



# **Kosten der Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland**

Gutachten

für den

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Februar 2008

Prof. Dr. Dr. med. Reinhard Rychlik

Am Ziegelfeld 28  
51399 Burscheid  
02174 7151-0

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Allgemeiner Teil</b>	<b>3</b>
1.1	Einführung	3
1.2	Vorgehensweise	5
1.3	Methodik	6
1.4	Zusammenfassung	7
1.5	Diskussion und Fazit	13
<b>2</b>	<b>Indikationsspezifischer Teil</b>	<b>15</b>
<b>2.1</b>	<b>Depression</b>	<b>15</b>
2.1.1	Indikation	15
2.1.2	Epidemiologie	16
2.1.3	Unterversorgungssituation	16
2.1.4	Methodik	18
2.1.5	Ergebnisse	19
2.1.6	Diskussion und Limitierungen	23
<b>2.2</b>	<b>Hepatitis C</b>	<b>25</b>
2.2.1	Indikation	25
2.2.2	Epidemiologie	26
2.2.3	Unterversorgungssituation	27
2.2.4	Methodik	28
2.2.5	Ergebnisse	31
2.2.6	Diskussion und Limitierungen	33
<b>2.3</b>	<b>Osteoporose</b>	<b>35</b>
2.3.1	Indikation	35
2.3.2	Epidemiologie	35
2.3.3	Unterversorgungssituation	36
2.3.4	Methodik	37
2.3.5	Ergebnisse	40
2.3.6	Diskussion und Limitierungen	45
<b>2.4</b>	<b>Rheumatoide Arthritis</b>	<b>49</b>
2.4.1	Indikation	49
2.4.2	Epidemiologie	50
2.4.3	Unterversorgungssituation	50
2.4.4	Methodik	52
2.4.5	Ergebnisse	56
2.4.6	Diskussion und Limitierungen	59
<b>2.5</b>	<b>Schizophrenie</b>	<b>63</b>
2.5.1	Indikation	63
2.5.2	Epidemiologie	64
2.5.3	Unterversorgungssituation	64
2.5.4	Methodik	65
2.5.5	Ergebnisse	66
2.5.6	Diskussion und Limitierungen	67
<b>3</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>4</b>	<b>Glossar</b>	<b>70</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Einführung

Aufgrund kontinuierlich steigender Ausgaben für Gesundheitsleistungen, die unter anderem der medizinische Fortschritt und die demographische Entwicklung mit sich bringen, sowie der gleichzeitig nur begrenzt steigerbaren Einnahmen, bestehen seit Jahren Bemühungen, die Kosten vor allem auch für Arzneimittel zu senken. Mit zahlreichen Reformen wurde von Seiten des Gesetzgebers versucht, der Ausgabensteigerung in Diagnostik und Therapie entgegenzuwirken.

Vor diesem Hintergrund besteht die Gefahr, dass es im Laufe einer schleichenden Rationierung zu einer Unterversorgung der Patienten kommt und weniger zu einer sinnvollen Kostenreduktion, da eine einheitliche Definition des Bedarfs nicht vorliegt.<sup>1</sup>

Leitlinien können dieser Problematik entgegenwirken, in dem sie den Mindeststandard und die Obergrenze bedarfsgerechter Behandlung definieren. Darüber hinaus können Entscheidungen in der medizinischen Versorgung auf eine rationalere Basis gestellt werden, um der Unterversorgung der Patienten entgegenzuwirken. Eine klar definierte Obergrenze wiederum würde zur „Vermeidung des Überflüssigen“ führen.

In Deutschland werden medizinische Handlungsempfehlungen seit Jahrzehnten unter vielerlei Bezeichnungen (Standard, Empfehlung, Leitlinie, Richtlinie) von den verschiedensten Interessenkreisen herausgegeben. Doch erst 1993 brachte der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen die Thematik in den Mittelpunkt der gesundheitspolitischen Diskussion. Auf seine Anregung hin erarbeitet die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) gemeinsam mit ihren Mitgliedsgesellschaften fachspezifische Leitlinien für Ärzte.<sup>2</sup> Seit dem 1. Januar 2000 sind alle in der gesetzlichen Krankenversicherung tätigen Ärzte und Krankenhäuser zur Berücksichtigung leitlinien-gestützter Kriterien bei der Leistungserbringung gesetzlich verpflichtet.<sup>3,4</sup> Im SGB V ist hierzu unter § 2 festgehalten, dass „Qualität und Wirksamkeit medizinischer Leistungen [...] dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ zu entsprechen haben „und den medizinischen Fortschritt“ berücksichtigen müssen - eine gesetzliche Forderung, die in Zeiten immer knapper werdender Ressourcen verstärkt in den Mittelpunkt des Interesses rückt.<sup>5,12</sup>

Ungeachtet des ethischen Anspruchs der Patienten auf eine bedarfsgerechte Versorgung und der Erstellung zahlreicher Leitlinien haben Untersuchungen gezeigt, dass in Deutschland in vielen Bereichen eine Unterversorgung vorliegt.<sup>1,6,7,8</sup>

Der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen hat Unterversorgung (2000/2001) folgendermaßen definiert:

„Die teilweise oder gänzliche Verweigerung einer Versorgung trotz individuellen, professionell, wissenschaftlich und gesellschaftlich anerkannten Bedarfs, obwohl an sich Leistungen mit hinreichend gesichertem Netto-Nutzen und bei medizinisch gleichwertigen Leistungsalternativen in effizienter Form, also i.e.S. wirtschaftlich, zur Verfügung stehen, ist eine Unterversorgung...“

Die Versorgungssituation in Deutschland wurde bereits in einem vorangegangenen „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln“ (Rychlik 2007) untersucht und für zehn Indikationen erörtert. Die Defizite in der Arzneimittelversorgung wurden über einen „Soll-Ist-Vergleich“ aufgedeckt, indem die Anzahl der Erkrankten den adäquat Behandelten gegenübergestellt wurde. Für die zehn Indikationen konnte folgender Anteil an Unterversorgung evaluiert werden:

- Chronischer Tumorschmerz (fortgeschrittenes Erkrankungsstadium): 21 %
- Demenz: 74 %
- Depression: 46 %
- Hepatitis C: 91 %
- Hypertonie: 31 %
- Migräne: 38 %
- Osteoporose: 51 %
- Rheumatoide Arthritis: 69 %
- Schilddrüsenkarzinom: nicht eindeutig bestimmbar – ca. 92 %
- Schizophrenie: 16 %

Die Wirksamkeit der leitliniengerechten Behandlung vorausgesetzt, ist eine Unterversorgung nicht nur aus ethischer Sicht problematisch.

Mit Blick auf die steigenden finanziellen Belastungen des Gesundheitswesens gestaltet sich eine derartige nicht-leitliniengerechte Versorgung hinsichtlich einer Kostendämpfung im Gesundheitswesen als kritisch. Kurzfristig zeigen sich dem Arzt möglicherweise Einsparpotenziale in Form von niedrigeren Therapiekosten, langfristig können durch eine Unterversorgung keinesfalls Kosten reduziert werden. Kosten und Nutzen einer Behandlung können zeitlich gesehen differieren. Monetär muss ein bestehendes Versorgungsdefizit daher nicht sofort ersichtlich sein. Die Folgen einer Unterversorgung können erst in späteren Jahren auftreten, führen dann aber meist zu drastischen Kostensteigerungen auf Seiten der Patienten unter nicht leitliniengerechter Therapie aufgrund zusätzlicher Begleiterkrankungen, kritischer Krankheitsstadien etc.

Vor dem Hintergrund der Bemühungen um Einsparungen und optimierte Ressourcenallokation im Gesundheitswesen ist es daher von Interesse festzustellen, ob und welche Kosten durch diese Unterversorgungssituation generiert werden.

Im Rahmen des Gutachtens wurde dies aufgegriffen und die Kosten, die infolge einer Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland entstehen, für ausgewählte Indikationen

dargestellt. Ziel war es, hiermit eine gesundheitspolitische Diskussionsgrundlage zu schaffen, die den Kostenaspekt der Unterversorgung in den Fokus rückt.

## 1.2 Vorgehensweise

Ausgehend vom „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln“ (Rychlik 2007), das den Anteil an Unterversorgung für die Indikationen Demenz, Depression, Hepatitis C, Hypertonie, Migräne, Osteoporose, Schilddrüsenkarzinom, Schizophrenie, Tumorschmerz und rheumatoide Arthritis darstellt, wurden die folgenden Indikationen für das eingangs aufgeführte Vorhaben ausgewählt:

- Depression
- Hepatitis C
- Osteoporose
- Rheumatoide Arthritis
- Schizophrenie.

Die Selektion der Indikationen sollte im Hinblick auf die Versorgungslage eine möglichst hohe Aussagekraft ermöglichen.

Die Kostendaten zur Unterversorgung wurden der aktuellen Literatur bzw. Internetquellen offizieller Stellen entnommen. Hierzu wurden Recherchen in den Literaturdatenbanken des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) und dem Internet durchgeführt.

Folgende Fragestellungen sollten untersucht werden, um Aussagen über die Kosten der Unterversorgung in Deutschland treffen zu können:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung in den ausgewählten Indikationen für Deutschland?
2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der jeweiligen Indikation?
3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?
4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

Der Fokus der Recherche und Analyse lag auf Krankheitskostenstudien für Deutschland, in welchen die Krankheitskosten, die ohne Arzneimittelintervention entstanden sind, analysiert sein sollten. Wenn keine Krankheitskostenstudien vorlagen, wurden die entsprechenden Informationen zu den Kosten der Nichtintervention nach Möglichkeit von Kostenstudien zu Interventionsmaßnahmen abgeleitet.

Falls für Deutschland keine entsprechenden Studien bzw. Daten vorlagen, wurden auch internationale Daten herangezogen und anschließend die Übertragbarkeit auf Deutschland diskutiert.

Die Selektion der Indikationen soll in Hinblick auf die Versorgungslage eine möglichst hohe Aussagekraft haben und daher möglichst viele Fachgebiete und alle Sektoren sowie Kostenträger einschließen.

### 1.3 Methodik

Die Literaturrecherche für dieses Gutachten wurde im August 2007 in den vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) bereitgestellten Datenbanken durchgeführt. Nach einer Datenbankrelevanzsuche wurden 19 Datenbanken (AZ72; BA70; CC00; CDSR93; CCTR93; DAHTA; DD90; GE79; II98; IS00; EM00; EA08; IA70; IN00; INAHTA; ME00; MK77; NHSEED; SW78) für die Recherche ausgewählt.

In den Datenbanken EMBASE und MEDLINE wurde über die Schlagwortverzeichnisse gesucht, während in den übrigen Datenbanken auch im Freitext recherchiert wurde. Die Suche wurde auf deutsche und englische Artikel eingeschränkt.

Die Suchstrategie umfasste folgende Cluster:

*A: Indikation* (Dementia; Depression; Hepatitis C; Migraine; Osteoporosis; Rheumatoid Arthritis; Schizophrenia, mit den jeweiligen Synonymen)

*B: Kostenstudien* (enge Suche: Cost#Benefit Analysis; Cost of Illness; weite Suche: Cost#)

*C: Arzneimitteltherapie* (Drug Therapy, Drug#, Medication, pharmaceutical)

*D: Unterversorgung/ Versorgungsforschung* (Health Services Research, under-supply, inadequate/ insufficient supply, underserved)

Der Fokus der Recherche lag auf aktuellen Kostenstudien bzw. Versorgungsforschungsstudien für Deutschland, aus welchen sich die Krankheitskosten einer Unterversorgung ableiten lassen. Hierzu wurden die verschiedenen Cluster jeweils für die einzelnen Indikationen kombiniert abgefragt. Für die einzelnen Indikationen ergaben sich in der Recherche unterschiedlich hohe Treffer (Demenz n=241; Depression n=551; Hepatitis C n=460; Migräne n=237; Osteoporose n=403; Rheumatoide Arthritis n=550; Schizophrenie n=546). Nach der Durchsicht der Titel und Abstracts wurden insgesamt 213 Artikel als relevant eingestuft und die Originalartikel bestellt. Nach Sichtung der Literatur und Handsuche wurden weitere 18 Artikel bestellt.

Nach der Durchsicht der erhaltenen Literatur wurden die Indikationen Migräne und Demenz ausgeschlossen, da die gesichtete Literatur nicht genügend Informationen für eine weitere Analyse zur Unterversorgung lieferte.

Die Kostendaten der Unterversorgung wurden der aktuellen Literatur entnommen. Kostendaten aus der Literatur mit einem vor dem Jahr 2000 liegenden Publikationsdatum wurden ergänzend hinzugezogen, wenn die aktuelle Literatur keine eindeutigen Aussagen zuließ.

Neben der aktuellen Literatur wurden darüber hinaus Angaben aus Quellen offizieller Stellen verwendet (z.B. Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Angaben von Fachgesellschaften etc.).

Die Definition der Unterversorgung erfolgte sowohl in Anlehnung an das vorangegangene „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln“ (Rychlik 2007) als auch indikationsspezifisch. Die Pharmakotherapie wurde im Vorgutachten unter einem „worst-case-scenario“ betrachtet und immer jeweils von der leitliniengemäß kürzesten Therapiedauer, niedrigsten Dosierung und der Untergrenze der Prävalenzangaben ausgegangen. Der im Vorgutachten angegebene Anteil an Unterversorgung muss daher als Untergrenze aufgefasst werden, wodurch die im Rahmen dieses Gutachtens aufgestellten Kosten der Unterversorgung ebenso als mindestens angefallene Ausgaben zu verstehen sind.

Bezüglich der Kosten einer Unterversorgung sollten sowohl *direkte* als auch *indirekte Kostenkomponenten* aus den Studien extrahiert werden. Die Übertragung der Kosten auf die Unterversorgung erfolgte indikationsspezifisch durch Aufstellung einer Kostenstruktur bis hin zur Simulation von Krankheitsverläufen, wie sie durch eine nicht leitlinienkonforme Therapie bedingt werden. Kosten wurden im Fall einer Simulation *diskontiert*.

Die indikationsspezifische Vorgehensweise bei der monetären Bewertung einer Unterversorgung wird in den Methodikteilen der jeweiligen Erkrankungen gesondert aufgeführt. Gesundheitsökonomische Begriffe werden im fortlaufenden Text kursiv geschrieben und im Glossar erläutert.

## 1.4 Zusammenfassung

Das Institut für Empirische Gesundheitsökonomie wurde vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) beauftragt, die in einem Gutachten zur Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland bereits identifizierten Defizite in der Arzneimittelversorgung monetär zu bewerten.

Bewertet wurden die Unterversorgung und deren Folgen für die Indikationen Depression, Hepatitis C, Osteoporose, rheumatoide Arthritis und Schizophrenie.

In Tabelle 1 werden die Kosten der Unterversorgung für alle fünf Indikationen zusammenfassend dargestellt. Nicht alle Kostenarten konnten im Detail ermittelt bzw. aufgeschlüsselt werden (Erläuterungen s. indikationsspezifischer Teil).

**Tabelle 1: Kosten der Unterversorgung für fünf ausgewählte Indikationen in Deutschland**

Kosten Indikation	Direkte Kosten	Indirekte Kosten	Gesamtkosten	Intangible Effekte (Lebensqualität)
Depression	6,2 Mrd. €/Jahr	11,7 Mrd. €/Jahr	17,9 Mrd. €/Jahr	***
Hepatitis C	--	--	21,77 Mrd. € <sup>#</sup>	**
Osteoporose	2,76 Mrd. € <sup>§</sup>	832,8 Mio. € <sup>§</sup>	3,59 Mrd. € <sup>§</sup>	***
Rheumatoide Arthritis	1,5 Mrd. €/Jahr	5,2 Mrd. €/Jahr	6,8 Mrd. €/Jahr	** bis ***
Schizophrenie	149,2 Mio. €/Jahr	490,8 Mio €/Jahr	640 Mio €/Jahr	*

\*\*\* starke Beeinträchtigung der Lebensqualität  
 \*\* mäßige Beeinträchtigung der Lebensqualität  
 \* geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität  
 # über einen Zeitraum von 20 Jahren  
 § über 10 Jahre  
 -- nicht ermittelbar

Depression:

Die Depression ist durch Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, Interessenverlust sowie Energie- und Antriebslosigkeit gekennzeichnet. Sie führt häufig zu Komorbiditäten und vorzeitigem Tod durch Suizid. Mit einer leitliniengerechten Therapie kann die Krankheitslast der Depression erheblich reduziert werden. Durch die Depression entstehen sowohl *direkte* als auch *indirekte Kosten*. Zudem sind die *intangiblen Effekte* (eingeschränkte/fehlende Lebensqualität) beträchtlich. Das Ausmaß der Lebensqualitätseinbußen lässt sich aber für Deutschland nicht beziffern.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der Depression in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung in den ausgewählten Indikationen für Deutschland?

Die Gesamtkosten der Unterversorgung für die Depression betragen bei einem Unterversorgungsanteil von 46 % 17,9 Mrd. Euro pro Jahr. Durch eine fehlende antidepressive Therapie entstehen geschätzte *direkte Kosten* von 6,2 Mrd. Euro pro Jahr. Die *indirekten Kosten* übersteigen mit 11,7 Mrd. Euro wesentlich die *direkten*.

2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der jeweiligen Indikation?

Die Hauptkostenfaktoren einer unterversorgten Depression entstehen durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeitstage, Erwerbsunfähigkeit (Frühberentung), Suizidversuche und durch die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen aufgrund somatischer Beschwerden und Komorbiditäten.



3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Für eine unterversorgte Depression fallen sowohl *direkte* als auch *indirekte Kosten* an. Die Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsunfähigkeit lassen sich den *indirekten Kosten* zuordnen und adressieren folgende Kostenträger: Rentenversicherung, Krankenkasse und Arbeitgeber. Die wesentlichen Hauptkostenfaktoren der *direkten Kosten* fallen im stationären (z.B. durch Suizidversuche) und ambulanten Sektor an und adressieren damit die Krankenkassen.

4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

Es ist davon auszugehen, dass die Kosten, die durch den therapeutischen Nihilismus entstehen, wesentlich höher sind als bei einer leitliniengerechten Therapie der Depression. Allerdings ließen sich die Kosten einer leitliniengerechten Versorgung aufgrund fehlender Daten nicht darstellen. Hier besteht ein wesentlicher Forschungsbedarf in Form von Versorgungsforschungsstudien.

#### Hepatitis C:

Eine antivirale Therapie der Hepatitis C verhindert in vielen Fällen das Fortschreiten der Erkrankung. Durch eine leitliniengerechte Therapie lassen sich im Laufe von 20 Jahren 17.000 Fälle kompensierter Leberzirrhose, 580 Lebertransplantationen und 7.600 HCV-bedingte Todesfälle vermeiden.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der Hepatitis C in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung in den ausgewählten Indikationen für Deutschland?

In einem Zeitraum von 20 Jahren belaufen sich die Gesamtkosten der Unterversorgung der Hepatitis C-Patienten auf 21,77 Mrd. Euro.

2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der jeweiligen Indikation?

Wesentliche Kosten entstehen durch das Fortschreiten der Erkrankung. Als Hauptkostenfaktoren sind Kosten durch Leberzirrhosen, Lebertransplantationen und Ösophagusvarizen zu nennen. *Indirekte Kosten* durch Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit sind hoch, wurden jedoch in der verwendeten Modellierung nicht benannt.

3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Die Kosten entstehen überwiegend im stationären Bereich und belasten damit die Krankenkassen. Durch das Fortschreiten der Erkrankung entstehen auch vermehrte Arbeitsunfähigkeitstage und Frühverrentungen. Durch den Produktivitätsverlust werden Arbeitgeber, Krankenkassen, Rentenversicherer belastet.

4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

In einem Zeitraum von 20 Jahren verursacht die Unterversorgung der Hepatitis C Kosten in Höhe von 21,77 Mrd. Euro. Die Kosten einer leitliniengerechten Therapie betragen im gleichen Zeitraum für die Interferon-Monotherapie 21,94 Mrd. Euro, für die Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie 22,60 Mrd. Euro und für die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin 23,06 Mrd. Euro.

Mit 1,3 Mrd. Euro Mehrkosten könnten damit zahlreiche Leberzirrhosen, Lebertransplantationen und Sterbefälle vermieden werden.

#### Osteoporose:

Mit einer leitliniengerechten Therapie der Osteoporose können Fragilitätsfrakturen vermieden werden. Diese Frakturen verursachen Schmerzen und Immobilität und führen zu stationären Aufenthalten. Langfristige Folgen sind Komorbiditäten, Pflegebedürftigkeit und vorzeitige Letalität. Derzeit kann in Deutschland von 680.000 Frauen in der GKV mit manifester Osteoporose ausgegangen werden; der Unterversorgungsanteil beträgt 51 %.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der manifesten Osteoporose in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung der manifesten Osteoporose für Deutschland?

Die Gesamtkosten der Unterversorgung der manifesten Osteoporose bei Frauen über einen Zeitraum von 10 Jahren belaufen sich auf 3,59 Mrd. Euro. Dabei entstehen 2,76 Mrd. Euro *direkte Kosten* und 833 Mio. Euro *indirekte Kosten*.

2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der Osteoporose?

Die meisten Kosten der Unterversorgung der Osteoporose werden durch die osteoporosebedingten Frakturen und deren Folgen verursacht. Somit entstehen die Hauptkosten durch Aufenthalte im Krankenhaus und Rehabilitationseinrichtungen sowie anschließende Einweisung in Pflegeheime.

3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Die meisten Kosten infolge der unbehandelten Osteoporose entstehen im stationären Sektor und in Pflegeeinrichtungen. Entsprechend sind Kranken- und Pflegekassen die Hauptkostenträger.

4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

Die Unterversorgung verursacht mehr Kosten als eine leitliniengerechte Therapie mit Osteoporosetherapeutika. Bei der Kalkulation über einen Zeitraum von 10 Jahren entstehen für die derzeit unterversorgten Patientinnen unter leitliniengerechter Therapie Kosten in Höhe von 2,49 Mrd. Euro und damit 269 Mio. Euro geringere Kosten (9,7 %) als bei einer Nichtversorgung.

Zudem sind die *intangiblen Effekte*, wie starke Schmerzen und körperliche Einschränkungen bis hin zur Pflegebedürftigkeit, bei einer Unterversorgung der Osteoporose beträchtlich. Das Ausmaß der Lebensqualitätseinbußen lässt sich aber für Deutschland nicht beziffern. Eine adäquate Osteoporosetherapie führt langfristig nicht nur zur Kosteneinsparungen, sondern erspart vielen Patienten auch ein langes Leiden.

#### Rheumatoide Arthritis:

Ein leitliniengerechter Einsatz von Basistherapeutika bzw. Biologika bei der rheumatoiden Arthritis verhindert das Fortschreiten von Gelenkschädigungen, Organmanifestierung und früher Invalidisierung durch die Erkrankung. Die Hauptkosten der Erkrankung entstehen der Volkswirtschaft durch vorzeitige Berentung und krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeitstage. Diesen Kosten folgen bei unterversorgten Patienten die *direkten Kosten* mit den Kosten für Krankenhausaufenthalte.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der rheumatoiden Arthritis in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung der rheumatoiden Arthritis (RA) für Deutschland?

Unterversorgte RA-Patienten verursachen in Deutschland (Unterversorgungsanteil von 69 %) Kosten in Höhe von 6,8 Mrd. Euro pro Jahr.

2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der rheumatoiden Arthritis?

Die Unterversorgung der rheumatoiden Arthritis resultiert hauptsächlich in einer rasch voranschreitenden Einschränkung der Funktionsfähigkeit, durch die vor allem die *indirekten Kosten*, insbesondere Kosten durch Arbeitsunfähigkeit als langfristige Folgen einer Unterversorgung überproportional steigen.

3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Das Fortschreiten der Erkrankung und die damit einhergehende Einschränkung der Funktionsfähigkeit führen zu vermehrten Arbeitsunfähigkeitstagen und Frühverrentungen. Der Produktivitätsverlust schlägt sich bei Arbeitgebern, Krankenkassen und Rentenversicherern nieder.

4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

Aufgrund einer Unterversorgungssituation entstehen durchschnittliche Jahreskosten von ca. 6,8 Mrd. Euro. Würden der Anteil der unterversorgten RA-Patienten mit einer leitliniengerechten Therapie behandelt, entstehen hingegen nur ca. 5,9 Mrd. Euro an *direkten* und *indirekten Kosten*.

#### Schizophrenie:

Die Schizophrenie führt bei betroffenen Patienten zu grundlegenden Veränderungen verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik. Eine leitliniengerechte Therapie der Schizophrenie ermöglicht in vielen Fällen die Regenerierung der psychischen Gesundheit und verhindert eine kognitive und soziale Behinderung. Zudem fallen durch die leitliniengerechte Behandlung mit atypischen Neuroleptika geringere Kosten als für die Unterversorgung mit Haloperidol an.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der Schizophrenie in Deutschland wie folgt beantworten:

1. *Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung in den ausgewählten Indikationen für Deutschland?*

Die Gesamtkosten der Unterversorgung der Schizophrenie betragen bei einem Unterversorgungsanteil von 16 % in Deutschland jährlich 640 Mio. Euro.

2. *Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der jeweiligen Indikation?*

Die Hauptkosten der Erkrankung entstehen der Volkswirtschaft durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit und durch Erwerbsunfähigkeit.

3. *In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?*

Hauptkosten der Erkrankung entstehen der Volkswirtschaft durch den Produktivitätsverlust. Damit werden u.a. Krankenkassen, Rentenversicherer und Arbeitgeber belastet.

4. *In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?*

Aufgrund einer Unterversorgungssituation (Unterversorgungsanteil von 16 %) entstehen jährliche Kosten von 640 Mio. Euro. Demgegenüber steht eine günstigere leitliniengerechte Versorgung. Würden die unterversorgten Schizophreniepatienten mit einer leitliniengerechten Therapie behandelt, würden je nach gewähltem Neuroleptikum jährliche Kosten zwischen 562 Mio. Euro und 580 Mio. Euro entstehen: Damit ist eine leitliniengerechte Versorgung mit atypischen Neuroleptika kostengünstiger als die Unterversorgung mit Haloperidol.

## 1.5 *Diskussion und Fazit*

Ziel des Gutachtens war es, die im „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln“ (Rychlik 2007) beschriebene Unterversorgung exemplarisch für die fünf Indikationen: Depression, Hepatitis C, Osteoporose, rheumatoide Arthritis und Schizophrenie monetär zu bewerten und auf unerwünschte Outcomes wie erhöhte Sterblichkeit, schnelleres Fortschreiten der Erkrankung, Verschlechterung der Symptomatik, Behinderungen usw. aufmerksam zu machen. Schwierig gestaltete sich hier eine für alle Indikationen einheitliche Darstellung der Unterversorgungskosten, da im Wesentlichen auf die vorhandenen Angaben aus der Literatur zurückgegriffen werden musste. Offizielle Statistiken zu *direkten* und *indirekten Kosten* einzelner Krankheitsbilder werden hierzulande nicht geführt. Auch wenn eine systematische Aufgliederung der Gesundheitsstatistiken nach der Krankheitsart bereits vor längerer Zeit eingeführt wurde, können *direkte* und *indirekte Kosten* zum großen Teil lediglich aus der Literatur oder durch eigens dafür angelegte, gesundheitsökonomische Studien generiert werden. Die Limitationen der hier vorgenommenen Bewertung der Unterversorgung wurden aufgrund dessen im indikationsspezifischen Teil diskutiert.

Auch die Definition der Unterversorgung musste indikationsspezifisch vorgenommen werden. Während bei Depression, Osteoporose und Hepatitis C im Falle einer Unterversorgung von Nihilismus ausgegangen wurde, definierte sich die nicht leitlinienkonforme Therapie bei der Schizophrenie über die Gabe nicht empfohlener klassischer Therapeutika. Für die rheumatoide Arthritis wurde auf der Basis der Berechnungen des Vorgutachtens eine fehlende Behandlung mit Basistherapeutika und TNF- $\alpha$ -Blocker als Unterversorgung bezeichnet.

Bei der monetären Bewertung und Interpretation der Unterversorgung müssen grundsätzlich vor allem die langfristigen Folgen einer solchen Behandlung und die Einschränkung der

Lebensqualität beachtet werden. Augenscheinlich verursacht eine leitliniengerechte Versorgung zunächst deutlich mehr Kosten, da hier ein höherer Aufwand zum Zeitpunkt der Leistungserbringung anfällt. Da in der Medizin häufig Kosten und Nutzen zeitlich differieren, kommen die Folgen einer Unterversorgung erst in späteren Behandlungsjahren zum Tragen und belasten womöglich das Budget des Arztes und das Wohlbefinden des Patienten stärker als eine adäquate Leitlinientherapie.

Als Fazit des angefertigten Gutachtens zeigte sich für alle Indikationen, dass eine Unterversorgung, ob nun definiert als Nihilismus oder durch Therapie mit nicht empfohlener klassischer Medikation, nicht nur Kosten verursacht, sondern auch zu einer schlechteren Versorgung und Einbußen der Lebensqualität führt. Dabei haben anfängliche Einsparungen in der Therapiegestaltung in den Folgejahren erhebliche Mehrausgaben auf Seiten der *indirekten*, aber auch *direkten Kosten* zur Folge und konterkarieren so die Kostendämpfungspolitik. Diese verdeckte Rationierung führt somit, zumindest in den untersuchten Indikationen, nicht automatisch zu einer langfristigen Einsparung von Ressourcen.

Versorgungsforschungsstudien sind hier erforderlich, um fehlende Daten zur Unterversorgung zu gewinnen und die in diesem Gutachten aufgeworfenen Fragestellungen umfassend zu beantworten. Zudem könnten hierdurch die Kosten der Unterversorgung im Versorgungsalltag aufgedeckt und den Entscheidungsträgern neue Impulse für eine Unterstützung der leitliniengerechten Arzneimitteltherapie gegeben werden.

## 2 Indikationsspezifischer Teil

### 2.1 Depression

#### 2.1.1 Indikation

Die Depression tritt in allen Lebensphasen auf. Sie weist sehr verschiedene Formen, Ausprägungen und Verläufe auf. Im Klassifikationssystem der ICD-10 werden depressive Störungen innerhalb der diagnostischen Kategorie „Affektive Störungen“ subsumiert. Die Depression ist eine Störung der Gemütslage, die mit Traurigkeit, Niedergeschlagenheit, Interessenverlust sowie Energie- und Antriebslosigkeit einhergeht.

Eine Depression tritt in Episoden auf, die unterschiedlich lange andauern. Die mittlere Dauer beträgt 3 bis 12 Monate.

Meist liegen einer Depression mehrere Ursachen zugrunde; man spricht von einem multifaktoriellen Geschehen. Dabei wirken biologische, psychische und soziale Komponenten zusammen. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit hängt einerseits von der genetischen und neurobiologischen Grundausstattung eines Menschen ab, andererseits von den seelischen Belastungen, denen er in seinem Leben ausgesetzt ist. So genannte Vulnerabilitäts-Stress-Modelle gehen davon aus, dass depressive Störungen durch das Zusammenspiel einer vorhandenen Depressionsanfälligkeit und belastenden Lebenssituation entstehen.<sup>9</sup>

Die Depression ist eine schwere, oft lebensbedrohliche Erkrankung mit erheblichen Langzeit- und sozialmedizinischen Konsequenzen. Der mit dieser Erkrankung einhergehende Leidensdruck dokumentiert sich darin, dass sich mehr Betroffene als bei allen anderen Erkrankungen das Leben nehmen. Bis zu 15 % der Patienten mit schweren rezidivierenden Depressionen sterben durch Suizid.<sup>10</sup> Daher sollte vor allem in der Hausarztpraxis die Aufmerksamkeit und der Wissensstand der Behandelnden geschärft werden, um gezielt Depressionen zu erkennen und modern zu behandeln. Hierzu werden Screeninginstrumente, wie beispielsweise der „WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden“, angewandt.<sup>10</sup>

Die Abgrenzung einer depressiven Erkrankung von normalen, kurzzeitigen Verstimmungen, die umgangssprachlich ebenfalls häufig als Depression bezeichnet werden, erfolgt anhand der Dauer, Art und Intensität der Beschwerden. Die depressive Stimmung ist zusammen mit einer sich meist auf alle Lebensbereiche erstreckenden Interessen- und Freudlosigkeit sowie der Antriebslosigkeit das Hauptkriterium für die Diagnose einer Depression.

Depressive Syndrome können im Rahmen unterschiedlicher Diagnosen auftreten. Für die medikamentöse Behandlung und Rezidivprophylaxe ist die Unterscheidung unipolar oder bipolar wichtig. Die Abgrenzung einer depressiven Verstimmung nach negativen Lebensereignissen (z.B. Verlusterlebnisse) oder bei schwierigen Lebensumständen von einer depressiven

Erkrankung ist wohl das häufigste diagnostische Problem. Zum Ausschluss organischer Ursachen (z.B. Schilddrüsenunterfunktion) für das depressive Syndrom sind, insbesondere bei Ersterkrankung, eine Labordiagnostik inklusive Bestimmung der Schilddrüsenwerte (TSH) und evtl. eine bildgebende Diagnostik erforderlich.

Zudem müssen weitere affektive Erkrankungen (z.B. bipolare affektive Störung, schizoaffektive Störung) sowie andere psychische Erkrankungen (z.B. Demenz) diagnostisch abgegrenzt werden. Darüber hinaus sollte in jedem Fall bei Vorliegen einer depressiven Symptomatik die Suizidalität aktiv exploriert werden.<sup>10</sup>

### *2.1.2 Epidemiologie*

Die relative Krankheitshäufigkeit sämtlicher depressiver Störungen beträgt in der deutschen Bevölkerung mehr als 10 %.<sup>11</sup> Aufgrund des episodischen Charakters von Depressionen werden in der Literatur allerdings zeitraumbezogene Prävalenzen angegeben, die sich auf so genannte Zeitfenster beziehen.

Der Studie „Depression 2000“ zufolge leiden bei Betrachtung eines Vier-Wochen-Untersuchungszeitraums (Vier-Wochen-Prävalenz) in Deutschland 6,3 % (Frauen: 7,8 %, Männer 4,8 %) der erwachsenen Bevölkerung an einer akuten Depression. Für die Zwölf-Monats-Prävalenz ergibt sich dieser Studie nach ein Anteil von 11,5 % der erwachsenen Bundesdeutschen (Frauen: 15,0 %, Männer: 8,1 %), die von einer akuten Depression betroffen sind.<sup>10</sup>

### *2.1.3 Unterversorgungssituation*

Eine Unterversorgung beschreibt eine gänzlich fehlende oder unzureichende Versorgung mit Pharmako- und Psychotherapie, die nach Leitlinien einer modernen und krankheitsmindernden Behandlung entspricht.

In der Therapie muss zwischen der Akutbehandlung zur Durchbrechung der depressiven Episode mit anschließender remissionsstabilisierender Erhaltungstherapie und der Langzeitbehandlung zur Verhütung des Auftretens neuer depressiver Episoden unterschieden werden.<sup>10</sup> Ziel einer Therapie sollte immer die vollständige Remission sein.

Der wichtigste Baustein der Akutbehandlung und remissionsstabilisierenden Therapie ist die Kombination einer Psychotherapie (z.B. kognitive Verhaltenstherapie) und einer leitliniengerechten Pharmakotherapie.<sup>10</sup>

Darüber hinaus haben sich weitere Methoden wie beispielsweise Schlafentzugstherapie, Lichttherapie und Elektrokrampftherapie etabliert. Dennoch gilt als erste zentrale Stütze zur Behandlung depressiver Erkrankungen die Pharmakotherapie.



Nach Angaben der Leitlinien der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sind als die wesentlichsten Arzneimittelgruppen trizyklische Antidepressiva, neuere Antidepressiva (v.a. selektive Wiederaufnahmehemmer), Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) sowie Phasenprophylaktika zu nennen.<sup>12</sup> Grundsätzlich können dabei Substanzen unterschieden werden, die eher sedierend oder eher antriebsfördernd wirken. Bei korrekter Anwendung und Dosierung kann 60-80 % der Betroffenen geholfen werden.<sup>12</sup>

Generell sind Antidepressiva bei allen Formen depressiver Störungen indiziert. Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Depression sollten obligat medikamentös mit Antidepressiva behandelt werden.<sup>11</sup>

Obwohl die Depression eine häufige und sozioökonomisch bedeutende Erkrankung ist, bestehen Defizite in der Diagnostik und Therapie. Die Depression wird häufig nicht diagnostiziert, da der Patient somatische Beschwerden, die durch die Depression bedingt sind, in den Vordergrund stellt. Wird die Depression erkannt, wird sie jedoch oftmals nicht angemessen behandelt.

Unbehandelt ist die Depression mit einer erhöhten Krankheitslast durch eine erheblich beeinträchtigte Lebensqualität und Mortalität verbunden. Dieses spiegelt der hohe Anteil der Suizide (15 % der Erkrankten), Suizidversuche (20-60 % der Erkrankten) und Suizidideen (40-80 % der Erkrankten) wider.<sup>26</sup> Weltweit ist die unipolare Depression (Major Depression) die Hauptursache für Lebensjahre, die mit gesundheitlichen Einschränkungen und Behinderungen verbracht werden. Sie ist zudem durch vorzeitige Sterblichkeit gekennzeichnet. Die verlorenen Lebensjahre durch vorzeitigen Tod und die mit Behinderungen verbrachten Lebensjahre, werden als *DALYs* zusammengefasst. Bei Betrachtung des Kriteriums *DALYs* steht die Depression weltweit an vierter Stelle.

Ein hohes Risikopotenzial stellt die Rezidivierung einer Depression dar. Die unipolare Depression rezidiert in 80 % der Fälle. Die bipolare Störung erfährt eine nahezu 100%ige Rezidivrate. Dabei ist zu beachten, dass die Episodenfrequenz steigt, d.h. die gesunden Intervalle werden immer kürzer.<sup>13</sup> Unbehandelt hält die Depression zwischen 6 und 9 Monaten an und verkürzt sich bei Behandlung auf 2 – 5 Monate.<sup>13</sup>

Körperliche Symptome, die mit der Depression einhergehen, führen oftmals zunächst zu einer Fehldiagnose. 69 % aller später als depressiv diagnostizierten Patienten suchen ihren Arzt initial ausschließlich aufgrund somatischer Beschwerden auf.<sup>14</sup>

Depression führt zu

- Schmerzen in Kopf-, Nacken- und Rückenbereich
- verringerter Leistungsfähigkeit
- subjektiv schlechtem Gesundheitszustand
- Müdigkeit

Damit führt Depression in mehrfacher Ursache zu

- erhöhter Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit (fünffach erhöhtes Risiko, bei subklinischer Symptomatik eineinhalbfach erhöhtes Risiko).<sup>15</sup>
- erhöhter Sterblichkeit durch Suizide (3-4 % der erkrankten Depressiven), Unfälle und kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>16</sup>

Zusätzlich erhöht sich bei einer Depression durch eine verminderte körperliche Aktivität und ungesunde Lebensführung (Rauchen, Alkohol, etc.) die Anzahl der Komorbiditäten, v.a. der koronaren Herzkrankheiten.

Durch eine frühzeitige und leitliniengerechte Behandlung kann die Prognose wesentlich verbessert werden.<sup>17</sup>

Im „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland“ von Rychlik 2007 konnte gezeigt werden, dass etwa 46 % der an Depression leidenden GKV-Versicherten nicht adäquat medikamentös behandelt wurden. Dieses entsprach einer Anzahl von 2,99 Mio. Erkrankten.

Dieses Ergebnis wird auch durch andere Studien und Gutachten gestützt, die auf eine Unter- bzw. Fehlversorgung mit Arzneimitteln der Depressiven hinweisen.<sup>18</sup> Bereits im Jahr 2001 beurteilte der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen die Qualität der medikamentösen Therapie bei Depression in vielen Fällen als defizitär. Insbesondere wird die Verordnung „klassischer“ trizyklischer Antidepressiva mit einem ungünstigen Nebenwirkungsprofil anstatt neuerer Antidepressiva mit geringeren Nebenwirkungen bemängelt.

#### 2.1.4 Methodik

Auf Basis der errechneten Daten in dem „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland“ von Rychlik 2007 sollen an dieser Stelle die Kosten der Unterversorgung der Depression dargestellt werden.

In Form einer theoretischen Krankheitskostenanalyse werden die wesentlichen Kostenaspekte der Krankheit aufgrund einer Unterversorgung aufgezeigt. Es wird bei der Darstellung der Kostenanalyse eine gesamtgesellschaftliche Perspektive angestrebt.

Hierfür wurde eine erneute Literaturrecherche mit den Schwerpunkten *direkte, indirekte Kosten* sowie *intangibile Kosten* der Erkrankung für Deutschland durchgeführt. Dabei sollte, wenn möglich, auf Kostendaten der letzten fünf Jahre zurückgegriffen werden, um eine aktuelle Darstellung zu ermöglichen.

Zu den *direkten Kosten* gehören alle diejenigen Kosten, die sich aus einer Therapie ergeben und dieser direkt zuzurechnen sind (Arzneimittel, ambulante und stationäre Behandlung).

*Indirekte Kosten* beschreiben die Kosten aus volkswirtschaftlicher Sicht. Sie resultieren aus Produktivitätsausfällen durch verminderte Arbeitsleistung, Fehlzeiten am Arbeitsplatz, Erwerbsunfähigkeit und vorzeitigem Tod.

*Intangible Kosten* sind krankheitsassoziierte Effekte, deren Geldwert nicht objektivierbar ist. Sie umfassen somatische, mentale, psychische und soziale Faktoren. Um die *intangiblen Kosten* einer Krankheit zu erfassen, wird gemessen, wie die Krankheit die Lebensqualität beeinflusst.

### 2.1.5 Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab, dass es für Deutschland nur sehr wenige Studien zu den Kosten der Depression und keine Studien zu den Verläufen von behandelten und unbehandelten depressiven Patienten gibt.

Bei einer Unterversorgung der Depression fallen sowohl *direkte* als *indirekte Kosten* an.

Mit den *direkten Kosten* der Depression in Deutschland beschäftigten sich Friemel und Kollegen (2005) und Salize und Kollegen (2004).

In der Studie von Friemel und Kollegen wurden durchschnittliche jährliche Kosten von 686 Euro pro Patient ermittelt, wobei 45 % der Patienten keine Arzneimittel oder Gesundheitsleistungen in Anspruch nahmen. Insgesamt fielen nur 9 % der Gesamtkosten für den Arzneimittelverbrauch an, während 34 % auf den ambulanten und 53 % auf den stationären Bereich fielen.<sup>19</sup> Hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergaben sich *direkte* Gesamtkosten in Höhe von 1,6 Mrd. Euro, die laut Autoren vermutlich unterschätzt sind.

Tabelle 2 zeigt die Kostenkomponenten der *direkten Kosten* auf:

**Tabelle 2: Struktur der direkten Kosten**

	Durchschnittl. Kosten je Patient (€)	Anteil (%)
Arzneimittel	63,00	9,17
Behandlung durch Ärzte und Therapeuten		
▪ Psychiater	88,00	12,87
▪ Hausarzt	19,00	2,75
▪ Kardiologe/Gynäkologe/Urologe	7,00	0,96
▪ Psychologe	122,00	17,81
▪ Krankenschwester	0,35	0,05
Behandlung in Krankenhäusern		
▪ Stationäre Leistungen	365,00	53,26
▪ Notfallversorgung	0,27	0,04
Zusätzliche private Ausgaben	21,00	3,09
Summe	685,62	100,00

Quelle: Friemel et al. (2005)<sup>19</sup>

In einer anderen Studie wurden *direkte Kosten* von 2.073 Euro pro Patient pro Jahr ermittelt, wobei alle Patienten Arzneimittel und Gesundheitsleistungen erhielten.<sup>20</sup>

Bei einer Unterversorgung können vergleichbare oder auch höhere *direkte Kosten* pro unbehandelten Patienten pro Jahr angenommen werden, da im Falle einer fehlenden antidepressiven Behandlung mit vermehrten somatischen Beschwerden sowie mit einer steigenden Zahl von Begleiterkrankungen und damit mit einer vermehrten Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen gerechnet werden muss.

Werden daher für eine nicht behandelte Depression jährliche *direkte Kosten* von mindestens 2.073 Euro angenommen, ergeben sich bei einem Anteil der Unterversorgung von 46 % jährliche *direkte Kosten* in Höhe von 6,2 Mrd. Euro.

Die Depression verursacht zudem erhebliche *indirekte Kosten*, die durch Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigen Tod bedingt sind.

*Indirekte Kosten* wurden für Deutschland bisher nicht ermittelt, jedoch zeigen internationale Studien, dass die *indirekten Kosten* 69 % - 95 % der Gesamtkosten betragen.<sup>21,22</sup>

In einer US-amerikanischen Studie haben Depressive durchschnittlich 1,5 - 3,2 Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) mehr als nicht Depressive (bezogen auf 30 Tage).<sup>23</sup>

Durch die Behandlung mit Antidepressiva könnte ein Teil der Arbeitsunfähigkeit vermieden werden: Souetre et al. konnten durch die Behandlung mit Fluoxetin einen Vorteil von 8,3 AU-Tagen im Vergleich zur fehlenden Psychopharmakotherapie in einem Beobachtungszeitraum von acht Wochen nachweisen.<sup>24</sup>

Nach den Empfehlungen des Hannoveraner Konsens zur gesundheitsökonomischen Evaluation entstehen pro verlorenen Arbeitstag Kosten von 90 Euro.<sup>25</sup>

Damit entstehen pro Unterversorgtem im Vergleich zu einem Patienten, der Antidepressiva erhält, Kosten in Höhe von 747 Euro für einen Zeitraum von acht Wochen. Auf ein ganzes Jahr bezogen fallen dann 4.856 Euro für einen unbehandelten Depressiven an.

Ausgehend davon, dass 75,6 % der unterversorgten Depressiven erwerbsfähig sind (Berechnungsgrundlage Statistisches Bundesamt, Bevölkerungsstatistik 2006), entstehen jährliche Kosten für 2,26 Mio. unterversorgte Patienten von ca. 11,0 Mrd. Euro.

Eine weitere Kostenkomponente der *indirekten Kosten* stellen die Kosten durch Erwerbsunfähigkeit dar. Laut Statistik des Verbandes Deutscher Rentenversicherungsträger fallen 30 % der Frühberentungen für psychische Erkrankungen an. Wiederum 30 % hiervon werden durch die Depression verursacht.

Insgesamt entstanden im Jahr 2004 15.000 Frühberentungen.<sup>26</sup> Bei einem Jahreseinkommen von 32.850 Euro (90 Euro pro Fehltag multipliziert mit 365) belaufen sich die Folgen einer Frühverrentung auf Kosten in Höhe ca. 493 Mio. Euro pro Jahr aufgrund des Produktivitätsverlustes.

Weitere Kosten entstehen aus volkswirtschaftlicher Sicht durch eine erhöhte Mortalität aufgrund von vermehrten Unfällen, Suiziden und kardiovaskulären Erkrankungen.<sup>16</sup> Vor allem ist hier die hohe Suizidrate zu nennen. 80 % der Suizidfälle lag eine Depression zugrunde.<sup>13</sup> In Deutschland starben im Jahr 2006 demnach ungefähr 7.600 depressiv Erkrankte durch Suizid (Berechnungsgrundlage Statistisches Bundesamt 2006).<sup>27</sup> Der Produktivitätsverlust für ein Jahr beträgt somit ca. 249,7 Mio. Euro.

Zusätzlich fallen Kosten durch Suizidversuche an, denn ungefähr 20-60 % depressiver Patienten unternehmen einen Suizidversuch, was auf eine fehlende oder unzureichende Behandlung zurück zu führen ist.<sup>26</sup> Aufgrund eines Datenmangels werden sie an dieser Stelle nicht näher beziffert.

Es lässt sich feststellen, dass durch eine nicht behandelte Depression demnach *direkte Kosten* als auch *indirekte Kosten* anfallen, wobei die *indirekten Kosten* die *direkten* wesentlich übersteigen.

*Direkte Kosten* fallen durch die Inanspruchnahme von ambulanten sowie stationären Gesundheitsleistungen aufgrund somatischer Beschwerden und Komorbiditäten an. Bei den *indirekten Kosten* stellen die Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsunfähigkeit die wesentlichen Kostenkomponenten dar.

Es entstehen jährliche *direkte Kosten* in Höhe von ca. 6,2 Mrd. Euro. Die *indirekten* jährlichen Kosten durch Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit und Suizid belaufen sich auf ca. 11,7 Mrd. Euro.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der Depression in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung der Depression für Deutschland?

Die Gesamtkosten der Unterversorgung für die Depression betragen 17,9 Mrd. Euro pro Jahr.

2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der Depression?

Die Hauptkostenfaktoren einer unterversorgten Depression entstehen durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeitstage, Erwerbsunfähigkeit (Frühberentung), Suizidversuche und durch die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen aufgrund somatischer Beschwerden und Komorbiditäten.

3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Für eine unterversorgte Depression fallen sowohl *direkte* als auch *indirekte Kosten* an. Die Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Erwerbsunfähigkeit lassen sich *indirekten Kosten* zuordnen und adressieren folgende Kostenträger: Rentenversicherung, Krankenkasse und

Arbeitgeber. Die wesentlichen Hauptkostenfaktoren der *direkten Kosten* fallen im stationären (z.B. durch Suizidversuche) und ambulanten Sektor an und adressieren damit die Krankenkassen.

4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

Es ist davon auszugehen, dass die Kosten, die durch den therapeutischen Nihilismus entstehen, wesentlich höher sind als bei einer leitliniengerechten Therapie der Depression. Allerdings ließen sich die Kosten einer leitliniengerechten Versorgung aufgrund fehlender Daten nicht darstellen. Hier besteht ein wesentlicher Forschungsbedarf in Form von Versorgungsforschungsstudien.

### 2.1.6 Diskussion und Limitierungen

Eine umfassende monetäre Darstellung der Unterversorgung durch Nihilismus bei depressiver Erkrankung war aufgrund der schlechten Datenlage zu den Kosten und Verläufen bei Depression nicht möglich.

Um eine vollständige Unterversorgung abbilden zu können, müssten Kosten durch

- eine steigende funktionelle Einschränkung,
- steigende Morbidität,
- steigende Letalität,
- steigende Inanspruchnahme von unangemessener Diagnostik,
- steigende vaskuläre Ereignisse (Schlaganfall mit nachfolgender Reha, Revaskularisierung, Myokardinfarkt, Katheterisierungen, Angioplastie)
- Suizide,
- Suizidversuche
  - Notfallaufnahmen
  - intensivmedizinische Pflege
  - stationäre Aufenthalte in der Psychiatrie

berücksichtigt werden.

Zu den *direkten Kosten* kann nur die Annahme getroffen werden, dass diese mindestens gleich hoch sind, vermutlich aber höher liegen als bei leitliniengerecht therapierten Patienten. Dieses ist, wie bereits erwähnt, auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen aufgrund einer somatischen Symptomatik zurückzuführen. Die genauen Kosten können nicht angegeben werden, da die Depression häufig nicht diagnostiziert wird und Patienten nach der ICD-10-Klassifikation damit nicht als Depression geführt werden, sondern sich auf verschiedene andere ICD-10–Diagnoseschlüssel verteilen. Auch die Kosten durch depressionsbedingte Komorbiditäten wie die koronare Herzkrankheit sind nicht valide zu erfassen.

Höhere *indirekte Kosten* für die fehlende oder nicht adäquate Pharmakotherapie konnten allerdings über den Anstieg der Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit sowie der erhöhten Mortalität aufgezeigt werden. Da die Sterberate durch kardiovaskuläre Erkrankungen nicht berücksichtigt werden konnte, ist von noch höheren *indirekten Kosten* auszugehen. Ebenso konnten Kosten durch Suizidversuche nicht berücksichtigt werden, da diese von der Art des Suizidversuches abhängen.

Trotz der großen epidemiologischen und volkswirtschaftlichen Bedeutung der Depression hat sich in Deutschland die Forschung noch nicht ausreichend mit dem Verlauf und den Kosten der Depression beschäftigt. Dies ist insofern wichtig, da es keine offiziellen Statistiken zu den *direkten* und *indirekten Kosten* dieser Erkrankung gibt.

Kosten lassen sich insbesondere für die Depression aufgrund der Versorgungsstrukturen und Versorgungszuständigkeiten schwer ermitteln.

Korrekt diagnostizierte Patienten erhalten oftmals keine ausreichende Therapie mit Psychopharmaka (23 % erhalten keine Antidepressiva<sup>13</sup>), obwohl diese nicht nur die Suizidrate, sondern auch die Produktivitätsverluste senken könnten. Hübner-Liebermann et al.<sup>28</sup> haben in ihrer Studie zu ambulanter psychopharmakologischer Behandlung durch Haus- und Fachärzte festgestellt, welche gravierenden Unterschiede hinsichtlich der Behandlung mit Antidepressiva bestehen. Von Hausärzten in klinische Einrichtungen eingewiesene Patienten waren nur in 53,1% der Fälle mit Antidepressiva vorbehandelt, wogegen Nervenärzte bzw. Psychiater in 87,9% zur Verschreibung schritten. Selbst im Verlauf der Beobachtung innerhalb der Studie blieben die Verordnungszahlen der Hausärzte unverändert, während Nervenärzte und Psychiater zu 24 % häufiger Antidepressiva verschrieben.

Es ist sogar damit zu rechnen, dass die Unterversorgung unter dem Druck geplanter Richtgrößen für die Verordnung von Arzneimitteln durch den niedergelassenen Arzt zementiert wird<sup>13</sup>, obwohl die Arzneimittelkosten nur 9 % der *direkten Kosten* betragen.

Neben den bereits erwähnten *direkten* und *indirekten Kosten* dürfen die *intangiblen Kosten* nicht vernachlässigt werden. Diese werden meist mit *QALYs* oder *DALYs* beschrieben und stellen die persönliche Krankheitslast und daraus resultierend die Lebensqualität der Betroffenen dar. Wie stark die Lebensqualität beeinflusst wird, zeigt die hohe Anzahl derjenigen, die Suizid begehen oder Suizidversuche unternehmen.

Eine verbesserte Diagnostik und frühzeitige leitliniengerechte Therapie könnten dazu führen, dass die Suizidrate gesenkt wird, die Krankheitsphasen verkürzt werden und damit nicht nur die Gesundheit schnellstmöglich wiederhergestellt wird, sondern Kosten durch Unterversorgung vermieden werden.



## **2.2 Hepatitis C**

### **2.2.1 Indikation**

Die Hepatitis C, eine durch ein RNA-Virus (Flavi-Virus) verursachte Infektionskrankheit der Leber, hat eine weltweit große medizinische, epidemiologische und gesundheitsökonomische Bedeutung.<sup>29</sup>

Die akute Form der Hepatitis C (in 70-80 % der Fälle asymptomatisch verlaufend) chronifiziert in 60-80 % der Fälle bei fehlender Behandlung.<sup>30</sup> Die Symptome einer akuten sowie chronischen Hepatitis können von allgemeinen Erscheinungen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Nachtschweiß, diffusen Oberbauchschmerzen und Gliederschmerzen bis zu Symptomen wie Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und Augen), Juckreiz der Haut, Aszites, Ödeme (hauptsächlich in den Beinen), Muskelabbau, Konzentrationsstörungen und Vergesslichkeit reichen.<sup>31</sup>

Die Analyse der Abfolge von RNA-Bausteinen (Sequenzen) des Virus führte zu einer Eingruppierung der Hepatitis C in Genotypen. Bislang sind 6 Genotypen (1-6) und 30 Subtypen beschrieben worden. Diese Typisierung hat eine geographisch unterschiedliche Verteilung. In Europa und in den USA sind vorwiegend die Genotypen 1, 2 und 3 vertreten, in Afrika der Typ 4.<sup>32</sup>

Das Hepatitis-C-Virus ist im Blut infizierter Personen direkt nachweisbar. Mit empfindlichen Nachweismethoden können aber auch in anderen Körperflüssigkeiten (Speichel, Schweiß, Tränen, Sperma und Muttermilch) Hepatitis-C-Erreger festgestellt werden.

Zur Diagnostik der Hepatitis C gehören zusammengefasst die Bewertung von klinischem Befund sowie biochemische und immunserologische Befunde.

Für das initiale Screening sind die so genannten ELISA-Tests zum Nachweis Hepatitis-C-spezifischer Antikörper am schnellsten und kostengünstigsten.

Falsch positive Resultate können durch die Verwendung von Zusatztests verringert werden.<sup>33</sup>

Ansteckungsgefahren bestehen bei Kontakt mit infiziertem Blut beispielsweise durch intravenösen Drogenkonsum („Needle-sharing“), ungeschützten Geschlechtsverkehr, operativ-diagnostische Eingriffe, Übertragung durch Blutprodukte oder Dialyse, nosokomiale und iatrogene Infektionsquellen und beruflich bedingte Infektionen bei ärztlichem oder Pflegepersonal.<sup>32</sup>

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) wird auf ähnlichem Wege (parenteral) übertragen wie das Hepatitis-B-Virus (HBV). Die Gefahr der Chronifizierung ist jedoch bei HCV größer als bei HBV.<sup>30</sup> Im Vergleich zu HBV spielt die sexuelle Übertragung eine geringere, die Übertragung durch den Gebrauch intravenös verabreichter illegaler Drogen eine größere Rolle.

Die chronische HCV-Infektion ist mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden. Dieses ist zum einen durch eine geringe Spontanheilungsrate, einen jahrelang symptomfreien Infektionsverlauf sowie durch eine individuell unklare Progression hinsichtlich der Spätfolgen mit Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) begründet. Die chronische HCV-Infektion führt dabei auch zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität.<sup>34</sup>

### *2.2.2 Epidemiologie*

Nach Angaben der WHO sind weltweit etwa 180 Millionen Menschen mit dem Hepatitis-C-Virus infiziert.<sup>35</sup> In Deutschland wird von einer Prävalenz von ca. 0,4-0,7 % für Hepatitis-C-Antikörperträger ausgegangen.<sup>36,37</sup> Bei einer Chronifizierungsrate von 60-80 % schätzt das Robert-Koch-Institut (RKI) die Anzahl der in Deutschland lebenden Virusträger im Jahr 2005 auf 400.000-500.000.<sup>30</sup>

Ein hoher Prozentsatz der HCV-Infizierten ist i.v.-drogenabhängig. Viele von ihnen sind gleichzeitig mit HBV und dem AIDS-Erreger HIV infiziert, einige zusätzlich mit dem Erreger der Hepatitis D. Etwa ein Fünftel der Patienten mit chronischer Hepatitis C entwickeln nach ca. 20 Jahren eine kompensierte Leberzirrhose, die ihrerseits mit einem erhöhten Risiko für Ösophagusvarizenblutungen, Aszites und hepatische Enzephalopathie sowie der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) einhergeht.<sup>38</sup>

Die Erstdiagnose einer akuten oder chronischen Hepatitis C unterliegt in Deutschland gemäß dem Infektionsschutzgesetz einer Melde- und Übermittlungspflicht. Bei einer neu diagnostizierten Hepatitis C ist es in der Regel nicht möglich, den genauen Infektionszeitpunkt festzulegen, da die zur Verfügung stehenden diagnostischen Tests keine Differenzierung zwischen einer akuten Infektion und einer erstmalig diagnostizierten chronischen Infektion zulassen. Zudem verläuft ein Großteil der Neuinfektionen (70-80 %) symptomfrei.

Die übermittelten Erstdiagnosen der Hepatitis C bieten, in Ermangelung anderer Datenquellen zur Inzidenzrate, die derzeit bestmögliche Annäherung zur Abschätzung des aktuellen Infektionsgeschehens.<sup>30</sup> 2005 sind in Deutschland insgesamt 8.308 Fälle erstdiagnostizierter Hepatitis C gemeldet worden. Dies entspricht einer bundesweiten Inzidenz von 10,1 Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner.<sup>30</sup> Die Inanspruchnahme und das Angebot der Testmöglichkeiten und das Meldeverhalten der Ärzte beeinflussen diese Daten. Daher ist für die Hepatitis C von einer großen Dunkelziffer auszugehen.

### 2.2.3 Unterversorgungssituation

Eine Unterversorgung ist laut Gutachten des Sachverständigenrats definiert als „teilweise oder gänzliche Verweigerung einer Versorgung trotz individuellen, professionell, wissenschaftlich und gesellschaftlich anerkannten Bedarfs, obwohl an sich Leistungen mit hinreichend gesichertem Netto-Nutzen und - bei medizinisch gleichwertigen Leistungsalternativen - in effizienter Form, also i.e.S. wirtschaftlich, zur Verfügung stehen“<sup>41</sup> Unter Berücksichtigung der therapeutischen Möglichkeiten und der bestehenden Leitlinienempfehlungen zur Hepatitis C lässt sich die Unterversorgung durch eine fehlende antivirale Therapie bzw. nicht-leitlinienkonforme Therapie definieren.

Im „Gutachten zur Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland“ von Rychlik 2007<sup>39</sup> konnte eine erhebliche medikamentöse Unterversorgung der Hepatitis C aufgezeigt werden.

Eine unbehandelte Hepatitis C führt bei einem hohen Anteil der Betroffenen zu einer Chronifizierung, die aufgrund ihrer Folgen mit einer hohen Morbidität einhergeht. Aus der Hepatitis C können nachstehende Krankheiten und Eingriffe hervorgehen:

- Leberzirrhose (2-35 %)<sup>41</sup>
- Aszites
- Ösophagusvarizen
- Hepatozelluläres Karzinom (2-5 %)<sup>40</sup>,
- Lebertransplantation (20-25 %)<sup>41</sup>

Bis zu einem Drittel der Patienten entwickelt nach ca. 20 Jahren eine Leberzirrhose, die bei 2-5% dieser Patienten zur Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) führt.<sup>42</sup> Eine Versorgung von HCV-Infizierten mit einer antiviralen Therapie ist notwendig, um den Hepatitis-C-Virus dauerhaft zu eliminieren, eine Hepatitis auszuheilen und damit eine Krankheitsprogression zu verhindern.<sup>43,44</sup>

Durch eine gezielte Therapie ist zu erwarten, dass die zukünftigen Folgekosten reduziert werden können und die Lebenserwartung des Patienten steigt.<sup>34</sup>

Zur Differenzialtherapie der Hepatitis C in akuter oder chronischer Form sind in Deutschland keine weiteren Medikamente als die Standardtherapie mit einer Monotherapie oder Kombination aus Interferon, pegyliertem Interferon und Ribavirin zugelassen.<sup>39,40</sup>

Eine Indikation zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C besteht bei allen Patienten, die symptomatisch sind und ein Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose und deren Folgeerkrankungen haben, wobei das Alter, Komorbiditäten und Kontraindikationen zu beachten sind.<sup>39</sup> Das Progressionsrisiko zur Entwicklung einer Leberzirrhose hängt u.a. von den Werten

der Transaminasen im Blut ab, wobei Patienten mit normalen Transaminasewerten ein geringes Progressionsrisiko haben.<sup>39</sup>

Tabelle 3 zeigt auf, welche Interferone in Deutschland zugelassen sind und in welcher Dosierung und Kombination sie eingesetzt werden.

**Tabelle 3: Arzneimittel und ihre Dosierung zur Therapie der chronischen Hepatitis C<sup>43</sup>**

Wirkstoff	Dosierung	Kombinationsmöglichkeit
Interferon $\alpha$ -2a	3-6 Mio. I.E.s.c./ 3x wö.	Ribavirin
Interferon $\alpha$ -2b	3 Mio. I.E. s.c/ 3x wö.	Ribavirin
Peginterferon $\alpha$ -2a	180 $\mu$ g/ Wo.	Ribavirin
Peginterferon $\alpha$ -2b	1-1,5 $\mu$ g pro kg/ Wo.	Ribavirin
Konsensus-Interferon Alfacon-1	9 $\mu$ g/ 3x wö.	keine
Ribavirin	< 75 kg= 1000 mg ≥ 75 kg=1200 mg	Interferone, außer Alfacon-1

Welche Therapie, d.h. welches Interferon allein oder in Kombination mit Ribavirin über welchen Zeitraum gewählt wird, hängt maßgeblich von dem Genotyp, der Viruslast und dem Fibrosegrad ab. Eine Unterversorgung liegt in diesem Gutachten vor, wenn ein Patient keine antivirale Therapie erhalten hat, obwohl diese indiziert wäre.

#### 2.2.4 Methodik

Die im Gutachten von Rychlik 2007 ermittelte Unterversorgung wird im Rahmen dieses Projektes monetär quantifiziert. Hierfür wurde eine erneute Literaturrecherche zu den *direkten Kosten* der Therapie der chronischen Hepatitis C und zu den *indirekten Kosten* der Erkrankung einschließlich *intangibler Effekte* (Verbesserung der Lebensqualität) durchgeführt. Verglichen werden die Kosten verschiedener Behandlungsstrategien einschließlich resultierender Folgekosten durch eine Krankheitsprogression sowie die Änderung der Lebensqualität im Vergleich zum Nihilismus. Im Fokus der Darstellung steht die gesamtgesellschaftliche Sicht.

In der Literatur wurde ein Artikel gesichtet, der auf Basis eines bereits veröffentlichten entscheidungsanalytischen *Markov-Modells* zur chronischen Hepatitis C, das German Hepatitis C Model (GEHMO), unter Berücksichtigung der Heterogenität der deutschen HCV-Population weiterentwickelt wurde.<sup>45</sup> Dieses erweiterte Modell (German Hepatitis C Policy Model) ist von besonderer Relevanz, da Komponenten wie Koinfektionen mit HIV und HBV (HIV/HCV und HBV/HCV) sowie mit HCV verbundene Erkrankungen (z.B. Konsum intravenös injizierter Drogen, Hämophilie, dialysepflichtige Niereninsuffizienz), weitere extrahepatische Manifestationen, d.h. Erkrankungen weiterer Organe als Folge der HCV-Infektion und Faktoren, die das Fortschreiten der Krankheit beeinflussen, berücksichtigt wurden. Ferner wurden auch die Verteilung der Subgruppen (Geschlecht, Alter, Genotyp), die zusätzlich anfallende Morbidität und Mortalität sowie zusätzliche Kosten aufgrund dieser Erkrankungen und Risikofaktoren

ermittelt. Aufgrund der umfassenden Datenlage wird dieser Artikel zur Darstellung der Unterversorgung herangezogen.

In dem Hepatitis C Policy Model wurden eine Kohortensimulation und eine Evaluation verschiedener Behandlungsstrategien über einen lebenslangen Zeitraum durchgeführt. Die Vorhersage absoluter klinischer und ökonomischer Größen wurde mit Hilfe einer *Markov-Kohortensimulation* für die nächsten 20 Jahre ermittelt. Die *Kosten-Effektivität* wurde in einem lebenslangen Zeitraum bestimmt. Für die Population der Kohortensimulation wurden nur therapienaive Infizierte, d.h. Personen, die vorher noch keine Therapie erhalten haben, mit erhöhten Transaminasen eingeschlossen. Basierend auf einer Prävalenz von 400.000 HCV-Fällen wurde der Anteil therapienaiver HCV-Infizierter auf 50 % geschätzt. Laut einer DRK-Studie und einer unveröffentlichten Studie haben ungefähr 48,2 % erhöhte Transaminasenwerte. Patienten mit Kontraindikationen und aktuellem Drogenmissbrauch wurden ausgeschlossen, so dass in die Simulation 43.303 zur Behandlung geeignete HCV-Fälle eingegangen sind.

Folgende vier Behandlungsmöglichkeiten für diagnostizierte, behandelbare, therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland wurden verglichen:

- Keine antivirale Behandlung (Unterversorgung)
- Behandlung mit Interferon (IFN)
- Behandlung mit Interferon und Ribavirin
- Behandlung mit pegyliertem Interferon (PegIFN) und Ribavirin

Für die vier Behandlungsstrategien wurden kumulative 20-Jahres-Inzidenzen für kompensierte Leberzirrhosen, hepatozelluläre Karzinome, Lebertransplantationen sowie absolute Zahlen der Todesfälle durch Leberversagen, gewonnene Lebensjahre, gewonnene qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALYs) und die gesamtgesellschaftlichen Kosten ermittelt. Darüber hinaus wurden die *inkrementellen Kosten-Effektivitätsverhältnisse* der Therapien errechnet, indem die *inkrementellen diskontierten Kosten* durch die *inkrementellen, diskontierten, qualitätskorrigierten Lebensjahre* dividiert wurden.

Die *direkten* medizinischen *Kosten* für definierte Gesundheitszustände wurden in dem Modell als jährliche Kosten unter Berücksichtigung ambulanter und stationärer Behandlungen, diagnostischer Untersuchungen, Laboruntersuchungen, Arzneimittelverbrauch und sonstiger therapeutischer Verfahren erhoben. Ebenso wurden Kosten aufgrund HCV-assoziiertes Komorbiditäten sowie Kosten durch eine therapiebedingte Lebensverlängerung (Gesunde und HCV-Infizierte), Sterbekosten und *indirekte Kosten* durch Verlust der Arbeitskraft in der 20-Jahres Vorhersage berücksichtigt, jedoch von Wasem et al. nicht näher beziffert.

Die entstandenen jährlichen Behandlungskosten für HCV-bedingte Erkrankungen pro Patient sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Autoren ermittelten die Inanspruchnahme von

Versorgungsangeboten durch eine deutsche Expertengruppe sowie durch einen ökonomischen Survey. Preise für Therapeutika wurden der Roten Liste® 2007 entnommen. In der Kalkulation der antiviralen Therapie sind zudem Angaben zur Dosisreduktion bei Nebenwirkungen und die durchschnittliche Behandlungsdauer berücksichtigt. Kosten und Effektivität wurden mit einer jährlichen Rate von 3 % *diskontiert* und in einer *Sensitivitätsanalyse* zwischen 0 % und 10 % variiert.

**Tabelle 4: Jährliche Behandlungskosten für HCV-bedingte Erkrankungen<sup>45</sup>**

Jährliche Behandlungskosten für HCV-bedingte Erkrankungen pro Patient (in €)			
	Jährliche Kosten (€)	Stationär	Ambulant
▪ Milde chronische Hepatitis C	125,37	30,14	95,23
▪ Moderate chronische Hepatitis C	128,03	30,14	97,90
▪ Kompensierte Zirrhose	634,08	136,99	497,10
▪ Therapiesensitiver Aszites	1.872,24	995,19	877,05
▪ Therapierefraktärer Aszites	12.714,34	9.230,49	3.483,85
▪ Hepatische Enzephalopathie, 1.Jahr	7.855,51	6.008,48	1.847,03
▪ Hepatische Enzephalopathie, Folgejahre	2.703,10	1.274,02	1.429,08
▪ Ösophagusvarizen, 1.Jahr	12.652,51	10.776,87	1.875,64
▪ Ösophagusvarizen, Folgejahre	3.380,31	2.264,96	1.115,35
▪ Hepatozelluläres Karzinom	19.700,00	19.700,00	0,00
▪ Lebertransplantation, 1. Jahr	134.851,00	134.851,00	0,00
▪ Lebertransplantation, Folgejahre	19.502,57	19.502,57	0,00

## 2.2.5 Ergebnisse

Die *Markov-Kohortensimulation* des Hepatitis-C Policy Model ergab folgende 20-Jahres-Vorhersage (2003-2023) in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapien:

**Tabelle 5: Ergebnisse der 20-Jahres-Vorhersage<sup>45</sup>**

	Keine AVT	IFN	IFN + RBV	PegIFN + RBV
<b>Absolute und diskontierte Werte</b>				
▪ Lebensjahre (Mio.)	0,98	0,99	1,01	1,03
▪ QALYs (Mio.)	0,74	0,75	0,77	0,78
▪ Fälle kompensierter Zirrhose	28.585	24.439	18.096	11.905
▪ Fälle dekomensierter Zirrhose	15.956	14.038	11.108	8.248
▪ Fälle hepatozelluläres Karzinom	301	267	216	166
▪ Fälle Lebertransplantation	1209	1.064	844	629
▪ Todesfälle Leberversagen	16.306	14.408	11.511	8.682
▪ Gesamtkosten (Mrd. €)	21,77	21,94	22,60	23,06
<b>Inkrementelle undiskontierte Werte (vs. keine AVT)</b>				
▪ Lebensjahre (Tsd.)	0	13,12	33,14	52,68
▪ QALYs (Tsd.)	0	13,11	31,43	48,99
▪ Gesamtkosten (Mio.). €	0	174,51	833,03	1289,30
<b>Absolute Reduktion der Fälle von (vs. keine AVT)</b>				
▪ Kompensierter Zirrhose	0	4.146	10.488	16.680
▪ Dekompensierter Zirrhose	0	1.918	4.848	7.708
▪ Hepatozellulärem Karzinom	0	34	85	135
▪ Lebertransplantation	0	144	364	579
▪ Todesfälle durch Leberversagen	0	1.898	4.765	7.624
<b>Keine AVT</b> keine antivirale Therapie, <b>IFN</b> Interferon alpha, <b>PegIFN</b> pegyliertes Interferon alpha, <b>RBV</b> Ribavirin, <b>QALYs</b> Qualitäts-adjustierte Lebensjahre.				

Die *Markov-Kohortensimulation* des Hepatitis-C Policy Model zeigt, dass für einen Zeitraum von 20 Jahren durch eine Unterversorgung mehr als 44.000 Fälle von Leberzirrhose und ca. 16.000 Todesfälle verursacht werden sowie 1.200 Lebertransplantationen notwendig wären. Es entstehen Gesamtkosten (*direkte* und *indirekte Kosten*) für die Gesamtkohorte von 21,77 Mrd. Euro.

Durch die Monotherapie mit Interferonen oder Peginterferonen hingegen treten nur ca. 38.500 Fälle von Leberzirrhose und ungefähr 14.000 Todesfälle auf. Nach einer Monotherapie sind noch ungefähr 1.000 Lebertransplantationen notwendig. Damit verursacht die Monotherapie Gesamtkosten in Höhe von 21,94 Mrd. Euro.

Erhalten HCV-Infizierte eine Kombinationstherapie aus Interferonen und Ribavirin (IFN+RBV), so sind nur noch ca. 29.000 Fälle von Leberzirrhosen und unter der Kombinationstherapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin (PegIFN+RBV) noch ca. 20.000 Fälle von Leberzirrhose zu erwarten. Es sind ferner 844 Lebertransplantationen nach der Kombinationstherapie IFN+RBV

und 629 Lebertransplantationen nach der Kombinationstherapie PegIFN+RBV zu erwarten. Für die Kombinationstherapie IFN+RBV fallen in einem 20-Jahres Zeitraum Gesamtkosten von 22,60 Mrd. Euro und für die Kombinationstherapie PegIFN+RBV 23,06 Mrd. Euro an.

Durch die Kombinationstherapie PegIFN+RBV können im Vergleich zur Unterversorgung ungefähr 25.000 der zu erwartenden Fälle von Leberzirrhose, fast 600 Lebertransplantationen und 7.600 HCV-bedingte Todesfälle verhindert werden. Gleichzeitig werden 53.000 Lebensjahre bei zusätzlichen Kosten von 1,3 Mrd. Euro gewonnen.

Die *diskontierten lebenslangen Kosten* betragen für einen Patienten, der keine antivirale Therapie erhielt, 361.465 Euro, für eine Monotherapie 370.124 Euro, für die Kombination Interferon und Ribavirin 387.664 Euro und die Kombination von pegyliertem Interferon und Ribavirin 402.139 Euro. Verglichen mit einer fehlenden antiviralen Therapie betrug der medizinische Nutzen pro Patient bei der Interferon-Monotherapie 0,48 QALYs, 1,20 QALYs bei der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin und 1,89 QALYs bei der Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin.

Im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie betragen die lebenslangen *diskontierten Kosten* der Monotherapie mit Interferon ca. 8.700 Euro, der Kombinationstherapie mit Interferon und Ribavirin 26.000 Euro und der Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin 41.000 Euro.

Eine *Kosten-Nutzwert-Analyse* ermöglicht die Kosten ins Verhältnis zur Verbesserung der Lebensqualität zu setzen. Das *inkrementelle Kosten-Nutzwert-Verhältnis* betrug für die Interferon-Monotherapie 18.000 Euro/QALY, für die Kombination Interferon und Ribavirin 22.000 Euro und 21.000 Euro/QALY für die kombinierte Therapie von pegyliertem Interferon und Ribavirin. Diese dominiert damit die Kombinationstherapie Interferon mit Ribavirin, da die Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin eine größere Effektivität bei einem gering günstigeren Kosten-Nutzwert-Verhältnis als die Kombinationstherapie jeweils im Vergleich zu keiner antiviralen Therapie hat.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der Hepatitis C in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung der Hepatitis C für Deutschland?

In einem Zeitraum von 20 Jahren belaufen sich die Gesamtkosten der Unterversorgung der Hepatitis C-Patienten auf 21,77 Mrd. Euro.



## 2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung bei der Hepatitis C?

Wesentliche Kosten entstehen durch das Fortschreiten der Erkrankung. Als Hauptkostenfaktoren sind Kosten durch Leberzirrhosen, Lebertransplantationen und Ösophagusvarizen zu nennen.

## 3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Die Kosten entstehen überwiegend im stationären Bereich und belasten damit die Krankenkassen. Durch das Fortschreiten der Erkrankung entstehen auch vermehrte Arbeitsunfähigkeitstage und Frühverrentungen. Durch den Produktivitätsverlust werden Arbeitgeber, Krankenkassen, Rentenversicherer belastet.

## 4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

In einem Zeitraum von 20 Jahren verursacht die Unterversorgung der Hepatitis C-Patienten Kosten in Höhe von 21,77 Mrd. Euro. Die Kosten einer leitliniengerechten Therapie betragen im gleichen Zeitraum für die Interferon-Monotherapie 21,94 Mrd. Euro, für die Interferon-Ribavirin-Kombinationstherapie 22,60 Mrd. Euro und für die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin 23,06 Mrd. Euro.

### *2.2.6 Diskussion und Limitierungen*

Das erweiterte Modell zur Evaluation antiviraler Therapien der chronischen Hepatitis C ermöglicht die gesundheitsökonomische Darstellung der verschiedenen Therapiemöglichkeiten im Vergleich zur Unterversorgung (keine antivirale Therapie) unter Berücksichtigung extrahepatischer Erkrankungen und Komorbiditäten sowie Risikofaktoren und Faktoren, die die Krankheitsprogression bezüglich der dadurch zusätzlich anfallenden Kosten, Morbidität und Mortalität beeinflussen. Im Vergleich zur Unterversorgung verhindert die Kombinationstherapie mit PegIFN+RBV in den nächsten 15-20 Jahren ca. 17.000 zu erwartende Fälle kompensierter Leberzirrhose mit Kosten von 10,8 Mio. Euro, 580 Lebertransplantationen (Kosten von ca. 80 Mio. Euro bei Betrachtung des ersten Jahres) sowie 7.600 HCV-bedingte Todesfälle. Auf der anderen Seite können durch die Therapie in dem gleichen Zeitraum 49.000 QALYs (53.000 Lebensjahre) bei Kosten von 1,3 Mrd. Euro gewonnen werden.

Ausgehend von dem Gutachten von Rychlik 2007 ist von einer erheblichen Unterversorgung auszugehen. Der Anteil der Unterversorgten kann in diesem Fall nicht übernommen werden, da sich die Ergebnisse der Kohortensimulation nur auf therapienaive HCV-Infizierte mit erhöhten Transaminasenwerten bezog, während in dem Gutachten von Rychlik 2007 von der Gesamtpopulation HCV-Infizierter zur Berechnung der Unterversorgung ausgegangen wurde. Bezieht man jedoch den im Gutachten von Rychlik 2007 ermittelten Anteil der leitliniengerecht

therapierten Hepatitis-C-Patienten auf die Kohortenpopulation der Modellrechnung (43.303 zur Behandlung geeigneten HCV-Fälle), könnte man von einer Unterversorgung von ca. 32 % ausgehen. Für eine Unterversorgung von 32 % würden dann lebenslange *diskontierte Kosten* von 4,9 Mrd. Euro entstehen.

Die Unterversorgung der chronischen Hepatitis C ist im Wesentlichen durch die hohen Folgekosten der Krankheitsprogression gekennzeichnet. Wesentliche Kostenfaktoren sind Kosten durch eine Leberzirrhose und die daraus resultierenden Folgen (Aszites, hepatische Enzephalopathien, Ösophagusvarizen). Den größten Kostenfaktor stellt jedoch die Lebertransplantation mit Kosten von mehr als 100.000 Euro für das erste Jahr dar. Die Folgeerkrankungen führen auch zu hohen *indirekten Kosten* durch Produktivitätsausfall bei Arbeitsunfähigkeit, Berentung und frühzeitigem Tod. So betrug beispielsweise für das Jahr 2005 die durch eine Hepatitis C bedingte Arbeitsunfähigkeit 19,53 Tage je Fall. Bei toxischer Leberkrankheit mit Fibrose und Zirrhose der Leber steigt die Zahl der Arbeitsunfähigkeitstage auf 33,54 je Fall.<sup>46</sup> Durch die antivirale Therapie können die Folgeerkrankungen der chronischen Hepatitis C nicht gänzlich vermieden, aber erheblich reduziert werden. Dieses führt zu einer Kosteneinsparung hinsichtlich der Folgeerkrankungen, der Vermeidung von *indirekten Kosten* sowie einer Steigerung der Lebensqualität.

Eine wesentliche Limitierung der Analyse kann darin gesehen werden, dass das beschriebene Modell nur eine Vorhersage für behandelbare, therapienaive erwachsene HCV-Infizierte mit erhöhten Transaminasenwerten ermöglichte. Akut Infizierte, HIV-infizierte Kinder sowie erfolglos behandelte Personen oder Personen mit einem Rückfall oder mit aktivem Drogenkonsum wurden nicht berücksichtigt. Weiter muss festgestellt werden, dass in dem Modell Daten zu Kosten der Lebertransplantation eingeflossen sind, die einer Studie aus dem Jahr 1993 entnommen wurden und damit als veraltet gelten. In anderen Literaturquellen<sup>47</sup> werden Kosten für eine Lebertransplantation in Deutschland mit über 100.000 Euro für das erste Jahr und ca. 8.000 Euro für die Folgejahre angegeben, während in dem Modell Kosten von 19.502,57 Euro für die Folgejahre eingingen.

Auch unterliegt das Modell Annahmen und Unsicherheiten aufgrund eines Mangels an spezifischen Versorgungsdaten, die geschätzt werden mussten.

Dennoch kann das Modell die Kosten einer Unterversorgung durch die Simulation einer Hepatitis-C-Kohorte darstellen und der Anteil zu vermeidender Kosten der Folgeerkrankungen durch verschiedene Behandlungsstrategien einer antiviralen Therapie aufgezeigt werden.

## 2.3 Osteoporose

### 2.3.1 Indikation

Die Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine unzureichende Knochenfestigkeit charakterisiert ist, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Dabei spiegelt die Knochenfestigkeit primär das Zusammenwirken von Knochenmineraldichte und Knochenqualität wider.<sup>48</sup> Normalerweise nimmt die Knochendichte nach dem 30. bis 40. Lebensjahr durchschnittlich um ein Prozent pro Jahr ab.<sup>49</sup>

Nach WHO-Definition liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt um mehr als 2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert eines 30-jährigen Menschen (=T-Wert, Knochendichtemessung) nach unten abweicht.<sup>50</sup>

Typische Merkmale der Osteoporose sind Wirbelkörper-, hüftgelenksnahe sowie Handgelenkfrakturen. Sind bereits eine oder mehrere Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, handelt es sich um eine manifeste Osteoporose.<sup>50</sup>

Bei Personen, für die aufgrund ihres klinischen Risikoprofils (bestehende Frakturen, Alter, Risikofaktoren) eine hohe Frakturrate zu erwarten ist, sollte leitliniengemäß eine Basisdiagnose der Osteoporose vorgenommen werden. Die Basisdiagnose wird mithilfe einer spezifischen Anamnese und des aktuellen Befunds gestellt und anhand einer Osteodensitometrie (DXA: Dual-X-Ray-Absorptiometrie), Laboruntersuchungen (Ausschluss einer sekundären Osteoporose und anderer Osteopathien) und bedarfsgerechten Röntgens (Wirbelkörperbrüche) erhärtet.<sup>51,52</sup>

### 2.3.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der manifesten Osteoporose in Deutschland lässt sich anhand des Bevölkerungsanteils, der Wirbelkörperfrakturen aufweist, als bester verfügbarer Indikator für die Osteoporose,<sup>53,54</sup> näherungsweise kalkulieren. Die verlässlichsten Daten zur Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen wurden basierend auf einer bevölkerungsbezogenen Röntgen-Reihenuntersuchung (für Deutschland zwischen 1993 und 1996) im Rahmen der Europäischen Vertebraalen Osteoporose Studie (EVOS) und ihrer Längsschnittfortsetzung, der Europäischen Prospektiven Osteoporose Studie (EPOS), erfasst.<sup>55,56</sup> In Deutschland wurden im Rahmen der EPOS-Studie insgesamt 1.916 Frauen und 2.064 Männer (mittleres Alter 63,3 Jahre) untersucht. Nach Auswertung der morphometrischen Vermessung der Wirbelkörper (gemäß McCloskey-Methode) liegt die altersstandardisierte Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen der deutschen Bevölkerung zwischen 50 und 79 Jahren für Männer bei  $10,2 \pm 2,0$  % und für Frauen bei  $10,5 \pm 2,7$  %.<sup>57</sup> Bei festgestellten Wirbelkörperdeformationen liegt nach Gowin und Kollegen

zu 40-45 % eine osteoporotische Fraktur vor.<sup>58</sup> Basierend auf den Ergebnissen der EVOS-Studie ist für die ältere Bevölkerung somit von einer Prävalenz der osteoporosebedingten Wirbelkörperfraktur in Höhe von 4 % auszugehen.<sup>57</sup>

### 2.3.3 Unterversorgungssituation

Eine Unterversorgung ist laut Gutachten des Sachverständigenrats definiert als „teilweise oder gänzliche Verweigerung einer Versorgung trotz individuellen, professionell, wissenschaftlich und gesellschaftlich anerkannten Bedarfs, obwohl an sich Leistungen mit hinreichend gesichertem Netto-Nutzen und - bei medizinisch gleichwertigen Leistungsalternativen - in effizienter Form, also i. e. S. wirtschaftlich, zur Verfügung stehen“.<sup>1</sup>

Gemäß der DVO-Leitlinie (Dachverband Osteologie e.V., S3-Leitlinie) „Osteoporose nach der Menopause und im Alter“ sollen zur Therapie der Osteoporose von postmenopausalen Frauen und von Männern ab dem 60. Lebensjahr zunächst Basismaßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe ergriffen und zum Ausgleich einer Mangelversorgung bei Osteoporose als Basistherapie Calcium- und Vitamin-D durch entsprechende Präparate substituiert werden. Darüber hinaus ist bei bestehenden Wirbelfrakturen und einem osteodensitometrisch gemessenen T-Wert (DXA) unter -2,0 bzw. einem deutlich erhöhten Frakturrisiko (T-Wert altersabhängig zwischen -2,0 und -4,0, mit geschätztem 10-Jahresrisiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen (Bruch des Oberschenkels)  $\geq 30$  %) eine spezifische medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten (Alendronat, Ibandronat und Risedronat), Raloxifen, Strontiumranelat, Östrogenen oder Teriparatid indiziert.<sup>51</sup>

Die altersbedingte Osteoporose ist eine chronische Erkrankung. Generell sollte die Therapiedauer mindestens 3-5 Jahre betragen, danach sollte die Erkrankung erneut evaluiert werden.<sup>51</sup> Oberstes Ziel jeder therapeutischen Intervention ist die Vermeidung erstmaliger (Primärprävention) sowie weiterer osteoporotischer Frakturen (Sekundärprävention).<sup>59</sup>

Eine unbehandelte Osteoporose führt zu

- Fragilitätsfrakturen,
- Schmerzen,
- Immobilität,
- Pflegebedürftigkeit,
- Komorbiditäten, z.B. massive Körpergrößenreduktion mit entsprechenden Folgen (eingeschränkte Lungenfunktion) und
- vorzeitiger Letalität,

deren Prognose durch eine frühzeitige adäquate Behandlung deutlich gebessert werden kann.<sup>51</sup>

Wird von der konservativen Kalkulation zur Prävalenz der manifesten Osteoporose bzw. der osteoporosebedingten Wirbelkörperfraktur (basierend auf der EVOS-Studie, s.o.) in Höhe von 4 % in der älteren deutschen Bevölkerung ausgegangen, entspricht das etwa 1,05 Mio. GKV-Patienten mit einer manifesten Osteoporose, die einer spezifischen Osteoporosetherapie bedürfen.

Basierend auf den Apothekenabsatzzahlen der spezifischen Osteoporosetherapeutika (Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Strontiumranelat, Raloxifen, Teriparatid, Etidronat, Nandrolon, Calcitonin, Fluoride, Alfacalcidol, Parathyroidhormon) von November 2005 bis einschließlich Oktober 2006 (Tabelle 6) und der Prävalenz der manifesten Osteoporose ist nach Rychlik (2007) für GKV-Versicherte mit manifester Osteoporose von einer Unterversorgung von 51 % auszugehen.<sup>39</sup>

**Tabelle 6: Leitliniengerecht therapierte Osteoporosepatienten**

Wirkstoffe	Leitlinie	DDD	abgegebene DDDs	Therapiejahre
Alendronsäure	1. Wahl	10 mg	91.044.366	249.437
Alendronsäure + Colecaciferol	1. Wahl	10 mg	6.972.056	19.102
Ibandronsäure	1. Wahl	5 mg oral / 33 µg parenteral	4.713.123	12.913
Risedronsäure	1. Wahl	5 mg	30.849.490	84.519
Risedronsäure + Calciumcarbonat	1. Wahl	5 mg	18.769.660	51.424
Strontiumranelat (Ranelinsäure)	1. Wahl	2 g	4.692.632	12.857
Raloxifen	1. Wahl	60 mg / 56 mg	12.284.188	33.655
Teriparatid	1. Wahl	20 µg s.c.	1.333.763	3.654
Etidronsäure	2. Wahl	62,2 mg	1.571.979	4.307
Etidronsäure + Calciumcarbonat	2. Wahl	62,2 mg	3.460.410	9.481
Nandrolon	2. Wahl	2 mg (parenteral)	10.513	29
Calcitonin	2. Wahl	200 I.E. nasal / 100 I.E. parenteral	591.071	1.619
Fluoride	2. Wahl	40 mg NaF	3.926.200	10.757
Alfacalcidol	2. Wahl	1 µg oral / parenteral	9.567.695	26.213
Parathyroidhormon	o. A.	100 µg	4.984	14
<b>Gesamt</b>			<b>189.792.192</b>	<b>519.978</b>

Quelle: Rychlik 2007<sup>39</sup>

Dabei werden in dieser Kalkulation Osteoporose-Patienten mit einem hohen Frakturrisiko ohne vorliegende Wirbelkörperfrakturen, die gemäß Leitlinie auch einer spezifischen Osteoporosetherapie bedürfen, nicht berücksichtigt, sodass der tatsächliche Grad der Unterversorgung mit spezifischen Osteoporosetherapeutika noch höher liegen dürfte.

### 2.3.4 Methodik

Auf Basis der errechneten Daten des „Gutachtens über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland“ (Rychlik 2007) werden im Folgenden die Kosten der Unterversorgung der manifesten Osteoporose dargestellt. Ausgehend von einer Literaturrecherche zu den Kosten der

Osteoporose sollten aktuellere Kostendaten zu dieser Indikation ermittelt werden. Bevorzugt wurden dabei Kostendaten, die nach der EURO-Einführung 2002 erhoben wurden.

Es wird bei der Darstellung der Kostenstruktur der Osteoporose eine gesamtgesellschaftliche Perspektive und eine Gegenüberstellung der Kosten von leitliniengerechter Therapie und Unterversorgung angestrebt. Als Unterversorgung wird im Rahmen der Osteoporose der therapeutische Nihilismus betrachtet.

Zu den *direkten Kosten* gehören alle Kosten, die sich aus einer Therapie ergeben und dieser direkt zuzurechnen sind, wie Arzneimittel sowie die ambulante und stationäre Behandlung.

*Indirekte Kosten* beschreiben die Kosten aus volkswirtschaftlicher Sicht bestehend aus Produktivitätsausfällen durch Arbeitsunfähigkeit sowie Erwerbsunfähigkeit z.B. durch Frühberentung.

Als *intangibile Kosten* bzw. *Effekte* werden krankheitsassoziierte Kosten, deren Geldwert nicht direkt objektivierbar ist, erfasst. Sie umfassen somatische, mentale, psychische und soziale Faktoren. Um die *intangiblen Kosten* einer Krankheit zu erfassen, wird gemessen, in wieweit die Erkrankung die Lebensqualität beeinflusst.

Die aktuellste Kostenbetrachtung zur Osteoporose bietet die BoneEVA-Studie, für die zur Darstellung der aktuellen Versorgungssituation Routinedaten der Jahre 2000 bis 2003 der Gmünder Ersatzkasse (ca. 1,5 Mio. Versicherte) und ergänzend Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung (repräsentative Stichprobe mit ca. 600.000 Patienten des Ärztepools Nordrhein, 2003) ausgewertet wurden. Die Preise für die Kostenkalkulation stammen aus dem Jahr 2003.<sup>60,61</sup> Darüber hinaus liegen noch zwei Modellierungen zu den Kosten der Osteoporosetherapie bei 70-jährigen Frauen mit Alendronat, Risendronat und Raloxifen bzw. Risedronat in Deutschland vor.<sup>62,63</sup> Allerdings stammen die Daten dieser Modellierungen von 1999 bis 2003, sodass diese Kalkulationen hinsichtlich ihrer Aktualität überprüft und gegebenenfalls neu kalkuliert werden müssten. Dies ist ausgehend von den Informationen in der Publikation alleine aber nicht möglich.

Die Patientenzahlen zur Gesamtkalkulation der Kosten der Unterversorgung von Patienten mit manifester Osteoporose in Deutschland wurden dem Gutachten von Rychlik 2007 entnommen.<sup>39</sup>

Die Kosten, die im ambulanten Sektor im Rahmen der Therapie durch ärztliche Leistungen und Diagnostika bzw. Arzneimittel entstehen, konnten nicht vollständig Literaturquellen entnommen werden. Hierfür wurde eine eigene Kostenkalkulation erstellt. Die Kalkulation wird gemäß üblicher Standards bei der Osteoporose über einen Zeithorizont von 10 Jahren angelegt, wobei die spezifische Osteoporosetherapie in den ersten 3 Jahren erfolgt, während die Basistherapie über die gesamte Zeit fortgeführt wird.

Die Kalkulation der Kosten der ärztlichen Tätigkeiten, die im ambulanten Sektor bei einer leitliniengerechten Therapie entstehen, basiert auf den Empfehlungen der DVO-Leitlinie (2006), wonach zu Beginn der Therapie eine Basisdiagnostik erfolgt (Labor, Osteodensitometrie nach DXA-Methode, spezifische Anamnese, körperliche Untersuchung). Für ein Drittel der Patienten wird von einer klinisch auffälligen Wirbelkörperfraktur ausgegangen, die mit einer Röntgendiagnostik der Brust- und Lendenwirbelsäule in 2 Ebenen nachgewiesen wird. Im weiteren Therapieverlauf werden quartalsweise Arztkontakte, eine jährliche Bestimmung der relevanten Laborparameter, eine körperliche Untersuchung sowie eine Osteodensitometrie in 2-jährigem Turnus zugrunde gelegt. Für alle Patienten mit Frakturen, d.h. auch für Patienten ohne leitliniengerechte Therapie, wird bei der ambulanten Nachbetreuung von quartalsweisen Arztkontakten und jeweils jährlicher Bestimmung der relevanten Laborparameter sowie körperlicher Untersuchung ausgegangen. Zudem werden für diese Patienten eine Physiotherapie im ersten Quartal nach der Fraktur und eine andauernde Schmerzmedikation berechnet. Bei der Kostenkalkulation werden die relevanten Vergütungen nach Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM-Ziffern) für den hausärztlich tätigen Arzt sowie die Röntgenleistung bzw. dem Heil- und Hilfsmittelkatalog zugrunde gelegt.

Es werden in dieser Kostenkalkulation lediglich Osteoporosetherapeutika berücksichtigt, die gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der DVO Therapieregime der ersten Wahl sind und in der aktuellen Versorgungspraxis am häufigsten eingesetzt werden.<sup>51</sup> Hierzu wurde die Kalkulation der Arzneimittelkosten auf die Wirkstoffe begrenzt, die im Versorgungsgeschehen derzeit mehr als 5 % der Therapien repräsentieren (vgl. Rychlik 2007): Dies sind die Bisphosphonate Alendronat mit 52,6 % (adjustiert 61,3 %) und Risendronat mit 26,1 % (adjustiert 31,0 %) sowie der Selektive ÖstrogenrezeptorModulator (SERM) Raloxifen mit 6,5 % (adjustiert 7,7 %). Die übrigen Wirkstoffe, die 15,7 % der aktuellen Versorgung stellten (Alfacalcidol, Zweite-Wahl-Arzneimittel 5,0 %; Ibandronat 2,5 %, Strontiumranelat 2,5 %, restliche Wirkstoffe  $\leq 2$  %), wurden hier nicht weiter berücksichtigt und ihr Anteil für die weitere Kalkulation den drei Hauptwirkstoffen anteilig zugerechnet (Adjustierung).

Als Arzneimittelpreise wurden die aktuellen Apothekenabgabepreise der Gelben Liste Pharmindex zugrunde gelegt.<sup>64</sup> Entsprechend einer wirtschaftlichen Ordnungsweise wurden, unter Annahme der Bioäquivalenz der verschiedenen Applikationsmodi (vgl. DVO-LL 2006, S. 299), zur Kalkulation der Tagestherapiekosten jeweils das preisgünstigste Arzneimittel sowie die (in Relation) preisgünstigste Packungsgröße herangezogen. Zu den Tagestherapiekosten wurden die Kosten einer leitliniengemäßen Supplementierung (jeweils niedrigster verfügbarer Preis laut Gelber Liste Pharmindex) mit 1000-1200 mg Kalzium sowie 800-1000 I.E. Vitamin D<sub>3</sub> als Basisedikation den spezifischen Osteoporosetherapeutika hinzugerechnet.

### 2.3.5 Ergebnisse

*Direkte Kosten* entstehen im ambulanten Sektor durch ärztliche Tätigkeit, Einsatz von Diagnostika und Arzneimittel sowie Heil- und Hilfsmittel.

Als Tagestherapiekosten der spezifischen Osteoporosetherapie wurden für Alendronat (10 mg) 0,89 Euro, Risendronat (5 mg) 1,39 Euro und Raloxifen (60 mg) 1,52 Euro ermittelt. Werden Basis- und spezifische Osteoporosetherapie berücksichtigt, ergeben sich entsprechend höhere Tagestherapiekosten (Alendronat 1,20 Euro/Tag, Risendronat 1,47 Euro/Tag und Raloxifen 1,82 Euro/Tag). Das entspricht, ausgehend von der Verordnungshäufigkeit der verschiedenen Wirkstoffe, durchschnittlichen Jahrestherapiekosten von 486,35 Euro pro Patient beim Einsatz spezifischer Osteoporosetherapeutika (Alendronat 439,02 Euro, Risendronat 535,20 Euro und Raloxifen 666,41 Euro) sowie 112,79 Euro pro Jahr und Patient für eine reine Basistherapie mit Supplementen.

Eine systematische Kostenanalyse zum Einsatz von Schmerzmitteln bei regelgerechter Therapie bzw. Unterversorgung mit spezifischen Osteoporosetherapeutika liegt in der Literatur nicht vor. Anhand der BoneEVA-Studie lässt sich aber feststellen, dass in der therapeutischen Praxis 90 % der Osteoporosepatienten Analgetika erhalten und der Einsatz der Analgetika 62,9 % der Arzneimittelkosten der Osteoporosepatienten ausmacht. Dies entspricht 71 Euro pro Jahr für jeden Osteoporosepatient mit Schmerzen.

Im Rahmen der ambulanten ärztlichen Behandlung zur leitliniengerechten Therapie der Osteoporose entstehen der GKV Kosten in Höhe von 110,72 Euro für den Erstkontakt mit erfolgter Basisdiagnostik sowie 93,51 Euro in den Folgejahren, unter der Voraussetzung, dass keine weiteren Frakturen bzw. Komplikationen auftreten, die Leistungen nach sich ziehen. Für Heil- und Hilfsmittel liegen für Deutschland keine aktuellen Angaben zur Häufigkeit des Einsatzes bei der Osteoporose vor.

Stationäre Kosten im Zuge der Osteoporose entstehen vorwiegend durch Fragilitätsfrakturen. Im Versorgungsalltag verursachen sie 61,3 % der Kosten dieser Indikation. Die Kosten für die stationäre Behandlung von Femurfrakturen wurden der BoneEVA-Studie entnommen und mittlere Kosten von 11.010 Euro (Preis von 2003) für den stationären Aufenthalt inklusive der Rehabilitation als Basiswert angenommen. Kosten für vertebrale Frakturen (Wirbelkörperbrüche) wurden in der BoneEVA-Studie nicht separat ausgewiesen; daher musste hier auf ältere Daten von Brecht und Kollegen (2003, Daten aus dem Jahr 1999), die durchschnittliche Kosten von 5.726 Euro für den stationären Aufenthalt angeben, zurückgegriffen werden.<sup>63</sup>

Für die Rehabilitation werden vom Statistischen Bundesamt für die Indikation Osteoporose M80-M82 (ICD 10: Osteoporose mit Frakturen M80, Osteoporose ohne Frakturen M81, Osteoporose



bei andernorts klassifizierten Krankheiten M82) im Jahr 2004 in Deutschland Kosten in Höhe von 16 Mio. Euro angegeben.

Als Langzeitkosten infolge Pflegebedürftigkeit von Fraktur betroffenen wird für die vorliegende Kalkulation nach Literaturangaben davon ausgegangen, dass etwa 20 % der Patienten, die zuvor alleine leben konnten, nach einer Hüftfraktur auf dauerhafte pflegerische Unterstützung angewiesen sind. Für Patienten mit Wirbelkörperfrakturen zeigen Studien, dass 2 % der Betroffenen infolge der Fraktur dauerhaft auf pflegerische Unterstützung angewiesen sind.  
65,66,67,68

Für die Pflegebedürftigkeit mit stationärer Unterbringung können ausgehend von der aktuellen Pflegestatistik, für das Jahr 2005 monatliche Kosten von 1.649,77 Euro als durchschnittliche mittlere Pflegekosten pro Patienten über alle Pflegestufen kalkuliert werden.<sup>69</sup> Unter Annahme einer im Mittel 31-monatigen Verweildauer in Pflegeheimen<sup>70</sup> ist somit pro frakturbedingtem Pflegefall mit Kosten von 49.126 Euro zu rechnen. Ausgehend von den Wahrscheinlichkeiten der Pflegebedürftigkeit nach Frakturen (2 % bzw. 20 %) können Kosten pro Patient in Höhe von 983 Euro je Wirbelkörperfraktur und 9.825 Euro je Femurfraktur kalkuliert werden.

Bei einer bestehenden manifesten Osteoporose ist nach einer erneuten osteoporosebedingten Fraktur (Wirbelkörper- bzw. Femurfraktur) von einer anschließenden regelmäßigen ambulanten Betreuung auszugehen. Für leitliniengerecht therapierte Patienten ist dabei ein gleich bleibendes Betreuungsschema anzunehmen. Bei unterversorgten Patienten, die vorher nicht ambulant betreut wurden, entstehen durch die ambulante Versorgung pro Jahr zusätzlich Arztkosten von 86 Euro. Für Patienten mit einer Fraktur wird zudem von einer Physiotherapieverordnung (ein Quartal), die Kosten in Höhe von 94,5 Euro pro Patienten verursacht, sowie einer regelmäßigen Schmerzmedikation (71 Euro pro Jahr)<sup>61</sup> ausgegangen.

*Indirekte Kosten*, die infolge der Osteoporose entstehen, resultieren aus Arbeitsunfähigkeit und vorzeitiger Berentung:

Bei der Osteoporose lagen im Jahr 2005 laut Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes für die Diagnosen M80-M82 (ICD 10) im Mittel 48,25 Arbeitsunfähigkeitstage je Fall vor.<sup>46</sup> Nach dem *Humankapitalansatz* ist pro Arbeitsunfähigkeitstag ein durchschnittliches Einkommen von 90 Euro anzurechnen.<sup>25</sup> Das heißt, dass bei der Osteoporose auf dieser Grundlage jährlich Kosten in Höhe von 4.343 Euro pro erwerbstätigen Patienten infolge von Arbeitsunfähigkeit anfallen. Ausgehend von der Altersstruktur der Frauen<sup>71</sup> mit osteoporosebedingten Frakturen sind 9,6 % der Patientinnen mit manifester Osteoporose noch im erwerbsfähigen Alter (unter 65 Jahre). Für Deutschland sind dies etwa 65.000 erwerbstätige Frauen mit manifester Osteoporose. Somit lassen sich basierend auf den Informationen der Krankheitsartenstatistik des AOK-Bundesverbandes für die manifeste Osteoporose bei der aktuellen Versorgungssituation Kosten in Höhe von 284 Mio. Euro pro Jahr infolge von Arbeitsunfähigkeit kalkulieren.

Für die vorzeitige Berentung gibt das Statistische Bundesamt für die Diagnose M80-M82 (ICD 10) im Jahr 2004 an, dass diese Patienten von tausend Erwerbstätigkeitsjahren zwei Jahre aufgrund ihrer Erkrankung verloren.<sup>72</sup> Für die Frauen mit manifester Osteoporose im erwerbstätigen Alter in Deutschland ist entsprechend von etwa 131 vorzeitigen Berentungen auszugehen. Bei einem Jahreseinkommen von 32.850 Euro (90 Euro pro Arbeitsunfähigkeitstag multipliziert mit 365)<sup>25</sup> entstehen durch die vorzeitige Berentung infolge einer manifesten Osteoporose bei der derzeitigen Regelversorgung Kosten in Höhe von 4,3 Mio. Euro pro Jahr. Damit belaufen sich die *indirekten Kosten* der manifesten Osteoporose insgesamt auf 288 Mio. Euro pro Jahr. Hochgerechnet auf 10 Jahre (diskontiert), wobei von durchschnittlich 6,4 Jahren weiterer Erwerbstätigkeit der Patientinnen ausgegangen wurde, entstehen *indirekte Kosten* von insgesamt 1,63 Mrd. Euro.

Als *intangibile Kosten* bzw. *Effekte* werden für Osteoporosebetroffene mit fortgeschrittenem Erkrankungsverlauf massive Einschränkungen der Lebensqualität in der Literatur beschrieben: So führen multiple irreversible Wirbelkörperfrakturen zu einer drastischen Abnahme der Körpergröße und einer Verformung des Oberkörpers und Verkürzung des Rippen-Becken-Abstandes, die unmittelbar chronische Schmerzen und große Schwierigkeiten bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben als auch Auswirkungen auf andere Organsysteme, wie eine Einschränkung der Lungenfunktion, zur Folge haben. Dagegen führen nicht vertebrale Frakturen, insbesondere Femurfrakturen, zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität durch unmittelbare Immobilität und länger- bis langfristige Pflegebedürftigkeit. Zudem kommt es infolge der Osteoporose zu einer erhöhten Sterblichkeit und damit unmittelbar verlorenen Lebensjahren.<sup>73</sup> Diese Beeinträchtigung lässt sich auch in Form von *QALY* oder *DALY* darstellen. Es liegt aber keine aktuelle Lebensqualitätsstudie für Deutschland vor, die diese Daten liefert. Allerdings existiert eine *Kosten-Effektivitätsanalyse* für Deutschland, die diese Effekte näher beziffert und hierfür Daten einer schwedischen Lebensqualitätsstudie verwendet. Hierbei wurden Kosten pro gewonnenem *QALY* bei einer Therapie mit Risedronat im Vergleich zu keiner Therapie in Höhe von 32.092 Euro ermittelt.<sup>63</sup>

Gemäß Statistischem Bundesamt betragen die Krankheitskosten für die Osteoporose im Jahr 2004 mit 1.381 Mio. Euro, davon 88 % für Frauen. Menschen ab 65 Jahren verursachten 81 % der Krankheitskosten der Osteoporose. Die Gesamtkosten aller Erkrankungen im gleichen Zeitraum belaufen sich auf 225 Mrd. Euro. Damit verursachte die Osteoporose 0,6 % der Kosten im Gesundheitswesen 2004.<sup>74</sup>

Mit einer modellhaften Kostenkalkulation werden im Folgenden die *direkten Kosten* von leitliniengerecht therapierten und von unterversorgten Osteoporosepatienten dargestellt. Die entscheidende Größe dieser Kalkulation ist, neben den Kosten, die relative Risikoreduktion von Frakturen im Rahmen der Osteoporosetherapie. Es werden hierbei Femur- sowie Wirbelkörperfrakturen berücksichtigt, die die meisten Kosten verursachen.

Nach einer Wirbelkörperfraktur ist das Risiko weiterer Frakturen etwa 3-fach erhöht.<sup>75,76,77</sup> Ausgehend von einer normal-jährlichen Auftretsrates von Wirbelkörperfrakturen von 1 % für Frauen und 0,5 % für Männer (altersstandardisierte Wert für Menschen über 50)<sup>51,56</sup> ist somit für Patienten mit manifester Osteoporose eine entsprechend erhöhte Frakturwahrscheinlichkeit von 3 % für Frauen bzw. 1,5 % für Männer anzunehmen.

Auch das Risiko einer Oberschenkelhalsfraktur verdoppelt sich bei älteren Patienten, die nach dem 50. Lebensjahr schon einen Knochenbruch erlitten haben, im Vergleich zu Kontrollpersonen gleichen Alters.<sup>78,79,80</sup> Als Wahrscheinlichkeit einer osteoporosebedingten Femurfraktur wird basierend auf Studiendaten zur Frakturprävalenz bei Frauen im schwedischen Malmö<sup>71</sup> von einer altersgewichteten jährlichen Neuerkrankungsrate (ältere deutsche Frauen, Bevölkerungsstand 31.12.2006) für Deutschland von 0,016 % für Neufrakturen und infolge des höheren Risikos bei Patientinnen mit manifester Osteoporose von 0,033 % ausgegangen.

Als Therapieeffekte werden die im Rahmen von klinischen Studien ermittelten Reduktionen des relativen Risikos für weitere Frakturen zugrunde gelegt (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Relative Risikoreduktion (RR) unter spezifischer Osteoporosetherapie**

Therapie	Femurfraktur		Wirbelkörperfraktur	
	RR*	Risiko**	RR*	Risiko**
Alendronat	0,49	0,016	0,80	0,024
Risedronat	0,6	0,020	0,41	0,012
Raloxifen	0,64	0,021	0,90	0,027
Ohne Therapie	1	0,033	1	0,030

Quelle: \*DVO Leitlinie 2006, S. 297-298 (basierend auf RCTs bei Frauen zw. 66-80 Jahren und 36-100% prävalenten Wirbelkörperfrakturen, Therapie über 3 und Effekte über 10 Jahre), \*\*eigene Kalkulation des Frakturrisikos unter Therapie ausgehend von den altersadjustierten Frakturrisiken (siehe Text)

Das relative Risiko der medikamentösen Fraktursenkung scheint unabhängig vom Alter sowie der Anzahl der prävalenten Frakturen zu sein.<sup>51</sup>

Die Modellkalkulation kann lediglich für Frauen durchgeführt werden, da die klinischen Studien noch keine Aussagen zur Risikoreduktion von Frakturen beim Einsatz von spezifischen Osteoporosetherapeutika bei Männern erlauben. Bislang ist nur die Erhöhung der Knochendichte nachgewiesen. Daher wird bei der Kostenkalkulation auf ältere Frauen mit manifester Osteoporose fokussiert: Bei 4 % Betroffenen in der älteren Bevölkerung (s.o.) ist von etwa 680.000 Frauen über 50 Jahren mit manifester Osteoporose und zumindest einer Wirbelkörperfraktur auszugehen.

Die *direkten Kosten* und Effekte der Osteoporosetherapie werden über einen Zeithorizont von 10 Jahren kalkuliert. Dabei werden sowohl Kosten als auch Effekte mit einer Rate von 5 % *diskontiert*. Für die leitliniengerechten Therapie werden eine spezifische Osteoporosetherapie in den ersten 3 Jahre und eine Basistherapie über den gesamten Zeitraum zugrunde gelegt.<sup>51</sup> Die

Frakturfolgekosten werden für die unterversorgten und die leitliniengerecht versorgten Patienten mit den jeweiligen Frakturrisiken berechnet (Tabelle 7).

Als gesamte *direkte Kosten* für die leitliniengerechte ambulante Therapie über 10 Jahre ergeben sich 2.757 Euro pro Patient, mit 774 Euro für die ärztliche Versorgung im ambulanten Sektor und 1.983 Euro für die Arzneimitteltherapie, wenn keine Frakturen auftreten. Es wurden weder für die leitliniengerecht Versorgten noch für die Unterversorgten eine mögliche Schmerzmedikation oder eine physikalische Therapie vor einer weiteren Fraktur berücksichtigt. Ebenso wurden die Kosten von Hilfsmitteln nicht eingerechnet, da hierzu keine aktuellen Daten vorlagen. Für die unterversorgten Patienten wurde als Worst-Case-Scenario angenommen, dass sie vor einer weiteren Fraktur keine Kosten im ambulanten Sektor verursachten. Entsprechende Informationen zur Häufigkeit der ärztlichen Inanspruchnahme liegen aber in der Literatur nicht vor.

Werden die Frakturen berücksichtigt, entstehen bei therapeutischem Nihilismus über 10 Jahre Kosten in Höhe von 7.941 Euro pro Patient, bei einer Alendronat-Therapie 6.895 Euro, unter Risedronat-Therapie 7.351 Euro und 8.593 Euro pro Patient bei einer Therapie mit Raloxifen. Werden die Therapiekosten für die Wirkstoffe gemäß der Versorgungspraxis eingesetzt (Adjustierung siehe Methodik), entstehen im Rahmen einer leitliniengerechten Therapie mit Osteoporosetherapeutika über 10 Jahre Kosten von 7.167 Euro pro Patient und damit 744 Euro weniger als bei einer Nichtversorgung der Patienten. Wird von etwa 680.000 Frauen mit manifester Osteoporose in Deutschland ausgegangen, die derzeit zu 51 % nicht adäquat medikamentös versorgt werden, entstehen nach der vorliegenden Kalkulation über 10 Jahre Kosten in Höhe von 2,76 Mrd. Euro für unterversorgte Patientinnen, während eine adäquate Therapie der Patienten 2,49 Mrd. Euro kosten würde.

Für die *indirekten Kosten* der manifesten Osteoporose in Deutschland können, basierend auf aktuellen Regelversorgungsdaten, 288 Mio. Euro pro Jahr kalkuliert werden (s.o.). Zwar ist anzunehmen, dass diese Kosten bei einer Unterversorgung höher liegen, detailliertere Informationen zu den Kosten und dem Einfluss der Unterversorgung liegen aber nicht vor. Somit werden bei der Kalkulation der *indirekten Kosten* sowohl für die Unterversorgung als auch für die leitliniengerechte Therapie jeweils die Kosten der derzeitigen Regelversorgung (51 % unterversorgt) herangezogen. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die Unterversorgung der manifesten Osteoporose in Deutschland Kosten in Höhe von 147 Mio. Euro pro Jahr verursacht.

Der therapeutische Nihilismus führt darüber hinaus zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes als Folge der fortschreitenden Osteoporose. Es ist mit weiteren Frakturen, die zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität infolge einer Zunahme der Schmerzsymptomatik führen, einer Mobilitätseinschränkung bis hin zur Invalidität und einem vorzeitigen Tod zu rechnen.<sup>51</sup> So ist die Sterblichkeit nach Frakturen im Alter hoch: 2005

verstarben 2,3 % der Patienten mit Femurfrakturen (ICD-10: S72) und bei der Osteoporose mit Fraktur (ICD-10: M80) 1,1 % noch im Krankenhaus,<sup>81</sup> die Sterblichkeit innerhalb eines Jahres nach Femurfrakturen liegt bei etwa 10-30 %.<sup>65,82,83</sup>

Eine unbehandelte Osteoporose führt damit auch zu einer langfristigen Erhöhung nicht kalkulierter Kosten (Schmerzmedikation, ambulante Betreuung) und *intangibler Kosten*.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der manifesten Osteoporose in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung der manifesten Osteoporose für Deutschland?

Die Gesamtkosten der Unterversorgung der manifesten Osteoporose bei Frauen über einen Zeitraum von 10 Jahren belaufen sich auf 3,59 Mrd. Euro bei einem Unterversorgungsanteil von 51 % der Patientinnen. Dabei entstehen 2,76 Mrd. Euro *direkte Kosten* und 833 Mio. Euro *indirekte Kosten*.

2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der Osteoporose?

Die meisten Kosten der Unterversorgung der Osteoporose werden durch die osteoporosebedingten Frakturen und deren Folgen verursacht. Somit entstehen die Hauptkosten durch Aufenthalte im Krankenhaus und Rehabilitationseinrichtungen sowie anschließende Einweisung in Pflegeheime.

3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Infolge der unbehandelten Osteoporose entstehen die meisten Kosten im stationären Sektor und in Pflegeeinrichtungen. Entsprechend sind Kranken- und Pflegekassen die Hauptkostenträger.

4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

Die Unterversorgung verursacht mehr Kosten als eine leitliniengerechte Therapie mit Osteoporosetherapeutika. Bei der Kalkulation über einen Zeitraum von 10 Jahren entstehen für die derzeit unterversorgten Patienten unter leitliniengerechter Therapie Kosten in Höhe von 2,49 Mrd. Euro und damit 269 Mio Euro geringere Kosten (9,7 %) als bei einer Nichtversorgung.

### 2.3.6 Diskussion und Limitierungen

Das kritische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), das für eine unter Kostengesichtspunkten restriktive Arzneimittelbewertung bekannt ist, hat 2005 die Sekundärprävention der Osteoporose mit Arzneimitteln positiv bewertet und empfiehlt im Rahmen des National Health Service die Therapie mit Bisphosphonaten für Frauen ab 75

Jahren, für Frauen zwischen 65 und 74 Jahren mit einem Nachweis einer Osteoporose per DXA-Messung und für Frauen unter 65 Jahren in Sonderfällen.<sup>84</sup>

Borgström und Kollegen untersuchten, ab welcher 10-Jahres-Hüftfrakturwahrscheinlichkeit (Schwellenwert) in verschiedenen Ländern die Arzneimitteltherapie der Osteoporose kosteneffektiv ist. Für Deutschland zeigte diese Kalkulation eine Kosteneffektivität für die medikamentöse Intervention bei über 70-Jährigen. Das Modell zeigte sich allerdings hinsichtlich der angenommenen Effektivität der Behandlung als wenig robust.<sup>85</sup>

Basierend auf schwedischen und britischen Daten konnte mithilfe des QALY-Konzeptes eine Kosteneffektivität für Osteoporosetherapeutika ab dem 65. Jahr ohne Fraktur und vor dem 65. Lebensjahr mit Fraktur nachgewiesen werden.<sup>86,87</sup> Für England konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Risedronat über 3 Jahre bei Frauen über 75 Jahren mit erniedrigter Knochendichte und leichter Wirbelkörperfraktur zu Einsparungen im Gesundheitswesen führt.<sup>88</sup>

Als Limitierungen der Modellkalkulation für den therapeutischem Nihilismus gegenüber einer leitliniengerechten Therapie ist zu beachten, dass lediglich die *direkten Kosten* berücksichtigt wurden und bei den Folgen der osteoporosebedingten Fragilitätsfrakturen nur die stationäre Behandlung und Rehabilitationsmaßnahmen sowie die Pflegebedürftigkeit zugrunde gelegt wurden. Allerdings verursachen Patienten mit Frakturen nach ihrer Entlassung aus der stationären Versorgung auch Kosten im Rahmen einer weiteren ambulanten Versorgung. Dabei wären insbesondere auch die Kosten einer Schmerztherapie (mit Arzneimitteln, Heil- und Hilfsmitteln) zu berücksichtigen; hierzu gab es für die untersuchten Populationen aber keine Wahrscheinlichkeitsdaten in der Literatur. Es ist aber anzunehmen, dass bei nicht behandelten Patienten aufgrund eines massiveren Erkrankungsverlaufes deutlich höhere Kosten entstehen werden.

Die Mortalitäts- und Letalitätsraten wurden in der Kalkulation nicht berücksichtigt. Die Einbeziehung der Letalität nach Frakturen würde bei unterversorgten Patienten aufgrund der höheren Frakturrate in dieser Patientengruppe im Vergleich zu behandelten Patienten eine Kosteneinsparung suggerieren, da in der vorliegenden Kalkulation keine Nutzwerte, wie verlorene Lebensjahre, berücksichtigt wurden.

In der Kalkulation wurden altersabhängige Variablen wie Fraktur- und Pflegeraten lediglich als Näherung über eine altersadjustierte Rate in das Modell eingebracht; zudem sind nicht alle Daten deutschen Ursprungs. Marginale Änderungen dieser Raten beeinflussen aber die Kosten erheblich. So nehmen die Folgekosten von Femurfrakturen und die Kosten der Pflege mit dem Alter der Betroffenen zu.<sup>89,90</sup> Daher zeigen *Kosten-Effektivitätsanalysen* auch eine Kosteneffektivität bzw. ein Einsparpotential für die Therapie bei älteren Osteoporosepatientinnen.<sup>88,84</sup>

Zudem wurden multiple Frakturen und andere nicht vertebrale Frakturen, die weitere bzw. höhere Kosten verursachen,<sup>75,91</sup> nicht berücksichtigt. Auch wurden Männer nicht berücksichtigt. Somit ist die vorgestellte Kostenkalkulation als vereinfachtes Modell zu verstehen, das lediglich einen Teil der *direkten Kosten* darstellt, die durch eine leitliniengerechte Therapie bzw. durch die Unterversorgung der Osteoporose entstehen.

Für Deutschland fehlen Daten zur Versorgung von Osteoporosepatienten. Daten zum Morbiditätsverlauf, insbesondere auch nach Frakturen, liegen nicht vor. Für eine gesundheitsökonomische Analyse der Osteoporose und ihrer Nichtbehandlung bzw. Behandlung sind als Einflussfaktoren nicht nur die in klinischen Studien ermittelten Änderungen von Frakturraten, sondern auch die Entwicklung der Morbidität im Erkrankungsverlauf relevant, da eine höhere Morbidität langfristig Kosten in der ambulanten ärztlichen, pflegerischen und häuslichen Versorgung verursacht.

Die Daten der BoneEVA-Studie weisen für Deutschland hinsichtlich der Arzneimittelverordnungen für Osteoporosekranke (21,7 % Osteoporosetherapeutika vs. 90 % Analgetika) nicht nur eine Unter-, sondern auch eine Fehlversorgung nach.

Die Unterversorgung der Osteoporose in Deutschland hat vielfältige Ursachen. Lediglich ein Drittel der Wirbelkörperfrakturen werden klinisch auffällig. Zudem wird beim Vorliegen von Rückenschmerzen infolge von Wirbelkörperbrüchen die Osteoporose häufig nicht erkannt. Daneben wird auch die Diagnose der Osteoporose nach Frakturen bei älteren Menschen zu selten gestellt.<sup>60</sup> Hier werden Bemühungen unternommen, diese Situation durch Initiierung eines Disease Management Programms zu verbessern.<sup>92</sup> Darüber hinaus sinkt die Behandlungsprävalenz mit dem Alter,<sup>60</sup> d.h. die Unterversorgung steigt mit dem Alter, obwohl gerade Ältere von der Therapie profitieren und mit ihrer Behandlung das Gesundheitswesen entlastet wird.

Ein weiteres Problem ist, dass die Kosten der Prävention von osteoporosebedingten Frakturen im ambulanten Sektor entstehen, während bei erfolgreicher Prävention der Frakturen vorwiegend im stationären Sektor (Krankenhaus, Rehabilitationseinrichtung) und im Pflegesektor Kosten eingespart werden.<sup>93</sup>

Eine Untersuchung von Versorgungsdaten von Osteoporosepatienten in der Praxis zeigt, dass Orthopädenpraxen ihre Arzneimittelrichtgrößen bei einer konsequenten leitliniengerechten Therapie im Mittel um 80 % überschreiten würden.<sup>94</sup> In der Leitlinie des DVO wurden die Kosten einer leitliniengerechten Arzneimitteltherapie für eine durchschnittliche Hausarztpraxis mit einer typischen Patientenpopulation kalkuliert und eine Steigerung der Arzneimittelkosten von 20 % ermittelt. Da bei entsprechender Budgetausweitung mit einer Prüfung bzw. einem Regress zu rechnen ist, wird ein zurückhaltendes Ordnungsverhalten der Ärzte gefördert. Somit ist in der nahen Zukunft nicht mit einer deutlichen Veränderung der Versorgungssituation bei der Osteoporose zu rechnen. Versorgungsforschungsstudien, die die hohen Kosten der

Unterversorgung aufdecken, könnten den Entscheidungsträgern neue Impulse für eine Unterstützung der Primär- und Sekundärprävention im Rahmen der Osteoporose geben.



## 2.4 Rheumatoide Arthritis

### 2.4.1 Indikation

Die rheumatoide Arthritis (Abkürzung: RA, synonym: chronische Polyarthritis) ist eine chronische entzündliche Erkrankung unbekannter Ursache, die überwiegend die Gelenke betrifft, aber auch innere Organe, z. B. Blutgefäße, Lungenfell, Herzbeutel oder die Haut und Augen befallen kann. Präventiv kann nur wenig unternommen werden, um die Erkrankung zu verhindern.<sup>95</sup>

Typische und spezifische Symptome der RA sind Schmerz, Schwellung und Steifheit der Hand-, Fingergrund- und/oder Fingermitelgelenke (Synovitis) sowie der Zehengrundgelenke, die am Morgen am deutlichsten ausgeprägt sind und mindestens 60 Minuten andauern. Selten können auch schon in der Frühphase der Erkrankung größere Gelenke betroffen sein.

Die Gelenkschwellung ist als 'prallelastische' Weichteilschwellung der Gelenkkapsel zu ertasten. Spätere Stadien führen zu einer fortschreitenden Gelenkzerstörung mit Entwicklungen von Gelenkfehlstellungen, Bewegungseinschränkungen und einer zunehmenden Behinderung. Bei langjährigem Verlauf tritt bei 40 % der RA-Patienten eine Beteiligung der Halswirbelsäule auf, was zu Quetschungen des Rückenmarks und im schlimmsten Fall dadurch zu einer Querschnittslähmung führen kann.<sup>96</sup>

Da es keine spezifischen diagnostischen Kriterien zur Definition des Krankheitsbildes gibt, wurde vom American College of Rheumatology ein Katalog von Kriterien entwickelt, anhand derer die RA beurteilt wird (s. Tabelle 8).

**Tabelle 8: Klassifikationskriterien der RA (ACR, 1987)<sup>97</sup>**

1.	Morgensteifigkeit (mind. 1 h Dauer) > 6 Wochen
2.	Arthritis in 3 oder mehr Gelenkregionen > 6 Wochen
3.	Arthritis an Hand- oder Fingergelenken > 6 Wochen
4.	Symmetrische Arthritis > 6 Wochen
5.	Rheumaknoten
6.	Positiver Rheumafaktor
7.	Charakteristische Veränderungen im Röntgenbild

Die Diagnose gilt als gesichert, wenn vier oder mehr Kriterien gleichzeitig oder im Krankheitsverlauf beobachtet wurden.<sup>96</sup>

Labor- sowie Röntgenuntersuchungen gehören ebenfalls zur Diagnostik der RA, die allerdings stets in Zusammenhang mit dem aktuellen Beschwerdebild bewertet werden müssen. Laboruntersuchungen sind von großer Bedeutung, da mit ihnen und durch Gelenkflüssigkeitspunkate entzündliche Vorgänge von nichtentzündlichen abgegrenzt werden können. Bildgebende Verfahren wie Röntgen, Sonografien, Magnetresonanztomografien oder Szintigrafien werden zur Darstellung der Gelenke angewandt.<sup>95</sup>

Der operative Eingriff in Form einer Entfernung oder Versteifung von Gelenken, aber auch der Einsatz von Strahlentherapie zur Hemmung des Zellwachstums und damit Entzündungsvorbeugung sind ebenfalls differenzialtherapeutische Maßnahmen.

### *2.4.2 Epidemiologie*

Die rheumatoide Arthritis tritt vorwiegend in den gemäßigten Klimazonen der Erde auf. Anhand einer Diagnose nach ACR-Klassifikation von 1987 kann davon ausgegangen werden, dass 0,5-1 % der Bevölkerung in Deutschland von einer RA betroffen sind. Dabei leiden Frauen etwa zwei- bis dreimal häufiger an der Erkrankung als Männer.

Die RA kann in jedem Lebensalter auftreten, beginnt jedoch meist im jugendlichen bis mittleren Lebensalter. Pro Jahr muss ungefähr mit etwa 20-40 Neuerkrankungen je 100.000 Männer und 34-83 je 100.000 Frauen gerechnet werden.<sup>96</sup>

### *2.4.3 Unterversorgungssituation*

Der Krankheitsverlauf der RA ist sehr unterschiedlich. Neben der häufig intermittierenden Verlaufsform (ca. 20 %) mit zwischenzeitlich vollständiger oder teilweiser Remission gibt es progrediente Verläufe (ca. 60-70 %) mit fortschreitenden funktionellen und strukturellen Schäden. Dazu unterscheidet man noch die maligne Form (ca. 10 %), welche durch schnell verlaufende und therapeutisch schwer beeinflussbare, hohe Entzündungsaktivität und daraus resultierenden Gelenkzerstörungen, schweren Organmanifestationen und früher Invalidisierung charakterisiert ist.<sup>98</sup>

Die frühe Diagnose und rechtzeitige Therapie innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose sind entscheidend, um die Entwicklung von Schäden zu verhindern oder zu verlangsamen. So sollte ein Patient mit diagnostizierter RA auch eine Überweisung zum Rheumatologen erhalten, sofern die Beschwerden mehr als 6 Wochen bestehen. Eine adäquate Therapie gelingt durch den frühen Einsatz von Arzneimitteln mit unterschiedlichem Wirkungsansatz.<sup>96</sup> Um hier dem Arzt eine Orientierungshilfe bei der Behandlung solch komplexer Erkrankungen wie der RA zu geben, wurden auch für dieses Fachgebiet Leitlinien entwickelt. Entsprechend diesen Empfehlungen sind Basistherapeutika [auch DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs genannt)] wie Methotrexat, Sulfasalazin, Goldsalze, Azathioprin, Ciclosporin A oder Leflunomid, Glucocorticoide sowie Tumor-Nekrose-Faktor-hemmende Substanzen (TNF- $\alpha$ -Blocker) die gängigen kausalwirkenden Arzneimittel im Einsatz gegen die RA.<sup>99</sup> Neben der medikamentösen Firstline-Therapie können weiterhin differenzialtherapeutisch Physiotherapie, Ergotherapie, physikalische Therapie und psychologische Betreuung eingesetzt werden.<sup>96</sup> Die Patienten erhalten je nach Schweregrad auch Anleitung zu diätetischen Maßnahmen und orthopädischem

Schuhwerk. Ein operativer Eingriff in Form einer Entfernung oder Versteifung von Gelenken, aber auch der Einsatz von Strahlentherapie zur Hemmung des Zellwachstums und damit Entzündungsvorbeugung sind ebenfalls differenzialtherapeutische Maßnahmen.

Bei der Anwendung der Leitlinienempfehlungen auf das therapeutische Vorgehen müssen patientenindividuelle Kontraindikationen und Komorbidität beachtet werden. Ein vorgegebener Behandlungsalgorithmus ist somit an die Patienteneigenschaften zu adaptieren.

Werden Patienten nicht leitlinienkonform behandelt, kann hier eine Über-, Unter- oder Fehlversorgung vorliegen.

Im Rahmen dieses Gutachtens soll der Schwerpunkt auf die Kosten der Unterversorgung gelegt werden. Unterversorgung ist gemäß dem Gutachten des Sachverständigenrat definiert als „teilweise oder gänzliche Verweigerung einer Versorgung trotz individuellen, professionell, wissenschaftlich und gesellschaftlich anerkannten Bedarfs, obwohl an sich Leistungen mit hinreichend gesichertem Netto-Nutzen und - bei medizinisch gleichwertigen Leistungsalternativen - in effizienter Form, also i.e.S. wirtschaftlich, zur Verfügung stehen“.<sup>1</sup>

Unter Berücksichtigung der therapeutischen Möglichkeiten und der bestehenden Leitlinienempfehlungen zur rheumatoiden Arthritis lässt sich die Unterversorgung durch eine fehlende Basistherapie bzw. eine fehlende Alternativtherapie mit Biologika definieren.<sup>96</sup>

Aufbauend auf dieser Definition wurde im vorhergehenden „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland“ (Rychlik 2007) der Anteil der Unterversorgung auf 69 % kalkuliert.<sup>39</sup> Als Grundlage der dort geleisteten Berechnungen kam eine Prävalenzrate von 0,5 % zum Tragen, die auf alle Bundesbürger und damit sowohl auf die gesetzlich als auch auf die privat Versicherten zu beziehen ist.

Mit Stand vom 01.07.2006 waren laut dem Bundesministerium für Gesundheit 70.298.156 Bundesbürger gesetzlich krankenversichert.<sup>100</sup> Entsprechend wird davon ausgegangen, dass etwa 351.500 gesetzlich Versicherte von einer RA betroffen sind. Lediglich 108.965 von ihnen wurden leitlinienkonform mit Basistherapeutika und Biologika behandelt.

Die Daten zur Berechnung der Unterversorgung wurden aus den über ein Jahr verordneten Wirkstoffmengen, enthalten in der Insight-Datenbank, und aus den Angaben über DDD des amtlichen ATC-Index gebildet. Für die Basistherapeutika ergab sich folgende Aufstellung:

**Tabelle 9: Abgegebene DDDs für Basistherapeutika<sup>39</sup>**

Wirkstoff	leitliniengerechte DDD	ATC-Code	abgegebene DDDs	Therapiejahre
First-line-Therapie				
Methotrexat	10 mg (wöchentlich) oral, parenteral	M01CX01	19.252.492	52.747
Sulfasalazin	2 g oral, rektal	M01CX02	12.390.650	33.947
<b>Gesamt</b>			<b>31.643.142</b>	<b>86.694</b>
Second-line-Therapie				
Leflunomid	20 mg oral	L04AA13	9.200.310	25.206
Auranofin	6 mg oral	M01CB03	275.900	756
Penicillamin	0,5 g oral	M01CC01	522.468	1.431
<b>Gesamt</b>			<b>9.998.678</b>	<b>27.393</b>

Dementsprechend wurden 15 % der gesetzlich versicherten RA-Patienten mit Methotrexat und 10 % mit Sulfasalazin in Monotherapie behandelt.<sup>39</sup>

Gemäß den Apothekenabgabezahlen wurden demnach in Deutschland pro Jahr zusammengefasst nur 25 % der gesetzlich versicherten RA-Patienten mit der leitliniengerechten Firstline-Therapie Methotrexat und Sulfasalazin versorgt. Die Behandlung mit Leflunomid, Auranofin und Pencillinamin wurde summarisch nur in 8 % der Fälle durchgeführt. Diese Wirkstoffe werden jedoch nur in Kombination mit anderen DMARDs verabreicht.<sup>39</sup>

Eine Alternativtherapie mit TNF- $\alpha$ -Blocker wurde in ca. 6 % der Fälle verabreicht (siehe Tabelle 10), wodurch sich insgesamt ein leitlinienkonformes Vorgehen in ca. 31 % der therapierten Patienten mit rheumatoider Arthritis ergab.<sup>39</sup>

**Tabelle 10: Abgegebene DDDs für TNF- $\alpha$ -Blocker<sup>39</sup>**

Wirkstoff	Leitliniengerechte DDD	ATC-Code	abgegebene DDDs	Therapiejahre
Adalimumab	2,9 mg parenteral	L04AA17	2.217.379	6.075
Etanercept	7 mg parenteral	L04AA11	3.185.386	8.727
Infliximab	3,75 mg parenteral	L04AA12	2.702.880	7.405
<b>Gesamt</b>			<b>8.105.645</b>	<b>22.207</b>

Werden Patienten nicht mit den in der Leitlinie empfohlenen Therapieoptionen behandelt (d.h. fehlende Basistherapeutika und Biologika (hier TNF- $\alpha$ -Blocker)), muss eine Unterversorgung insofern als kritisch angesehen werden, da hierdurch eine rasch fortschreitende Verlaufsform der rheumatoiden Arthritis gefördert wird. Diese resultiert wiederum in einer stark zunehmenden Einschränkung der Funktionsfähigkeit sowie Lebensqualität des Patienten und lässt somit die Behandlungskosten der Unterversorgung um ein Erhebliches ansteigen.

#### 2.4.4 Methodik

Die im Rychlik-Gutachten vom Juli 2007 ermittelte Unterversorgung wurde im Rahmen dieses Projektes monetär quantifiziert. Hierfür wurde eine erneute Literaturrecherche zu den *direkten Kosten* der Therapie der rheumatoiden Arthritis und zu den *indirekten Kosten* der Erkrankung für

Deutschland durchgeführt. Bevorzugt wurden dabei Kostendaten, die nach der Euro-Einführung 2002 erhoben wurden.

Als Grundlagenartikel wurde die Arbeit von Huscher et al. aus dem Jahr 2006 gewählt, da in dieser die Kosten der RA umfassend und nach verschiedenen Populationskriterien stratifiziert dargestellt sind.<sup>101</sup> Unter anderem stellten die Autoren die Kosten unterschiedlicher Funktionsfähigkeitsstufen separat dar.

Zur Bestimmung der medizinischen Konsequenzen einer Unterversorgung konnten Angaben aus einer Abhandlung zur Fehl-, Unter-, und Überversorgung bei rheumatoider Arthritis von Mau (2004) genutzt werden.<sup>98</sup> Dieser beschrieb in seinem Bericht die Progression der Arthritis unter wirksamer/leitlinienkonformer Basistherapie sowie bei inadäquater Behandlung anhand des „Health assessment questionnaire“ (HAQ) vorrangig für Frauen. Die in seinem Bericht angegebenen Progressionen wurden ebenso bei Männern angenommen, da weibliche Patienten den größeren Anteil der Erkrankten ausmachen.

Der HAQ ist ein Selbstbeurteilungsinstrument, mit dem die Einschränkung/Behinderung der Funktionsfähigkeit bei entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen durch den Patienten erfasst wird.<sup>102</sup>

Folgende in Tabelle 11 dargestellte „Rohdaten“ konnten aus den benannten Arbeiten extrahiert werden.

**Tabelle 11: Modelldaten**

Mau W, 2004 <sup>98</sup>	Huscher et al., 2006 <sup>101</sup>
<b>Verschlechterung trotz adäquater Therapie:</b> 0,034 HAQ-Einheiten	<b>Einschränkungsniveau: &lt; 1,2 HAQ-Einheiten</b> <i>Direkte Kosten:</i> 3.225 Euro <i>Indirekte Kosten:</i> 5.587 Euro (HCA*)
<b>Verschlechterung bei Unterversorgung:</b> 0,13 HAQ-Einheiten	<b>Einschränkungsniveau: 1,2-1,7 HAQ-Einheiten</b> <i>Direkte Kosten:</i> 5.661 Euro <i>Indirekte Kosten:</i> 15.919 Euro (HCA)
	<b>Einschränkungsniveau: &gt; 1,7 HAQ-Einheiten</b> <i>Direkte Kosten:</i> 8.403 <i>Indirekte Kosten:</i> 26.513 (HCA)

\* Humankapitalansatz

Die „Rohdaten“ wurden unter Berücksichtigung vorab definierter Annahmen in einem 5-Jahres-Kosten-Modell verarbeitet:

- Verschlechterung = Einschränkung der Funktionsfähigkeit, evaluiert anhand des HAQ
- Kostensteigerung durch Einschränkung der Funktionsfähigkeit
- Krankheitsverlauf der **Normalversorgung** :
  - 20 % vorübergehende Remission und somit keine Verschlechterung des Funktionsstatus
  - 60-70 % kontinuierliche, aber nur geringe Verschlechterung pro Jahr trotz adäquater Therapie (0,034 HAQ-Einheiten)
  - 10 % maligne, schnell voranschreitende Verlaufsform trotz adäquater Therapie (hierfür wurde eine Verschlechterung um 0,13 HAQ-Einheiten pro Jahr angenommen)
- Verschlechterung pro Jahr bei **Unterversorgung**, d.h. inadäquater Therapie: 0,13 HAQ-Einheiten
- Die initialen Behandlungskosten aus der Arbeit von Huscher und Kollegen wurden für die Unterversorgten um den Anteil einer grundsätzlich fehlenden DMARDs-Therapie/Biologika reduziert. Die Ausgaben für „andere“ medikamentöse Therapien blieben bestehen.
- Bei der Berechnung der Mehrkosten für die Verschlechterung der Funktionsfähigkeit um x HAQ-Einheiten wurden die *direkten und indirekten Kosten* nicht um den Betrag einer fehlenden Basistherapie bei den unterversorgten Patienten reduziert: Es wurde davon ausgegangen, dass diese Kosten in anderen Bereichen, z.B. durch eine höhere Arbeitsunfähigkeit, anfallen.
- Pro Jahr erweitert sich der Ressourcenaufwand des Vorjahres um die durch die Einschränkung in der Funktionsfähigkeit entstehenden Mehrkosten.
- Erfolgt ein Wechsel der Funktionsfähigkeitsstufe, so sind die neuen Grundkosten dieser Stufe anzusetzen. Die üblicherweise zusätzlich angesetzten Mehrkosten entfallen für das erste Jahr mit der erhöhten Funktionsfähigkeitsstufe.
- Erreicht ein Patient vor Ablauf des 5. Jahres die Obergrenze der HAQ-Skala (3 Punkte), so erhöhen sich seine Behandlungskosten trotzdem jährlich um die Mehrkosten, obwohl keine zusätzliche Verschlechterung möglich ist. Dies geschieht in der Annahme, dass durch die starke Beeinträchtigung der körperlichen Verfassung anderweitige Probleme aufgetreten sind.
- Jährlicher *Diskontierungssatz* 5 %.

Anhand des 5-Jahres-Modells konnten zum einen die durchschnittlichen jährlichen Kosten berechnet werden. Zum anderen ließen sich die mit dem Beeinträchtigungsgrad steigenden Krankheitskosten abbilden.

Weitere in der Literaturrecherche identifizierte Arbeiten zu den Kosten der Erkrankungen und zur Lebensqualität bei rheumatoider Arthritis wurden nicht in die Berechnungen einbezogen. Ihre Darstellung erfolgte deskriptiv.

## 2.4.5 Ergebnisse

Rheumatische Krankheiten verursachen einen hohen Anteil an den Kosten der Gesundheitsversorgung in Deutschland. Ungefähr ein Drittel aller dauerhaften Behinderungen und knapp die Hälfte aller von den Rentenversicherungen getragenen medizinischen Rehabilitationsmaßnahmen gehen auf Erkrankungen der rheumatischen Form zurück.

Grundsätzlich fallen bei der RA die in folgender Tabelle 12 aufgeführten Kosten an:

**Tabelle 12: jährliche Kosten der rheumatoiden Arthritis pro Patient<sup>101</sup>**

<b><u>Direkte Kosten</u></b>	
Arztbesuche	298 €
Medikamente (Basistherapeutika und andere)	1.843 €
Physiotherapie	135 €
Bildgebende Verfahren	47 €
Endoprothetische Chirurgie	229 €
Krankenhausaufenthalt	1.624 €
Selbstbehalt des Patienten	559 €
<b>Gesamt</b>	<b>4.735 €</b>
<b><u>Indirekte Kosten</u></b>	
Kosten durch krankheitsbedingte Fehltage	1.700 €
Kosten durch Erwerbsunfähigkeit	9.201 €
<b>Gesamt (Humankapitalansatz*)</b>	<b>10.901 €</b>

Eine Unterversorgung würde zusätzlich in steigenden Ausgaben resultieren, da durch sie beim betroffenen Patienten im ungünstigsten Fall eine erhebliche Destruktion an den betroffenen Gelenken entstehen kann. DMARDs, die die Basistherapie ausmachen, können diese Krankheitsprogression und den damit einhergehenden Verlust an Funktion stoppen bzw. mildern. Eine Langzeitprognose wird somit entscheidend gebessert.

Laut Mau (2004) erleiden Patienten mit Unterversorgung einen Verlust der Funktionsfähigkeit in Höhe von ca. 0,13 HAQ-Einheiten.<sup>98</sup> Patienten hingegen, die adäquat behandelt werden, weisen hier lediglich einen Verlust ihrer Funktionsfähigkeit in Höhe von 0,034 HAQ-Einheiten auf.<sup>98</sup> Zudem kann durch eine adäquate Therapie bei 20 % der Erkrankten eine vollständige oder teilweise auftretende Remission erreicht werden.

Unter Verwendung der im Methodik-Teil aufgeführten *direkten* und *indirekten* Kosten der verschiedenen Funktionsfähigkeitsabstufungen ergaben sich für eine Verschlechterung um 0,034 HAQ-Einheiten jährliche Mehrkosten von 591,65 Euro pro Patient und für die Einschränkung der Funktionsfähigkeit um 0,13 Einheiten zusätzliche jährliche Kosten von 2.262,17 Euro pro Patient (siehe Tabelle 13).

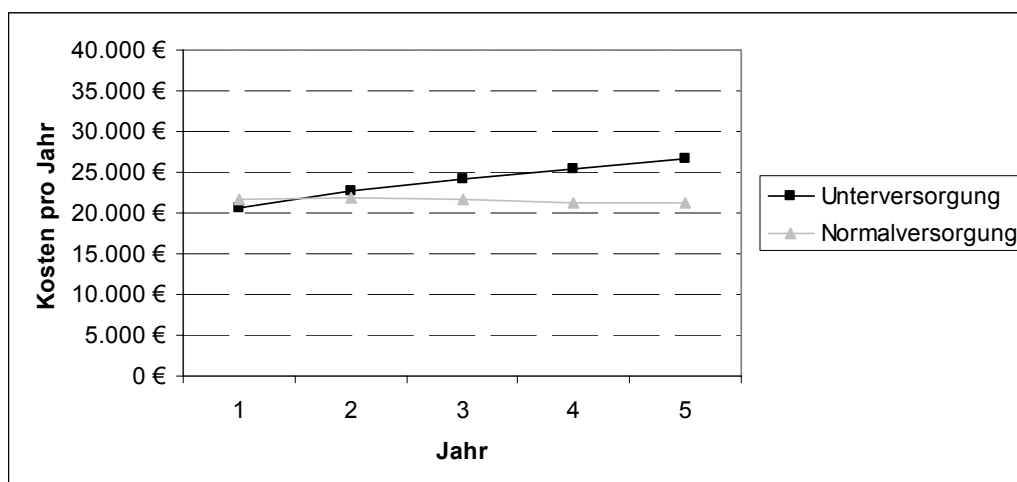


**Tabelle 13: Durchschnittliche jährliche Mehrkosten bei Verschlechterung der Funktionsfähigkeit**

Durchschnittlich pro HAQ-Einheit entstehende Mehrkosten pro Patient	Verschlechterung um	
	0,034 HAQ-Einheiten	0,13 HAQ-Einheiten
<i>Direkte Kosten:</i> 3.450,67 Euro <i>Indirekte Kosten:</i> 13.950,67 Euro	591,95 Euro pro Patient	2.262,17 Euro pro Patient

Unter Berücksichtigung der im Methodik-Teil aufgestellten Annahmen wurden die Kosten über einen Zeitraum von fünf Jahren berechnet. In diesem Kostenverlauf zeigen sich stetig wachsende Mehrkosten auf Seiten der Unterversorgung. Zunächst treten allerdings Ersparnisse in den Therapiekosten der unterversorgten Patienten aufgrund der fehlenden Basistherapeutika und Biologika auf. In den Folgejahren entwickelt sich im Vergleich zu den leitliniengerecht behandelten Patienten bei der Unterversorgung jedoch ein größerer Kostenzuwachs, wodurch Patienten unter nicht-leitlinienkonformer Behandlung bereits nach 3 Jahren deutlich höhere *direkte* und *indirekte* jährliche *Kosten* aufweisen. Nach 5 Jahren summieren sich die Kosten der Unterversorgung auf zusätzliche Ausgaben von 11.755 Euro pro Patient (siehe Abbildung 1).

**Abbildung 1: 5-Jahres Gesamtkosten der rheumatoiden Arthritis**



Unter Beachtung der beschriebenen Kostenschwankungen in den fünf Jahren würden sich für eine Unterversorgungssituation durchschnittliche Jahreskosten (6.349 Euro *direkte* und 21.498 Euro *indirekte*) von 27.847 Euro/Patient ergeben. Patienten unter einer adäquaten Therapie verursachen hingegen ca. 24.238 Euro/Patient an *direkten* und *indirekten* *Kosten*. Durch eine Unterversorgung würden somit zusätzliche Kosten von 3.609 Euro pro Patient und Jahr entstehen. Die in diesem Absatz beschriebenen Kostenbeträge entstanden über eine Durchschnittsberechnung der 5-Jahres-Gesamtkosten.

Unterversorgte RA-Patienten verursachen in Deutschland (Unterversorgungsanteil von 69 %) Kosten in Höhe von 6,8 Mrd. Euro pro Jahr. Damit werden durch die Unterversorgung der RA-Patienten zusätzliche Kosten in Höhe von 875 Mio. Euro pro Jahr generiert.

Das Ziel der Therapie der rheumatoiden Arthritis besteht neben der Minderung der direkten Krankheitslast zusätzlich in der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Bezüglich der Lebensqualität stuft eine Vielzahl von Rheumatologen das Konstrukt als wichtig ein, da sich hierüber Veränderungen in der Krankheitsaktivität feststellen lassen. Im seit 2005 geltenden Abrechnungskatalog EBM 2000+ kann erstmals ein rheumatologisches Komplexhonorar für die Erhebung der Lebensqualität im Rahmen der Diagnostik und Therapiebewertung bei Patienten mit RA abgerechnet werden.

Studien zur Lebensqualität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis lassen vermuten, dass eine gesteigerte Funktionsfähigkeit mit einer ebenso positiven Entwicklung der Lebensqualität einhergeht. So beschreiben Mittendorf und Kollegen (2006) in ihrer Arbeit eine positive Entwicklung der psychischen Lebensqualität mit steigender Funktionsfähigkeit.<sup>103</sup>

Da sich bei Patienten mit Unterversorgung häufig eine schnelle Verlaufsform der rheumatoiden Arthritis ergibt und damit einhergehend eine rasch voranschreitende Abnahme der Funktionsfähigkeit vermutet werden kann, ist hier mit einer stärker beeinträchtigten Lebensqualität im Vergleich zu leitlinienkonform behandelten Patienten zu rechnen. Monetär lassen sich diese Defizite jedoch weniger gut quantifizieren, da in der Literatur der Zusammenhang zwischen der Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität noch nicht abschließend beurteilt werden kann.<sup>103</sup>

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der rheumatoiden Arthritis in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung der rheumatoiden Arthritis für Deutschland?

Unterversorgte RA-Patienten verursachen in Deutschland (Unterversorgungsanteil von 69 %) Kosten in Höhe von 6,8 Mrd. Euro pro Jahr.

2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung in der rheumatoiden Arthritis?

Die Unterversorgung der rheumatoiden Arthritis resultiert hauptsächlich in einer rasch voranschreitenden Einschränkung der Funktionsfähigkeit, durch die vor allem die *indirekten Kosten*, insbesondere Kosten durch Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung entstehen. Diesen Kosten folgen bei unterversorgten Patienten die *direkten Kosten* für Krankenhausaufenthalte (z.B. Totalendoprothese der Hüfte)

3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Das Fortschreiten der Erkrankung und die damit einhergehende Einschränkung der Funktionsfähigkeit führen überwiegend zu vermehrten Arbeitsunfähigkeitstagen und Frühverrentungen. Der Produktivitätsverlust schlägt sich bei Arbeitgebern, Krankenkassen und Rentenversicherern nieder.

#### 4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

Aufgrund einer Unterversorgungssituation entstehen durchschnittliche Jahreskosten von ca. 6,8 Mrd. Euro. Würde der Anteil der unterversorgten RA-Patienten mit einer leitliniengerechten Therapie behandelt, entstehen hingegen nur ca. 5,9 Mrd. Euro an direkten und indirekten Kosten.

Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass die im Versorgungsalltag tatsächlich anfallenden Ausgaben einer Unterversorgung die hier dargestellten Mehrkosten bei der Arthritis überschreiten.

Als Folge der Unterversorgung wurde von einer rasch voranschreitenden Einschränkung der Funktionsfähigkeit ausgegangen und grundlegende Mehrkosten durch diese berücksichtigt. Eine wesentliche Konsequenz dieser Funktionseinschränkung besteht nicht nur, wie in die Ausführungen integriert, in einer Zunahme an Arbeitsunfähigkeitstagen oder Frühverrentung. Ein regelmäßiger Hilfebedarf oder das Eintreten von Pflegebedürftigkeit sind ebenso die Folge. Diese Kosten konnten hier nicht einbezogen werden, würden sich im Falle einer Pflegebedürftigkeit aber entsprechend der jeweiligen Pflegestufe und der Art der Pflege (häuslich, teilstationär oder stationär) pro Jahr zusätzlich auf ca. 2.460 bis 17.184 Euro\* pro Fall belaufen und für voraussichtlich mehr als 14 % Prozent der unterversorgten Patienten zum Tragen kommen. Ausgehend von einer Untergrenze von 14 % der unterversorgten RA-Patienten würden dann mindestens Kosten zwischen 83,5 Mio. Euro und 583 Mio. Euro durch die Pflegebedürftigkeit hinzukommen.

Aufgrund fehlender Daten war es zudem nicht möglich, systemische Folgeerkrankungen der rheumatoiden Arthritis in die Aufstellung der Mehrkosten durch Unterversorgung einzubeziehen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass eine inadäquate Versorgung mittel- bis langfristig die Häufigkeit kardiovaskulärer Beschwerden (z.B. Herzbeutelentzündung), Atemwegserkrankungen oder eine Beteiligung des Auges fördert und somit diesbezüglich zusätzliche *direkte* als auch *indirekte Kosten* verursacht.

#### 2.4.6 Diskussion und Limitierungen

Die medizinische Betreuung der RA-Patienten erfolgt in Deutschland entweder durch Hausärzte oder rheumatologische Spezialeinrichtungen, wobei grundsätzlich eine Behandlung durch den Facharzt zu empfehlen ist.

Rheumatische Krankheiten verursachen einen hohen Anteil an den Kosten der Gesundheitsversorgung in Deutschland. Leitlinien können dazu beitragen, die ökonomische

---

\* Leistungen der Pflegeversicherung nach SGB XI (Stand: 1.1.2002)

Effizienz der Versorgung zu verbessern und eine größere Gleichmäßigkeit der Versorgung zu bewirken.

Trotz der bekannten positiven Effekte, die Leitlinien auf die Entwicklung der Gesundheitskosten haben, wurde durch ein im Juli 2007 angefertigtes Gutachten von Rychlik ein hoher Anteil (69 %) unterversorgter Patienten mit rheumatoider Arthritis festgestellt.<sup>39</sup> Durch diese Unterversorgung entstehen jährliche zusätzlich *indirekte* und *direkte Kosten* in Höhe von 875 Mio. Euro.

Im 5-Jahresverlauf war die Unterversorgung im ersten Behandlungsjahr zunächst, da die Kosten für Basistherapeutika für diese Patienten nicht anfallen. Zudem differieren Kosten und Nutzen zeitlich, wodurch die Folgen der Unterversorgung zum Zeitpunkt der Kostenentstehung nicht monetär in Erscheinung treten. Die Konsequenzen der nicht-leitlinienkonformen Therapie lassen erst ab dem zweiten Behandlungsjahr die Kosten der Patienten mit Unterversorgung im Vergleich zu den Normalversorgten steigen. Nach fünf Jahren ergeben sich zusätzliche Gesamtausgaben (*direkte* und *indirekte*) durch die Unterversorgung von 11.755 Euro pro Patient. Die Resultate müssen jedoch kritisch vor dem Hintergrund vorhandener Limitierungen betrachtet werden.

So erwies sich die Datenlage zur Berechnung der Mehrkosten durch die Unterversorgung bei rheumatoiden Arthritis aufgrund der Heterogenität des Studienmaterials als problematisch. Zwar konnten einige Studien für Deutschland durch eine gezielte Literaturrecherche identifiziert werden, jedoch variierten sowohl die Krankheitskosten als auch die *indirekten Kosten* stark. Als Ursache hierfür zeigte sich die methodische Vielfalt, mit der die Evaluationen durchgeführt wurden. Bezüglich der *direkten Kosten* waren daher die Auswahl der Bezugspopulation und die Wahl der Kostendomänen zum größten Teil ausschlaggebend für die Unterschiede in den *direkten Kosten* zwischen den Studien. Einfluss auf die *indirekten Kosten* hatten grundsätzlich die Krankheitsdauer und Funktionskapazität der Studienpopulationen, die erfassten Kostenkomponenten und die Bewertungsweise der Produktivitätsausfälle.<sup>104</sup> Somit ergaben sich auch hinsichtlich der *indirekten Kosten* erhebliche Unterschiede in den einzelnen Studien. Die Spannweite lag hier zwischen 1.000 Euro<sup>104</sup> und 18.000 Euro<sup>105</sup> pro Patienten und Jahr.

Nach Bewertung der Literatur wurde den hier aufgeführten Berechnungen die in der Arbeit von Huscher und Kollegen aufgeführten *direkten* und *indirekten Kosten* zugrunde gelegt, da diese aufgrund der Stichprobengröße (n = 4.351), der Auswahl der Kostendomänen und Aktualität der Kostendaten (2002) als valide beurteilt werden konnten. Zudem lagen die dort verwendeten *indirekten Kosten* mit durchschnittlich 10.901 Euro im mittleren Bereich. Durch die große Stichprobe konnte zusätzlich eine Vielzahl verschiedener Patientencharakteristika hinsichtlich der Krankheitsdauer und Funktionskapazität bei der Berechnung der Ausgaben einbezogen werden.

Studien von Ruof et al. (2003) und Merkesdal et al. (2002), die ebenfalls über eine sehr detaillierte Aufstellung der einzelnen Kostenpositionen verfügten, wurden aufgrund ihrer geringen Stichprobengröße bzw. Aktualität nicht verwendet.<sup>105,106</sup>

Bei der Interpretation der durch die Unterversorgung verursachten Mehrkosten muss neben den Limitierungen des verwendeten Hauptartikels berücksichtigt werden, dass auf Seiten der leitliniengerechten Therapie zusätzliche Kosten, die durch das Auftreten von Nebenwirkungen der DMARDs (z.B. gastrointestinale, hämatologische, dermatologische, renale, oculare und pulmonale Toxizität) entstanden sein könnten, nicht berücksichtigt wurden. Für die Behandlung der Nebenwirkungen stehen Medikamente wie z.B. Gastroprotektiva zur Verfügung, die unter anderem präventiv verabreicht werden. Durch diese würden sich die Arzneimittelkosten auf Seiten der Normalversorgung deutlich erhöhen. Auch verlangt die Therapie mit Basistherapeutika/Biologika kontinuierliche klinische und besonders labordiagnostische Untersuchungen, wodurch hier ein Kostenblock entsteht, der bei der Unterversorgung nicht anfällt. Es ist wahrscheinlich, dass durch eine nicht-leitliniengerechten Therapie wiederum andere Kostendomänen ansteigen. So könnten beispielsweise die Ausgaben des Patienten durch die Unterversorgung drastisch steigen, da dieser versuchen wird, durch eigene, jenseits des offiziellen Gesundheitsbetriebes liegende Maßnahmen Heilung oder Linderung der Krankheitslast zu suchen.<sup>107</sup> Darüber hinaus ist eine starke Zunahme an *indirekten Kosten* durch Arbeitsunfähigkeitstage, EU/BU-Frühverrentung wahrscheinlich.

Für Normalversorgte wird grundsätzlich bei Männern von 11 Tagen AU pro Jahr ausgegangen, Frauen bleiben 8 Tage pro Jahr aufgrund der RA vom Arbeitsplatz fern. Mindestens eine Episode einer solchen Arbeitsunfähigkeit tritt bei Normalversorgten in wenigstens 76% der Fälle auf. Bei den Unterversorgten nehmen zum einen die Arbeitsunfähigkeitstage durch eine höhere Frequenz von Krankheitsepisoden zu. Darüber hinaus könnte ein Renteneintritt deutlich früher als bei Normalversorgten erfolgen. Ist bei Patienten mit einer adäquaten Therapie nach 10 Jahren nur noch jeder zweite RA-Patient berufstätig,<sup>108</sup> wäre dieses Szenario bei einem Patientenkollektiv mit Unterversorgung bereits früher denkbar. Studien, mit denen sich valide Aussagen zu den *indirekten Kosten* bei Unterversorgung treffen lassen, sind derzeit jedoch nicht vorhanden.

Weitere Limitationen müssen in der Beurteilung der Patientencompliance und daraus resultierender Bewertung der Funktionsfähigkeit gesehen werden. Die im 5-Jahresmodell angenommene Verschlechterung der Funktionsfähigkeit um lediglich 0,034 HAQ-Einheiten kann nur unter einer sehr guten Compliance erreicht werden. Ein Problem der medikamentösen Therapie besteht jedoch in ebendieser über den Behandlungsverlauf konstanten 100%igen Patientencompliance. Die bei der rheumatischen Arthritis verwendeten klassischen Medikamente wirken oft verzögert und können somit erst nach einem viertel bis halben Jahr zu einem sichtbaren Erfolg führen. Liegt keine ausreichende Patientencompliance vor, kann dies

zu einer erheblich aggressiveren Verlaufform der rheumatoiden Arthritis mit schnell voranschreitenden Funktionsstörungen führen.

Zusammenfassend lässt sich trotz der aufgeführten Limitationen festhalten, dass eine Unterversorgung im Vergleich zur Normalversorgung zu erheblichen Mehrausgaben führt. Die Resultate dieses Gutachtens sollten somit dringend als Anstoß genutzt werden, ein leitliniengemäßes Vorgehen in der Therapie verstärkt zu fördern. Aufgrund der getroffenen Annahmen darf das hier dargestellte Ergebnis jedoch nur als Trendbeschreibung verstanden werden. Die Höhe der Mehrausgaben einer Unterversorgung bei rheumatoider Arthritis sollte daher im Rahmen einer explizit dafür angelegten gesundheitsökonomischen Evaluation erneut erörtert werden.

## 2.5 Schizophrenie

### 2.5.1 Indikation

Die Schizophrenie geht für die betroffenen Patienten mit grundlegenden Veränderungen verschiedener psychischer Bereiche wie Wahrnehmung, Denken, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik einher. Die Symptomatik ist sehr vielfältig und zeigt in den verschiedenen Phasen der Erkrankung unterschiedliche Akzentuierungen. Grundsätzlich wird unterschieden in Grundsymptome (Minus- oder Negativsymptome) und akzessorische Symptome (Plus- oder Positivsymptome).<sup>109</sup>

Grundsymptome sind Störungen

- des Denkens (z.B. Veränderung der Gedankenkette oder Zerfahrenheit) und der Sprache (z.B. Wortneubildungen oder ständige Wiederholungen),
- der Affektivität (z.B. Gleichgültigkeit oder Depressivität),
- des Erlebens der eigenen Person (z.B. Persönlichkeitsspaltung oder Beeinflussungserlebnisse).

Unter akzessorischen Symptomen versteht man:

- Halluzinationen
- Wahn
- Störungen der Motorik und des Antriebs (katatone Symptome).

Hinsichtlich der Phasen unterscheidet man zwischen der Prodromalphase, der psychotischen oder akuten Phase und der Remissionsphase. In der Prodromalphase beherrschen eher unspezifische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten das klinische Bild des Patienten. In der Akutphase wird das klinische Erscheinungsbild durch psychotische Symptome dominiert. Typische Symptome sind hierbei Wahnvorstellungen, Halluzinationen oder psychotische Ich-Störungen. Nach Abklingen der Produktivsymptomatik entwickelt sich ein postremissives Erschöpfungssyndrom - die Remissionsphase, die durch depressive und negative Symptome charakterisiert ist. Nach Krankheitsbeginn kommt es unter der Behandlung meist rasch zum Abklingen der ersten psychotischen Episode. Bei etwa 20 % der Erkrankten ist damit eine volle Wiederherstellung der psychischen Gesundheit verbunden. Bei den übrigen 80 % kommt es zu einer Remission von unterschiedlicher Qualität, von Symptomfreiheit einerseits bis hin zu einem erheblichen Maß kognitiver und sozialer Behinderung andererseits. Die Krankheitsursache ist bis heute nur unzureichend aufgeklärt. Gesichert ist, dass eine genetische Disposition zur Erkrankung beiträgt. Diskutiert wird auch eine prä- oder perinatal erworbene biologische Disposition, die in Interaktion mit biopsychosozialen Einflussfaktoren zur Krankheitsmanifestation führt. Dieser Zusammenhang wird mit dem so genannten Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell erklärt.<sup>110,111</sup>

### 2.5.2 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz, d.h. das Risiko einer bestimmten Person, im Laufe des Lebens mindestens einmal an Schizophrenie zu erkranken, liegt, abhängig von der Enge oder Weite der Definition der Krankheitsdiagnose, aber auch von der Lebenserwartung der Bevölkerung weltweit zwischen 0,5 bis 1,6 %.<sup>111</sup> Das Kompetenznetz Schizophrenie geht davon aus, dass etwa 800.000 Bundesbürger mindestens einmal im Leben an einer Schizophrenie erkranken, erstmals meist zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr. Männer erkranken etwa 3-4 Jahre früher als Frauen, aber das Lebenszeitrisko zwischen den Geschlechtern ist insgesamt gleich.<sup>110</sup> Die Jahresprävalenz beträgt zwischen 0,25 und 0,53 %.<sup>112</sup>

### 2.5.3 Unterversorgungssituation

Wie andere Psychopharmaka auch, können Neuroleptika psychische Krankheiten in den allermeisten Fällen nicht heilen, sondern nur Symptome beeinflussen. Diese Zielsymptome bestimmen die Wahl des jeweiligen Wirkstoffes. Stark und sehr stark potente Neuroleptika sind demnach unter anderem bei akuten psychotischen Syndromen und chronischen Schizophrenien indiziert.

Eine Therapie der chronischen Schizophrenie sollte zum Ziel haben, eine Symptomremission zu erreichen, Rezidive zu vermeiden bzw. zu verzögern, die psychosozialen Konsequenzen zu minimieren, das globale psychosoziale Funktionsniveau und die Lebensqualität der Patienten zu steigern.

Die Therapie schizophrener Patienten nach modernen Standards erfordert einen multimodalen Ansatz. Grundpfeiler dieses Konzepts ist neben einer medikamentösen Therapie mit vorzugsweise atypischen Neuroleptika auch eine fachärztliche Betreuung. Dies gilt für die akute psychotische Phase wie auch für die Rückfallvermeidung.

Im Vergleich zu älteren trizyklischen Neuroleptika sowie den Butyrophenonen und Diphenylbutylpiperidinen verursachen atypische Neuroleptika kaum extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen und können auch die Minussymptomatik günstig beeinflussen. Daher sollten atypische Neuroleptika gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) bevorzugt eingesetzt werden.<sup>110</sup>

Nach dem vorangegangenen „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland“ von Rychlik 2007 werden etwa 99.000 Patienten leitliniengerecht mit atypischen Neuroleptika therapiert. Ausgehend von einer Jahresprävalenz von 0,25 % gibt es in Deutschland ungefähr 176.000 gesetzlich versicherte Schizophrenieerkrankte. Unter Berücksichtigung einer Remissionsrate von ca. 33 % verbleiben 118.000 Erkrankte, für die eine fortlaufende medikamentöse Therapie indiziert ist.<sup>110</sup> Das heißt, etwa 16 % der Schizophreniepatienten erhalten keine leitlinienkonforme medikamentöse Therapie mit atypischen Neuroleptika.



#### 2.5.4 Methodik

Auf Basis der errechneten Daten in dem „Gutachten über die Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland“ von Rychlik 2007 sollen an dieser Stelle die Kosten der Unterversorgung der Schizophrenie berechnet werden.

Hierfür wurde eine erneute Literaturrecherche durchgeführt, diesmal mit den Schwerpunkten „*direkte Kosten* der Schizophrenie-Therapie“ und „*indirekte Kosten* der Erkrankung“ für Deutschland. Wenn möglich, wurde auf Kostendaten zurückgegriffen, die aus der Zeit nach der Euro-Einführung 2002 stammten.

Als problematisch erwies sich, dass der Großteil der Literatur zu den Kosten der Schizophrenie alt war. Daher ließ es sich nicht vermeiden, zum Teil auch solche Daten berücksichtigen zu müssen, die vor der Euro-Einführung erhoben wurden. Die aktuellste und umfassendste Kostenbetrachtung wird in der Publikation von Volz et al.<sup>113</sup> aus dem Jahr 2005 dargestellt. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse einer Modellrechnung des Institutes für Empirische Gesundheitsökonomie (IfEG) zu den *direkten* und *indirekten Kosten* der Schizophreniebehandlung präsentiert, in die auch die Kosten von Rückfällen, chronischen und refraktären Verläufen sowie Therapiewechsel bei Unwirksamkeit der ursprünglichen Behandlung einbezogen wurden. Verglichen wurden die drei atypischen Neuroleptika Ziprasidon, Olanzapin und Risperidon (in diesem Gutachten als leitlinienkonforme Therapien betrachtet) mit dem konventionellen Wirkstoff Haloperidol (hier definiert als Unterversorgung). Berechnet wurde das Modell auf Basis von klinischen Studien, Metaanalysen und Surveys.

Kostendaten stammten von verschiedenen Versicherungsträgern (GKV, PKV, Verband der deutschen Rentenversicherungsträger), sozialen Einrichtungen (Übergangswohnheime, Wohnheime, psychosoziale Pflegedienste, geschützte Werkstätten) und diversen im Rahmen der Erstattung gültigen Leistungskatalogen (EBM). Jedoch stammen auch in dieser Berechnung die Daten zum Teil aus den Jahren 2000/2001 und somit aus der Zeit vor der Euro-Umstellung.

Aus Mangel an aktuelleren Daten und auf Grund der Vollständigkeit dieser Erhebung (Betrachtung *direkter* und *indirekter Kostenfaktoren*) erschien es trotzdem sinnvoll, auf diese Zahlen zurückzugreifen.

Demnach werden folgende Gesamtkosten pro Jahr und Patient berücksichtigt, die in die Berechnung der Kosten der Unterversorgung eingehen.

Basis für die entsprechenden Patientenzahlen in Deutschland zur Modellierung der Kosten der Unterversorgung ist das vorangehende Gutachten von Rychlik 2007. Demnach wird von einer Gesamtpatientenzahl von 118.000 ausgegangen, von denen 99.000 als optimal versorgt gelten und 16 % (19.000) als unterversorgt.

## 2.5.5 Ergebnisse

Auf Basis der zu Grunde liegenden Literatur wird von vier Szenarien ausgegangen. Patienten werden gemäß Leitlinie versorgt und erhalten einen der folgenden Wirkstoffe: Ziprasidon, Olanzapin, Risperidon oder der Patient ist unterversorgt und erhält den Wirkstoff Haloperidol. Es entstehen folgende Kosten pro Jahr und Patient:

**Tabelle 14: Kosten der Behandlung der Schizophrenie pro Jahr und Patient**

<b>Leitliniengerechte Versorgung</b>	<b>Direkte Kosten pro Patient und Jahr</b>	<b>Indirekte Kosten pro Patient und Jahr</b>	<b>Gesamtkosten pro Patient und Jahr</b>
Ziprasidon	21.727 €	7.847 €	29.574 €
Risperidon	21.899 €	8.247 €	30.146 €
Olanzapin	22.302 €	8.245 €	30.547 €
<b>Unterversorgung</b>			
Haloperidol	25.831 €	7.856 €	33.687 €

Die Versorgung der Schizophreniepatienten mit Haloperidol verursacht höhere Kosten als die leitliniengerechte Versorgung mit atypischen Neuroleptika. Dies ist im Wesentlichen auf höhere direkte Kosten infolge vermehrter stationärer Aufenthalte durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z.B. Akathesie und andere extrapyramidale Symptome), einer höheren Rückfallquote sowie einer höheren Non-Compliance zurückzuführen. Demnach entstehen pro unterversorgten Patienten jährliche Gesamtkosten in Deutschland von 33.687 Euro. Ausgehend von 19.000 unterversorgten Schizophrenie-Patienten belaufen sich die Kosten auf 640 Mio. Euro pro Jahr. Im Vergleich zu unterversorgten Patienten sind die jährlichen Gesamtkosten der leitliniengerechten Therapie pro Jahr und Patient in Deutschland geringer als bei unterversorgten Patienten. Sie liegen in Abhängigkeit des jeweils gewählten atypischen Neuroleptikums zwischen 29.574 Euro und 30.547 Euro pro Jahr.

Durch eine nicht leitliniengerechte Versorgung mit Haloperidol ergeben sich für einen Unterversorgungsanteil von 16 % jährliche zusätzliche Kosten in Höhe 60,0 Mio. bis 78,0 Mio. Euro.

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen zu den Kosten der Unterversorgung der Schizophrenie in Deutschland wie folgt beantworten:

1. Wie hoch sind die entstehenden Gesamtkosten der Unterversorgung in den ausgewählten Indikationen für Deutschland?

Die Gesamtkosten der Unterversorgung der Schizophrenie betragen in Deutschland jährlich 640 Mio. Euro.

2. Welches sind die Hauptkostenfaktoren der Unterversorgung bei der Schizophrenie?

Die Hauptkosten der Erkrankung entstehen der Volkswirtschaft durch krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeit und durch Erwerbsunfähigkeit.

3. In welchen Sektoren bzw. bei welchen Kostenträgern entstehen diese Kosten?

Die Hauptkosten der Erkrankung entstehen der Volkswirtschaft durch den Produktivitätsverlust. Damit werden u.a. Krankenkassen, Rentenversicherer und Arbeitgeber belastet.

4. In welcher Relation stehen die Kosten der Unterversorgung zu den Kosten der jeweiligen leitliniengerechten Arzneimitteltherapie?

Aufgrund einer Unterversorgungssituation (Unterversorgungsanteil von 16 %) entstehen jährliche Kosten von 640 Mio. Euro. Demgegenüber steht eine günstigere leitliniengerechte Versorgung. Würden die unterversorgten Schizophreniepatienten mit einer leitliniengerechten Therapie behandelt, würden je nach gewähltem Neuroleptikum jährliche Kosten zwischen 562 Mio. Euro und 580 Mio. Euro, entstehen: Damit ist eine leitliniengerechte Versorgung mit atypischen Neuroleptika kostengünstiger als die Unterversorgung mit Haloperidol.

### 2.5.6 Diskussion und Limitierungen

Das vorangegangene Gutachten von Rychlik 2007 ermittelte eine Unterversorgung von Schizophreniepatienten mit atypischen Neuroleptika. Diese Unterversorgung wurde in einer Kostenanalyse monetär quantifiziert. Es konnte dargestellt werden, dass bei Betrachtung der *direkten* und *indirekten Kosten* eine Unterversorgung der Schizophreniepatienten mit erheblichen Zusatzkosten verbunden ist.

Als problematisch erwies sich die Datenlage zu den aktuellen Kosten der Schizophrenie-Therapie eines einzelnen Patienten. Zwar ist in der Literatur immer wieder der Hinweis darauf zu finden, dass es sich bei der Schizophrenie um eine der teuersten psychischen Erkrankungen handelt (die zudem auch mit der größten Anzahl von durch Behinderung verlorenen Lebensjahren einhergeht)<sup>114</sup>, aber im Allgemeinen wird jedoch nur eine grobe Schätzung der Gesamtkosten für Deutschland aufgeführt. Hier gehen die Schätzungen weit auseinander: Während das Kompetenznetz Schizophrenie die Kosten für das Gesundheits- und Sozialsystem (*direkte* und *indirekte*) mit 3,5 Mrd. Euro angibt, wird in der Pharmazeutischen Zeitung eine Zahl von 5 Mrd. nur für die Behandlung und dementsprechend ohne *indirekte Kosten* angegeben.

Clouth gibt die Höhe der *indirekten Kosten* (Rentenzahlungen und Einnahmeausfälle der Sozialversicherung, ohne Arbeitsunfähigkeit) mit 3,3 Mrd. Euro an.<sup>115</sup> Bei all diesen Zahlen liegt die Vermutung nahe, dass die Kosten zu niedrig geschätzt sind, da sie nur diese wiedergeben, die den Kostenträgern (GKV und RV) entstehen und unbehandelte Fälle sowie Eigenanteile der Patienten komplett außen vor lassen.

Eine aktuellere Arbeit zu den *direkten Kosten* ist die von Laux et al.<sup>116</sup> Hier wurden die Kosten für Therapie, Unterbringung, Betreuung und stationäre Aufenthalte für fünf Jahre in ein Modell

(discrete event simulation model) eingearbeitet. Bemerkenswert sind die z. T. großen Differenzen in den verschiedenen Kostenaspekten. So weichen die Kosten für die medikamentöse Therapie in den beiden Analysen erheblich voneinander ab. Beispielsweise betragen die monatlichen Kosten für Haloperidol in der Modellrechnung des IfEG 15,99 Euro, bei Laux et al. 74,33 Euro. Gleiches ist bei den Kosten der Unterbringung zu beobachten.

Dementsprechend sind auch die Unterschiede in den Kosten: in der Modellrechnung des IfEG betragen sie zwischen 31.830 Euro für fünf Jahre (entspricht 530,47 Euro pro Monat, weder chronisch noch refraktär) und 141.794 Euro (2.363,24 Euro pro Monat, chronisch), bei Laux et al. zwischen 11.985 Euro und 12.600 Euro in Abhängigkeit von der Wirkstoffalternative. Die *direkten Kosten* für Haloperidol betragen so bei Laux et al. für fünf Jahre 97.336 Euro, für Risperidon 95.318 Euro und Olanzapin 101.414 Euro. Da dies lediglich die *direkten Kosten* darstellt, die *indirekten Kosten* aber bei Schizophrenie-Patienten einen ganz erheblichen Anteil an den Gesamtkosten haben, können diese Zahlen nur schlecht mit der Betrachtung des IfEG verglichen werden, da hier die gesamtgesellschaftliche monetäre Last der Erkrankung betrachtet wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Datenlage zum Behandlungsverlauf der leitliniengerecht versorgten Patienten sowie der nicht leitliniengerecht Versorgten nicht optimal ist. Zumal auch bei allen Berechnungen die Effekte und Kosten einer notwendigen psychologischen/psychiatrischen Begleittherapie nicht mit einbezogen wurden.

Trotzdem kann aus den Ergebnissen geschlossen werden, dass Patienten, die eine Therapie erhalten, die ihre Symptome wirksam unterdrückt und deren Nebenwirkungen keinen Einfluss auf den Therapieerfolg haben, weniger Rückfälle erleiden, woraus weniger stationäre Aufenthalte und eine bessere Prognose inklusive längerem Erhalt der Arbeitsfähigkeit folgen. Dies wird sich sowohl positiv auf die gesamtgesellschaftlichen Kosten als auch auf die Lebensqualität des einzelnen Patienten auswirken.

Dieses Ergebnis kann zudem die aktuelle Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) bekräftigen, die zum Welttag der Seelischen Gesundheit vom 10.10.07 aktuell auf die Versorgungsprobleme bei psychischen Kranken hinwies.<sup>117</sup> Nach Schätzung der Fachgesellschaft bekommt sogar die Hälfte der in Deutschland an Schizophrenie Erkrankten keine effektive Langzeitherapie, was der Präsidenten der DGPPN, Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel, auf den ökonomischen Druck zurückführt, da Atypika teurer sind als die klassischen Neuroleptika.

In der vorliegenden Kostenanalyse konnte jedoch gezeigt werden, dass bei Betrachtung der *direkten* und *indirekten Kosten* die Behandlung mit klassischen Neuroleptika (hier Haloperidol) mit erheblichen Zusatzkosten verbunden sind.

Eine optimale Therapie mit Atypika ist somit nicht nur wünschenswert aus der Perspektive der Gesellschaft, sondern in ganz besonderem Maße auch aus Sicht des Patienten.

### 3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kosten der Unterversorgung für fünf ausgewählte Indikationen in Deutschland .....	8
Tabelle 2: Struktur der direkten Kosten .....	19
Tabelle 3: Arzneimittel und ihre Dosierung zur Therapie der chronischen Hepatitis C <sup>43</sup> .....	28
Tabelle 4: Jährliche Behandlungskosten für HCV-bedingte Erkrankungen <sup>45</sup> .....	30
Tabelle 5: Ergebnisse der 20-Jahres-Vorhersage <sup>45</sup> .....	31
Tabelle 6: Leitliniengerecht therapierte Osteoporosepatienten .....	37
Tabelle 7: Relative Risikoreduktion (RR) unter spezifischer Osteoporosetherapie .....	43
Tabelle 8: Klassifikationskriterien der RA (ACR, 1987) .....	49
Tabelle 9: Abgegebene DDDs für Basistherapeutika <sup>39</sup> .....	52
Tabelle 10: Abgegebene DDDs für TNF- $\alpha$ -Blocker <sup>39</sup> .....	52
Tabelle 11: Modelldaten .....	53
Tabelle 12: jährliche Kosten der rheumatoiden Arthritis pro Patient <sup>101</sup> .....	56
Tabelle 13: Durchschnittliche jährliche Mehrkosten bei Verschlechterung der Funktionsfähigkeit .....	57
Tabelle 14: Kosten der Behandlung der Schizophrenie pro Jahr und Patient.....	66

## 4 Glossar

### **DALYs (Disability Adjusted Life Years):**

Summarischer Messwert, der die Auswirkungen von gesundheitlichen Einschränkungen, Behinderungen und vorzeitiger Sterblichkeit auf die Bevölkerung zusammenfasst.

$$\text{DALY} = \text{YLL} + \text{YLD}$$

YLL: years of life lost due to premature mortality

YLD: years lived with disability

### **Diskontierung:**

Abzinsung der Kosten und Nutzen einer Therapie zur Darstellung der zeitlichen Veränderung dieser Größen; auch negative Verzinsung genannt

### **Direkte Kosten:**

Zu den direkten Kosten gehören alle Kosten, die sich aus einer Therapie ergeben und dieser direkt zuzurechnen sind.

### **Humankapitalansatz:**

Mit dem Humankapitalansatz wird der Versuch unternommen, den Wert des Lebens durch das erwartete zukünftige Einkommen zu bestimmen. Als Bemessungsmaßstab gilt im Allgemeinen das Erwerbseinkommen.

### **Indirekte Kosten:**

Indirekte Kosten sind alle krankheits- und interventionsbedingten Produktivitätsausfälle unabhängig davon, ob und von wem Lohnersatzleistung geleistet wird.

### **Inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis:**

Zusätzliche Kosten bzw. zusätzlicher Nutzen einer Therapie gegenüber einer alternativen Therapie.

**Intangible Kosten / Effekte:**

Sie umfassen somatische, mentale, psychische und soziale Faktoren. Um die intangiblen Effekte einer Krankheit zu erfassen, wird gemessen, wie die Lebensqualität durch eine Krankheit beeinflusst wird.

**Kosten-Nutzwert-Analyse:**

Gesundheitsökonomischer Analysetyp. Es werden zwei Interventionen/Maßnahmen verglichen, wobei im Zähler die Kosten-Differenz in Geldeinheiten ausgedrückt wird und im Nenner die Nutzendifferenz zu einem Index zusammengefasst wird (z. B. QALYs).

**Kosten-Effektivitätsanalyse:**

Gesundheitsökonomischer Analysetyp. Es werden zwei Interventionen/Maßnahmen verglichen, wobei im Zähler die Kosten-Differenz in Geldeinheiten und im Nenner die Nutzen-Differenz in Form medizinischer Größen als klinische Einheit ausgedrückt wird, wobei nur ein Vergleich über Maßnahmen desselben Effektparameters möglich ist.

**Markov-Modell:**

Es handelt sich um mathematische Modelle, die geeignet sind, komplexe Zusammenhänge wie beispielsweise den Verlauf einer Krankheit darzustellen. Die Erkrankung wird als Reihe einzelner Gesundheitszustände dargestellt, die der Patient im Zeitverlauf mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit durchläuft.

**Sensitivitätsanalyse:**

Einige Daten, die in eine gesundheitsökonomische Analyse eingehen, gelten als unsicher. Mittels der Sensitivitätsanalyse kann/ können der unsichere Parameter/ die unsicheren Parameter in der Analyse auf Robustheit untersucht werden. Dabei werden ein oder mehrere Parameter variiert und geprüft, wie sich das Ergebnis verändert.

**QALYs (Quality Adjusted Life Years):**

Qualitätsadjustierte Lebensjahre; gewonnene Lebensjahre in vollständiger Gesundheit.

## 5 Literaturverzeichnis

---

- 1 Sachverständigenrat für Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit – Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Jahresgutachten 2000/2001. Bonn
- 2 Bauer H. Leitlinien als Grundlage rationalen ärztlichen Handelns. Bayrisches Ärzteblatt 1998, 1:3-8
- 3 Deutscher Bundestag: Gesetz zur Reform der gesetzlichen Krankenversicherung ab dem Jahr 2000 (GKV-Gesundheitsreform), 1999.  
In:<http://www.bmgesundheit.de/gesetze/2000/aus.htm>
- 4 Wigge P. Evidenz-basierte Richtlinien und Leitlinien. MedR 2000, 12:574-585
- 5 Sozialgesetzbuch. Deutscher Taschenbuch Verlag 2007, München
- 6 Swart E. Über-, Unter- oder Fehlversorgung in der stationären Versorgung –Welche Rückschlüsse lassen sich aus GKV-Routinedaten ziehen? In: Swart E, Ihle P. Routinedaten im Gesundheitswesen. Verlag Hans Huber, Hofrege AG, Bern 2005: 253-262
- 7 Schreier UM. Mehrbedarf bei leitliniengerechter Arzneimitteltherapie im ambulanten Sektor der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland am Beispiel von fünf ausgewählten Krankheitsbildern. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Dokortitels an der Hohen Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich Wilhelm Universität, Bonn, 2005
- 8 Fricke & Pirk GmbH. Gutachten „Defizite in der Arzneimittelversorgung in Deutschland“. für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., 2004, Berlin.
- 9 Althaus D. „Das Nürnberger Bündnis gegen Depression“. Ludwig-Maximilians-Universität München, Medizinische Fakultät, 2004  
[http://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?idn=971437475&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=971437475.pdf](http://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?idn=971437475&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=971437475.pdf)
- 10 AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Depression. Therapieempfehlung der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, 2. Auflage, Berlin 2006, <http://www.akdae.de/35/67-Depression-2006-2Auflage.pdf>, letzter Zugriff: 10. 10.07.
- 11 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). Kurzversion der Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen, 2000, <http://www.dgppn.de/leitlinien/pdf/LeitlinieBd5AffektiveErkrankungen.pdf>, letzter Zugriff: 10.10.07.
- 12 Möller, H.-J, Müller WE, Volz HP. Psychopharmakotherapie. Ein Leitfaden für die Praxis. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart 2000.
- 13 Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP): Antidepressive Psychopharmakotherapie – Versorgung und Forschung (Pressemitteilung), [www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/presse/Pressemitteilung.htm](http://www.agnp.de/AGNP-Homepage-Dateien/presse/Pressemitteilung.htm); letzter Zugriff: 28.10.07



- 
- 14 Simon GE et al (1999) An international study of the relation between somatic symptoms and depression. N Engl J Med 341:1329-1335.
  - 15 Blazer D 1995. Mood disorders: Epidemiology. In: Kaplan, HI & Sadock BJ (Hrsg.) comprehensive Textbook of Psychiatry/VI. Baltimore: Williams & Wilkins: 1079-1089.
  - 16 Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. A systematic review of the mortality of depression. Psychosom Med 1999; 61: 6-17.
  - 17 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN): Psychische Erkrankungen weiter auf dem Vormarsch – Presseinformation Nr. 17 vom 09.10.07.
  - 18 Schunack, W: Beklagenswerte Unterversorgung – Arzneimitteltherapie in Deutschland, [www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=3189&type=0](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=3189&type=0). letzter Zugriff: 29.10.07
  - 19 Friemel S, Bernert S, Angermeyer M C et al. Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland. Psychat Prax 2005; 32: 113-121.
  - 20 Salize HJ, Stamm K, Schubert M et al. Behandlungskosten von Patienten mit Depressionsdiagnose in haus-und fachärztlicher Versorgung in Deutschland. Psychat Prax 2004; 31: 147-156
  - 21 Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990-2000? J Clin Psychiatry 2003; 64: 1465-1475
  - 22 Thomas CM, Morris S. Cost of depression among young adults in England in 2000. Br. J Psychiatry 2003; 183: 514-519.
  - 23 Greener MJ, Guest JF. Do antidepressants reduce the burden imposed by depression on employers? CNS Drugs 2005: 19(3): 253-264.
  - 24 Souetre E, Lozet H, Martin P et al. Work loss and depression. Impact of fluoxetine. Therapie 1993; 48:81-88.
  - 25 Schulenburg, JM, Greiner W, Jost F, et al. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundh ökon Qual manag 2007; 12: 285-290.
  - 26 Spießl H, Hüber-Liebermann B, Hajak G. Volkskrankheit Depression. Epidemiologie, Versorgungssituation, Diagnostik, Therapie und Prävention. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131: 35-40
  - 27 Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Ad-hoc Tabelle Sterbefälle (ab 1998), Stand: 2006; [http://www.gbebund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/357804424/14046466](http://www.gbebund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/357804424/14046466), letzter Zugriff: 29.10.07.
  - 28 Hübner-Liebermann B., Spießl H, Cording C, Hajak G: Ambulante psychopharmakologische Behandlung depressiver Patienten vor Klinikaufnahme: Unterscheiden sich Haus- und Fachärzte?. Psychiat Prax 2007; 37 Supplement !: 5133-5135.
  - 29 Schreier E, Höhne M. Hepatitis C – Epidemiologie und Prävention. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2001;44:554-561

- 
- 30 Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2006;46
- 31 Manns M, Wedemayer H. Handbuch der Hepatitis C, 1.Aufl., 2003,  
[www.hepatitis-c-online.de/html/hepatitis\\_C\\_hilfe\\_therapie/thema\\_hepatitis-C/symptome\\_der\\_hepatitis\\_c/symptome\\_krankheit\\_\\_c\\_themen.htm](http://www.hepatitis-c-online.de/html/hepatitis_C_hilfe_therapie/thema_hepatitis-C/symptome_der_hepatitis_c/symptome_krankheit__c_themen.htm), letzter Zugriff: 08.01.07.
- 32 Robert Koch Institut,  
[http://www.rki.de/clin\\_011/nn\\_225576/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisC/Informationen\\_\\_Betr\\_offene.html](http://www.rki.de/clin_011/nn_225576/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisC/Informationen__Betr_offene.html), Stand 2005, letzter Zugriff: 11.10.07.
- 33 Berger A. Aktuelle Perspektiven der Hepatitis-C-Infektion (Epidemiologie, Diagnostik und Therapie), J Lab Med 2001;25(7/8):218-222.
- 34 Rossol S. Chronische HCV-Infektion. Modellerkrankung für Therapie, Ökonomie und sozialmedizinische Aspekte. Gesundheitswesen 2007;69:146-150.
- 35 World Health Organisation (WHO). Immunization, Vaccine and Biologicals, Hepatitis C  
[http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/viral\\_cancers/en/index2.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index2.html), Stand 2007, Zugriff: 15.10.07
- 36 Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of Markers for Hepatitis A, B and C in the German Population - Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. Eur J Epidemiol 2001;17:429-435
- 37 Palitzsch KD, Hottenträger B, Schlottmann K. Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in the adult German population. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:1215-1220
- 38 DIMDI (Siebert U, Sroczynski G. Antivirale Therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Deutschland. Medizinische und ökonomische Evaluation der initialen Kombinationstherapie mit Interferon/ Peginterferon und Ribavirin, DAHTA des DIMDI band 8, HTA-Bericht 2003
- 39 Rychlik R. Gutachten zur Unterversorgung mit Arzneimitteln in Deutschland. Burscheid 2007
- 40 Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis c virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. Minerva Gastroenterol Dietol.. 2005;51(1): 31-46.
- 41 Kirchner G, Schlitt HJ. Hepatitis C und Lebertransplantation (Immunsuppression)  
[http://www.bgv-transplantation.de/pdfs/immunsuppression\\_Kirchner\\_Schlitt.pdf](http://www.bgv-transplantation.de/pdfs/immunsuppression_Kirchner_Schlitt.pdf), Zugriff am 17.10.07
- 42 Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. Lancet 1997;349(9055): 825-832
- 43 Zeuzem S. Standardtherapie der akuten und chronischen Hepatitis C – Leitlinie, Gastroenterol 2004; 42:714-719
- 44 Fleig WE, Krummenerl P, Leßke J. Indikationsstellung akute/chronische Hepatitis C, Gastroenterol 2004;42:714-719
- 45 Wasem J et al. Gesundheitsökonomische Aspekte chronischer Infektionskrankheiten am Beispiel der chronischen Hepatitis C, Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2006; 49:57-63.

- 
- 46 AOK-Bundesverband (Hrsg.). Krankheitsartenstatistik 2005.
- 47 Siebert U et al. Cost-effectiveness of Peginterferonalpha-2b plus Ribavirin versus Interferon-alfa-2b for Initial Treatment of Chronic Hepatitis C. GUT 2003; 52: 425-432.
- 48 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy: Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
- 49 Bartl R, Bartl C. Osteoporose-Manual. Diagnostik, Prävention und Therapie. Berlin: Springer, 2004:10-12.
- 50 WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843. Geneva: WHO,1994.
- 51 Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr, 2006. URL: [http://www.lutherhaus-essen.de/osteo//leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie\\_Langfassung.pdf](http://www.lutherhaus-essen.de/osteo//leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf); Zugriff: 17.10.2007
- 52 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur Therapie und Prophylaxe der Osteoporose. Arzneiverordnung in der Praxis. AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen 2003, 1. Auflage.
- 53 Scheidt-Nave C. Osteoporotische Wirbelfrakturen – Epidemiologie und Krankheitslast. Z Allg Med 2003;79:135-142
- 54 Leidig-Bruckner G, Limberg B, Felsenberg D et al. Sex difference in the validity of vertebral deformities as an index of prevalent vertebral osteoporotic fractures – a population survey of older German men and women. Osteoporosis Int 2000;11:102-119
- 55 O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J. et al. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996;11:1010-1018
- 56 The European Prospective Osteoporosis Study Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res 2002;17:716-724
- 57 Felsenberg D, Wieland E, Hammermeister C et al. Prävalenz der vertebralen Wirbelkörperdeformationen bei Frauen und Männern in Deutschland. Med Klin 1998;93(Suppl 2):31-34.
- 58 Gowin W, Müller C, Alenfeld F et al. Differentialdiagnosis of osteoporotic vertebral fractures/deformities. J Bone Miner Res 1996;11(Suppl):355.
- 59 Dimai HP. Etablierte Therapieoptionen bei postmenopausaler Osteoporose. J Miner Stoffwechs 2004;11:11-16.
- 60 Häussler B, Gothe H, Mangiapane S et al. Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. Ergebnisse der BoneEVA-Studie. Dtsch Arztebl 2006;103:A2542-2548
- 61 Häussler B, Gothe H, Göl D. et al. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany - the BoneEVA Study. Osteoporos Int 2007;18(1):77-84.

- 
- 62 Brecht JG, Kruse HP, Möhrke W, et al. Health-Economic Comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharm Res* 2004;24:1-10
- 63 Brecht JG, Kruse HP, Felsenberg D et al. Pharmacoeconomic analysis of osteoporosis treatment with risedronat. *Int J Clin Res* 2003;23:93-105.
- 64 Gelbe Liste Pharmindex. <http://www.gelbe-liste.de>; Zugriff: 17.10.2007
- 65 Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod et al. A prospektive study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996;12:1935-42
- 66 Reich I, Herrwerth V, Marintschev I et al. Lebensbedingungen und Letalität alter Menschen nach operativer Versorgung hüftnaher Oberschenkelbrüche. *Z Gerontol Geriatr* 1997;30:18-23
- 67 Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS et al. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch intern Med* 1991;151:2026-2032
- 68 Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie: Weißbuch Osteoporose. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose zur Vermeidung osteoporotischer Frakturen. Berlin: BVO 2004
- 69 Statistisches Bundesamt. Pflegestatistik 2005. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2007; [www.destatis.de](http://www.destatis.de); Zugriff: 17.10.2007
- 70 Dezernent für Soziales und Jugend, Stadt Frankfurt am Main (Hrsg.): Sachstandsbericht Ältere Menschen in Frankfurt am Main 2001. Materialienreihe Jugend und Soziales, S. 74
- 71 Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:669-674.
- 72 Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre in 1.000 Jahren für Deutschland für 2004; Ad-hoc-Tabelle; [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), Zugriff: 17.10.2007
- 73 Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C et al. Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1997;12:663-675
- 74 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland für 2004; Ad-hoc-Tabelle; [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), Zugriff: 02.10.2007
- 75 Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone* 2003;33:505-13
- 76 Black DM, Arden NK, Palermo L et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1999;14:821-8
- 77 Ismail AA, Cockerill W, Cooper C et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int*. 2001;12:85-90
- 78 Scheidt-Nave C. Die sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44:41-51

- 
- 79 Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-739
- 80 Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-773
- 81 Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krankenhausaufenthalte 2005 nach Hauptdiagnosen, Ad-hoc-Tabelle; URL: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de), Zugriff: 25.10.2007
- 82 Pientka L, Friedrich C. Osteoporose: Die epidemiologische und gesundheitsökonomische Perspektive. *ZaeFQ* 2000;94:439-444.
- 83 Lyons AR. Clinical outcomes and treatment of hip fractures. *Am J Med* 1997;103:51S-64S
- 84 NICE. The clinical effectiveness and cost effectiveness of technologies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women, 2005. URL: <http://guidance.nice.org.uk/TA87>; Zugriff am 22.10.2007
- 85 Borgstrom F, Johnell O, Kanis JA et al. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17:1459-71
- 86 Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M et al. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002;6:1-146
- 87 Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporosis Int* 2005;16:6-14
- 88 Iglesias CO, Torgerson DJ, Bearne et al. The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporose. *Q J Med* 2002;95:305-311
- 89 Zethraeus N, Stromberg L, Jonsson B et al. The cost of a hip fracture. Estimates for 1709 patients in Sweden. *Acta Orthop Scand* 1997;68:13-17
- 90 De Laet CE, Van Hout BA, Hofman A et al. Costs due to osteoporosis-induced fractures in the Netherlands; possibilities for cost control. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996;140:1684-1688
- 91 Roux C. 20 % of osteoporotic women will fracture within one year of an incident vertebral fracture. *Arthritis Rheum* 2000;43:397
- 92 Jakob F, Schwarz H. Antrag auf die Einrichtung eines Disease Management Programms für die Erkrankung Osteoporose. *Osteol* 2005;14:245-261.
- 93 Götte S, Dittmar K. Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. *Orthopäd* 2001;30:402-404
- 94 Freytag A, Gothe H, Höer A, Häussler B, Götte S, Pientka L, Semler J (2007) Behandlung der Osteoporose in Orthopädenpraxen. Quantifizierung der leitlinienkongruenten pharmakotherapeutischen Versorgungsbedarfs. Berlin: IGES-Eigenverlag
- 95 Kompetenznetzwerk Rheuma, Rheumatoide Arthritis, <http://www.rheumanet.org/content/m4k3/Artikel625.aspx>

- 
- 96 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Interdisziplinäre Leitlinien: Management der frühen rheumatoiden Arthritis, 2. überarbeitete Aufl. 2007.
- 97 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
- 98 Mau W. Bereiche und Kosten der Fehl-, Unter- und Überversorgung von Patientinnen am Beispiel der Rheumatoiden Arthritis. Wissenschaftliches Gutachten für die Enquetekommission „Zukunft einer fraugerechten Gesundheitsversorgung in NRW“ des Landtages von NRW, Feb. 2004.
- 99 Genth E. Rheumatoide Arthritis. *J Lab Med* 2002; 26 (3/4): 130-136.
- 100 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung im Jahresdurchschnitt – Zeitreihen (Jahre, Region, Alter, Geschlecht). Ad-hoc Tabelle. URL: <http://www.gbe-bund.de>
- 101 Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1175-1183.
- 102 Lautenschläger J, Mau W, Kohlmann T, Raspe HH, Struve F, Brückle W, Zeidler H. Vergleichende Evaluation einer deutschen Version des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und des Funktionsfragebogens Hannover (FFbH). *Z Rheumatol* 1997; 56: 144-155.
- 103 Mittendorf T, Graf von der Schulenburg J-M. Gesundheitsökonomie am Beispiel rheumatischer Erkrankungen. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2006; 49(1): 40-45.
- 104 Merkesdal S, Hülsemann JL, Mittendorf T, Zeh S, Zeidler H, Ruof J. Produktivitätskosten der rheumatoiden Arthritis in Deutschland. *Z Rheumatol* 2006; 65(6): 527-534.
- 105 Merkesdal S, Ruof J, Mittendorf T. Gesundheitsökonomische Evaluation im Bereich der Rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 2002; 61:21-29
- 106 Ruof J, Hülsemann JL, Mittendorf T, Handelsmann S, von der Schulenburg JM, Zeidler H, Merkesdal S. Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a microcosting approach based on healthcare payer's data source. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 544-550.
- 107 Hülsemann JL, Mittendorf T, Merkesdal S, Handelsmann S, von der Schulenburg JM, Zeidler H, Ruof J. Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspective. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1456-1461.
- 108 Sokka T, Kautainen H, Möttönen T, Hannonen, P: Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after diagnosis. *J Rheumatol* 1999; 8: 1681-1685.
- 109 Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK: Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001; S. 160 – 170.
- 110 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.). S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Behandlungsleitlinie Schizophrenie, Kurzversion, November 2005  
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/038-009.htm>

- 
- 111 Von R. Bottlender, H.-J. Möller. Checkliste hilft bei der Früherkennung MMW Fortschritte der Medizin Sonderheft 2004; 146 (2):19-23.
- 112 Statistisches Bundesamt (Eds.): Gesundheitsbericht für Deutschland. Stuttgart: Verlag Metzler-Poeschel, 1998
- 113 Volz HP, Sadre-Chirazi-Stark M, Resch A: Die Effizienz der Behandlung der Schizophrenie mit Ziprasidon im Vergleich zu anderen Neuroleptika unter Berücksichtigung von Arzneimittelnebenwirkungen und Noncompliance. Gesundh ökon Qual manag 2005; 96 – 101.
- 114 [www.kompetenznetz-schizophrenie.de](http://www.kompetenznetz-schizophrenie.de)
- 115 Clouth J: Kosten der Frühverrentung am Beispiel der Schizophrenie. Psychiat Prax 2004; 31 (S3): S1 – S8.
- 116 Laux G, Heeg BMS, van Hout BA et al.: Costs and Effects of Long-acting Risperidone Compared with Oral Atypical and Conventional Depot Formulations in Germany. Pharmacoeconomics 2005; 23 (S1): 49 – 61.
- 117 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DPGGN). Bei Schizophrenie aus Kostengründen keine evidenzbasierte, bestmögliche Therapie? Stellungnahme 11.10.2007 <http://www.journalmed.de/newsview.php?id=19063>. Zugriff am 12.10.07