Exazerbationen (AE) in den Stadien 1 und 2

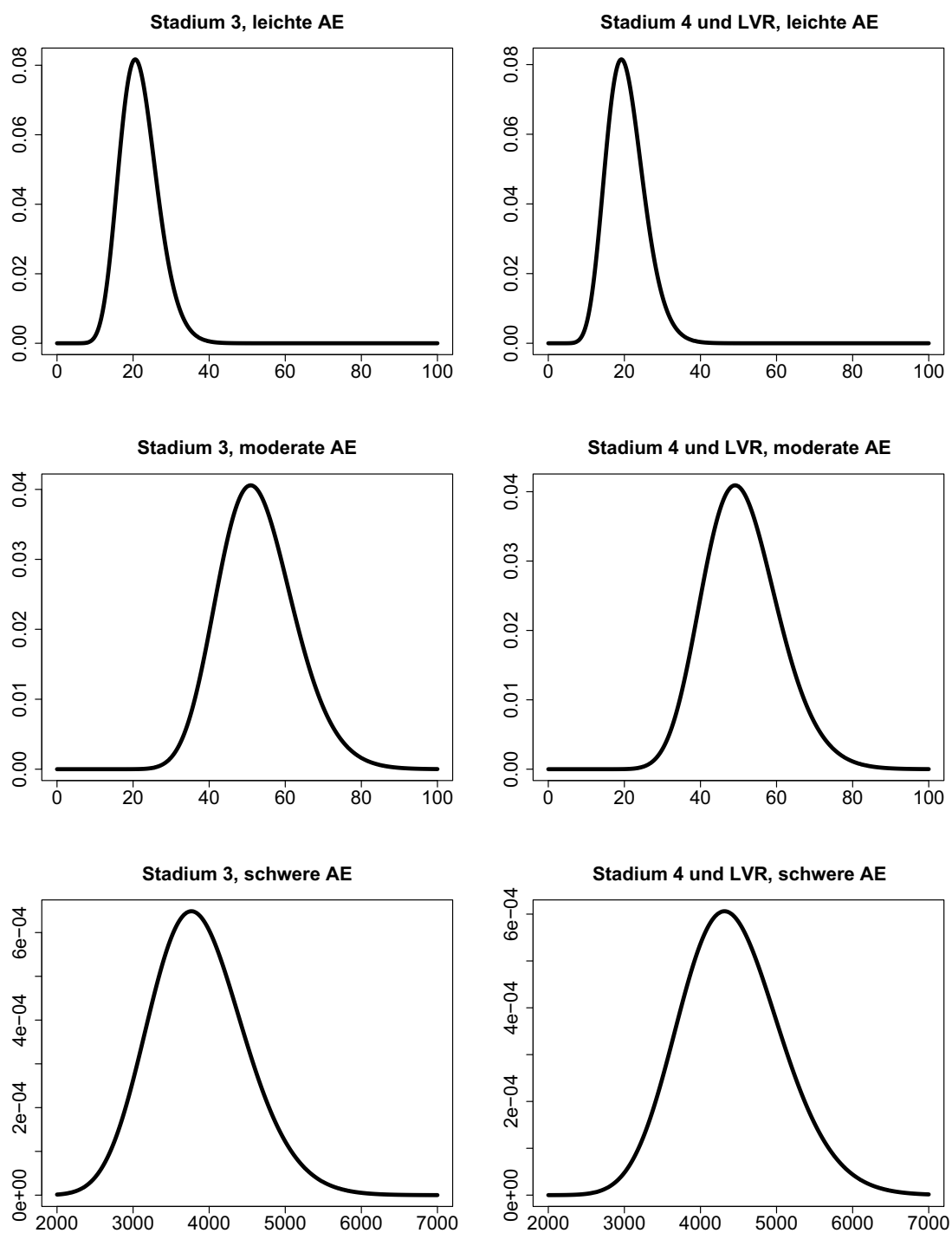


Abbildung B.8: Dichten der Gamma-Verteilungen für die Kosten (€) von akuten Exazerbationen (AE) in den Stadien 3 und 4 und nach Lungenvolumenreduktion (LVR)

## Nutzwerte

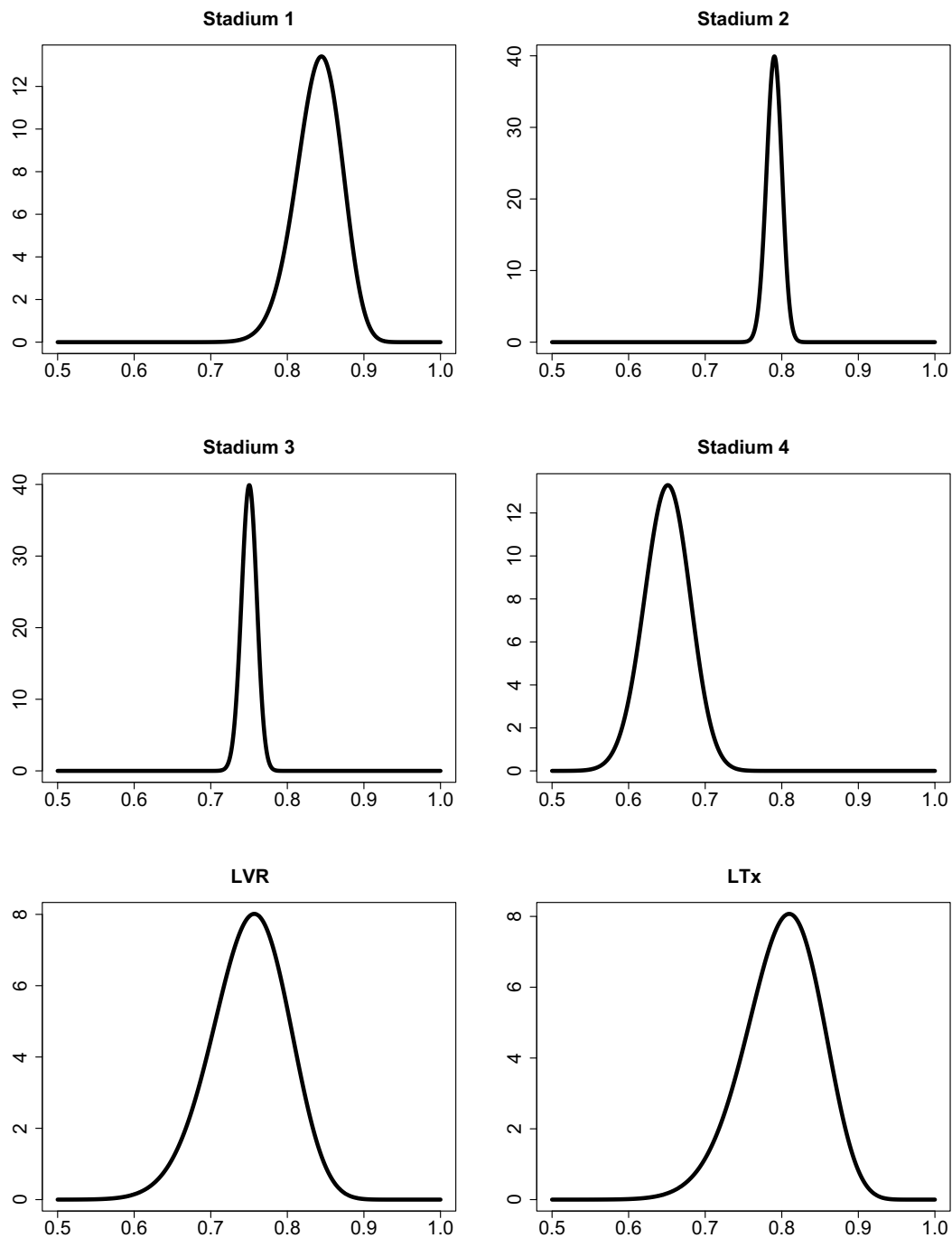


Abbildung B.9: Dichten der Beta-Verteilungen für die Nutzwerte bei stabiler COPD  
(LTx: Lungentransplantation; LVR: Lungenvolumenreduktion)



# Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Holle, dessen engagierte Betreuung, Anregungen und Ideen für mich immer wieder inspirierend waren. Die zahlreichen Gespräche in allen Phasen der Arbeit und die konstruktive Kritik waren eine große Bereicherung und haben die Fertigstellung der Dissertation sehr erleichtert.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Weber von den Asklepios-Fachkliniken München-Gauting für die gute Kooperation bei der Durchführung der Studie zur Lebensqualität bei exazerbierter COPD, sowie allen Patienten für ihre Teilnahme und ihr Durchhaltevermögen beim Ausfüllen der umfangreichen Fragebögen.

Mein Dank gilt ebenso allen ehemaligen und aktuellen Kollegen, ganz besonders Simone Kunz, Silke Wolfenstetter und Christina Wenig. Das angenehme Arbeitsklima und die stets offenen Türen am IGM haben sehr zur zügigen Erstellung dieser Arbeit beigetragen.

Außerdem danke ich meinen Eltern für moralische Unterstützung, Nina Simstich für Hilfe beim Verständnis der medizinischen Grundlagen, Thomas Weber für Kreativität im Arbeitsalltag,

und ganz besonders danke ich Fabian Barth für Geduld, Verständnis, Aufregung und Gemeinsamkeiten.