

Master's Arbeit

Kosten-Effektivitäts-Analyse der Influenza-Impfung in Österreich

Mag. Andreas Stoppacher, Matr.Nr. 8911781

Universitätslehrgang Public Health



Medizinische Universität Graz



zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Public Health

Betreuer: Dr. Gottfried Endel, Hauptverband der
österreichischen Sozialversicherungsträger

Graz, August 2008

Zusammenfassung

Hintergrund und Problemstellung: Influenza ist eine akute Atemwegsinfektion, die in jährlich wiederkehrenden Epidemien und in gelegentlichen Pandemien eine hohe Krankheitslast verursacht. Die Impfung wird als wichtigste Maßnahme zur Bekämpfung der Influenza gesehen.

Forschungsfrage und Ziel: Die Abschätzung der Kosten-Effektivität der Influenzaimpfung in Österreich für gesunde Erwachsene im Alter von 16 bis 65 Jahren und für ältere Menschen ab 65 Jahren, aus der Perspektive des Gesundheitssystems.

Methode: Daten zur Effektivität der Impfung wurden aus den besten verfügbaren Metaanalysen entnommen. Die Effektivität wird in verhinderten Erkrankungsfällen und verhinderten Hospitalisierungsfällen gemessen. Für Österreich gültige Kosten wurden vor allem aus Sozialversicherungsdaten ermittelt. Mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes wurde die Analyse strukturiert und für die beiden Strategien Impfen und nicht Impfen jeweils Kosten und Effekte gegenüber gestellt.

Ergebnisse: Im Basisfall führt die Influenzaimpfung gesunder Erwachsener für das Gesundheitssystem zu Nettokosten von EUR 404,94 pro verhindertem Erkrankungsfall und EUR 25.365,30 pro verhinderter Hospitalisierung. Die Influenzaimpfung über 65-Jähriger erweist sich als kostensparend. Im Basisfall beträgt die Netto-Kostenersparnis für das Gesundheitssystem EUR 58,64 pro geimpfter Person. Univariate Sensitivitätsanalysen ergaben nur einen moderaten Einfluss der Kostenparameter auf das Ergebnis, während eine Variation der Impfungseffektivität und der Erkrankungs- und Hospitalisierungswahrscheinlichkeiten das Ergebnis stark beeinflusst.

Schlussfolgerungen: Unter den dieser Analyse zu Grunde liegenden Annahmen ist die Influenzaimpfung von über 65-Jährigen für das Gesundheitssystem kostensparend. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass Impfungseffektivität und Erkrankungswahrscheinlichkeiten variable und schwer einschätzbare Größen sind, die aber das Analyseergebnis maßgeblich beeinflussen.

Schlüsselwörter: Influenza, Impfung, Kosten-Effektivität, Gesundheitsökonomische Evaluation

Abstract

Background: Influenza is an acute respiratory infection, that imposes a substantial burden of disease in annual epidemics and occasional pandemics. Vaccination is considered as the main weapon against influenza.

Objective: To assess the cost-effectiveness of influenza vaccination in Austria for healthy adults aged 16 to 65 years and for elderly people aged 65 or more years, from the perspective of the healthcare payer.

Methods: Data on vaccine effectiveness were extracted from published meta-analyses. Effectiveness is measured in cases of influenza-like illness avoided and avoided cases of hospitalization. Cost data were obtained from Austrian sources, mainly from health insurance funds. A decision tree was constructed to analyse and compare the costs and effects of the two strategies vaccination and non-vaccination.

Results: In the base case, influenza immunization of healthy adults results in net costs for the healthcare payer of EUR 404,94 per avoided case of influenza-like illness and EUR 25.365,30 per avoided hospitalization. Influenza immunization of the elderly turns out to be cost saving. In the base case, the net cost savings for the healthcare payer were EUR 58,64 per vaccinated person. One-way sensitivity analyses indicated that the results were in general robust across a wide range of cost estimates, but sensitive to a variation of vaccine effectiveness and probabilities of illness and hospitalization.

Conclusions: Given the assumptions of this analysis, influenza vaccination of the elderly is cost saving for the healthcare payer. However it has to be considered, that vaccine effectiveness and attack rates of influenza are variable and difficult to assess, but have significant effect on the results of the analysis.

Keywords: influenza, vaccination, cost-effectiveness, economic evaluation

Danksagung

Danke an Gottfried Endel, Vivian Fletzer, Alex Ganjeizadeh, Alf Mair und Beate Schmotzer für ihre Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen anderer Autorinnen und Autoren als solche kenntlich gemacht habe.

Ort/Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	II
Abstract	III
Danksagung	IV
Eidesstattliche Erklärung	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1. Einleitung	1
2. Influenza: Medizinischer Hintergrund und Public Health Relevanz	4
2.1. Influenzaviren	4
2.1.1. Typen.....	4
2.1.2. Nomenklatur	4
2.1.3. Drift und Shift.....	5
2.2. Erkrankung, Epidemiologie	5
2.2.1. Übertragung.....	5
2.2.2. Symptome	6
2.2.3. Diagnose	7
2.2.4. Behandlung	7
2.2.5. Komplikationen	7
2.2.6. Epidemien.....	8
2.2.7. Saisonalität	8
2.2.8. Pandemien	9
2.3. Impfung	10
2.3.1. Geschichte.....	10
2.3.2. Impfstofftypen	11
2.3.3. Impfstoff-Sicherheit.....	12
2.3.4. Zusammensetzung.....	13
2.3.5. Beschränkungen.....	13
2.3.6. Impfeempfehlungen in Österreich	14
3. Grundlagen der Gesundheitsökonomischen Evaluation	15
3.1. Ökonomie und Gesundheitswesen	15
3.2. Formen gesundheitsökonomischer Evaluationen	16
3.2.1. Kosten-Analyse	17

3.2.2.	Krankheitskosten-Analyse	18
3.2.3.	Kosten-Kosten-Analyse	18
3.2.4.	Kosten-Nutzen-Analyse	19
3.2.5.	Kosten-Effektivitäts-Analyse	20
3.2.6.	Kosten-Nutzwert-Analyse	21
4.	Fragestellung und Methodik	22
4.1.	Fragestellung	22
4.2.	Studientyp	23
4.3.	Zielgruppen	24
4.4.	Perspektive	25
4.5.	Datengrundlage	26
4.6.	Zeithorizont	27
4.7.	Entscheidungsmodell	28
4.8.	Sensitivitätsanalyse	29
5.	Effektivitätsparameter	30
5.1.	Senioren	31
5.1.1.	Vergleichsgruppe	32
5.1.2.	Outcome	32
5.1.3.	Impfstoff	33
5.1.4.	Studientyp	33
5.1.5.	Setting	34
5.1.6.	Risikogruppen	34
5.1.7.	Vakzinübereinstimmung, Virusaktivität	34
5.1.8.	Nebenwirkungen	35
5.2.	Gesunde Erwachsene	35
5.2.1.	Vergleichsgruppe	36
5.2.2.	Outcome	36
5.2.3.	Impfstoff	37
5.2.4.	Nebenwirkungen	38
5.2.5.	Pandemiejahr	38
5.3.	Gesunde Kinder	38
5.4.	Zusammenfassung Impfstoff-Effektivität	40
6.	Kostenparameter	42
6.1.	Kosten der Impfung	42
6.2.	Kosten für unkomplizierte Influenza (ambulante Behandlung)	43
6.2.1.	Gesunde Erwachsene	43
6.2.2.	Senioren	45
6.3.	Kosten für komplizierte Influenza (Spitalsaufenthalt)	48
6.4.	Behandlungskosten für Impfnebenwirkungen	49
7.	Kosten-Effektivitäts-Analyse	51

7.1.	Modellbeschreibung	51
7.2.	Basisfallanalyse gesunde Erwachsene.....	55
7.3.	Sensitivitätsanalyse gesunde Erwachsene	58
7.3.1.	Erkrankungswahrscheinlichkeit für Influenza-like illness	61
7.3.2.	Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung.....	63
7.3.3.	Effektivität der Impfung gegen Influenza-like illness	64
7.3.4.	Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierung.....	65
7.3.5.	Kosten der Impfung	67
7.4.	Basisfallanalyse Senioren	72
7.5.	Sensitivitätsanalyse Senioren	74
7.5.1.	Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierung.....	76
7.5.2.	Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung.....	77
7.5.3.	Behandlungskosten komplizierter Erkrankungen.....	79
8.	Diskussion	81
8.1.	Interpretation der Ergebnisse.....	81
8.2.	Mögliche Schlussfolgerungen für Österreich	85
8.3.	Limitationen der Analyse.....	86
9.	Literaturverzeichnis	89
10.	Anhang.....	94

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schätzung Influenza-bedingter Behandlungskosten	45
Abb. 2: Entscheidungsbaum	52
Abb. 3: Einfluss der ILI-Inzidenzrate auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung.....	62
Abb. 4: Einfluss der Hospitalisierungsrate auf die Kosten pro verhinderter Komplikation.....	63
Abb. 5: Einfluss der Impfeffektivität gegen ILI auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung	65
Abb. 6: Einfluss der Impfeffektivität gegen Hospitalisierung auf Kosten pro verhinderter Komplikation....	66
Abb. 7: Einfluss der Impfkosten auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung	68
Abb. 8: Einfluss der Impfkosten auf die Kosten pro verhinderter Komplikation	69
Abb. 9: Tornado-Diagramm Sensitivitätsanalyse gesunde Erwachsene.....	70
Abb. 10: Einfluss der Impfungseffektivität gegen Hospitalisierungen auf die Kosten.....	77
Abb. 11: Einfluss der Hospitalisierungsrate auf die Nettokosten.....	78
Abb. 12: Einfluss der Behandlungskosten komplizierter Erkrankungen auf die Nettokosten der Impfung ..	79
Abb. 13: Cost-effectiveness plane, verhinderte Erkrankungen	82
Abb. 14: Cost-effectiveness plane, verhinderte Hospitalisierungen	84

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: In Österreich verfügbare Influenza-Impfstoffe und Preise 2005	42
Tab. 2: Kalkulation der Kosten einer ambulanten Behandlung bei über 65-Jährigen	48
Tab. 3: Kalkulation der Behandlungskosten von Impfnebenwirkungen	50
Tab. 4: Modellparameter für gesunde Erwachsene, Alter 16 - 65.....	56
Tab. 5: Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse für gesunde Erwachsene, Alter 16 - 65.....	57
Tab. 6: Variationsbereiche für Sensitivitätsanalyse gesunde Erwachsene.....	59
Tab. 7: Modellparameter für Senioren, Alter 65+.....	72
Tab. 8: Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse für Senioren, Alter 65+	73
Tab. 9: Variationsbereiche für Sensitivitätsanalyse Senioren	75

Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem für Arzneimittel
BMGFJ	Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend
CEA	cost-effectiveness analysis
DALY	Disability adjusted life year
ICD	International Classification of Diseases (Klassifikation von Erkrankungen)
ILI	Influenza-like illness
LKF	Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung
NÖGKK	Niederösterreichische Gebietskrankenkasse
QALY	Quality adjusted life year
RCT	Randomised Controlled Trial
StGKK	Steiermärkische Gebietskrankenkasse
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Die Influenza ist eine akute, durch Viren verursachte Atemwegserkrankung. Sie ist durch Tröpfcheninfektion leicht übertragbar, und kann schwere Erkrankungen verursachen. Gefährlich sind vor allem die im Verlauf einer Influenza-Erkrankung auftretenden Komplikationen, wie z. B. Pneumonie. Es sind drei Virustypen bekannt, die mit A, B und C bezeichnet werden. Durch Influenza verursachte Epidemien und Pandemien sind schon seit der Antike überliefert. Das Virus konnte erstmals im Jahr 1933 isoliert werden.

Wegen der Veränderlichkeit der Viren (Drifts und Shifts), der Unvorhersehbarkeit ihrer Aktivität und auch wegen der unzureichenden Datenbasis ist die Influenza aus epidemiologischer Sicht eine ständige Herausforderung.

Auch aus ökonomischer Sicht ist die Influenza eine bedeutende Erkrankung, da sie in Summe hohe Behandlungskosten und Produktivitätsverluste durch Arbeitsausfall der Erkrankten verursacht.¹

Als wichtigste Maßnahme zur Prävention der Influenza und ihrer Komplikationen gilt die Schutzimpfung. Die Impfung gegen Influenza wird in den meisten entwickelten Staaten, zumindest für bestimmte Zielgruppen, wie Ältere oder chronisch Kranke, von den zuständigen Gesundheitsbehörden empfohlen.

Obwohl zahlreiche Studien die Wirksamkeit der Vakzine belegen,² werden immer wieder auch kritische Stimmen laut und weisen darauf hin, dass die vorliegende Evidenz bei genauer Betrachtung eigentlich nicht ausreichend ist, um die in der Gesundheitspolitik weltweit vorherrschende Impfpfählung zu rechtfertigen.³

¹ Szucs 1999 präsentiert Schätzungen für Deutschland, nach denen die jährlichen Behandlungskosten für Influenza bis zu 450 Millionen Euro betragen. Die indirekten Kosten (v. a. Arbeitsausfall) betragen laut Szucs noch ein Vielfaches dieses Wertes.

² Vgl. z. B. die Übersicht bei Nichol 1998, S. 361 ff.

³ Der diesbezügliche Artikel von Jefferson 2006 im British Medical Journal löste zuletzt heftige Diskussionen, auch in den Massenmedien, aus.

Unbestritten ist, dass durch Influenza und Influenza-ähnliche Erkrankungen (eine klare Unterscheidung ist in der Praxis oft nicht möglich) jedes Jahr eine hohe Krankheitslast verursacht wird.

Auf der anderen Seite werden mit dem Ziel der Prävention von Influenzaerkrankungen weltweit jedes Jahr hunderte Millionen Dosen von Impfstoffen produziert und verabreicht.

Angesichts dieser massiven gesundheitlichen und ökonomischen Belastungen ist es von großem gesundheitspolitischen Interesse, möglichst zuverlässige Informationen über die Wirkung und die Kosten-Effektivität der Influenzaimpfung zu erhalten.

In Österreich empfiehlt der Oberste Sanitätsrat die Impfung für bestimmte Zielgruppen, aber auch „jedem, der sich schützen will“ (siehe Abschnitt 2.3.6). Die Impfung wird aber, wie auch die meisten anderen Impfungen für Erwachsene, nicht vom öffentlichen Gesundheitssystem finanziert, sondern muss von den Impfwilligen selbst bezahlt werden.

Vor diesem Hintergrund setzt sich die vorliegende Arbeit das Ziel, die Kosten-Effektivität der Influenzaimpfung in Österreich zu beleuchten.

Bei einer Kosten-Effektivitäts-Analyse handelt es sich um eine Form der gesundheitsökonomischen Evaluation, bei der Kosten und Effekte einer Maßnahme, wie hier der Influenzaimpfung, in ein Verhältnis zueinander gesetzt werden, um so die in Betracht stehende Maßnahme besser beurteilen und mit Alternativen vergleichen zu können.

Für die Aussagekraft solcher Analysen ist es wesentlich, dass sie die spezifischen Umstände des jeweiligen Landes berücksichtigen. Die Ergebnisse bereits existierender Kosten-Effektivitäts-Analysen der Influenzaimpfung aus der internationalen Literatur können nicht einfach auf Österreich übertragen werden, weil vor allem die Kosten aufgrund der unterschiedlichen Preise und auch Mengen (Behandlungsmethoden) länderspezifisch sind. Die vorliegende Arbeit versucht daher eine Abschätzung der Kosten-Effektivität der Influenzaimpfung im österreichischen Kontext, das heißt unter Heranziehung von für Österreich gültigen Kostenansätzen.

Zu Beginn der Arbeit werden die wichtigsten medizinischen und epidemiologischen Fakten zur Influenza präsentiert und damit die Public Health Relevanz des Themas verdeutlicht.

Danach folgt ein kurzer Überblick über die wichtigsten Formen gesundheitsökonomischer Evaluationsstudien.

Im vierten Abschnitt wird ausführlich auf die Fragestellung und Methodik der vorliegenden Arbeit eingegangen, bevor in Abschnitt fünf die Literaturrecherche und Auswahl der in das Modell einfließenden Effektivitätsparameter beschrieben wird. Danach wird detailliert dargestellt, wie die für die Analyse benötigten Kostendaten erhoben wurden.

In Abschnitt sieben werden die Ergebnisse der Analyse präsentiert, die im letzten Teil der Arbeit schließlich noch diskutiert werden.

2. Influenza: Medizinischer Hintergrund und Public Health Relevanz

2.1. Influenzaviren⁴

2.1.1. Typen

Die Influenzaviren gehören zur Familie der Orthomyxoviridae. Man unterscheidet die drei Typen A, B, und C, wobei nur die Typen A und B als Krankheitserreger bedeutsam sind. Influenzaviren vom Typ C verursachen nur harmlose Erkrankungen. Influenzaviren vom Typ A sind sowohl beim Menschen als auch bei Tieren, insbesondere bei Vögeln, Krankheitserreger, während die Typen B und C nur beim Menschen Krankheiten verursachen.

Die Unterteilung der Viren vom Typ A in Subtypen erfolgt nach der Ausprägung ihrer Oberflächenantigene Hämagglutinin (H1 bis H15) und Neuraminidase (N1 bis N9).

Das Influenza-A-Virus wurde im Jahr 1933 entdeckt, Influenza-B konnte 1940 erstmals isoliert werden, und Influenza-C im Jahr 1947.⁵

2.1.2. Nomenklatur

Die Nomenklatur der Influenzaviren folgt gemäß internationaler Übereinkunft dem folgenden Schema: Der erste Buchstabe gibt den Typ des Influenzavirus (A, B oder C) an, danach folgt, durch einen Schrägstrich getrennt, der Ort, wo das Virus isoliert wurde, danach die laufende Nummer des Isolates, dann das Jahr der Isolierung und schließlich bei Viren vom Typ A noch die Kombination der Oberflächenantigene, die den Subtyp angibt. Ein Beispiel: A/Hong Kong/156/97 (H5N1).

⁴ Vgl. Lange/Vogel 2004, S. 1 ff. und Turner et al. 2003, S. 3 ff.

⁵ Vgl. Turner et al. 2003, S. 10.

2.1.3. Drift und Shift

Die Besonderheit der Influenzaviren liegt in der Variabilität ihrer Antigenstruktur. Diese äußert sich in zwei Formen, die als Antigen-Drift und Antigen-Shift bezeichnet werden. Antigen-Drift findet in allen Typen von Influenzaviren statt. Der genetische Drift entsteht durch schrittweise Anhäufung von punktuellen Genmutationen. Solche Mutationen entstehen bei Influenzaviren ständig. Nur Viren, gegen die in der Population noch keine Immunität besteht, können sich verbreiten. Je weiter ein Mutant von bereits existierenden Virenstämmen entfernt ist, desto größer ist seine Chance, sich rasch ausbreiten zu können. Es handelt sich also um eine evolutionäre Anpassung der Viren, damit die in der Population aufgebaute Immunität umgangen werden kann.

Antigen-Shift, auch als Reassortment bezeichnet, führt dagegen zu einer sprunghaften massiven Veränderung des Virus-Genoms. Das ist möglich, weil das Genom der Influenzaviren segmentiert ist, und sich die Segmente unabhängig voneinander vermehren. Bei simultaner Infektion einer Wirtszelle mit zwei verschiedenen Influenzaviren kann es so zu einer neuen Kombination von Gensegmenten kommen. Da gegen solche neuen Virusvarianten noch keine Immunität besteht, können sie sich sehr rasch ausbreiten, schwere Erkrankungen verursachen, und zu globalen Pandemien führen. Antigen-Shift kommt nur bei Influenza-A-Viren vor.

2.2. Erkrankung, Epidemiologie

2.2.1. Übertragung

Die Übertragung der die Krankheit auslösenden Influenzaviren erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Erkrankte scheiden bis zu sieben Tage nach Beginn der Erkrankung infektionstüchtige Influenzaviren aus und sind damit Infektionsquellen für andere Menschen.⁶ Beim Husten oder Niesen werden virusbeladene Schleimtröpfchen ausgestoßen, die in Aerosolen minutenlang in der Luft schweben können. In der Nähe befindliche Menschen, die diese Aerosole einatmen, werden dadurch infiziert. Mögliche

⁶ Vgl. Lange/Vogel 2004, S. 56.

Infektionsquellen sind auch mit virushaltigem Schleim verunreinigte Gegenstände und Hände. Wegen der hohen Kontagiosität der Inflenzaviren reichen bereits geringe Virusmengen für das Auslösen einer Infektion. Inflenzaviren sind allerdings außerhalb des Körpers nur für kurze Zeit überlebensfähig. Auch Vögel kommen als Infektionsquellen für den Menschen in Frage, zum Beispiel durch die Inhalation von Staub aus Federn und getrocknetem Kot von virustragenden Vögeln.⁷

2.2.2. Symptome

Zwischen 18 und 72 Stunden nach der Infektion treten die Krankheitssymptome auf.⁸ Typisch ist der plötzliche Beginn der Erkrankung mit akutem Krankheitsgefühl, Fieber, Kopfschmerzen und Husten. Weitere Symptome sind Muskel- und Gelenkschmerzen, Halsschmerzen, Schnupfen, Übelkeit und Kreislaufschwäche. Starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit bestehen über zwei bis drei Wochen oder länger (postgrippale Asthenie).⁹

Die Viren können sich über den gesamten Atemtrakt ausbreiten und so die Bronchien, die tiefere Trachea und die Lunge infizieren. Durch die Degeneration und das Absterben von infizierten Zellen werden die Voraussetzungen für bakterielle Superinfektionen geschaffen. Diese treten in der Regel zwei bis drei Tage nach Beginn der Inflenzainfektion auf und können den Verlauf der Atemwegserkrankung deutlich verlängern. Die häufigsten Bakterien, die zu einer Superinfektion führen, sind Streptokokken, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* und *Chlamydia pneumoniae*.¹⁰

Inflenza-Infektionen können aber auch symptomlos oder nur mit leichten Symptomen, wie bei einem grippalen Infekt, verlaufen.

Das andere Extrem sind sehr schwere Verläufe, die bis zum Tod führen – meist durch (primäre virale oder sekundäre bakterielle) Pneumonie.

⁷ Vgl. Lange/Vogel 2004, S. 58.

⁸ Smith et al. 2006, S. 3.

⁹ Vgl. Lange/Vogel 2004, S. 36, S. 83 f.

¹⁰ Lange/Vogel 2004, S. 104.

2.2.3. Diagnose

Nur anhand der Symptome ist eine Unterscheidung der Influenza von anderen Atemwegserkrankungen kaum möglich. Eine sichere Unterscheidung ist nur durch Labordiagnostik (Nachweis des Virus oder der Immunantwort der Patienten) möglich. Während einer Influenza-Epidemiewelle in der Region ist die klinische Diagnose anhand einiger Leitsymptome (plötzlicher Beginn, Fieber, Husten etc.) ausreichend, da in dieser Phase die Mehrheit der Atemwegsinfektionen von Influenza ausgelöst wird.

2.2.4. Behandlung

Bis vor einigen Jahren gab es nur die Möglichkeit der symptomatischen Behandlung mit fiebersenkenden und schmerzstillenden Mitteln, sowie Medikamenten gegen Schnupfen, Husten und Halsschmerzen.

Bei Vorliegen bakterieller Superinfektionen werden Antibiotika eingesetzt.

Mittlerweile stehen auch wirksame und nebenwirkungsarme antivirale Medikamente zur kausalen Therapie der Influenza zur Verfügung. Neuraminidasehemmer können bei einem Therapiebeginn innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome die Erkrankungsdauer verkürzen und die Schwere des Krankheitsverlaufes abmildern.

2.2.5. Komplikationen

Erhöhte Gefahr von Influenzaskomplikationen besteht bei Risikogruppen, die bereits unter einer Grunderkrankung leiden (chronische Erkrankungen von Lunge, Herz, Nieren, Stoffwechselerkrankungen, Immundefekte), es können aber auch Gesunde betroffen sein.

Häufig, aber vergleichsweise ungefährlich sind Komplikationen im HNO-Bereich, wie Sinusitis oder Otitis media. Ebenfalls häufig und auch bedrohlich sind die pulmonalen Komplikationen, wie primäre und sekundäre Pneumonie, eitrige Bronchitis, etc.¹¹ Kardiale Komplikationen, wie Perikarditis und Myokarditis können auch für junge

¹¹ Vgl. zu den Influenzaskomplikationen Lange/Vogel 2000, S. 53 ff. sowie die umfassende Darstellung bei Nicholson 1998, S. 233 ff.

Menschen lebensbedrohend sein. Besonders bei immungeschwächten Personen besteht die Gefahr von zentralnervösen Komplikationen wie Meningitis, Enzephalitis, Myelitis und dem Guillain-Barré-Syndrom. Auch gastrointestinale Komplikationen, wie zum Beispiel Appendizitis, können im Zusammenhang mit Influenzainfektionen auftreten, ebenso die Verschlimmerung diverser bestehender Grunderkrankungen.

2.2.6. Epidemien

Influenza-Epidemien treten üblicherweise plötzlich auf, erreichen ihren Höhepunkt innerhalb von zwei bis drei Wochen und dauern ungefähr fünf bis sechs Wochen. Länger dauernde Epidemien können durch aufeinander folgende oder sich überlappenden Infektionswellen von verschiedenen Virustypen zu Stande kommen.¹²

Influenza-Epidemien ereignen sich praktisch jedes Jahr, wenn auch in unterschiedlicher Stärke. Die Epidemien werden in den letzten Jahrzehnten in einem nicht vorhersagbaren Wechsel durch Varianten der beiden parallel zirkulierenden Influenza-A-Subtypen H3N2 und H1N1 oder durch Influenza-B-Viren ausgelöst.

In der Literatur werden meist Infektionsraten von 5 bis 15 Prozent der Bevölkerung genannt. In starken Epidemiejahren und in bestimmten Settings können die Infektionsraten auch wesentlich höher sein. Während einer Influenza-Epidemie wird das Gesundheitssystem durch Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte wesentlich stärker in Anspruch genommen, und die Mortalität übersteigt das übliche Maß (Übersterblichkeit). Die Influenza stellt damit, zumindest in den industrialisierten Ländern, ein maßgebliches Public Health Problem dar.

2.2.7. Saisonalität

Nur in den Tropen kommen Influenzaviren das ganze Jahr über endemisch vor (mit erhöhter Aktivität während der Regenzeiten), in den gemäßigten Klimazonen treten Influenza-Epidemien streng saisonal nur in der kalten Jahreszeit auf. In der nördlichen Hemisphäre treten Epidemien unterschiedlicher Intensität praktisch jedes Jahr in den Monaten von Oktober bis April und in der südlichen Hemisphäre in den Monaten von

¹² Vgl. Turner et al. 2003, S. 7.

Mai bis September auf.¹³ Die Gründe für diese Saisonalität sind nicht genau bekannt. Eine mögliche Erklärung ist, dass sich Menschen während der kalten Jahreszeit vermehrt in geschlossenen Räumen aufhalten und so die Übertragung der Viren erleichtert wird. Eine zweite Begründung dürfte darin liegen, dass die Viren bei niedrigen Temperaturen und niedriger Luftfeuchtigkeit in Aerosol besser überleben können.¹⁴

2.2.8. Pandemien

Zu Pandemien, also weltweiten Epidemien mit hoher Morbidität und Mortalität, kann es kommen, wenn durch Antigen-Shift eine neue Virus-Variante entsteht, gegen die in der Bevölkerung noch keine Immunität besteht.

Im 20. Jahrhundert gab es drei globale Influenza-Pandemien, die auf grössere genetische Veränderungen von Influenza-A-Viren zurückzuführen sind.

Die schwerste Pandemie war die im Winter 1918 – 1919 aufgetretene sogenannte Spanische Grippe, verursacht durch ein A/H1N1 Virus.¹⁵ Die meisten Quellen sprechen von 40 Millionen Todesopfern.

Weitere, weniger dramatische Pandemien wurden durch die „Asiatische Grippe“ 1957 und durch die „Hong Kong Grippe“ 1968 ausgelöst.

Im Gegensatz zu den laufenden saisonalen Influenza-Epidemien waren während dieser Pandemien auch junge gesunde Menschen häufig von schweren Krankheitsverläufen und Todesfällen betroffen.

Seit im Jahr 1997 in Hong Kong erstmals Menschen mit einem H5N1 Vogelgrippe-Virus infiziert wurden, bestehen Befürchtungen, dass daraus ein neues Pandemie-Virus entstehen könnte, sobald es sich soweit anpasst, dass es effektiv von Mensch zu Mensch übertragen werden kann. Seither wurden immer wieder Infektionen von Menschen mit aviären Influenzaviren und auch daraus resultierende Todesfälle gemeldet.

Um eine Pandemie auszulösen, muss ein Virus folgende drei Bedingungen erfüllen:¹⁶

¹³ Vgl. Turner et al. 2003, S. 7.

¹⁴ Vgl. Nguyen-Van-Tam 1998, S. 193 f.

¹⁵ Vgl. Nguyen-Van-Tam 1998, S. 195.

1. Es muss ein neuer Subtyp entstehen, der in der menschlichen Population zuvor noch nicht zirkuliert ist.
2. Dieser neue Subtyp hat die Fähigkeit, beim Menschen eine Erkrankung auszulösen.
3. Das Virus muss die Eigenschaft haben, leicht von Mensch zu Mensch übertragbar zu sein.

Nur diese dritte Bedingung hat das H5N1-Virus noch nicht erfüllt. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bisher nur in Einzelfällen verzeichnet, wenn ein sehr enger Kontakt mit einer erkrankten Person während der akuten Phase der Krankheit bestand. Allerdings besteht bei jeder menschlichen Infektion die Gefahr, dass das Virus mutieren könnte.

2.3. Impfung

2.3.1. Geschichte

Mit ersten Versuchen zur Entwicklung eines Influenza-Impfstoffes wurde schon kurz nach der Entdeckung des Virus im Jahr 1933 begonnen. Im Jahr 1945 wurde in den USA der erste Impfstoff zugelassen. Seither gab es viele Entwicklungsschritte zur Verbesserung von Wirksamkeit und Sicherheit der Impfstoffe.¹⁷

Die heute üblichen inaktivierten und gereinigten Vakzine wurden in den 1970er-Jahren entwickelt.¹⁸

Seit kurzem gibt es auch Impfstoffe, die in Zellkulturen produziert werden. Das hat gegenüber dem traditionellen Produktionsprozess in Hühnereiern viele Vorteile, insbesondere den wesentlich geringeren Zeitbedarf für die Produktion, die Freiheit von Fremdproteinen und die größere Flexibilität bei plötzlich steigendem Bedarf im Fall einer Pandemie.¹⁹

¹⁶ Vgl. World Health Organization 2005, S. 3.

¹⁷ Vgl. zur Geschichte der Influenza-Impfung Wood/Williams 1998.

¹⁸ Vgl. Wiselka 1998, S. 346.

¹⁹ Vgl. Lange/Vogel 2004, S. 131 f.

2.3.2. Impfstofftypen²⁰

Man kann grundsätzlich zwischen Lebendimpfstoffen und Totimpfstoffen unterscheiden.

In Österreich werden nur Totimpfstoffe verwendet. Hier können drei Arten unterschieden werden:

- Inaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe enthalten das komplette Virus in inaktivierter (abgetöteter) Form.
- Spaltvirus-Impfstoffe enthalten hochgereinigte, gespaltene und inaktivierte Viruspartikel.
- Subunit-Impfstoffe enthalten nur die Oberflächenantigene Hämagglutinin und Neuraminidase.

Da in den Totimpfstoffen keine lebenden Viren enthalten sind, sind sie nicht in der Lage, eine Influenzaerkrankung auszulösen. Der Nachteil ist, dass die Aktivierung des Immunsystems durch Totimpfstoffe nicht so stark ist, wie durch Lebendimpfstoffe.

Unter den Totimpfstoffen haben die Ganzvirus-Impfstoffe die stärkste Wirksamkeit, lösen aber auch vermehrt Nebenwirkungen aus. Meist werden daher Spaltvirus- und Subunit-Impfstoffe verwendet.

Lebendimpfstoffe enthalten lebende, attenuierte (abgeschwächte) Influenzaviren. Ihre Wirksamkeit ist wesentlich höher, als die von Totimpfstoffen, da sie eine humorale und zelluläre Immunreaktion auslösen, und damit das Immunsystem ähnlich aktivieren wie eine natürliche Infektion, sie sind aber auch mit mehr Nebenwirkungsrisiken verbunden. Lebendimpfstoffe gegen Influenza sind in Österreich derzeit nicht zugelassen.

Um die nur eingeschränkte Wirksamkeit der gängigen Totimpfstoffe zu verbessern, wurden allerdings in den letzten Jahren adjuvantierte (verstärkte) Impfstoffe entwickelt, die gleichzeitig gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bieten sollen. Diese Impfstoffe enthalten Adjuvantien zur Verbesserung der Immunreaktion (Aluminiumsalze, Squalen, Immunmodulatoren). Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Immunogenität von Influenzaimpfstoffen ist die Herstellung von sogenannten Virosomen. Diese ahmen Viruspartikel nach und stimulieren auch das zelluläre Immunsystem.²¹

²⁰ Vgl. Kollaritsch/Möstl 2001, S. 134 f. und Lange/Vogel 2004, S. 124 f.

²¹ Vgl. Lange/Vogel 2004, S. 146.

Gerade bei älteren Menschen ist die von herkömmlichen Influenzaimpfstoffen induzierte Immunantwort nur schwach, daher wird die Impfung mit adjuvantierten Impfstoffen empfohlen.

2.3.3. Impfstoff-Sicherheit²²

Hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen von Impfungen können lokale Reaktionen, systemische Reaktionen und Verschlechterungen von bestehenden Grunderkrankungen unterschieden werden.

Die Mehrheit der bei inaktivierten Influenzaimpfstoffen gemeldeten Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen (Verhärtungen, Rötungen, Schmerzen) an der Einstichstelle, wie sie auch bei allen anderen injizierten Vakzinen vorkommen.

Typische systemische Nebenwirkungen sind mäßiges Fieber, Myalgien und Kopfschmerzen in den ersten 24 bis 48 Stunden nach der Impfung. Sie sind leicht zu behandeln und beeinträchtigen die Immunisierungswirkung der Impfung nicht.

Die Nebenwirkungsrate hängt vom verwendeten Impfstoff und von der geimpften Personengruppe ab. Bei Personen, die zum ersten Mal eine Impfung erhalten, sind systemische Reaktionen häufiger. Lokale Reaktionen treten bei Frauen häufiger auf als bei Männern.

Bei Allergikern können im Impfstoff enthaltene Spuren von Hühnereiweiß allergische Reaktionen auslösen. In seltenen Fällen können auch Allergien auf andere Bestandteile des Impfstoffes bestehen.

In den USA wurde in der Saison 1976-77 eine mit der Influenzaimpfung assoziierte erhöhte Inzidenz des Guillain-Barré Syndroms, einer schweren neurologischen Erkrankung, die zu Lähmungserscheinungen führt, beobachtet. Vereinzelt wurden auch andere schwere Nebenwirkungen berichtet.

Bei Menschen mit chronischen Atemwegserkrankungen können in einem kleinen Prozentsatz der Fälle Verschlimmerungen der Symptome auftreten.

²² Vgl. Wiselka 1998, S. 347 ff. und Turner et al. 2003, S. 37 ff.

2.3.4. Zusammensetzung²³

Influenza-Impfstoffe enthalten üblicherweise die Antigene von drei verschiedenen Virenstämmen (je ein Vertreter der Influenza-A-Subtypen H1N1 und H3N2 sowie ein Influenza-B-Virus).

Um die Impfstoffe immer an die aktuell zirkulierenden Virenstämme anpassen zu können, hat die WHO ein weltweites Überwachungssystem aufgebaut, das die gerade aktiven Viren in allen Regionen der Welt identifiziert. Das Überwachungsnetzwerk besteht aus 112 nationalen Influenzazentren in 83 Ländern. Wenn ein neuer Stamm entdeckt wird, wird er in einem der vier WHO Referenzzentren in London, Atlanta, Tokio oder Melbourne genauer analysiert. Auf Basis der Informationen des Überwachungsnetzwerkes wird von einem Komitee der WHO im Februar jedes Jahres die Empfehlung abgegeben, welche Influenzastämme im Impfstoff für die kommende Saison enthalten sein sollen.

Dennoch kommt es durchaus häufig vor, dass die im Impfstoff enthaltenen Stämme nicht mit den zirkulierenden Viren übereinstimmen („mismatch“).²⁴

Die WHO-Empfehlungen für die Zusammensetzung der Impfstoffe für die Saison 2008/2009 auf der nördlichen Hemisphäre sehen folgende Virenstämme vor:²⁵

- A/Brisbane/59/2007 (H1N1)
- A/Brisbane/10/2007 (H3N2)
- B/Florida/4/2006

2.3.5. Beschränkungen

Die derzeit verfügbaren Totimpfstoffe aktivieren das Immunsystem nur eingeschränkt. Es wird zwar die humorale, aber kaum die zelluläre Immunität stimuliert. Die Folge ist eine nur stammspezifische und kurzlebige Immunreaktion. Die Schutzwirkung der

²³ Vgl. Jefferson et al. 2007, S. 2 und World Health Organization 2008, S. 2.

²⁴ Vgl. Turner et al. 2003, S. 35.

²⁵ WHO Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2008-2009 northern hemisphere influenza season;

www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2008_9north/en/index.html [24.6.2008]

heute verfügbaren Impfstoffe hält nur für drei bis sechs Monate an.²⁶ Immerhin ist die Influenzasaison damit abgedeckt. Aufgrund der schnellen Variation der Viren müssen die Impfstoffe ohnedies jährlich neu zusammengesetzt werden. Die Übereinstimmung der im Impfstoff enthaltenen Virenstämme mit den in der Bevölkerung zirkulierenden Stämmen (Match oder Mismatch) ist demnach von entscheidender Bedeutung für die Wirksamkeit der Impfung.

Wegen dieser Beschränkungen ist es derzeit nicht möglich, gegen die Influenza einen vergleichbar umfassenden und dauerhaften Impfschutz zu erreichen, wie dies gegen andere Viruserkrankungen, wie zum Beispiel Polio oder Masern, der Fall ist.

2.3.6. Impfeempfehlungen in Österreich

Die Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates zur Influenzaimpfung im Impfplan 2008 für Österreich lauten folgendermaßen:²⁷

Die Impfung ist jedem, der sich schützen will, zu empfehlen.

Besonders empfohlen ist die Impfung für

- *Kinder (ab 7. Lebensmonat), Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter Gefährdung infolge eines Grundleidens (chronische Lungen-, Herz-, Kreislaufkrankungen, Erkrankungen der Nieren, Stoffwechselkrankheiten und Immundefekte (angeboren oder erworben)).*
- *Ebenso ist die Impfung für Personen > 50 Jahren empfohlen.*
- *Betreuungspersonen (z. B. in Spitälern, Altersheimen und im Haushalt) von Risikogruppen (kranke Kinder, Altersheim) sollen ebenfalls geimpft werden.*
- *Personal mit häufigen Publikumskontakten.*

Reiseimpfung: Bei Reisen in Epidemiegebiete für alle Reisenden.

²⁶ Vgl. Lange/Vogel 2004, S. 123.

²⁷ Oberster Sanitätsrat 2008, S. 25.

3. Grundlagen der Gesundheitsökonomischen Evaluation

3.1. Ökonomie und Gesundheitswesen

Der Ausgangspunkt der Beschäftigung mit ökonomischen Fragen ist die Tatsache, dass Ressourcen knapp sind, die potentiellen Verwendungsmöglichkeiten (Bedürfnisse) aber unbeschränkt sind. Dies gilt auch für das Gesundheitswesen. Die ökonomische Grundfrage ist, wie die knappen Ressourcen optimal einzusetzen sind.

Die Gesundheitsökonomie ist die Analyse der wirtschaftlichen Aspekte des Gesundheitswesens unter Verwendung von Konzepten der ökonomischen Theorie.²⁸

Die ökonomischen Grundprinzipien von Knappheit und Optimierung gelten universell, im Gesundheitswesen bestehen aber viele Besonderheiten, die dazu führen, dass einige der Theorien und Modelle der Mainstream-Ökonomie hier nur bedingt bzw. modifiziert anwendbar sind. Das hat dazu geführt, dass sich die Gesundheitsökonomie als eigene Subdisziplin der Ökonomie entwickelt hat.²⁹

Die Gesundheitsökonomie bedient sich zur Behandlung ihrer Fragestellungen verschiedener Konzepte und Methoden der allgemeinen ökonomischen Forschung, wie den folgenden:³⁰

- *der mikroökonomischen Verhaltenstheorie (z. B. zur Erklärung des Arztverhaltens angesichts unterschiedlicher Honorierungsmethoden)*
- *der Wettbewerbstheorie (z. B. zur Erklärung der Strategien von Pharmafirmen)*
- *der Versicherungstheorie (z. B. zur Erklärung der Tarifierung von Krankenversicherern)*

²⁸ Schulenburg 2000, S. 16.

²⁹ Vgl. Wonderling et al. 2005, S. 18.

³⁰ Schulenburg 2000, S. 21.

- *der Entscheidungstheorie unter Unsicherheit (z. B. zur Erklärung des Verhaltens von Versicherten angesichts unterschiedlicher Selbstbeteiligungsmodelle)*
- *der ökonomischen Theorie der Politik (z. B. zur Erklärung der Rolle der mächtigen Verbände im Gesundheitssystem)*
- *der Ordnungstheorie und –politik (z. B. zur Erklärung der optimalen Mischung zwischen Transfer und Markt)*
- *der Managementtheorie (z. B. zur Erklärung der operativen und strategischen Planung im Krankenhaus)*
- *der Evaluationstheorie (z. B. zur Erklärung der Kosten-Nutzen-Relationen verschiedener Therapiekonzepte)*

Auf den letzten der genannten Punkte, die gesundheitsökonomische Evaluation, wird im nächsten Abschnitt näher eingegangen.

3.2. Formen gesundheitsökonomischer Evaluationen

Ökonomische Evaluation kann als vergleichende Analyse von Alternativen im Hinblick auf ihre Kosten und Konsequenzen definiert werden. Die grundlegende Aufgabe jeder ökonomischen Evaluation ist es daher, die Kosten und Konsequenzen der in Betracht gezogenen Alternativen zu identifizieren, zu messen, zu bewerten und zu vergleichen.³¹

Der Begriff „gesundheitsökonomische Evaluation“ beschreibt kein einheitliches Studiendesign, sondern man unterscheidet verschiedene Formen, die je nach Untersuchungsgegenstand und Zweck der Studie auszuwählen sind.

Die Formen gesundheitsökonomischer Evaluationen können zunächst grob in vergleichende und nicht vergleichende Studien eingeteilt werden.³²

Zu den Studien ohne vergleichenden Charakter zählen die Kosten-Analyse und die Krankheitskosten-Analyse, zu den Studien mit vergleichendem Charakter gehören die

³¹ Vgl. Drummond et al. 2005, S. 9.

³² Die Einteilung und Beschreibung der Formen gesundheitsökonomischer Evaluationen folgt Schöffski/Über 2000, S. 175 ff.

Kosten-Kosten-Analyse, die Kosten-Nutzen-Analyse, die Kosten-Effektivitäts-Analyse, die auch als Kosten-Wirksamkeits-Analyse bezeichnet wird, und die Kosten-Nutzwert-Analyse.

Alle diese Studienformen werden im Folgenden kurz beschrieben.

3.2.1. Kosten-Analyse

Von einer Kosten-Analyse (cost analysis) spricht man, wenn ausschließlich die Kosten einer Maßnahme bewertet werden.

Nach ihrer Zurechenbarkeit können Kosten in direkte und indirekte Kosten unterschieden werden.

Direkte Kosten sind jene, die sich unmittelbar aus der medizinischen Intervention ergeben und dieser direkt zurechenbar sind. Neben den direkten medizinischen Kosten sind auch direkte nicht-medizinische Kosten, wie z. B. Personal- und Verwaltungskosten zu bedenken.

Bei der Kostenerfassung stellt sich auch die Frage nach der Berücksichtigung fixer Kosten, wie der Kosten von Gebäuden und Geräten, die unabhängig von der Auslastung konstant anfallen. Ob fixe Kosten in gesundheitsökonomische Evaluationen einzubeziehen sind, hängt von der Länge des Betrachtungszeitraums und der Auslastung der Geräte und Gebäude ab.³³

Unter indirekten Kosten werden jene Kosten verstanden, die *mittelbar* durch die Behandlung bzw. Erkrankung verursacht werden, wie zum Beispiel krankheitsbedingte Produktivitätsverluste oder der Zeitaufwand der Angehörigen. Verschiedene Methoden zur Bewertung der indirekten Kosten sind der Humankapital-Ansatz, der Friktionskosten-Ansatz und der Willingness-to-pay-Ansatz.³⁴

Schließlich ist zu bedenken, dass es auch intangible Kosten gibt, das sind jene Kosten, die nicht monetär bewertet werden können, wie zum Beispiel Leid und Schmerzen.

³³ Vgl. Schnell 2004, S. 155.

³⁴ Vgl. Rychlik 1999, S. 38.

3.2.2. Krankheitskosten-Analyse

Die Krankheitskosten-Analyse (cost-of-illness analysis, burden-of-illness study) ist ein Spezialfall der Kosten-Analyse und dient vor allem der Ermittlung der gesamtgesellschaftlichen Bedeutung von Krankheiten. Es sollen sämtliche durch eine bestimmte Krankheit verursachten Kosten, für alle Erkrankungsfälle zusammen genommen, erfasst werden. Im Gegensatz zur oben beschriebenen Kosten-Analyse geht es hier nicht um die Wirtschaftlichkeit einzelner Interventionen, sondern um gesundheitspolitische Entscheidungen, wie zum Beispiel die Zuordnung von Forschungsprioritäten.

Krankheitskosten-Analysen werden auch von der pharmazeutischen Industrie durchgeführt, um herauszufinden, welche Krankheiten aus kommerzieller Sicht ein lohnendes Betätigungsfeld darstellen könnten.³⁵

Bei der Durchführung einer Krankheitskosten-Analyse können zwei Ansätze unterschieden werden:³⁶

- Beim top down Ansatz werden aggregierte Daten der staatlichen Statistik oder der Krankenkassen verwendet.
- Beim bottom up Ansatz geht man von der individuellen Patientenebene aus und beobachtet entweder die tatsächlich anfallenden Kosten bei einem als „typisch“ definierten realen Fall, oder man geht von einer „üblichen“ Behandlung aus, zum Beispiel auf Basis einer Behandlungsrichtlinie, und bewertet diese mit repräsentativen Entgelten.

3.2.3. Kosten-Kosten-Analyse

Die Kosten-Kosten-Analyse (cost-cost analysis) wird auch als Kosten-Minimierungs-Analyse (cost-minimisation analysis) bezeichnet. Es handelt sich dabei im Prinzip um Kosten-Analysen von zwei oder mehr alternativen Maßnahmen mit dem Ziel, die kostengünstigste Alternative zu ermitteln.

³⁵ Vgl. Jefferson et al. 2000, S. 17.

³⁶ Vgl. Schöffski/Uber 2000, S. 177.

Ein solcher Kostenvergleich ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn die Konsequenzen der verglichenen Maßnahmen genau die selben sind. Das kann oft weniger leicht zu beurteilen sein, als es auf den ersten Blick scheint, da jede Intervention vielfältige Auswirkungen in verschiedenen Bereichen (physisches, psychisches und soziales Wohlbefinden) haben kann, und manche dieser Auswirkungen möglicherweise nicht gleich erkennbar sind.³⁷

Da es hier nur um den Kostenvergleich geht und die Kostenunterschiede bei ähnlichen Therapien oft sehr gering sein können, ist eine besonders exakte und detaillierte Erhebung von Ressourcenverbrauch und Preisen erforderlich, um zu einem korrekten Ergebnis zu kommen.³⁸

3.2.4. Kosten-Nutzen-Analyse

Die Kosten-Nutzen-Analyse (cost-benefit analysis) zeichnet sich dadurch aus, dass sowohl die Kosten als auch der Nutzen der zu bewertenden Maßnahmen in Geldeinheiten gemessen werden. Es handelt sich dabei also um die klassische Form der ökonomischen Evaluation außerhalb des Gesundheitswesens.

Kosten-Nutzen-Analysen stellen den Anspruch, sämtliche Kosten- und Nutzenkomponenten – direkte, indirekte und auch intangible, wie Gewinne an Lebensqualität und Lebensdauer – monetär zu bewerten und in die Analyse einzubeziehen.

Der theoretische Vorteil dieses Ansatzes ist die umfassendere Vergleichsmöglichkeit. Da alle Kosten und Nutzen in monetären Einheiten ausgedrückt werden, ist nicht nur ein Vergleich zwischen verschiedensten Maßnahmen innerhalb des Gesundheitswesens möglich, sondern es können auch gesundheitliche Maßnahmen mit Maßnahmen aus anderen Sektoren der Gesellschaft, wie zum Beispiel Bildung oder Verkehr, verglichen werden.

³⁷ Vgl. Jefferson et al. 2000, S. 30.

³⁸ Vgl. Kurscheid 2004, S. 185.

Voraussetzung dafür wäre aber eine korrekte Bewertung aller Kosten und Nutzen in Geld, was naturgemäß auf große methodische und auch ethische Probleme stößt.

Ein methodischer Ansatz zur monetären Bewertung intangibler Effekte ist der Zahlungsbereitschaftsansatz (Willingness to pay), wo mittels verschiedener Befragungstechniken monetäre Bewertungen erhoben werden.

3.2.5. Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse (cost-effectiveness analysis) wird auch als Kosten-Wirksamkeits-Analyse bezeichnet. Auch hier werden Kosten und Konsequenzen von Alternativen gegenübergestellt. Man verzichtet jedoch auf die monetäre Bewertung der Konsequenzen und vermeidet damit die methodischen Schwierigkeiten der Kosten-Nutzen-Analyse.

Nur die Kosten werden in Geldeinheiten gemessen, die Effekte werden in natürlichen Einheiten eines geeigneten Effektivitätsmaßes angegeben. Als Effektivitätsmaß können, je nach untersuchter Maßnahme, zum Beispiel Kriterien für den Behandlungserfolg, wie das Ausmaß der Blutdruckreduktion, oder die Anzahl gewonnener Lebensjahre, oder bei präventiven Maßnahmen auch die Anzahl verhinderter Erkrankungsfälle, herangezogen werden.

Diesem messbaren Effekt der Maßnahme werden die Kosten gegenüber gestellt, sodass sich ein Kosten-Effektivitäts-Quotient ergibt.

Maßnahmen, die an gleichen Effektivitätskriterien gemessen werden, können so verglichen werden. Jener Maßnahme, die den günstigsten Kosten-Effektivitäts-Quotienten, das heißt die geringsten Kosten pro Einheit des Effektivitätsmaßes, aufweist, ist der Vorzug zu geben.³⁹

Bei Verwendung eines globalen Effektivitätsmaßes, wie gewonnenen Lebensjahren, können auch sehr unterschiedliche Interventionen verglichen werden. Ein Vergleich nur auf Basis der gewonnenen Lebensjahre ist jedoch nicht sehr aussagekräftig, da die Morbidität und die damit verbundenen Konsequenzen für die Lebensqualität hierbei außer Betracht bleiben.⁴⁰

³⁹ Vgl. Kurscheid 2004, S. 185

⁴⁰ Vgl. Drummond et al. 2005, S. 103.

3.2.6. Kosten-Nutzwert-Analyse

Bei der Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility analysis) werden für den Vergleich Messgrößen herangezogen, die sowohl Lebensdauer als auch Lebensqualität integrieren, und somit die oben erwähnten Limitationen der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu überwinden versuchen.

Hier wird die Wirksamkeit einer Maßnahme mit einem eigens konstruierten Maß für die Verbesserung des Gesundheitszustandes der PatientInnen bewertet. Dieses Maß sind üblicherweise gewonnene quality-adjusted life-years (QALYs), oder eine Variante, wie gewonnene disability-adjusted life-years (DALYs), ein Maß das von der WHO verwendet wird. Es gibt für dieses Konzept auch noch andere Bezeichnungen, wie years of healthy life / YHL (US National Centre for Health Statistics) und health-adjusted person-years / HAPY (Statistics Canada).⁴¹

QALYs integrieren die Auswirkungen auf Lebenszeit (Mortalität) und Lebensqualität (Morbidität) in einem Wert und vereinen somit eine quantitative und eine qualitative Komponente.

Die Bewertung der Lebensqualität erfolgt auf einer Skala zwischen den Werten 1 (vollständige Gesundheit) und 0 (Tod). Die Ermittlung dieser Lebensqualitätsbewertungen kann mit verschiedenen Befragungs-Instrumenten erfolgen, wie zum Beispiel „standard gamble“, „time trade-off“ oder EQ-5D (EuroQuol).⁴²

Ein QALY könnte dann zum Beispiel durch ein Jahr in perfektem Gesundheitszustand oder durch zwei Jahre in einem mit dem Wert 0,5 gewichteten Gesundheitszustand zu Stande kommen.

Die Methodik der Kosten-Nutzwert-Analyse gleicht im Übrigen jener der Kosten-Effektivitäts-Analyse. Es wird der Quotient aus den in monetären Einheiten angegebenen Kosten und der Anzahl der durch die Maßnahme gewonnenen QALYs gebildet und so als Ergebnis der Analyse die Kosten pro gewonnenem QALY berechnet.

⁴¹ Vgl. Drummond et al. 2005, S. 175.

⁴² Eine gute Übersicht der Methoden zur Messung von Präferenzen geben Drummond et al. 2005, S. 147 ff.

4. Fragestellung und Methodik

4.1. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist eine gesundheitsökonomische Evaluation der Influenzaimpfung in Österreich.

Die Influenzaimpfung wird weltweit als wichtiges Mittel zur Verringerung der hohen Krankheitslast, die von viralen Infektionen der Atemwege verursacht wird, gesehen. In den meisten entwickelten Staaten ist die Impfung für ältere Menschen ab 60 oder 65 Jahren empfohlen, in manchen Ländern gibt es auch darüber hinausgehende Empfehlungen.⁴³

In Österreich empfiehlt der Impfausschuss des Obersten Sanitätsrates die Influenzaimpfung nicht nur für ältere Personen und Risikogruppen, sondern auch „jedem, der sich schützen will“.

Vor diesem Hintergrund soll untersucht werden, wie hoch die Kosten-Effektivität der Influenzaimpfung in Österreich aus der Perspektive des öffentlichen Gesundheitssystems ist.

Die konkreten Fragen lauten:

1. Wie hoch ist die Wirkung (Effektivität) der Influenzaimpfung, erstens in der Gruppe der gesunden Erwachsenen im Alter von 16 bis 65 Jahren, und zweitens in der Gruppe der älteren Menschen ab 65 Jahren? Zur Messung der Effektivität der Impfung werden folgende zwei Zielparameter herangezogen:
 - Verhinderte Erkrankungsfälle insgesamt
 - Verhinderte Hospitalisierungsfälle
2. Wie hoch sind die Kosten der Influenzaimpfung aus der Perspektive des öffentlichen Gesundheitssystems in Österreich, im Vergleich mit der Alternative nicht zu impfen? Diese Auswertung erfolgt wiederum getrennt für die beiden

⁴³ Vgl. Jefferson 2006, S. 912.

Subpopulationen gesunde Erwachsene von 16 bis 65 Jahren und Senioren ab 65 Jahren.

Aus dem Verhältnis von Wirkung und Kosten ergibt sich ein Maß für die Kosteneffektivität, welches der Gesundheitspolitik als Entscheidungsgrundlage in der Frage, ob eine Intervention angewendet werden soll oder nicht, dienen kann.

4.2. Studientyp

Der Typ von gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien, mit dessen Hilfe die oben beschriebene Fragestellung zu beantworten ist, ist die Kosten-Effektivitäts-Analyse oder Kosten-Wirksamkeits-Analyse (siehe dazu Abschnitt 3.2.5).

Dabei werden die Kosten und die Effekte der untersuchten Intervention, also der Influenzaimpfung, gegenüber gestellt und so ein Kosten-Effektivitäts-Verhältnis errechnet.

Nur die Kosten werden in monetären Einheiten angegeben, die Effekte werden in physischen Einheiten gemessen.

Im vorliegenden Fall sind unter Kosten die gesamten monetären Aufwendungen für das Impfprogramm, einschließlich der Behandlungskosten für Impfnebenwirkungen zu verstehen. Wenn durch die Impfung die Zahl der Erkrankungsfälle zurück geht, und dadurch Behandlungskosten erspart werden, so wird diese Ersparnis von den Kosten des Impfprogrammes abgezogen. Es werden also nur die Netto-Zusatzkosten des Impfprogrammes im Vergleich mit einer Situation, wo nicht geimpft wird, herangezogen.

Für die Effekte der Influenzaimpfung werden in der vorliegenden Analyse zwei Maße herangezogen: Einerseits die durch die Influenzaimpfung verhinderten Erkrankungsfälle (leichte und schwere Fälle zusammengefasst), und andererseits die durch die Impfung verhinderten Hospitalisierungsfälle.

Als Maße für die Kosten-Effektivität der Impfung werden dann zum Einen die Kosten pro verhindertem Erkrankungsfall und zum Anderen die Kosten pro verhindertem Hospitalisierungsfall errechnet.

Die direkte Vergleichbarkeit dieser Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse ist somit auf Interventionen mit dem gleichen physischen Effektivitätsmaß eingeschränkt. Es handelt sich aber jedenfalls um eine nützliche Information für die gesundheitspolitische Entscheidungsfindung.

Das häufig in Kosten-Effektivitäts-Analysen verwendete Effektivitätsmaß gewonnene Lebensjahre (life years saved) kann hier nicht zum Einsatz kommen, da es an den nötigen hochwertigen Daten zur Effektivität der Influenzaimpfung bei der Verhinderung von Todesfällen fehlt. Zudem sind gewonnene Lebensjahre ohne Berücksichtigung der Lebensqualität, bzw. deren Beeinträchtigung durch Krankheitsfolgen, nur ein beschränkt aussagekräftiges Maß für den Erfolg einer Intervention. Wenn die Wirksamkeit einer Intervention in qualitätskorrigierten Lebensjahren (quality adjusted life years) gemessen wird, spricht man von einer Kosten-Nutzwert-Analyse oder cost-utility analysis (siehe dazu Abschnitt 3.2.6).

4.3. Zielgruppen

Es wird eine getrennte Kosten-Effektivitäts-Analyse für die gesunde erwachsene Allgemeinbevölkerung und für ältere Personen ab 65 Jahren durchgeführt.

Die getrennte Auswertung für Senioren ist darin begründet, dass in der Literatur und auch in den offiziellen Impfpfehlungen stets die besondere Wichtigkeit der Impfung für ältere Menschen hervorgehoben wird. Begründet wird das damit, dass die Influenza vor allem bei alten Menschen zu schweren Krankheitsverläufen und sogar zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann. Es ist daher sinnvoll, diese besondere Zielgruppe der Impfung herauszugreifen und eine für sie spezifische Berechnung der Kosteneffektivität durchzuführen. Die konkrete Altersgrenze von 65 Jahren ist an der Verfügbarkeit der Effektivitätsdaten orientiert.

Eine gesonderte Analyse für Kinder war mangels ausreichender qualitativ hochwertiger Daten nicht möglich.

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse für jüngere Erwachsene von 16 bis 65 Jahren ist nicht nur zum Vergleich mit den Senioren interessant, sondern auch, weil die Influenzaimpfung auch für diese Zielgruppe propagiert wird.

4.4. Perspektive

Durch die Wahl der Perspektive wird entschieden, welche Kosten und Effekte in der Analyse zu berücksichtigen sind. Die Bandbreite der möglichen Betrachtungsweisen reicht von der Patientenperspektive bis zur gesamtgesellschaftlichen Perspektive.

Um zu optimalen Entscheidungsgrundlagen für die Politik zu kommen, wäre wohl die gesamtgesellschaftliche Perspektive einzunehmen, da sie die umfassendste ist und jede Art von Kosten und Nutzen einer Maßnahme berücksichtigt, unabhängig davon, wer die Kosten trägt bzw. wem ein Nutzeneffekt zugute kommt. Hier sind nicht nur sämtliche direkten Kosten relevant, sondern auch indirekte Kosten, wie zum Beispiel Produktivitätsverluste durch Krankenstand und auch externe Effekte jeder Art.

Das Problem der gesamtgesellschaftlichen Perspektive liegt natürlich in der Schwierigkeit, alle diese indirekten Kosten und Effekte zu quantifizieren. Eine gängige, wenn auch nicht unumstrittene Methode zur monetären Quantifizierung von Produktivitätsverlusten aufgrund von Krankheit und frühzeitigem Tod ist die Humankapitalmethode.⁴⁴

Eine derart umfassende Analyse mit all ihren methodischen Schwierigkeiten würde jedoch den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen.

Die gewählte Perspektive beschränkt sich daher auf das öffentliche Gesundheitssystem. Hierbei werden nur direkte Kosten und Effekte der Intervention berücksichtigt, also im vorliegenden Fall Impfkosten und Behandlungskosten.

Es wäre auch denkbar, eine engere Perspektive als die des Gesundheitssystems als Ganzes zu wählen, beispielsweise die Perspektive der sozialen Krankenversicherung. Das würde bedeuten, dass nur jene Kosten in die Analyse einfließen, die sich auf die Budgets der Krankenkassen auswirken. Im österreichischen System der Spitalsfinanzierung, wo die von der Krankenversicherung bezahlte Pauschale unabhängig vom tatsächlichen Behandlungsaufwand ist, würde eine Spitalsbehandlung aus dieser Perspektive keine zusätzlichen Kosten auslösen. Auch die diversen Selbstbehalte und Kostenbeiträge der PatientInnen wären bei Einnahme der Perspektive der Krankenversicherung von den Behandlungskosten abzuziehen.

⁴⁴ Siehe dazu z. B. Drummond et al. 2005, S. 215 f.

Eine so eingeschränkte Perspektive würde eine geeignete betriebswirtschaftliche Entscheidungsgrundlage, nicht jedoch die geeignete Grundlage für vernünftige gesundheitspolitische Entscheidungen liefern. Die Entscheidungen über die Allokation der Ressourcen im Gesundheitssystem sollten nicht von sektoralen Finanzierungszuständigkeiten bestimmt werden.

Es werden daher in der vorliegenden Kosten-Effektivitäts-Analyse sämtliche im Gesundheitssystem anfallenden direkten Kosten berücksichtigt, unabhängig davon, wer sie letztlich zu tragen hat, sei es ein Krankenversicherungsträger, eine andere öffentliche Kasse, oder auch eine Privatperson, wie das bei den Kosten für die Influenzaimpfung meist der Fall ist.

4.5. Datengrundlage

Für die Durchführung der Kosten-Effektivitäts-Analyse werden einerseits Daten über die medizinische Wirksamkeit der Impfung und andererseits die relevanten Kostendaten benötigt.

Die Daten zur medizinischen Effektivität müssen aus der vorhandenen Literatur extrahiert werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Daten qualitativ hochwertig, relevant und umfassend sind.⁴⁵

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um qualitativ hochwertige für die vorliegende Fragestellung relevante Meta-Analysen ausfindig zu machen. Die Recherche ergab, dass diesen Anforderungen genügende Literatur in Form von systematischen Reviews der Cochrane Collaboration existiert. Aus diesen hochwertigen systematischen Reviews wurden die benötigten Effektivitätsdaten, so weit vorhanden, extrahiert. Daten, die in den Cochrane Reviews nicht verfügbar waren, wurden nicht aus anderen, weniger hochwertigen Quellen, ergänzt, sondern es wurde vorgezogen, die Analyse an die beste verfügbare Evidenz anzupassen.

Kostendaten können nicht aus der internationalen Literatur extrahiert werden, da es große landesspezifische Unterschiede geben kann, was die Preise, eingesetzten Mengen und auch die gängigen Behandlungsmethoden betrifft.

⁴⁵ Vgl. Drummond et al. 2005, S. 104 ff.

Die relevanten Kosten wurden daher aus den verfügbaren österreichischen Datenquellen, vor allem aus Daten der sozialen Krankenversicherung, ermittelt.

4.6. Zeithorizont

Für die vorliegende Fragestellung ist ein kurzer Zeithorizont von einem Jahr, bzw. einer Influenza-Saison ausreichend, da alle für die Analyse relevanten Effektivitäts- und Kosten-Ereignisse innerhalb dieses Zeitraumes liegen.

Da der Impfschutz nach einer Influenzaimpfung nur maximal für die Dauer eines Jahres anhält, sind keine Effektivitätswirkungen nach Ablauf eines Jahres zu berücksichtigen.

Auch die Kostenwirkungen sind innerhalb eines Jahres abgeschlossen, da bei Influenzaerkrankungen in der Regel keine Rezidive oder Spätkomplikationen zu berücksichtigen sind. Unkomplizierte Influenzaerkrankungen sind spätestens nach ein paar Wochen vorbei. Komplikationen der Influenza können zwar zu schweren Krankheitsverläufen und im schlimmsten Fall sogar zum Tod führen, es wird aber kaum direkt auf die Influenza zurückzuführende chronische Folgeerkrankungen geben, die noch über einen längeren – über ein Jahr hinausgehenden – Zeitraum behandlungsbedürftig sind.

Aufgrund des kurzen Zeithorizontes ist eine Diskontierung von in der Zukunft auftretenden Kosten und Wirkungen nicht erforderlich. Dies wäre bei einer Langzeitbetrachtung notwendig, um die zu verschiedenen Zeitpunkten in der Zukunft anfallenden Kosten und Effekte durch die Berechnung ihrer Gegenwartswerte vergleichbar zu machen.

4.7. Entscheidungsmodell⁴⁶

Der Zweck von gesundheitsökonomischen Evaluationen ist es, den relevanten Entscheidungsträgern die Informationen über eine effiziente Allokation der Ressourcen im Gesundheitswesen zu geben. Dazu werden medizinische und ökonomische Daten aus verschiedensten Quellen benötigt. Ein Werkzeug, um diese vielfältige Evidenz zusammen zu führen sind entscheidungsanalytische Modelle. Man spricht auch von formaler Entscheidungsanalyse (decision analysis). Bei der Entscheidungsanalyse handelt es sich um einen systematischen, expliziten und quantitativen Ansatz zur Entscheidungsfindung unter Unsicherheit. Das Ziel ist die Auswahl einer Handlungsstrategie nach Gewichtung von Nutzen und Kosten der verschiedenen Handlungsalternativen. Durch den Prozess der Entscheidungsanalyse sollen Struktur und Parameter des Entscheidungsproblems offen gelegt und damit einer Diskussion zugänglich gemacht werden.

Bei der Modellierung bzw. Analyse von Entscheidungsproblemen sind zwei Verfahren üblich, das Entscheidungsbaumverfahren und Markov-Modelle. Der Einsatz von Markov-Modellen ist bei komplexeren Problemen mit längerem Zeithorizont erforderlich, während bei einfacheren Entscheidungssituationen mit kurzem Zeithorizont das Entscheidungsbaumverfahren eingesetzt werden kann.

Da es sich bei der vorliegenden Fragestellung um ein relativ einfaches Entscheidungsproblem handelt, und da der Zeithorizont der Analyse, wie oben unter Punkt 4.6 dargestellt, ein kurzer ist, ist der Einsatz eines Markov-Modells nicht erforderlich, sondern die Entscheidungsbaumanalyse ist das Mittel der Wahl.

Bei einem Entscheidungsbaum handelt es sich um eine Art Flussdiagramm, in das alle möglichen Ereignisabläufe, von links nach rechts verlaufend, in sich verzweigenden Pfaden strukturiert abgebildet werden.

Zu Beginn, auf der linken Seite, steht ein „Entscheidungsknoten“, der die von der Analyse adressierte Fragestellung repräsentiert, im vorliegenden Fall die Entscheidung zwischen den Optionen „gegen Influenza impfen“ oder „nicht gegen Influenza impfen“. Beim Fortschreiten entlang der Ereignispfade stößt man auf eine Reihe von „Zufallsknoten“, die ex ante nicht vorhersehbare Ereignisse repräsentieren. Jede

⁴⁶ Vgl. Siebert et al. 2000, S. 88 ff. und Drummond et al. 2005, S. 277 ff.

Verzweigung von einem solchen Zufallsknoten repräsentiert ein mögliches Ereignis, für das jeweils die Wahrscheinlichkeit des Eintretens und die Kosten des Ereignisses bekannt sein müssen. Am Ende jedes Ereignispfades steht ein Ergebnisknoten, der die für die Analyse relevanten Konsequenzen darstellt.

Man erhält so eine präzise strukturierte Darstellung des Entscheidungsproblem und kann aus den Ereigniswahrscheinlichkeiten und Ereigniskosten über alle einzelnen Pfade hinweg errechnen, welche der zu Beginn zur Entscheidung stehenden Handlungsoptionen im Hinblick auf erwartete Kosten und Nutzen zu bevorzugen ist.

Eine Abbildung und nähere Beschreibung des der vorliegenden Analyse zu Grunde liegenden Entscheidungsbaumes findet sich unter Punkt 7.1.

4.8. Sensitivitätsanalyse

Um den Einfluss der einzelnen in das Analysemodell eingehenden Parameter (die naturgemäß immer mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind) auf das Berechnungsergebnis zu testen, wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die einzelnen Parameter werden dabei über eine bestimmte plausible Spannweite hinweg systematisch variiert, und es wird beobachtet, wie sich das Ergebnis der Analyse dadurch ändert.

Man spricht bei dieser Vorgangsweise, bei der immer nur einzelne Variablen verändert werden, von einer univariaten Sensitivitätsanalyse. Nur auf diese Weise kann der Einfluss bestimmter einzelner Parameter isoliert gemessen werden.

Bei einer multivariaten Sensitivitätsanalyse, wo gleichzeitig mehrere Variablen verändert werden, wäre dies nicht möglich. Man könnte hierbei nicht erkennen, welche Variablen in welchem Ausmaß das Ergebnis beeinflussen.

5. Effektivitätsparameter

Für die Durchführung der Kosten-Effektivitäts-Analyse werden zunächst Informationen über die Effektivität der Impfung benötigt, das heißt man muss wissen, in welchem Ausmaß die Impfung im Stande ist, Erkrankungsfälle, die ohne Impfung aufgetreten wären, zu verhindern.

Dieses Wissen kann nur aus klinischen Studien – Randomisierte Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien – gewonnen werden. Es liegt mittlerweile eine fast unüberschaubare Vielfalt an einzelnen Studien über die Wirksamkeit der Influenzaimpfung vor, mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen. Eine selektive Heranziehung einzelner Studien wäre letztlich willkürlich und würde jedenfalls das Kriterium der Repräsentativität bzw. *comprehensiveness* nicht erfüllen, das von Drummond et al. (2005) neben Qualität und Relevanz als Beurteilungskriterium der Brauchbarkeit von Effektivitätsdaten genannt wird.⁴⁷

Um zu umfassenden und repräsentativen Effektivitätsdaten zu kommen, ist es nötig, die vielen vorhandenen Einzelstudien systematisch aufzubereiten. Das passiert mittels Meta-Analysen, in denen die einzelnen Studienergebnisse systematisch zusammengefasst und auch angemessen gewichtet werden.

Da die Durchführung einer eigenen Meta-Analyse den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt hätte, wurde auf bestehende Analysen zurückgegriffen.

Dazu wurde zunächst eine systematische Recherche in der Datenbank Medline (PubMed) durchgeführt, um bereits vorhandene geeignete Meta-Analysen ausfindig zu machen. Folgende Suchstrategie wurde angewendet:

„Influenza, Human“ [Mesh] AND „Influenza, Vaccines“ [Mesh] Limits: only items with abstracts, English, German, published in the last 10 years, Meta-Analysis, Humans

Diese Suche ergab (bei der letzten Durchführung am 20. Mai 2008) 20 Treffer. Eine tabellarische Übersicht dieser 20 Arbeiten befindet sich im Anhang A.

⁴⁷ Vgl. Drummond et al. 2005, S. 106.

Es stellte sich heraus, dass für die drei interessierenden Subpopulationen Kinder, gesunde Erwachsene und Senioren jeweils eine umfassende Meta-Analyse der Cochrane Collaboration vorliegt.

Da diese Cochrane Reviews die methodisch besten, umfassendsten und aktuellsten Meta-Analysen zur Effektivität der Influenzaimpfung darstellen,⁴⁸ wurde beschlossen, die für die vorliegende Arbeit benötigten Effektivitätsdaten daraus zu entnehmen.

Im Folgenden wird die Datenextraktion für die drei ursprünglich vorgesehenen Subpopulationen näher beschrieben:

5.1. Senioren

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Daten zur Wirksamkeit der Influenzaimpfung bei Senioren stammen aus der Studie „Vaccines for preventing influenza in the elderly“ von D. Rivetti, T. Jefferson, R. Thomas, M. Rudin, A. Rivetti, C. Di Pietrantonj und V. Demicheli, Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004876.

Ausgangspunkt für diese Analyse war eine Suche in folgenden Datenbanken: Medline, EMBASE, Biological Abstracts, Science Citation Index sowie diverse Datenbanken der Cochrane Library.

Einbezogen wurden randomisierte, quasi-randomisierte, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, die die Wirksamkeit der Influenzaimpfung gegen Influenza oder „influenza-like illness“ (ILI) sowie deren Sicherheit untersuchen. Es wurde jede Art von Influenza-Impfstoff berücksichtigt, im Vergleich mit Placebo oder mit keiner Intervention.

Die StudienteilnehmerInnen mussten 65 Jahre oder älter sein. Studien, die die Wirksamkeit der Impfung bei ausgewählten Risikogruppen mit bestimmten chronischen Krankheiten untersuchen, wurden ausgeschlossen, da man hier an für die Gesamtbevölkerung relevanten Ergebnissen interessiert war.

Es wurden 64 Studien inkludiert. Da in diesen Studien oft mehrere Konstellationen verglichen werden, zum Beispiel verschiedene Impfstofftypen oder die Wirksamkeit in verschiedenen Settings, erfolgte zunächst eine Aufsplittung in Sub-Studien („data sets“). Für die gemeinsame Auswertung wurden diese data sets dann nach

⁴⁸ Siehe dazu z. B. Sauerland/Galandi 2004.

verschiedenen Kriterien zusammengefasst, um möglichst homogene, gut vergleichbare Daten zu erhalten.

Die Gruppierung erfolgte nach gemessenem Outcome, Setting (Privathaushalt oder Heim), Ausmaß der Viruszirkulation, Übereinstimmung des Impfstoffes mit den zirkulierenden Viren, Art des Influenza-Impfstoffes bzw. gemeinsame Verabreichung mit anderen Impfstoffen, Vergleichsgruppe (Placebo oder keine Intervention), und Art der Studien (RCT, Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie).

Im Anhang B befindet sich eine Übersicht aller zur gemeinsamen Auswertung zusammengefassten Vergleichskonstellationen. Die für die vorliegende Arbeit zunächst ausgewählten Vergleiche sind dort hervorgehoben. Die Auswahl wird im Folgenden erläutert:

5.1.1. Vergleichsgruppe

Es wurden sowohl Vergleiche mit Placebo als auch mit keiner Intervention berücksichtigt.

5.1.2. Outcome

Zur Bestimmung der Effektivität der Impfung gegen unkomplizierte Influenza-Erkrankungen wurde der Outcome Influenza-like illness ausgewählt. Dabei handelt es sich um akute Atemwegserkrankungen, die den klinischen Symptomen nach von Influenzaviren ausgelöst sein könnten, wobei aber keine Labor-Bestätigung eingeholt wird, dass es sich tatsächlich um Influenzaviren handelt. Siehe dazu auch die unter Punkt 5.2.2 dieser Arbeit zitierte Definition von Jefferson et al. (2007).

Selbstverständlich kann eine Influenzaimpfung nicht gegen Influenza-ähnliche Erkrankungen, die von anderen Viren verursacht werden, wirksam sein. Dennoch ist die Erkrankungshäufigkeit an Influenza-like illness ein sinnvoller und gängiger Outcome zur Messung der Wirksamkeit von Influenzaimpfungen, wenn es um die *Effektivität*, also die Wirksamkeit unter realen Bedingungen geht, da in der ärztlichen Praxis in aller Regel aufgrund der klinischen Symptome diagnostiziert und behandelt wird, ohne einen Virusnachweis aus dem Labor zu haben.

Der Outcome „nachgewiesene Influenzaerkrankung“ würde demnach eher die *Efficacy*, also die Wirksamkeit der Impfung unter Idealbedingungen, messen, was aber nicht der Fragestellung einer Kosten-Effektivitäts-Analyse entspricht, wo es um die realen Auswirkungen auf ein Gesundheitssystem geht.

Der Anteil der Influenza an den akuten respiratorischen Erkrankungen schwankt stark. In Phasen einer Influenza-Epidemie wird der größte Teil der Influenza-like illness auch tatsächlich von Influenzaviren verursacht.

Die Ansicht, dass es sich bei Influenza-like illness um einen relevanten Outcome für die Beurteilung der Vakzin-Wirksamkeit handelt, wird auch dadurch bekräftigt, dass die Influenza-like illness in den einschlägigen Studien wesentlich häufiger herangezogen wird, als die nachgewiesene Influenza. Von den in den Cochrane Review von Rivetti et al. inkludierten Studien wird der Outcome Influenza-like illness insgesamt 41 Mal adressiert, die nachgewiesene Influenza nur 11 Mal.

Für die Bestimmung der Effektivität gegen komplizierte Influenza wird der Outcome *hospitalisation for influenza or pneumonia or respiratory disease* herangezogen.

5.1.3. Impfstoff

Da es in Österreich empfohlen und üblich ist, ältere Menschen ab 65 Jahren mit einem adjuvantierten Impfstoff zu immunisieren, wurde hier *influenza vaccines with adjuvant* ausgewählt. Diese Impfstoffe haben eine stärkere Wirksamkeit als andere Totimpfstoffe. Lebendimpfstoffe und auch inaktivierte Aerosol-Vakzine sind in Österreich nicht verfügbar.

5.1.4. Studientyp

Da Randomised Controlled Trials mit ihrem künstlichen Design nur die Wirksamkeit unter Idealbedingungen (*Efficacy*) abbilden, hier aber auf *Effectiveness*, also Wirksamkeit unter Realbedingungen, abgestellt wird, werden nur Kohortenstudien ausgewählt.⁴⁹ Siehe dazu auch Mandelblatt et al. 1997:

⁴⁹ Vgl. Schöffski/Claes 2000, S. 54.

Although well-conducted RCTs are generally accepted as the most powerful tool for assessing the efficacy of interventions, in CEA one is most interested in how an intervention performs in real-life (i.e., non-RCT) settings.⁵⁰

Fall-Kontroll-Studien werden wegen ihrer im Vergleich zu Kohortenstudien geringeren Beweiskraft nicht berücksichtigt.

5.1.5. Setting

Im Cochrane Review wurden die Daten nach dem Setting, in dem die StudienteilnehmerInnen leben, in Langzeitpflegeeinrichtungen und Privathaushalte gruppiert. Da in der vorliegenden Arbeit nach möglichst allgemein gültigen Ergebnissen für die „durchschnittliche“ Bevölkerung gesucht wird, wurden nur die Auswertungen für die in Privathaushalten Lebenden berücksichtigt und die PflegeheimbewohnerInnen ausgeschlossen. Der Anteil der BewohnerInnen von Pflegeeinrichtungen in Österreich beträgt nur rund 4 Prozent der Frauen und 2 Prozent der Männer über 60 Jahre.⁵¹

5.1.6. Risikogruppen

Ebenso wie PflegeheimbewohnerInnen wurden auch spezielle Auswertungen für Risikogruppen nicht berücksichtigt, da es um die Gewinnung generalisierbarer Ergebnisse geht.

5.1.7. Vakzinübereinstimmung, Virusaktivität

Inwieweit der verwendete Impfstoff mit den zirkulierenden Virenstämmen übereinstimmt und ob die Studie in einem Jahr mit hoher oder geringer Virusaktivität durchgeführt wurde, wurde bei der Datenextraktion nicht unterschieden, sondern es wurden alle möglichen Varianten zusammen genommen. Der Grund dafür ist, dass hier

⁵⁰ Mandelblatt et al. 1997, S. 552.

⁵¹ Vgl. Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen 2004, S. 60.

die Effektivität, also Wirksamkeit in der realen Welt, gemessen werden soll, und in der Praxis diese Parameter auch nicht vorab bekannt und kontrollierbar sind.

5.1.8. Nebenwirkungen

Für die vorliegende Kosten-Effektivitäts-Analyse sind nur behandlungsbedürftige – und damit kostenverursachende – Nebenwirkungen interessant. Lokale Nebenwirkungen, wie Schmerzen, Schwellungen, Rötungen oder Verhärtungen an der Einstichstelle, können generell als nicht behandlungsbedürftig bewertet werden. Es werden daher nur systemische unerwünschte Nebenwirkungen, wie allgemeines Unwohlsein, Fieber oder Atemwegssymptome, berücksichtigt. Allerdings wurden in diesem Review nur Auswertungen für einzelne bestimmte Symptome durchgeführt, eine Auswertung über die Häufigkeit von systemischen Nebenwirkungen insgesamt liegt leider nicht vor. Es wurde daher beschlossen, die diesbezüglichen Daten aus dem Cochrane Review „Vaccines for preventing influenza in healthy adults“ (siehe nächster Abschnitt) zu übernehmen.

5.2. Gesunde Erwachsene

Die Daten zur Impfstoffeffektivität bei gesunden Erwachsenen stammen aus der Arbeit „Vaccines for preventing influenza in healthy adults“ von T. O. Jefferson, D. Rivetti, C. Di Pietrantonj, A. Rivetti und V. Demicheli, Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD001269.

Für diesen Review wurde in den Datenbanken CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE und EMBASE nach Studien gesucht.

Es wurden nur Studien berücksichtigt, deren TeilnehmerInnen gesunde Personen im Alter von 16 bis 65 Jahren waren.⁵² 48 Studien wurden ausgewertet.

⁵² Studien, bei denen mehr als 25 % der TeilnehmerInnen außerhalb dieses Altersbereiches liegen, wurden aus dem Review ausgeschlossen.

So wie bei dem oben beschriebenen Cochrane Review für Senioren wurden die Daten nach bestimmten Kriterien gruppiert, um dann sinnvolle Auswertungen machen zu können.

Die Übersicht aller zur gemeinsamen Auswertung zusammengefassten Vergleichskonstellationen mit Kennzeichnung der für die vorliegende Arbeit ausgewählten Vergleiche findet sich wiederum im Anhang B. Im Folgenden die Beschreibung der getroffenen Auswahl:

5.2.1. Vergleichsgruppe

Sowohl Placebo als auch keine Intervention wurden berücksichtigt.

5.2.2. Outcome

Wie schon bei den Senioren unter 5.1.2 dargelegt, gilt auch hier, dass die Effektivität unter Praxisbedingungen von Interesse ist, und daher zur Messung der Effektivität der Impfung bei der Verhinderung von Erkrankungsfällen dem Outcome „Influenza-like illness“ (ILI) gegenüber dem Outcome „Influenza“ der Vorzug zu geben ist.

In dem betreffenden Cochrane Review wird das auch explizit so definiert:⁵³

Efficacy: *the impact of an intervention (drug, vaccines etc) on a problem or disease in ideal conditions – in this case the capacity of vaccines to prevent or treat influenza and its complications.*

Effectiveness: *the impact of an intervention (drug, vaccines etc) on a problem or disease in field conditions – in this case the capacity of vaccines to prevent or treat ILI and its complications.*

Der Outcome Influenza-like illness wird vom Cochrane Team folgendermaßen beschrieben:⁵⁴

⁵³ Jefferson et al. 2007, S. 10.

⁵⁴ Jefferson et al. 2007, S. 10 f.

Influenza-like illness (ILI): an acute respiratory illness caused by scores of different viruses (including influenza A and B) presenting with symptoms and signs which are not distinguishable from those of influenza. ILI does not have documented laboratory isolation of the causative agent and is what commonly presents to physicians and patients (also known as the “flu”).

Die weiteren für das Modell ausgewählten Outcomes neben den Influenza-artigen Erkrankungen sind Spitalseinweisungen (als Maß für die Wirksamkeit der Impfung gegen komplizierte Influenzaerkrankungen) und die durch die Impfung verursachten systemischen unerwünschten Nebenwirkungen.

Die übrigen im Cochrane Review untersuchten Outcomes Influenza, Arztbesuche, Krankheitstage, Anzahl von Medikamentenverschreibungen, Anzahl von Antibiotikaverschreibungen, verlorene Arbeitstage, Pneumonie, und lokale unerwünschte Nebenwirkungen wurden für das geplante Analysemodell nicht benötigt.

Eine Auswertung der Effektivität der Influenzaimpfung gegen Todesfälle auf Grund von Influenza liegt für gesunde Erwachsene, wohl wegen der Seltenheit des Ereignisses, nicht vor.

5.2.3. Impfstoff

Es wurden nur inaktivierte parenterale Impfstoffe berücksichtigt. Lebende und Aerosol-Impfstoffe wurden ausgeschlossen, da diese in Österreich nicht verwendet werden. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Impfstoffe, die nicht den WHO-Empfehlungen entsprechen, da alle in Österreich verfügbaren Impfstoffe den WHO-Empfehlungen entsprechen.

Für die Datenextraktion wurde nicht unterschieden, ob der Impfstoff mit den gerade zirkulierenden Virenstämmen übereinstimmt oder nicht. Der Grund ist, wie bereits oben unter 5.1.7 erläutert, dass auch unter realen Bedingungen diese Übereinstimmung nicht immer gegeben ist.

5.2.4. Nebenwirkungen

Es wurden nur systemische unerwünschte Nebenwirkungen berücksichtigt. Lokale Nebenwirkungen wurden nicht berücksichtigt, da diese in der Regel nicht behandlungsbedürftig und damit für die Analyse nicht von Interesse sind.

5.2.5. Pandemiejahr

Im Cochrane Review wurden die in der Pandemiesaison 1968 – 1969 durchgeführten Studien separat ausgewertet. Diese Auswertungen wurden bei der Datenextraktion ausgeschlossen, da es in der vorliegenden Arbeit um für die „normale“ saisonale Influenza gültige Ergebnisse geht.

5.3. Gesunde Kinder

Zur Bewertung der Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen der Influenzaimpfung bei Kindern liegt folgender Review der Cochrane Collaboration vor: „Vaccines for preventing influenza in healthy children“ von Tom Jefferson, Alessandro Rivetti, Anthony Harnden, Carlo Di Pietrantonj und Vittorio Demicheli, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008, Issue 2. Art. No.: CD004879.

Dafür wurde in folgenden Datenbanken gesucht: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OLD MEDLINE (1950-1965), MEDLINE, EMBASE, Biological Abstracts und Science Citation Index.

Eingeschlossen wurden 51 Studien, die die Wirkungen der Influenzaimpfung bei gesunden Kindern unter 16 Jahren untersuchen.

Die Übersicht aller ausgewerteten Vergleiche befindet sich im Anhang B. Analog zur beschriebenen Vorgangsweise bei Senioren und Erwachsenen wurden die für die vorliegende Arbeit benötigten Auswertungen ausgewählt. Die interessierenden Outcomes sind Erkrankungsfälle durch Influenza-like illness, Hospitalisierungen, Todesfälle und Impfnebenwirkungen. Davon ist hier allerdings nur die Auswertung der Erkrankungsfälle verfügbar. Aus den Kohortenstudien ergibt sich eine Impfstoff-

Effektivität (relative Risikoreduktion) für Influenza-like illness von 45 Prozent (inaktivierte Impfstoffe, Altersgruppen 1 bis 6 Jahre).

Eine Meta-Analyse der Impfnutzenwirkungen war wegen der großen Variabilität in Studiendesign und Datenpräsentation nicht möglich.

Zur Effektivität der Impfung gegen schwere Erkrankungsfolgen (Hospitalisierung und Tod) bei gesunden Kindern liegen in diesem Review keine Auswertungen vor. Zumindest beim Tod auf Grund von Influenza handelt es sich in dieser Altersgruppe um ein sehr seltenes Ereignis.⁵⁵

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, eine Kosten-Effektivitäts-Analyse für verschiedene Bevölkerungsgruppen nach einem einheitlichen Modell, d. h. nach den selben Entscheidungsbaum-Strukturen, durchzuführen.

Da die Auswertung der besten verfügbaren Evidenz (des genannten Cochrane Review) für die Subpopulation der gesunden Kinder nicht die für dieses Modell benötigten Daten ergab, wurde beschlossen, die Kosten-Effektivitäts-Analyse nur auf gesunde Erwachsene und Senioren zu beschränken.

Die Alternativen wären entweder ein Abweichen von der einheitlichen Modellstruktur oder ein Zurückgreifen auf andere Datenquellen von geringerer Qualität gewesen.

⁵⁵ Vgl. Salo et al. 2006, S. 4940. Die Influenza-assoziierte Mortalität wird auf 0,2 bis 0,8 pro 100.000 Kindern geschätzt.

5.4. Zusammenfassung Impfstoff-Effektivität

Zunächst beabsichtigt war eine Auswertung der Effektivität der Impfung bezüglich der drei Endpunkte unkomplizierte Influenzaerkrankung (Influenza-like illness), komplizierte Influenzaerkrankung (Hospitalisierung) und Tod, jeweils für die drei Subpopulationen Kinder, Erwachsene und Senioren. Bei der Auswertung der besten verfügbaren Evidenz zur Effektivität der Influenzaimpfung (des genannten Cochrane Reviews) wurde festgestellt, dass nicht alle für die ursprünglich geplante Vorgangsweise benötigten Daten verfügbar sind.

Im Interesse der Einheitlichkeit sollte eine Entnahme einzelner fehlender Daten aus Studien mit geringerer Beweiskraft vermieden werden. Die Durchführung eines eigenen Systematischen Reviews hätte den Rahmen dieser Arbeit gesprengt. Es war daher das Analysemodell an die vorhandenen Daten anzupassen.

Auf eine Kosten-Effektivitäts-Analyse für Kinder musste mangels ausreichender Daten verzichtet werden. Wie oben dargestellt fehlen Auswertungen zu Hospitalisierung, Tod und Impfnebenwirkungen.

Da für Senioren keine brauchbaren Nebenwirkungsdaten vorlagen, mussten diese von den Erwachsenen übernommen werden.

Der Tod wurde als Endpunkt aus dem Entscheidungsbaum herausgenommen, weil dazu für gesunde Erwachsene keine Auswertungen vorlagen, und die Struktur des Entscheidungsbaumes für beide Gruppen gleich sein sollte.

Die aus den Cochrane Reviews übernommenen Auswertungen der Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierungen ergeben leider keine statistisch signifikanten Resultate, weder bei gesunden Erwachsenen, noch bei Senioren. Die Auswirkungen der Influenzaimpfung auf die Hospitalisierungen wurden dennoch in das Analysemodell einbezogen. Der großen Unsicherheit über die Effektivität der Impfung wurde durch entsprechend breite Variation dieser Parameter in der Sensitivitätsanalyse Rechnung getragen.

Den aus den Cochrane Reviews ausgewählten Analysen (data sets) wurde zunächst die jeweilige Gesamtanzahl der Personen in der Kontrollgruppe und die Anzahl der

Erkrankungsfälle in der Kontrollgruppe entnommen. Die aus diesen beiden Werten errechnete Ereignisrate wurde als Erkrankungswahrscheinlichkeit für Ungeimpfte in die Analyse übernommen.

Aus dem in den Cochrane Reviews zu jeder Analyse angegebenen relativen Risiko der Geimpften ergibt sich die Impfstoff-Effektivität. So bedeutet zum Beispiel ein relatives Risiko von 0,77, dass bei den Geimpften um 23 Prozent weniger Erkrankungsfälle aufgetreten sind, als bei den Ungeimpften. Es wird also eine Impfstoff-Effektivität von 23 Prozent angenommen (entspricht der relativen Risikoreduktion).⁵⁶

Um die Rate der Impfnebenwirkungen zu erhalten, wurden die Ereignisrate in der Verum-Gruppe und die Ereignisrate in der Placebo-Gruppe gegenüber gestellt. Die absolute Risikodifferenz zwischen den beiden Gruppen ergibt die über den Placebo-Effekt hinausgehende und somit auf die Influenzaimpfung zurückzuführende Rate der Impfnebenwirkungen.

⁵⁶ Vgl. die Definition bei Rivetti et al. 2006, S. 5.

6. Kostenparameter

Für die Durchführung einer Kosten-Effektivitäts-Analyse der Influenzaimpfung *in Österreich* müssen die landesspezifischen Kosten erhoben werden. Eine Verwendung von Daten aus ausländischen Studien ist hier nicht möglich, da sich die Mengen- und Preisgerüste von Land zu Land stark unterscheiden können.

Da die Kosten-Effektivität aus der Perspektive des Gesundheitssystems analysiert werden soll, sind nur die direkten Kosten – Behandlungskosten für Erkrankungsfälle und Impfnebenwirkungen sowie die Kosten der Impfung – relevant. Indirekte Kosten, wie durch Erkrankung verursachte Produktivitätsverluste, wären nur bei einer gesamtgesellschaftlichen / volkswirtschaftlichen Perspektive von Interesse.

6.1. Kosten der Impfung

Die folgende Tabelle enthält eine Übersicht der in Österreich verfügbaren Influenzaimpfstoffe und deren Preise im Jahr 2005 (= Datenbasis für diese Analyse). Nur der speziell für Kleinkinder dosierte Impfstoff *Vaxigrip Junior* wurde nicht angeführt, da er für die in dieser Arbeit analysierten Zielgruppen nicht relevant ist.

Tab. 1: In Österreich verfügbare Influenza-Impfstoffe und Preise 2005⁵⁷

Produktname	Hersteller	Privatverkaufspreis
Addigrip	SPMSD	€ 16,95
Fluad	Chiron-Behring	€ 16,95
Begrivac	Chiron-Behring	€ 15,30
Fluvaccinol	STADA	€ 15,30
Inflexal V	Baxter	€ 16,00
Influvac	Solvay	€ 15,30
Sandovac	Novartis	€ 15,30
Vaxigrip	SPMSD	€ 15,30

⁵⁷ Quellen: Zentrum für Reisemedizin, Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger

Als Preis wird der Privatverkaufspreis in der Apotheke herangezogen, da Influenza-Impfstoffe in der Regel privat zu bezahlen sind. Wie oben im Abschnitt Methoden erläutert, werden in die Analyse alle direkten Kosten für Behandlungen und Impfungen einbezogen, unabhängig davon, von wem sie letztlich getragen werden (Krankenversicherungsträger, sonstiger öffentlicher Finanzier oder Private).

Die beiden in der Tabelle erstgenannten Produkte Addigrip und Fluad sind zur Impfung von Personen ab 65 Jahren vorgesehen. Sie enthalten spezielle Adjuvantien, die die schwächere Immunreaktion von älteren Menschen verstärken und damit die Wirksamkeit der Impfung verbessern sollen. Bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse für die Gruppe der Senioren wird daher ein Impfstoffpreis von 16,95 Euro angesetzt.

Die Impfstoffe für Erwachsene unter 65 Jahren kosten 15,30 Euro, einziger Ausreißer ist der Virosomalimpfstoff Inflexal V von Baxter mit 16,00 Euro. Bei der Analyse der Gruppe der gesunden Erwachsenen wird ein Impfstoffpreis von 15,30 Euro angesetzt. In der Sensitivitätsanalyse wird auch die Auswirkung höherer Impfstoffpreise auf die Kosten-Effektivität untersucht.

Die Kosten der ärztlichen Leistung der Verabreichung der Impfung werden mit EUR 10,- angenommen.⁵⁸

Die Basisannahme für die Impfkosten liegt daher bei EUR 25,30 für gesunde Erwachsene und bei EUR 26,95 für Senioren.

6.2. Kosten für unkomplizierte Influenza (ambulante Behandlung)

6.2.1. Gesunde Erwachsene

Um einen Schätzwert für die Kosten der Behandlung Influenza-artiger Erkrankungen bei gesunden Erwachsenen im Alter von 16 bis 65 Jahren zu bekommen, wurde eine Auswertung von Daten einer großen Gebietskrankenkasse durchgeführt.

⁵⁸ Entspricht dem Ansatz von Zechmeister et al. 2007.

Ausgangspunkt waren die Arbeitsunfähigkeits-Daten, da für diese Daten eine Diagnose-Codierung nach ICD-10 vorliegt. Zunächst wurden aus den Krankenstandsdaten der Oberösterreichischen Gebietskrankenkasse jene Versicherten erhoben, die während der Influenza-Saison 2005/2006 wegen einer Influenza-bezogenen Diagnose arbeitsunfähig gemeldet waren.

Folgende ICD-10 Gruppen wurden dazu ausgewählt:

- J00 Akute Rhinopharyngitis
- J10.- Grippe durch nachgewiesene Influenzaviren
- J11.- Grippe, Viren nicht nachgewiesen
- J12.- Viruspneumonie, anderenorts nicht klassifiziert
- J18.- Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet

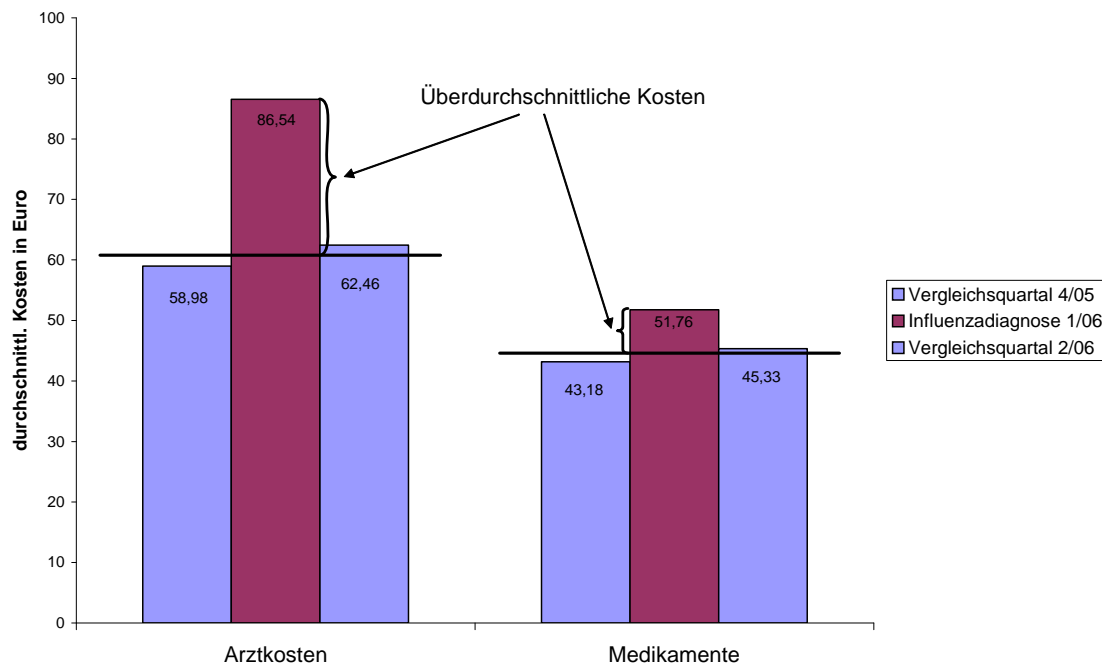
Für die Erhebung wurde das 1. Quartal 2006 gewählt, weil im 4. Quartal 2005 in Österreich nur geringe Aktivität des Influenzavirus verzeichnet wurde.⁵⁹ Für diese Versicherten wurden dann die Kosten für ärztliche Hilfe und für Heilmittel in diesem Quartal ausgewertet.

Die durchschnittlichen Kosten dieser Versicherten für ärztliche Hilfe lagen bei EUR 86,54, die durchschnittlichen Kosten für Heilmittel bei EUR 51,76.

Da nicht anzunehmen ist, dass alle in diesem Quartal anfallenden Behandlungskosten mit der Influenza-bedingten Arbeitsunfähigkeit in Zusammenhang stehen, wurde auch erhoben, wie hoch die Kosten für ärztliche Hilfe und für Heilmittel im vorhergehenden und im nachfolgenden Quartal waren, um so ein Basisniveau für die Behandlungskosten dieser Personen abschätzen zu können, und nur den darüber hinausgehenden Betrag der Influenzabehandlung zuzuordnen.

⁵⁹ Vgl. Redlberger/Popow-Kraupp 2006: S. 4.

Abb. 1: Schätzung Influenza-bedingter Behandlungskosten



Nach Abzug der durchschnittlichen Arzt- und Medikamentenkosten dieser Versicherten in den Vergleichsquartalen ergab sich ein Mehr an Behandlungskosten im „Influenza-Quartal“ von EUR 33,32 (davon EUR 25,82 Arztkosten und EUR 7,50 Medikamentenkosten).

Als Basisannahme für die Kosten der Behandlung einer unkomplizierten Influenza bei gesunden Erwachsenen wird daher in der Analyse der Wert von EUR 33,32 angesetzt.

6.2.2. Senioren

Die oben bei gesunden Erwachsenen beschriebene Vorgangsweise zur Abschätzung der Behandlungskosten kann hier nicht angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine Arbeitsunfähigkeitsdaten vorliegen, und damit nicht die Möglichkeit gegeben ist, über deren ICD-Codierung Influenzakeranke herauszufiltern.

Auf der anderen Seite wäre es auch nicht korrekt, den für jüngere Erwachsene erhobenen Wert hier zu übernehmen, da anzunehmen ist, dass die Behandlungskosten mit dem Alter variieren.

Es wurde daher entschieden, eine Kalkulation mit den für eine durchschnittliche unkomplizierte Influenzaerkrankung vermutlich benötigten medizinischen Leistungen durchzuführen.

Diese medizinischen Leistungen unterteilen sich in ärztliche Leistungen und Medikamente.

Folgende Positionen wurden in die Kalkulation der durchschnittlich anfallenden Behandlungskosten für Influenza-like illness bei Personen über 65 Jahren einbezogen:

Ärztliche Leistungen:

Zwei Ordinationsbesuche und ein Hausbesuch.

Medikamente:

Fiebersenkende und entzündungshemmende Mittel, Medikamente gegen Husten, Halsschmerzen, Schnupfen, und in einem Teil der Fälle Antibiotika.

Zur Abschätzung des Antibiotika-Einsatzes bei Influenza-like illness liegen Daten aus Großbritannien vor.⁶⁰ Demnach werden bei Fällen von Influenza-like illness ohne Komplikationen in der Altersgruppe ab 65 Jahren in rund 55 Prozent der Fälle Antibiotika verordnet.

Hinsichtlich der kausalen Behandlung der Influenza mit antiviralen Medikamenten ergab eine Berechnung, dass diese in Österreich nur bei einem verschwindend geringen Anteil der grippalen Erkrankungen verordnet werden.⁶¹ Für die Berechnung der durchschnittlichen Kosten fällt dies nicht ins Gewicht und wurde daher bei der Kalkulation nicht angesetzt.

Um die Kosten der in der Kalkulation anzusetzenden ärztlichen Leistungen abschätzen zu können, wurde die Metahonorarordnung des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger herangezogen.

In den Honorarordnungen der einzelnen Krankenversicherungsträger sind die vertragsärztlichen Leistungen unterschiedlich bezeichnet und geregelt, was einen

⁶⁰ Vgl. Turner et al. 2003: S. 225.

⁶¹ Die Verordnung von Neuraminidasehemmern ist an strenge Regeln gebunden. Eine Abgabe auf Kassenkosten ist ausschließlich für hoch fiebernde Patienten binnen 48 Stunden nach Auftreten der klinischen Symptome möglich, wenn eine Grippewelle in Österreich bzw. für bestimmte Bundesländer durch das Virologische Institut der Medizinischen Universität Wien diagnostiziert und verlautbart worden ist.

bundesweiten Vergleich sehr schwierig macht. In der Metahonorarordnung werden alle in den Honorarordnungen der Krankenversicherungsträger existierenden Leistungen zu vergleichbaren Leistungspositionen zusammengefasst und somit ein österreichweiter Vergleich ermöglicht. Es ist damit auch möglich, für bestimmte Leistungspositionen ein durchschnittliches Honorar über alle österreichischen Krankenversicherungsträger zu berechnen.

Aus der Metahonorarordnungsdatenbank wurde erhoben, wie häufig im Jahr 2005 bei allen Krankenversicherungsträgern zusammen von Allgemeinmediziner*innen die Metahonorarordnungs-Positionen Ordination und Visite abgerechnet wurden und wie hoch der jeweilige Gesamtumsatz in diesen Positionen war. Daraus konnte dann das durchschnittliche Honorar für diese beiden Positionen errechnet werden.

Für die Abschätzung der Medikamentenkosten wurden Daten über Heilmittelverordnungen aus dem Datawarehouse BIG des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger abgefragt.

Zunächst wurde für die relevanten ATC-Gruppen⁶² erhoben, wie viele Verordnungen im Jahr 2005 für die Altersgruppe der über 65-Jährigen abgegeben wurden, und wie hoch die gesamten Kosten für diese Verordnungen waren. Daraus konnten dann die durchschnittlichen Kosten einer Verordnung aus der jeweiligen ATC-Gruppe für die hier interessierende Altersgruppe errechnet werden.⁶³

In der folgenden Tabelle ist die Kalkulation der Arzt- und Medikamenten-Kosten zusammengefasst:

⁶² ATC = Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem für Arzneimittel.

⁶³ Die durchschnittlichen Kosten einer Verordnung für über 65-Jährige lagen in den Medikamentengruppen Antibiotika und Nichtsteroidale Antirheumatika über den Kosten bei 15 – 65-Jährigen, in den übrigen hier ausgewerteten Medikamentengruppen lagen die durchschnittlichen Verordnungskosten bei den Älteren unter denen der Jüngeren.

Tab. 2: Kalkulation der Kosten einer ambulanten Behandlung bei über 65-Jährigen

Arztkosten:	Anzahl	Metahonorarord. Leistungsart	Betrag
Ordinationen	2	0102	€ 13,72
Visite	1	0103	€ 23,22
Medikamente:	Anzahl	ATC-Gruppe	Betrag
Analgetika	1	N02B	€ 1,40
Rhinologika	1	R01	€ 8,43
Halsschmerzmittel	1	R02	€ 1,38
Husten- und Erkältungspräparate	1	R05	€ 3,09
Antibiotika	0,55	J01	€ 8,62
Summe			€ 59,86

Als Basiswert für die Behandlungskosten einer unkomplizierten Influenzaerkrankung wird daher bei der Gruppe der Senioren der Betrag von 59,86 Euro in der Kosten-Effektivitäts-Analyse angesetzt.

6.3. Kosten für komplizierte Influenza (Spitalsaufenthalt)

Zur Abschätzung der stationären Behandlungskosten wurden LKF-Daten ausgewertet. Ausgangspunkt waren die stationären Aufenthalte im Jahr 2005, für die Kostenträger NÖGKK oder StGKK, bei denen eine Diagnose aus den in Zusammenhang mit Influenza relevanten ICD-Gruppen J00, J10, J11, J12 oder J18 vorlag.

Um nicht zu einer Verzerrung (Überschätzung) der Kosten zu kommen, wurden nur jene Aufenthalte ausgewählt, bei denen die Hauptdiagnose in eine der obigen Gruppen fiel.

Danach wurden für die beiden interessierenden Altersgruppen die durchschnittlichen LKF-Punkte pro Aufenthalt errechnet.

Für die Erwachsenen im Alter von 16 bis 65 Jahren ergaben sich durchschnittlich 2.947,87 LKF-Punkte pro Aufenthalt.

Der durchschnittliche Punktwert für Österreich (errechnet aus den Endkosten stationärer Bereich laut Krankenanstalten-Kostenrechnung dividiert durch Gesamtsumme der LKF-Punkte) im Jahr 2005 betrug 1,15 Euro.⁶⁴

Die durchschnittlichen Kosten eines stationären Aufenthaltes von Personen im Alter zwischen 16 und 65 Jahren wegen einer der oben genannten Diagnosen betragen daher 2.947,87 Punkte x 1,15 Euro = 3.390,05 Euro.

Zu diesem Wert werden noch die Kosten einer ambulanten Behandlung addiert, da davon auszugehen ist, dass der stationären Behandlung in der Regel schon eine ambulante Behandlung vorausgegangen ist. Diese Summe wird in der Analyse für die Behandlungskosten komplizierter Influenza bei gesunden Erwachsenen angesetzt.

Für Personen ab dem Alter von 65 Jahren ergaben sich durchschnittlich 3.069,51 LKF-Punkte pro Aufenthalt. Multipliziert mit dem Punktwert von 1,15 Euro ergaben sich somit für die Gruppe der Senioren durchschnittliche Kosten von 3.529,94 Euro pro stationärem Aufenthalt. Dieser Wert, ergänzt um die Kosten einer ambulanten Behandlung, ergibt den Wert, der in der Analyse für die Behandlungskosten komplizierter Influenza bei Senioren angesetzt wird.

6.4. Behandlungskosten für Impfnebenwirkungen

Lokale Reaktionen wie Schmerzen, Schwellungen oder Rötungen sind in der Regel nicht behandlungsbedürftig und verursachen somit auch keine Behandlungskosten. Sie sind daher für eine Kosten-Effektivitäts-Analyse aus der Perspektive des Gesundheitssystems nicht relevant.

Systemische Reaktionen sind in der Regel leichte Nebenwirkungen, wie Fieber, Müdigkeit, Unwohlsein, Myalgie oder Kopfschmerzen, und nur von kurzer Dauer.

Da schwere systemische Nebenwirkungen, wie allergische Reaktionen, Guillain-Barré Syndrom und andere neurologische Komplikationen, nur sehr selten vorkommen und

⁶⁴ Quelle: Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend

ein kausaler Zusammenhang mit der Influenzaimpfung meist gar nicht nachweisbar ist, werden sie bei der Kosten-Effektivitäts-Analyse außer Acht gelassen.⁶⁵

Die Kosten der Behandlung leichter systemischer Impfnebenwirkungen werden an Hand des geschätzten durchschnittlichen Bedarfs an medizinischen Leistungen kalkuliert.

Nach Einholung einer Expertenmeinung wird davon ausgegangen, dass an ärztlichen Leistungen im Durchschnitt ein Ordinationsbesuch einzukalkulieren ist. Bezüglich des Bedarfes an Medikamenten wird davon ausgegangen, dass die durchschnittlichen Kosten einer Verordnung aus der ATC-Gruppe Nichtsteroidale Antirheumatika einen guten Näherungswert darstellen.

Aus den bereits unter Punkt 6.2.2 beschriebenen Datenbanken des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger wurden wiederum der durchschnittliche Tarif für die Ordination und die durchschnittlichen Verordnungskosten für die betreffende Medikamentengruppe erhoben.

Die Auswertung der durchschnittlichen Verordnungskosten ist nach den hier interessierenden Altersgruppen getrennt möglich. In der Basiswertanalyse werden daher für die beiden Gruppen der gesunden Erwachsenen von 15 bis 65 Jahren und der Senioren ab 65 Jahren leicht differierende Kosten für die Behandlung von Impfnebenwirkungen angesetzt. In der folgenden Tabelle sind die Werte zusammengefasst:

Tab. 3: Kalkulation der Behandlungskosten von Impfnebenwirkungen

Arztkosten:	Anzahl	Metahonorarord. Leistungsart	Betrag	
Ordinationen	1	0102	€ 6,86	
Medikamente:	Anzahl	ATC-Gruppe	Gruppe 15-65	Gruppe 65+
Nichtsteroidale Antirheumatika	1	M01A	€ 8,90	€ 10,70
Summe			€ 15,76	€ 17,56

⁶⁵ Zu den Impfnebenwirkungen siehe die genauere Darstellung in Abschnitt 2.3.3.

7. Kosten-Effektivitäts-Analyse

7.1. Modellbeschreibung

Die in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Kosten- und Effektivitäts-Daten sind nun in einem Entscheidungsmodell zu strukturieren.

Ganz allgemein geht es in einer Entscheidungsanalyse darum, Vor- und Nachteile zu quantifizieren und systematisch gegeneinander abzuwiegen.⁶⁶

Eine mögliche Methode zur strukturierten Darstellung einer solchen Analyse ist der Entscheidungsbaum. Es handelt sich dabei um eine Art Flussdiagramm.

Im Entscheidungsbaumdiagramm werden alle möglichen Ereignisabläufe, beginnend von links (dem „Stamm“ des Baumes) nach rechts abgebildet („Ereignispfade“).

An den Verzweigungen der Ereignispfade stehen entweder Entscheidungsknoten, wo zwischen Handlungsalternativen gewählt werden kann, oder Ereignisknoten (auch Zufallsknoten genannt), wo das Eintreten der folgenden Ereignisse mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit angegeben werden kann.

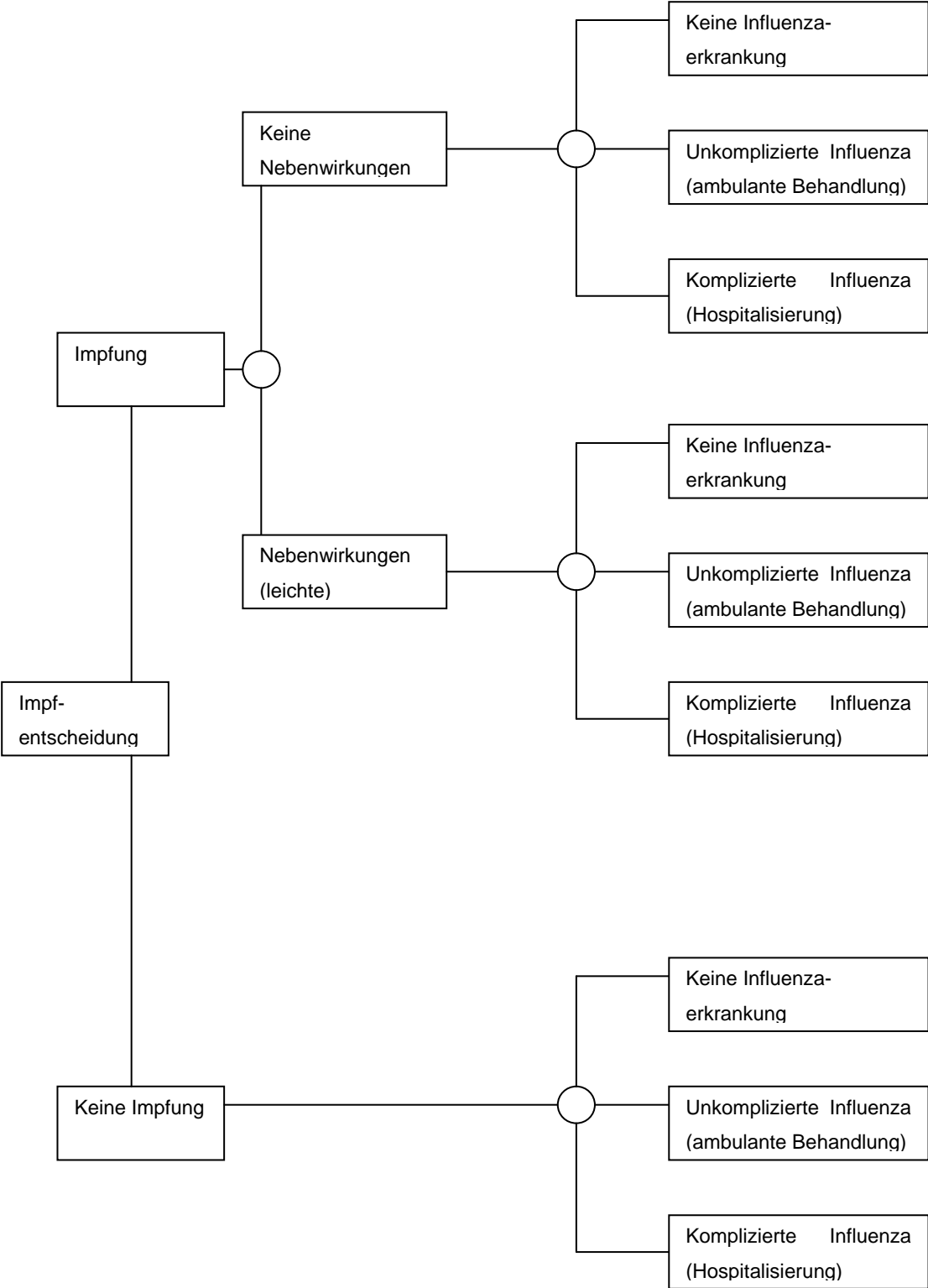
Am rechten Ende mündet jeder Ereignispfad in einen Endknoten, der die Konsequenz der vorhergehenden Ereignisse, in diesem Fall bestimmte Gesundheitszustände, repräsentiert.

Es handelt sich bei einem Entscheidungsbaum um ein Modell, durch das die komplexe Realität vereinfacht dargestellt wird. Durch die präzise strukturierte Darstellung der Ereignisabfolgen, Entscheidungsmöglichkeiten und der daraus resultierenden Konsequenzen ist ein solches Diagramm an sich schon nützlich für die Klärung einer komplexen Fragestellung.

In der folgenden Abbildung wird die Struktur des der Kosten-Effektivitäts-Analyse der Influenzaimpfung in Österreich zu Grunde liegenden Entscheidungsbaumes dargestellt. Für beide analysierte Subpopulationen, Senioren und gesunde Erwachsene, wird die gleiche Entscheidungsbaumstruktur verwendet.

⁶⁶ Vgl. Wendland 2004: S. 190.

Abb. 2: Entscheidungsbaum



Ganz links (am „Stamm“ des Entscheidungsbaumes) steht zunächst die Entscheidung entweder für die Strategie „impfen“ oder für die Strategie „nicht impfen“. Um einen einfachen Vergleich zu ermöglichen, wird zunächst angenommen, dass zwei gleich große Gruppen von jeweils 100.000 Personen geimpft und nicht geimpft werden (insgesamt 200.000 Personen).

Auf die Impfung folgt ein Ereignisknoten (oder Zufallsknoten), an dem sich entscheidet, ob unerwünschte Impfnebenwirkungen auftreten oder nicht. In beiden Fällen kann danach entweder eine Influenzaerkrankung auftreten oder nicht. In jenen Fällen, wo eine Erkrankung auftritt, folgt noch die Entscheidung, ob die Krankheit leicht verläuft, und eine ambulante Behandlung ausreichend ist, oder ob Komplikationen auftreten, die eine Hospitalisierung erforderlich machen.

Beim unteren Ast folgt auf die Entscheidung, dass keine Impfung durchgeführt wird, sofort der Ereignisknoten, der zwischen den Ereignissen Erkrankung oder keine Erkrankung entscheidet und im Falle einer Erkrankung noch die Unterteilung in unkomplizierten oder komplizierten Verlauf der Erkrankung. Am Ende der Ereignispfade steht in jedem Fall einer der drei Zustände „keine Influenzaerkrankung“, „unkomplizierte Influenzaerkrankung“ oder „komplizierte Influenzaerkrankung“.

Ein solches einfaches Entscheidungsbaum-Modell ist hier angemessen, da für die Fragestellung nur ein kurzer Zeithorizont relevant ist. Die Schutzwirkung der Influenzaimpfung hält nur für eine Saison an. Impfwirkungen in der ferneren Zukunft sind daher nicht zu berücksichtigen.

Auch für die hier relevanten Erkrankungen ist ein kurzer Beobachtungshorizont ausreichend. Das gilt selbstverständlich für die unkomplizierte Influenza, die nur ein bis zwei Wochen dauert, aber auch für die Komplikationen, die im schlimmsten Fall zwar sogar zum Tod führen können, aber in der Regel keine langfristigen (über ein Jahr hinausgehenden) behandlungsbedürftigen Folgeerkrankungen nach sich ziehen.

Würde sich hingegen der Beobachtungshorizont über einen langen Zeitraum erstrecken, weil zum Beispiel der Impfschutz über Jahrzehnte anhält oder weil bleibende Folgeschäden der Erkrankung zu berücksichtigen sind, so würde ein simples Entscheidungsbaum-Modell nicht ausreichen. Um berücksichtigen zu können, dass Kosten und Wirkungen zu verschiedenen Zeiten auftreten können, und dass sich

Wahrscheinlichkeiten während des Beobachtungszeitraumes verändern können (etwa mit zunehmendem Alter), wäre der Einsatz eines Markov-Modells (Markov-Kette) erforderlich.⁶⁷

Wegen des kurzen Zeithorizontes, der nicht über ein Jahr hinausgeht, ist auch eine Diskontierung von in der Zukunft auftretenden Kosten und Effekten in dieser Analyse nicht erforderlich.

Durch die Modellierung des Entscheidungsbaumes wurde die Fragestellung in eine strukturierte Form gebracht. Dieses einfache Modell ist nun noch mit Zahlen zu befüllen, um eine quantitative Analyse durchführen zu können.

1. Analyse der Effektivität: An jeder Verzweigung des Entscheidungsbaumes (Ereignisknoten) werden die Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten der folgenden alternativen Ereignisse eingetragen. Die Summe der Übergangswahrscheinlichkeiten an jeder Verzweigung ist eins. An den Endknoten ergibt sich dann die zu erwartende Häufigkeit der verschiedenen Gesundheitszustände.
2. Analyse der Kosten: Hier sind die ökonomischen Bewertungen (Kosten) der verschiedenen Ereignisse entlang eines Pfades anzugeben und am Ende zu summieren.

Schließlich werden die beiden separaten Analysen von Kosten und Effektivität zusammengefasst, in dem die Differenz der Kosten für die beiden Handlungsalternativen (impfen oder nicht impfen) der Differenz der Konsequenzen (Effektivität) der beiden Handlungsalternativen gegenüber gestellt wird. Die Division der zusätzlichen Kosten der Impfstrategie durch die damit erzielten Effekte ergibt das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis.

Dabei beschränkt sich die Ermittlung der Kosten-Effektivität auf eine Berechnung der Kosten pro verhindertem Ereignis (Erkrankungsfall oder Hospitalisierung).

Eine Berechnung der Kosten pro gewonnenem Lebensjahr wird hier nicht durchgeführt, da dazu exakte demografische Daten (Restlebenserwartung) nötig wären und die Analyse dadurch wesentlich aufwändiger werden würde.

⁶⁷ Siehe dazu z. B. Siebert/Mühlberger/Schöffski 2000: 110 ff. oder Wendland 2004: S. 211 ff.

Eine Berechnung von Kosten pro gewonnenem „Quality adjusted life year“ (QALY) würde über eine Kosten-Effektivitäts-Analyse bereits hinausgehen. Man spricht hierbei von einer Kosten-Nutzwert-Analyse (cost-utility analysis).⁶⁸

Die Berechnung von gewonnenen QALYs ist mangels entsprechender österreichischer Daten hier nicht möglich, für die vorliegende Fragestellung aber auch nicht erforderlich.

7.2. Basisfallanalyse gesunde Erwachsene

In der folgenden Tabellen werden die der Basiswertanalyse zu Grunde gelegten Parameter für gesunde Erwachsene übersichtlich zusammengefasst.

Die Analyse geht von einer hypothetischen Zielpopulation von 200.000 aus, von der die Hälfte geimpft und die andere Hälfte nicht geimpft wird.

Die Erhebung der Effektivitäts- und Kostenparameter wurde in den vorhergehenden Abschnitten bereits erläutert.

⁶⁸ Siehe dazu Abschnitt 3.2.6.

Tab. 4: Modellparameter für gesunde Erwachsene, Alter 16 - 65

Parameter	Basiswert	Quelle
Wahrscheinlichkeit influenza-like illness bei Ungeimpften	23,05%	Cochrane Review Jefferson et al. 2007, Analysis 01.01.
Wahrscheinlichkeit Hospitalisierung bei Ungeimpften	0,78%	Cochrane Review Jefferson et al. 2007, Analysis 01.08.
Effektivität der Impfung gegen influenza-like illness (Relative Risikoreduktion)	23%	Cochrane Review Jefferson et al. 2007, Analysis 01.01.
Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierungen (Relative Risikoreduktion)	11%	Cochrane Review Jefferson et al. 2007, Analysis 01.08.
Rate Impfnebenwirkungen	7,77%	Cochrane Review Jefferson et al. 2007, Analysis 01.12.
Kosten der Impfung	€ 25,30	Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
Kosten der Behandlung von Impfnebenwirkungen	€ 15,76	Daten der sozialen Krankenversicherung, eigene Berechnungen
Behandlungskosten unkomplizierte Erkrankungen	€ 33,32	Daten der sozialen Krankenversicherung, eigene Berechnungen
Behandlungskosten komplizierte Erkrankungen	€ 3.423,37	Daten der sozialen Krankenversicherung und LKF-Daten, eigene Berechnungen

Mit diesen Parametern wird nun das Entscheidungsbaum-Modell durchgerechnet. Für die vorliegende Arbeit wurden die Berechnungen mit dem Standard-Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel durchgeführt. Da es sich hier um ein sehr einfaches Modell handelt, war die Verwendung einer speziellen Software, wie zum Beispiel TreeAge, nicht erforderlich.

Bei der Analyse werden die beiden Handlungsstrategien „Impfen“ und „nicht Impfen“ hinsichtlich ihrer Kosten und Effekte verglichen. Dazu wird auf Grundlage der erhobenen Effektivitätsdaten für jeweils 100.000 geimpfte und nicht geimpfte Personen errechnet, wie viele Erkrankungsfälle, unterteilt nach unkomplizierten und komplizierten Fällen, zu erwarten sind. Für die Geimpften wird auch berechnet, wie viele unerwünschte Impfnebenwirkungen zu erwarten sind.

Im zweiten Schritt kann nun, mit Hilfe der ermittelten Kostendaten, errechnet werden, wie hoch die gesamten Behandlungskosten für Influenzaerkrankungen in den beiden Gruppen der Geimpften und der Ungeimpften sind. Bei den Geimpften sind dazu natürlich noch die Kosten der Impfung, einschließlich der Behandlungskosten für Impfnebenwirkungen, zu berücksichtigen.

Schließlich werden die durch die Impfstrategie angefallenen zusätzlichen Kosten den durch die Impfstrategie erzielten Effekten, das heißt den verhinderten Erkrankungsfällen, gegenüber gestellt, und so das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis ermittelt.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Analyse für die Gruppe der gesunden Erwachsenen zusammengefasst:

Tab. 5: Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse für gesunde Erwachsene, Alter 16 - 65

	Impfung		Keine Impfung	
	Anzahl	Kosten	Anzahl	Kosten
Population	100.000		100.000	
Impfungen	100.000	€ 2.530.000,00	0	€ 0,00
Impfnebenwirkungen	7.770	€ 122.455,20	0	€ 0,00
Leichte Erkrankungen	17.749	€ 591.396,68	23.050	€ 768.026,00
Schwere Erkrankungen	694	€ 2.375.818,78	780	€ 2.670.228,60
Summe Kosten		€ 5.619.670,66		€ 3.438.254,60

Bilanz der Impfstrategie:	
Differenz Kosten	€ 2.181.416,06
Differenz Erkrankungsfälle	-5.387
Differenz Komplikationen	-86

Kosten-Effektivitäts-Verhältnis:	
Kosten pro verhinderter Erkrankung	€ 404,94
Kosten pro verhinderter Komplikation	€ 25.365,30

Das Impfprogramm, einschließlich Kosten der Behandlung von Impfnebenwirkungen, kostet hier 2.652.455,20 Euro.

Unter den 100.000 geimpften Personen treten um 5.387 leichte und um 86 schwere Erkrankungsfälle weniger auf, als in einer gleich großen ungeimpften Population zu erwarten wären. Auf diese Weise wurden durch das Impfprogramm Behandlungskosten in Höhe von 471.039,14 Euro eingespart. Die Nettokosten des Impfprogrammes betragen somit nur noch 2.181.416,06 Euro.

Diese Nettokosten der Impfung werden dann den Effekten der Impfung, gemessen in verhinderten Erkrankungsfällen, gegenüber gestellt, und so das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis errechnet. Für die Berechnung der Kosten pro verhinderter Erkrankung werden einfache und komplizierte Erkrankungsfälle zusammengezählt.

$$\text{Kosten pro verh. Erkrankung} = \frac{\Delta \text{Kosten}}{\Delta \text{Erkrankungen}} = \frac{2.181.416,06}{5.387} = \text{EUR } 404,94$$

$$\text{Kosten pro verh. Komplikation} = \frac{\Delta \text{Kosten}}{\Delta \text{Komplikationen}} = \frac{2.181.416,06}{86} = \text{EUR } 25.365,30$$

7.3. Sensitivitätsanalyse gesunde Erwachsene

Im Folgenden soll geprüft werden, wie sich das Ergebnis der oben dargestellten Basisfallanalyse ändert, wenn einzelne der dort eingesetzten Parameter variiert werden. Da alle Parameter mehr oder weniger stark mit Unsicherheit behaftet sind, ist es wichtig, die Stabilität der Ergebnisse auf diese Weise zu testen.

Ziel einer solchen Analyse ist es auch, jene Parameter herauszufinden, die einen besonders starken Einfluss auf die Kosten-Effektivität haben, um sich bei zukünftigen Analysen auf eine möglichst genaue Schätzung dieser Größen zu konzentrieren.

Es wird eine univariate Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den Einfluss einzelner Variablen messen zu können (siehe dazu Abschnitt 4).

Der Sensitivitätstest wurde für alle neun Modellvariablen durchgeführt.

In der folgenden Tabelle sind alle Variablen mit Angabe des Basiswertes und des Variationsbereiches zusammengefasst:

Tab. 6: Variationsbereiche für Sensitivitätsanalyse gesunde Erwachsene

Parameter	Basiswert	Variationsbereich
Wahrscheinlichkeit influenza-like illness bei Ungeimpften	23,05%	5% - 30%
Wahrscheinlichkeit Hospitalisierung bei Ungeimpften	0,78%	0,1% - 1%
Effektivität der Impfung gegen influenza-like illness (Relative Risikoreduktion)	23%	13% - 32%
Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierungen (Relative Risikoreduktion)	11%	0% - 35%
Rate Impfnebenwirkungen	7,77%	1 % - 10 %
Kosten der Impfung	€ 25,30	€ 13 - € 50
Kosten der Behandlung von Impfnebenwirkungen	€ 15,76	€ 7 - € 30
Behandlungskosten unkomplizierte Erkrankungen	€ 33,32	€ 20 - € 120
Behandlungskosten komplizierte Erkrankungen	€ 3.423,37	€ 1.500 - € 7.000

Bei den Parametern Rate der Impfnebenwirkungen, Kosten der Behandlung von Impfnebenwirkungen, Behandlungskosten unkomplizierter Erkrankungen und Behandlungskosten komplizierter Erkrankungen ergab die Variation über den in der Tabelle angegebenen plausiblen Wertebereich keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis der Analyse.

Bei der Rate der Impfnebenwirkungen ergab selbst der minimale angenommene Wert von 1 Prozent (minus 87 Prozent gegenüber der Basisannahme) nur eine Reduktion des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses (sowohl der Kosten pro verhinderter Erkrankung als auch der Kosten pro verhinderter Komplikation) um 4,9 Prozent. Die maximale Annahme von 10 Prozent (plus 28,7 Prozent gegenüber der Basisannahme) wirkte sich auf die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse nur mit einem Anstieg von 1,6 Prozent aus.

Die Variation der Behandlungskosten von Impfnebenwirkungen über den angegebenen Bereich ergab maximale Änderungen der Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse von minus 3 Prozent bis plus 5 Prozent.

Auch die Variation der Behandlungskosten unkomplizierter Erkrankungen übt keinen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis aus. Bei Annahme des minimalen plausiblen Wertes ändern sich die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse um plus 3,2 Prozent. Und selbst bei Annahme des maximalen Wertes, der hier fast vier mal so hoch ist, wie der Basiswert, reduzieren sich die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse nur um 21 Prozent, was noch immer keine wesentliche Änderung des Ergebnisses bedeuten würde (die Kosten pro verhinderter Erkrankung betragen dann 319,64 Euro, die Kosten pro verhinderter Komplikation 20.022,38 Euro).

Ähnliches gilt für die Variation der Behandlungskosten von komplizierten Erkrankungen. Hier ändern sich die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse im Rahmen von plus 7,6 Prozent bis minus 14,1 Prozent, was keine wesentliche Änderung des Ergebnisses bedeutet, vor allem angesichts des breiten Variationsbereiches.

Die Tabellen mit allen Ergebnissen der univariaten Sensitivitätsanalyse befinden sich im Anhang C.

Im Folgenden wird die Sensitivitätsanalyse für jene Parameter, deren Variation das Analyseergebnis maßgeblich beeinflussen kann, auch grafisch dargestellt.

7.3.1. Erkrankungswahrscheinlichkeit für Influenza-like illness

Als Basiswert für die Erkrankungswahrscheinlichkeit an Influenza-like illness wurden 23,05 Prozent angesetzt. Dieser Wert wurde aus dem Cochrane Review von Jefferson et al. (2007) extrahiert.

Für die Sensitivitätsanalyse wurde die Erkrankungswahrscheinlichkeit über den Bereich von 5 Prozent bis 30 Prozent variiert, was die Spannweite der in der Literatur angegebenen Inzidenzraten für Influenza-like illness abdeckt.⁶⁹ Nur bei Kindern und in geschlossenen Einrichtungen werden noch über 30 Prozent liegende attack rates berichtet.

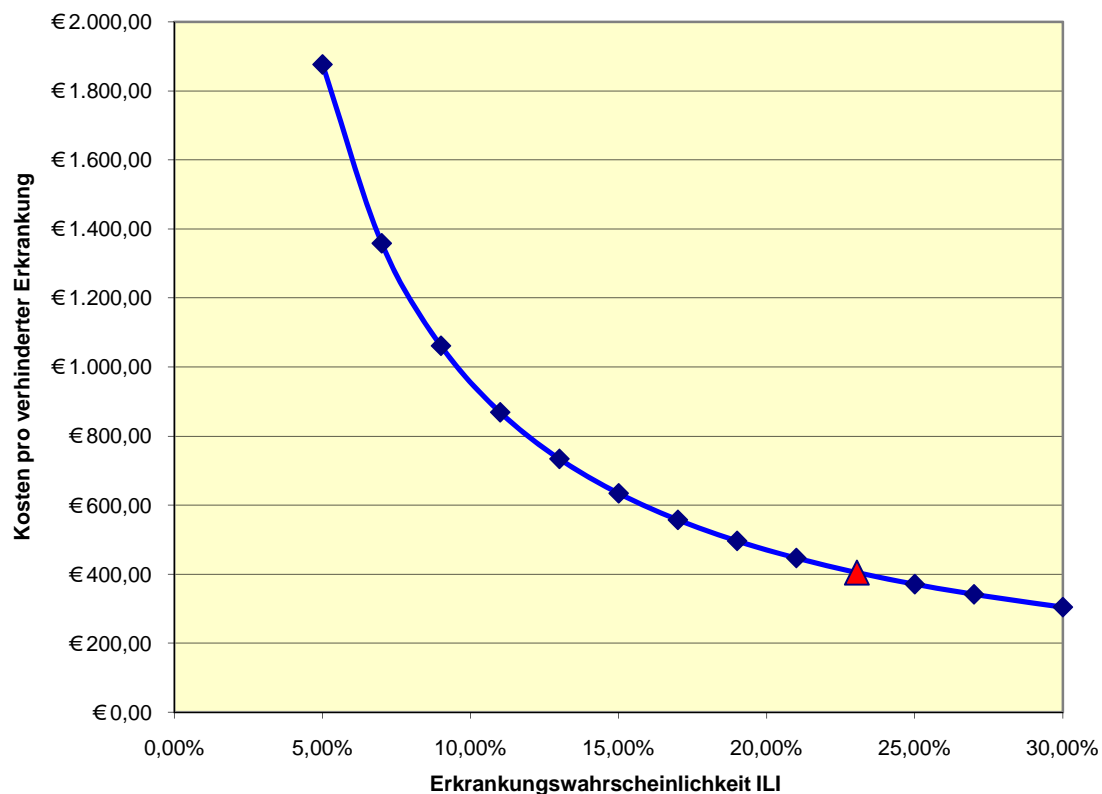
Für Österreich sind keine Erkrankungsdaten für Influenza-like illness bekannt. Eine vom Gesundheitsministerium veröffentlichte Hochrechnung von Sentinella-Daten⁷⁰ ergibt eine jährliche durchschnittliche Inzidenz von 4,5 Prozent, wobei sich dieser Wert jedoch nur auf tatsächliche Influenza-Erkrankungen bezieht, und nicht auf die hier relevante weitere Definition von Influenza-like illness.

Die Auswirkungen einer Variation der Inzidenzrate über einen Bereich von 5 Prozent bis 30 Prozent auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung sind in der folgenden Grafik dargestellt:

⁶⁹ Siehe z. B. Szucs 1999, S. 12 oder Nguyen-Van-Tam 1998, S. 188.

⁷⁰ Strauss/Fülöp S. 2.

Abb. 3: Einfluss der ILI-Inzidenzrate auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung



Der Basisfall ist im Diagramm durch das Dreieck gekennzeichnet.

Die Darstellung zeigt den starken Einfluss der Erkrankungswahrscheinlichkeit an Influenza-like illness auf die Kosten pro verhindertem Krankheitsfall. An der unteren Grenze des Variationsbereiches (Erkrankungswahrscheinlichkeit von 5 Prozent) liegen die Kosten pro verhinderter Erkrankung bei 1.876,80 Euro, das ist mehr als viereinhalb mal so viel wie im Basisfall.

Die Kenntnis der tatsächlichen Erkrankungsrate ist also wichtig für die Berechnung eines korrekten Ergebnisses. Leider ist jedoch gerade die Inzidenz der unkomplizierten Influenzaerkrankungen nur schwer zu messen und vor allem sehr variabel, da die Virusaktivität unberechenbar ist und von Jahr zu Jahr und auch von Region zu Region stark schwanken kann. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse ist das zu bedenken.

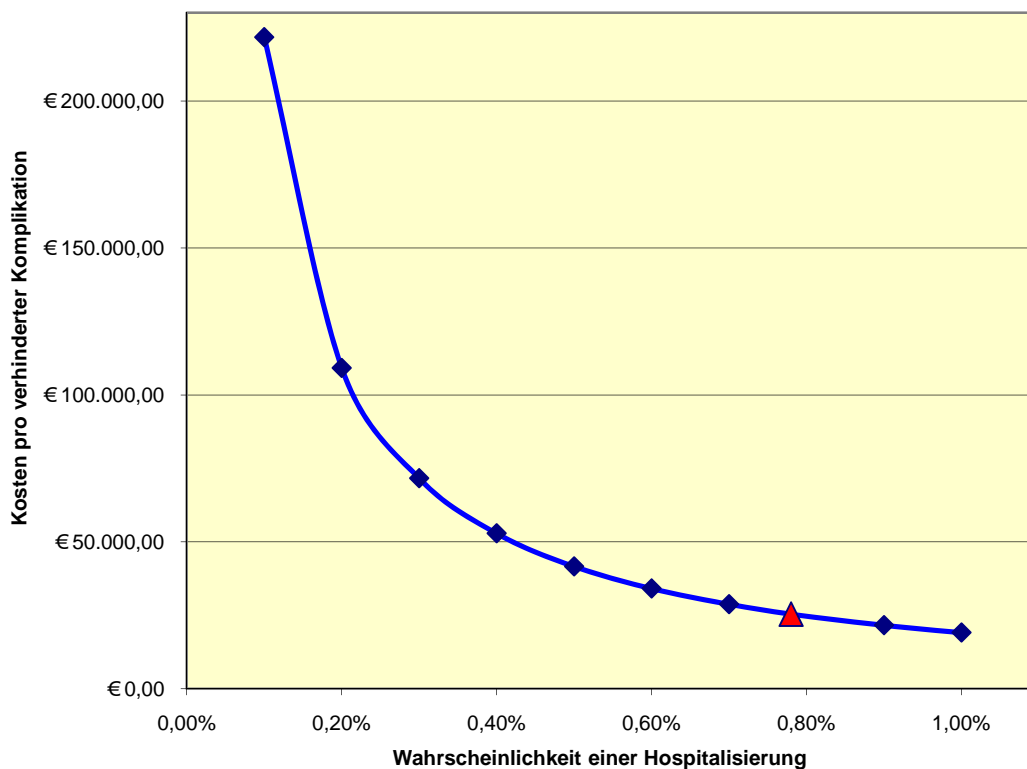
Der Einfluss einer Variation der Erkrankungswahrscheinlichkeit für Influenza-like illness auf die Kosten pro verhinderter Komplikation ist vernachlässigbar.

7.3.2. Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung

Als Basiswert für die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung bei Ungeimpften wurde der aus dem Cochrane Review von Jefferson et al. (2007) extrahierte Wert von 0,78 Prozent angenommen. Dieser Wert wurde in der Sensitivitätsanalyse über den Bereich von 0,1 Prozent bis 1 Prozent variiert.

Die Variation der Wahrscheinlichkeit einer Influenza-assoziierten Hospitalisierung ergibt, wenig überraschend, nur einen geringen Einfluss auf die Kosten pro verhindertem Erkrankungsfall, aber einen starken Einfluss auf die Kosten pro verhinderter Komplikation. Letzterer Zusammenhang wird in der folgenden Grafik veranschaulicht.

Abb. 4: Einfluss der Hospitalisierungsrate auf die Kosten pro verhinderter Komplikation



Die Grafik zeigt, dass im unteren Variationsbereich der Hospitalisierungsrate die Kosten pro verhinderter Komplikation überproportional ansteigen.

Erklärbar ist das durch den doppelten Effekt, dass zum Einen die Nettokosten der Impfung steigen, weil bei geringerer Hospitalisierungsrate weniger Behandlungskosten einzusparen sind, und sich zum Anderen diese höheren Nettokosten auf weniger verhinderte Hospitalisierungsfälle aufteilen.

Beim angenommenen Minimalwert für die Hospitalisierungsrate von 0,1 Prozent liegen die Kosten pro verhinderter Komplikation bei 221.651,71 Euro.

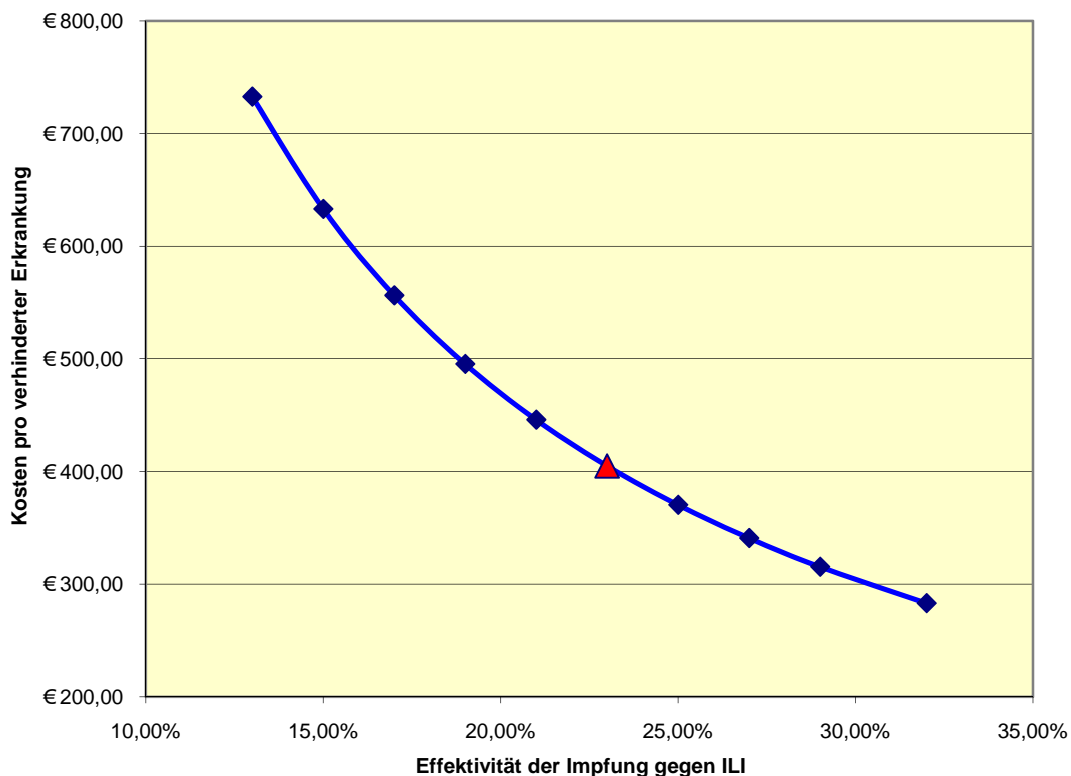
7.3.3. Effektivität der Impfung gegen Influenza-like illness

Der Basiswert für die Effektivität der Impfung gegen Influenza-like illness von 23 Prozent wurde dem Cochrane Review von Jefferson et al. (2007) entnommen.

Der in der Sensitivitätsanalyse getestete Variationsbereich von 13 Prozent bis 32 Prozent entspricht dem dort angegebenen 95%-Konfidenzintervall.

Die Variation dieses Parameters hat erwartungsgemäß nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Kosten pro verhinderter Komplikation, aber einen relevanten Einfluss auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung, wie im folgenden Diagramm zu sehen ist.

Abb. 5: Einfluss der Impfeffektivität gegen ILI auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung



Beim minimalen Wert für die Impfeffektivität von 13 Prozent liegen die Kosten pro verhinderter Erkrankung mit 732,71 Euro bei rund 181 Prozent des Basisfalles.

Bei der maximal angenommenen Impfeffektivität von 32 Prozent liegen die Kosten pro verhinderter Erkrankung bei 283,07 Euro, das sind rund 70 Prozent des Ergebnisses im Basisfall.

7.3.4. Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierung

Der Basiswert für die Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierungen von 11 Prozent wurde dem Cochrane Review von Jefferson et al. (2007) entnommen (Analysis 01.08 – relatives Risiko der Geimpften 0,89). Das Ergebnis dieser Analyse ist jedoch nicht statistisch signifikant. Das 95%-Konfidenzintervall für das relative Risiko der

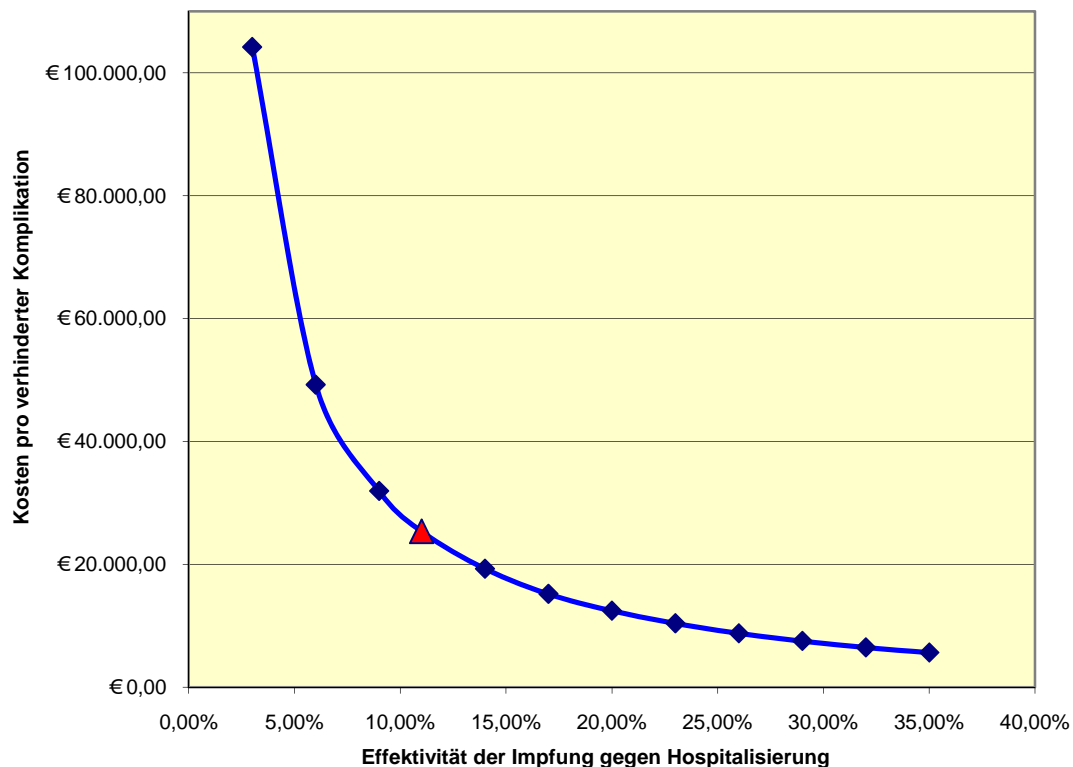
Geimpften reicht von 0,65 bis 1,20. In der Sensitivitätsanalyse soll daher für die Impfungseffektivität ein Variationsbereich von 0 Prozent bis 35 Prozent getestet werden.

Die Sensitivitätsanalyse ergibt, dass die Variation der Impfeffektivität gegen Hospitalisierungen einen starken Einfluss auf die Kosten pro verhinderter Komplikation hat.

Auch wenn der untere Extrempunkt von null Effektivität weggelassen wird, zeigt die grafische Darstellung deutlich den überproportionalen Anstieg der Kosten pro verhinderter Komplikation bei sinkender Impfeffektivität.

Es wirkt hier ein doppelter Effekt auf die Berechnung des Kosten-Effektivitäts-Quotienten: Die sinkende Impfeffektivität führt erstens dazu, dass die Nettokosten des Impfens steigen, da weniger eingesparte Behandlungskosten von den Bruttokosten abzuziehen sind, und zweitens werden dann diese höheren Impfkosten auf weniger verhinderte Komplikationen (= Hospitalisierungen) verteilt.

Abb. 6: Einfluss der Impfeffektivität gegen Hospitalisierung auf Kosten pro verhinderter Komplikation



Der Einfluss der Impfeffektivität gegen Hospitalisierungen auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung ist weniger stark, doch auch hier ergibt eine Variation über den angegebenen Konfidenzbereich von 0 Prozent bis 35 Prozent eine Abweichung des Ergebnisses vom Basisfall zwischen plus 15 Prozent und minus 32 Prozent, das heißt die Kosten pro verhinderter Erkrankung könne zwischen 467,05 Euro und 276,51 Euro liegen.

7.3.5. Kosten der Impfung

Für den Basisfall wurden die derzeit in Österreich üblicherweise anfallenden Impfkosten (Impfstoff und Arzthonorar) von 25,30 Euro angesetzt.

Um zu sehen, wie sich veränderte Impfungskosten auf das Ergebnis der Kosten-Effektivitäts-Analyse auswirken würden, wurde eine Sensitivitätsanalyse für diesen Parameter durchgeführt.

Der untere Wert von 13,- Euro wäre im Fall eines öffentlichen Impfprogrammes denkbar, wenn die Impfstoffe bei zentralem Großeinkauf von den Herstellern billiger abgegeben werden und Sonderregelungen für das ärztliche Impfhonorar gelten würden.

Der obere Wert von 50,- Euro würde den hypothetischen Extremfall einer Verdoppelung der derzeit gültigen Impfstoffpreise und Honorare darstellen.

Die Sensitivitätsanalyse ergibt, dass eine Änderung der Impfkosten starken Einfluss auf die Kosten-Effektivität hat, wie die folgenden beiden Diagramme zeigen.

Abb. 7: Einfluss der Impfungskosten auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung

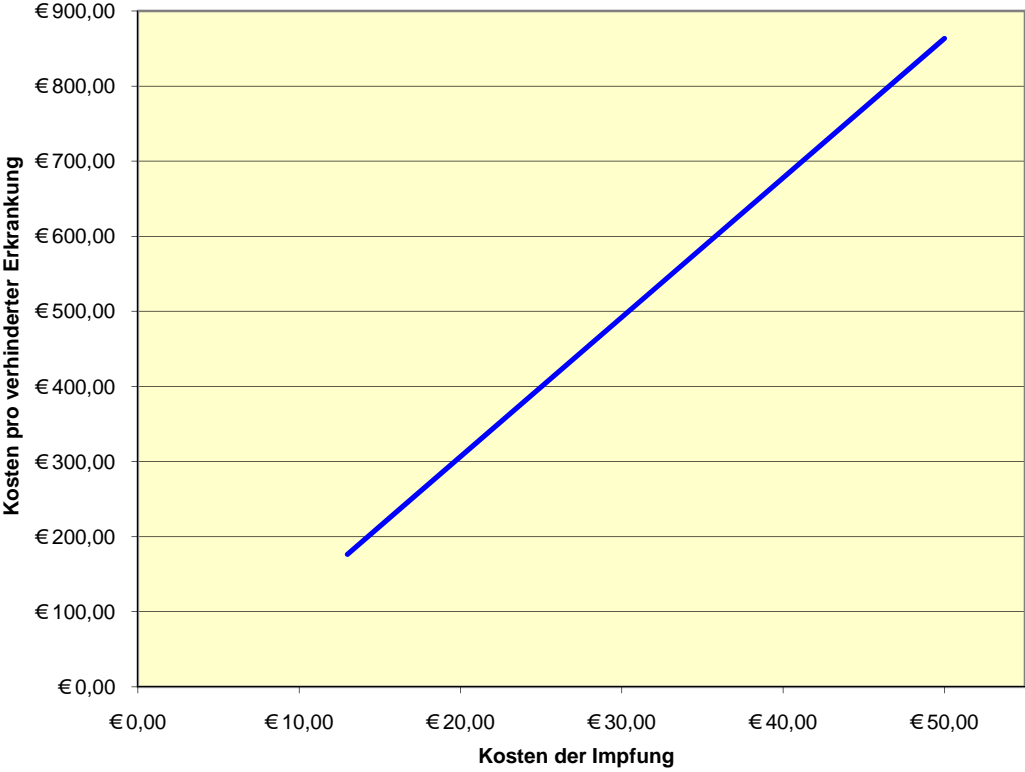
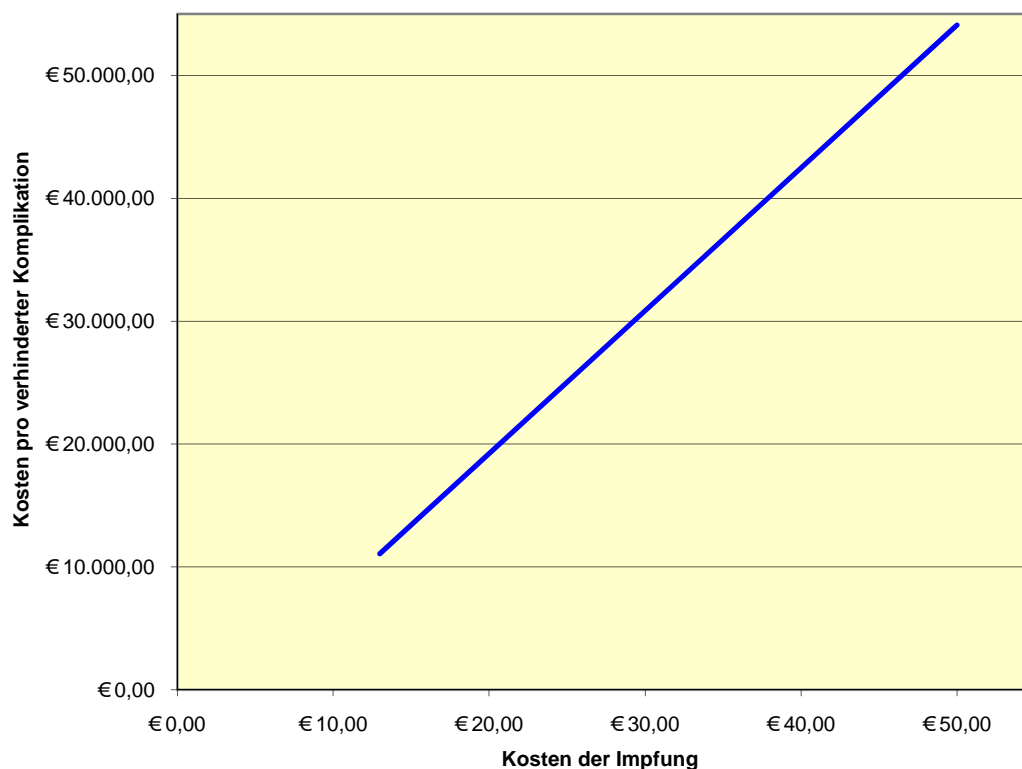


Abb. 8: Einfluss der Impfungskosten auf die Kosten pro verhinderter Komplikation



In beiden Fällen besteht der selbe einfache lineare Zusammenhang zwischen Ergebnis und Impfkosten, da eine Variation dieses Parameters nur direkt auf die Kostenseite wirkt, sich aber an der Anzahl verhinderter Erkrankungsfälle nichts ändert.

Beim minimalen angenommenen Wert für die Impfungskosten von 13,- Euro, das entspricht rund 51 Prozent des Basiswertes, sinken die Kosten-Effektivitäts-Quotienten auf rund 44 Prozent des Basiswertes, das sind 176,61 Euro pro verhinderter Erkrankung bzw. 11.062,97 Euro pro verhinderter Komplikation.

Beim maximalen Wert für die Impfungskosten von 50,- Euro (rund 198 Prozent des Basiswertes), steigen die Kosten-Effektivitäts-Quotienten auf rund 231 Prozent des Basiswertes, das sind 863,45 Euro pro verhinderter Erkrankung bzw. 54.086,23 Euro pro verhinderter Komplikation.

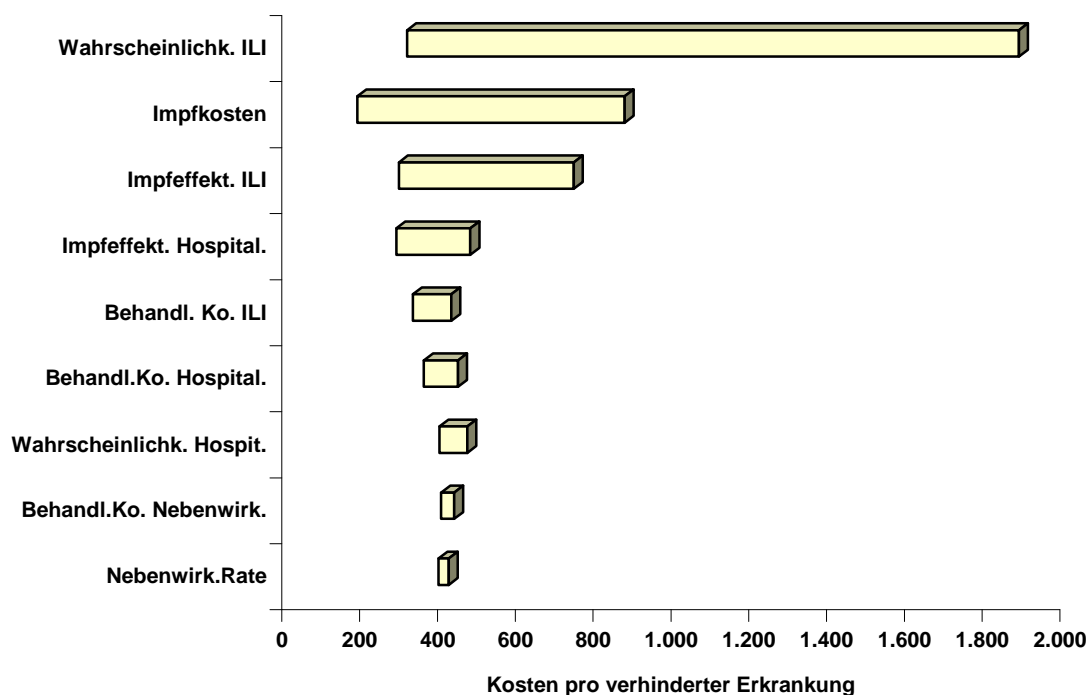
Die Impfungskosten sind somit der einzige Parameter, der sowohl auf die Kosten pro verhinderter Erkrankung als auch auf die Kosten pro verhinderter Komplikation stark durchschlägt.

Schließlich wurde noch getestet, bei welcher Höhe der Impfkosten im vorliegenden Analysemodell die Schwelle liegt, ab der die Influenzaimpfung gesunder Erwachsener kostensparend wird.

Die Analyse ergab, dass ein kostensparendes Ergebnis erst bei einem Impfungspreis von 3,48 Euro oder weniger erzielt werden könnte.

Das folgende abschließende Diagramm zur Sensitivitätsanalyse bei gesunden Erwachsenen illustriert in übersichtlicher Weise das Ausmaß der von den einzelnen variierten Parametern ausgelösten Abweichungen der Kosten pro verhinderter Erkrankung von dem im Basisfall erzielten Wert von 404,94 Euro.

Abb. 9: Tornado-Diagramm Sensitivitätsanalyse gesunde Erwachsene



Es ist hier gut zu erkennen, dass Erkrankungswahrscheinlichkeit, Effektivität der Impfung und Impfkosten die entscheidenden Parameter sind, während die Behandlungskosten und die Impfnebenwirkungen nur unwesentlichen Einfluss haben.

7.4. Basisfallanalyse Senioren

Die folgende Tabelle enthält die Zusammenfassung der Modellparameter für die Gruppe der Senioren. Auch hier wird für die Analyse angenommen, dass die beiden Handlungsstrategien „impfen“ und „nicht impfen“ auf zwei gleich große Populationen von je 100.000 Personen angewandt werden.

Tab. 7: Modellparameter für Senioren, Alter 65+

Parameter	Basiswert	Quelle
Wahrscheinlichkeit influenza-like illness bei Ungeimpften	15,54%	Cochrane Review Rivetti et al. 2006, Analysis 06.01.
Wahrscheinlichkeit Hospitalisierung bei Ungeimpften	2,70%	Cochrane Review Rivetti et al. 2006, Analysis 06.02.
Effektivität der Impfung gegen influenza-like illness (Relative Risikoreduktion)	70%	Cochrane Review Rivetti et al. 2006, Analysis 06.01.
Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierungen (Relative Risikoreduktion)	83%	Cochrane Review Rivetti et al. 2006, Analysis 06.02.
Rate Impfnebenwirkungen	7,77%	Cochrane Review Jefferson et al. 2007
Kosten der Impfung	€ 26,95	Hauptverband
Kosten der Behandlung von Impfnebenwirkungen	€ 17,56	Daten der sozialen Krankenversicherung, eigene Berechnungen
Behandlungskosten unkomplizierte Erkrankungen	€ 59,86	Daten der sozialen Krankenversicherung, eigene Berechnungen
Behandlungskosten komplizierte Erkrankungen	€ 3.589,80	Daten der sozialen Krankenversicherung und LKF-Daten, eigene Berechnungen

So wie oben bei den gesunden Erwachsenen bereits beschrieben, werden auch hier die Gesamtkosten und die Erkrankungsfälle bei den beiden Subpopulationen Geimpfte und nicht Geimpfte gegenüber gestellt.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Berechnungen zusammen:

Tab. 8: Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse für Senioren, Alter 65+

	Impfung		Keine Impfung	
	Anzahl	Kosten	Anzahl	Kosten
Population	100.000		100.000	
Impfungen	100.000	€ 2.695.000,00	0	€ 0,00
Impfnebenwirkungen	7.770	€ 136.441,20	0	€ 0,00
Leichte Erkrankungen	4.662	€ 279.067,32	15.540	€ 930.224,40
Schwere Erkrankungen	459	€ 1.647.718,20	2.700	€ 9.692.460,00
Summe Kosten		€ 4.758.226,72		€ 10.622.684,40

Bilanz der Impfstrategie:	
Differenz Kosten	-€ 5.864.457,68
Differenz Erkrankungsfälle	-13.119
Differenz Komplikationen	-2.241

Die Analyse ergibt in diesem Fall für das Impfprogramm negative Nettokosten, das heißt, die durch die Impfung eingesparten Behandlungskosten sind höher als die Kosten für die Durchführung des Impfprogrammes, einschließlich der Behandlungskosten von Impfnebenwirkungen. Die Impfung wirkt hier also kostensparend.

Wenn 100.000 Menschen geimpft werden, würde das nach dieser Berechnung zu einer Netto-Kostensparnis (mit Berücksichtigung der Impfkosten) für das Gesundheitssystem von 5.864.457,68 Euro führen.

Die Netto-Kostensparnis pro geimpfter Person liegt bei 58,64 Euro.

Durch das Impfprogramm ist, unter den hier zu Grunde liegenden Annahmen, ein Rückgang der Erkrankungsfälle (leichte und schwere Erkrankungen zusammen genommen) um 13.119 Fälle zu erwarten.

Die Anzahl der Komplikationen wird um 2.241 reduziert.

7.5. Sensitivitätsanalyse Senioren

Analog zur oben dargestellten Sensitivitätsanalyse für die gesunden Erwachsenen sollen auch für die Senioren die einzelnen Parameter über einen plausiblen Bereich variiert und die Auswirkungen dieser Variation auf die Ergebnisse beobachtet werden.

Da die Basisfallanalyse ergeben hat, dass die Influenzaimpfung der Senioren kostensparend ist, gibt es hier als Ergebnis keine Kosten pro verhindertem Erkrankungsfall bzw. Kosten pro verhinderter Komplikation.

In der Sensitivitätsanalyse wird daher nur untersucht, wie sich die Variation der einzelnen Parameter auf die Nettokosten des Impfprogrammes auswirkt, um festzustellen, welche Parameter einen entscheidenden Einfluss auf die Kosten haben und welche nur von untergeordneter Bedeutung sind.

Die folgende Tabelle listet alle in der Analyse eingesetzten Parameter mit Basiswert und Variationsbereich auf.

Tab. 9: Variationsbereiche für Sensitivitätsanalyse Senioren

Parameter	Basiswert	Variationsbereich
Wahrscheinlichkeit influenza-like illness bei Ungeimpften	15,54%	5 % - 25 %
Wahrscheinlichkeit Hospitalisierung bei Ungeimpften	2,70%	0,5 % - 5 %
Effektivität der Impfung gegen influenza-like illness (Relative Risikoreduktion)	70%	44% - 84%
Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierungen (Relative Risikoreduktion)	83%	0% - 98%
Rate Impfnebenwirkungen	7,77%	1 % - 10 %
Kosten der Impfung	€ 26,95	€ 13 - € 50
Kosten der Behandlung von Impfnebenwirkungen	€ 17,56	€ 7 - € 30
Behandlungskosten unkomplizierte Erkrankungen	€ 59,86	€ 20 - € 120
Behandlungskosten komplizierte Erkrankungen	€ 3.589,80	€ 1.500 - € 7.000

Die Tabellen mit den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse sind im Anhang C zu finden.

Die Sensitivitätsanalyse ergab, dass die Rate der Impfnebenwirkungen, die Kosten der Behandlung von Impfnebenwirkungen, die Effektivität der Impfung gegen Influenza-like illness, die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung an Influenza-like illness und die Behandlungskosten von unkomplizierten Erkrankungen bei Variation über den in der Tabelle 9 angegebenen Bereich keinen wesentlichen Einfluss auf die Nettokosten des Impfprogrammes haben. Die Kostenersparnis für die Impfung von 100.000 Personen bleibt jeweils innerhalb des Bereiches von rund fünfeinhalb bis rund sechseinhalb Millionen Euro.

Einen stärkeren, wenn auch nicht überragenden Einfluss haben die Kosten der Impfung. Beim minimalen angenommenen Wert von 13,- Euro, das entspricht etwa 50 Prozent des Basiswertes, ergibt sich eine Kostenersparnis bei Impfung von 100.000 Personen von 7.259.457,28 Euro, im Vergleich zu 5.864.457,28 Euro im Basisfall.

Beim maximal angenommenen Wert für die Impfkosten von 50,- Euro, was ungefähr einer Verdoppelung des Basiswertes entspricht, ergibt sich immer noch eine Kostenersparnis von 3.559.457,28 Euro.

Im Folgenden wird die Sensitivitätsanalyse für jene Parameter, die einen wesentlichen Einfluss auf das Ergebnis haben, näher beschrieben.

7.5.1. Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierung

Auch bei den Senioren ist die Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierungen äußerst ungewiss, und zwar in einem noch viel höheren Ausmaß als bei den gesunden Erwachsenen.

Der Basiswert von 83 Prozent (entspricht einem relativen Risiko der Geimpften von 17 Prozent) ist dem Cochrane Review von Rivetti et al. (2006), Analysis 06.02, entnommen.

Das Ergebnis dieser Analyse ist jedoch nicht statistisch signifikant.

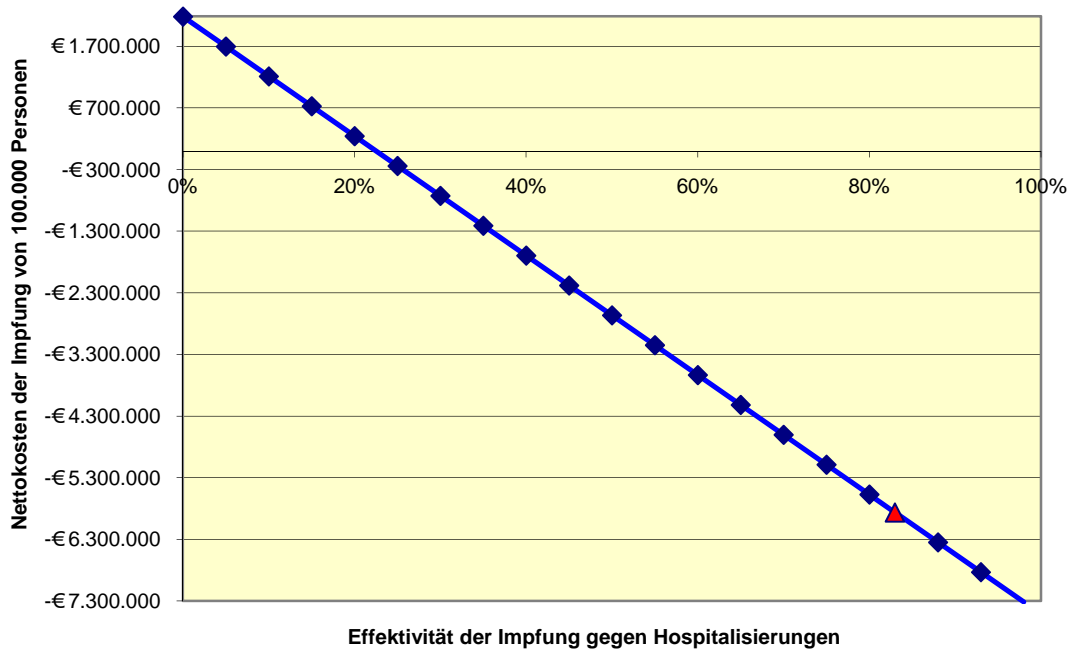
Das 95%-Konfidenzintervall für das relative Risiko der Geimpften reicht von 0,02 bis 1,28.

Es war daher in der Sensitivitätsanalyse nötig, fast das gesamte mögliche Spektrum der Impfungseffektivität abzutesten, und zwar den Bereich von 0 Prozent bis 98 Prozent.

Die Anzahl der verhinderten Komplikationen (Hospitalisierungsfälle) beträgt bei null Impfungseffektivität naturgemäß null, bei 98 Prozent Impfungseffektivität werden 2.646 Komplikationen verhindert, im Vergleich zu 2.241 verhinderten Komplikationen im Basisfall.

Das folgende Diagramm zeigt, wie sich die Nettokosten der Impfung – das heißt die Kosten der Impfung abzüglich der eingesparten Behandlungskosten – auf eine solche Variation der Impfungseffektivität gegen Hospitalisierungen reagieren.

Abb. 10: Einfluss der Impfungseffektivität gegen Hospitalisierungen auf die Kosten



Es zeigt sich, dass diese breite Variation der Impfungseffektivität gegen Hospitalisierungen auch eine große Variation der Kosten mit sich bringt.

Wenn die Kosteneffektivität im unteren Bereich liegt, wird das Ergebnis grundlegend geändert, denn dann ist die Impfung nicht mehr kostensparend. Der Schwellenwert liegt bei 22,5 Prozent Impfungseffektivität.

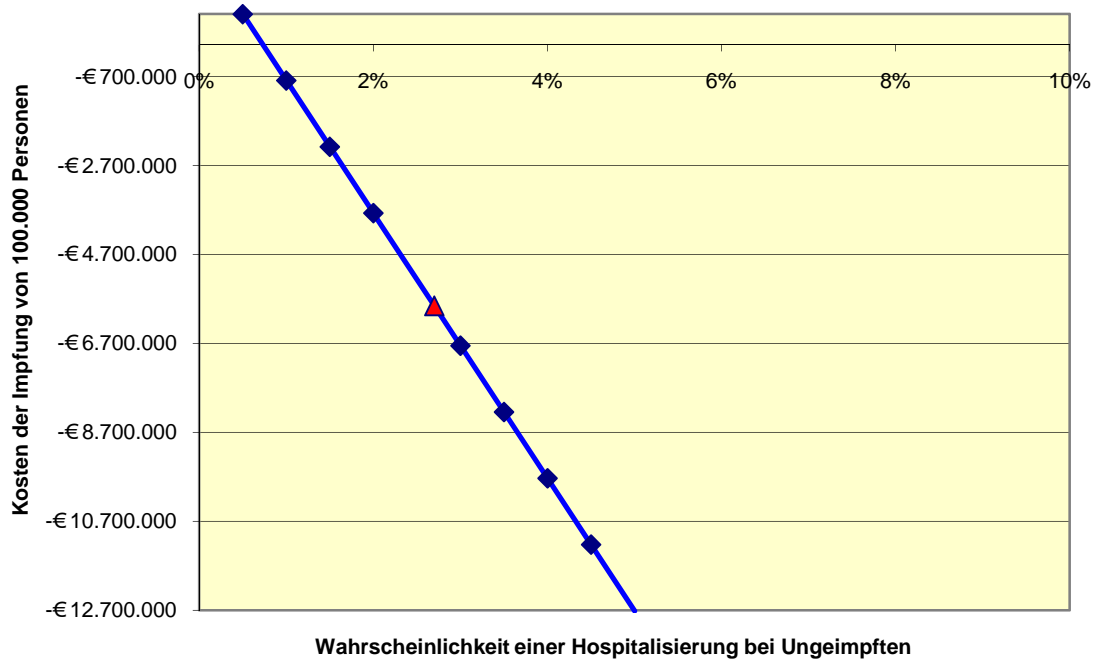
7.5.2. Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung

Der Basiswert für die Wahrscheinlichkeit einer Influenza-assoziierten Hospitalisierung bei Ungeimpften von 2,7 Prozent wurde dem Cochrane Review von Rivetti et al. (2006) entnommen.

In der Sensitivitätsanalyse wurde der Wert zwischen 0,5 Prozent und 5 Prozent variiert, um zu sehen, ob dieser Parameter entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis hat.

Das folgende Diagramm zeigt den Zusammenhang zwischen Hospitalisierungsrate und Nettokosten der Impfung von 100.000 Personen.

Abb. 11: Einfluss der Hospitalisierungsrate auf die Nettokosten



Das Diagramm zeigt, dass eine Änderung der Hospitalisierungsrate bei Ungeimpften einen starken Einfluss auf die Nettokosten des Impfprogrammes hat. Beim oberen Extremwert für die Hospitalisierungsrate von 5 Prozent würde die Impfung von 100.000 Personen bereits zu einer Netto-Kostensparnis von 12.717.385,48 Euro führen, im Vergleich zu einer Ersparnis von 5.864.457,28 im Basisfall.

Hingegen wäre bei einer Hospitalisierungsrate aus dem unteren Ende des Variationsbereiches das Impfprogramm nicht mehr kostensparend. Bei einer Hospitalisierungsrate von 0,5 Prozent betragen die Nettokosten der Impfung von 100.000 Personen 690.517,52 Euro. Der Schwellenwert liegt bei einer Hospitalisierungsrate von 0,73 Prozent.

Die Anzahl der verhinderten Komplikationen schwankt zwischen 415 bei einer Hospitalisierungsrate der Ungeimpften von 0,5 Prozent und 4.150 bei einer Hospitalisierungsrate der Ungeimpften von 5 Prozent, im Vergleich zu 2.241

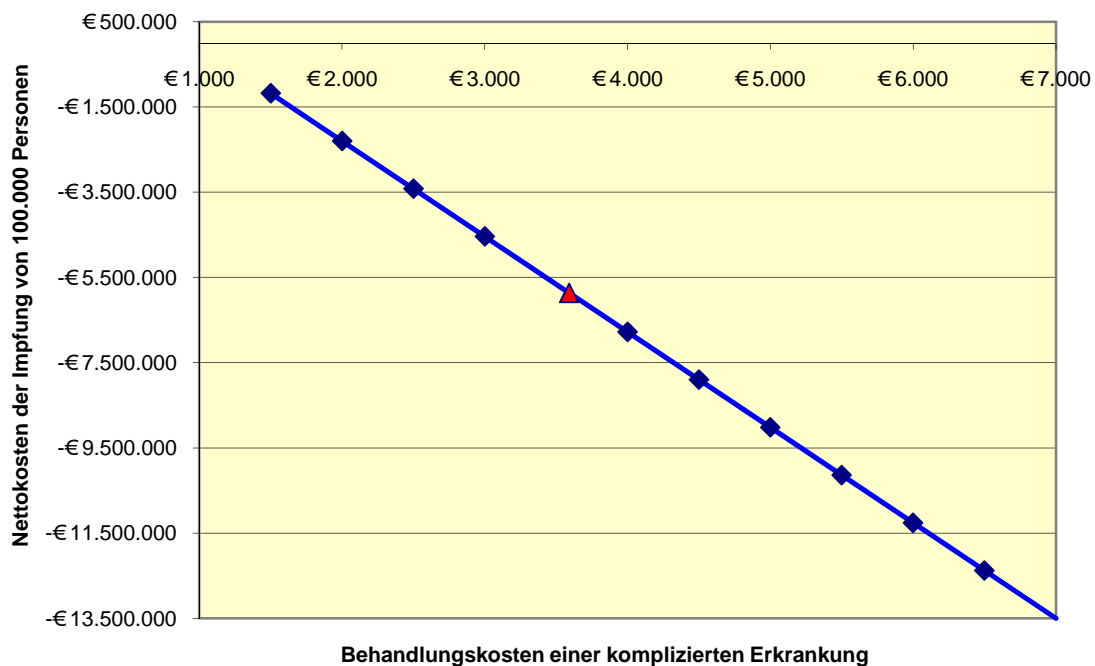
verhinderten Komplikationen im Basisfall (bei einer Hospitalisierungsrate von 2,7 Prozent).

7.5.3. Behandlungskosten komplizierter Erkrankungen

Der Basiswert für die Behandlungskosten komplizierter Erkrankungen (mit stationärer Behandlung) beträgt 3.589,80 Euro. In der Sensitivitätsanalyse wurde die Stabilität der Ergebnisse bei einer Variation dieses Parameters im Bereich von 1.500,- Euro bis 7.000,- Euro getestet.

Das folgende Diagramm zeigt den Zusammenhang zwischen dem Parameter Behandlungskosten komplizierter Erkrankungen und den Nettokosten der Impfung von 100.000 Personen.

Abb. 12: Einfluss der Behandlungskosten komplizierter Erkrankungen auf die Nettokosten der Impfung



Das Diagramm zeigt, dass durch eine Variation der Behandlungskosten im angegebenen Bereich das Ergebnis nicht grundlegend geändert wird, insofern als die

Nettokosten der Impfung von 100.000 Personen über den gesamten Variationsbereich negativ bleiben, die Impfung also jedenfalls kostensparend ist.

Es zeigt sich jedoch eine große Spannweite bei den Kosten. Beim minimalen angenommenen Wert für die Behandlungskosten einer komplizierten Erkrankung von 1.500,- Euro (rund 42 Prozent des Basiswertes) beträgt die Netto-Kosteneinsparung durch die Impfung 1.181.215,48 Euro (rund 20 Prozent des Ergebnisses im Basisfall).

Beim maximalen angenommenen Wert für die Behandlungskosten von 7.000,- Euro (195 Prozent des Basiswertes) beträgt die Netto-Kosteneinsparung durch die Impfung 13.506.715,48 Euro, das sind rund 230 Prozent des Ergebnisses im Basisfall.

8. Diskussion

8.1. Interpretation der Ergebnisse

Eine Möglichkeit zur grafischen Veranschaulichung der Ergebnisse einer Kosten-Effektivitäts-Analyse ist die „cost-effectiveness plane“.⁷¹

In diesem Diagramm wird auf der horizontalen Achse die Differenz der Effekte zwischen der interessierenden Intervention und der Alternative aufgetragen. Auf der vertikalen Achse wird die Differenz der Kosten aufgetragen.

Im folgenden Diagramm sind auf der vertikalen Achse die sich aus den oben dargestellten Basisfallanalysen ergebenden Nettokosten des Impfprogrammes aufgetragen, also die Kostendifferenz aus der Perspektive des Gesundheitssystems zwischen den Alternativen impfen und nicht impfen einer Population von 100.000 Personen.

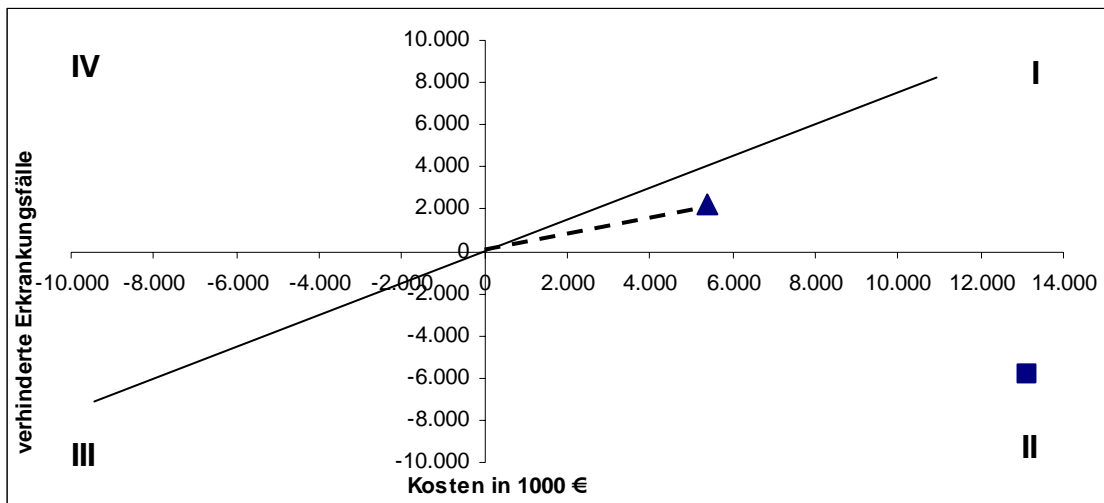
Auf der horizontalen Achse ist der Effekt der Impfung, gemessen in verhinderten Erkrankungsfällen, aufgetragen.

Der durch das Dreieck markierte Punkt repräsentiert hier die Differenz der Kosten und Wirkungen der Influenzaimpfung gesunder Erwachsener im Vergleich zur Alternative keine Influenzaimpfung.

Der durch das Quadrat markierte Punkt repräsentiert die Kosten- und Wirkungsdifferenz der Impfung von über 65-Jährigen.

⁷¹ Vgl. Drummond et al. 2005: S. 40.

Abb. 13: Cost-effectiveness plane, verhinderte Erkrankungen



Wenn ein Punkt im Quadranten II dieser Grafik liegt, so hat diese Intervention einen positiven Effekt bei gleichzeitig geringeren Kosten gegenüber der relevanten Alternative. In diesem Fall ist klar, dass diese neue Intervention gegenüber der bestehenden Alternative vorzuziehen ist (sie „dominiert“ die Alternative).

Liegt ein Punkt im Quadranten IV, so ist die Entscheidung ebenfalls klar: Hier verbindet die neue Intervention höhere Kosten und weniger Effekt und man wird daher bei der bestehenden Alternative bleiben.

Interessant wird die Entscheidung in den beiden Quadranten I und III, wo eine Intervention im Vergleich zur Alternative entweder teurer, aber effektiver ist (Quadrant I) oder weniger effektiv ist, aber dafür auch weniger kostet (Quadrant III). Hier ist eine Abwägung (trade-off) zwischen Kosten und Effekten vorzunehmen.

Letztlich hängt die Entscheidung davon ab, welches maximale Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von der entscheidenden Stelle noch als akzeptabel angesehen wird.

Im hier vorliegenden Fall liegt das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für Senioren im Quadranten II. Durch die Impfung wird ein positiver Effekt erzielt (Verhinderung von Erkrankungsfällen im Vergleich zur Alternativoption nicht impfen), während gleichzeitig die Kosten für das Gesundheitssystem niedriger sind. Die Analyse spricht also ganz eindeutig für die Impfung.

Weniger klar ist die Entscheidungslage angesichts des Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses der gesunden Erwachsenen, im Diagramm durch das Dreieck im Quadranten I repräsentiert. Es gibt hier einen positiven Effekt, aber auch zusätzliche Kosten. Die Steigung der gestrichelten Linie drückt das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis aus.

Die durchgezogene Linie stellt ein hypothetisches maximal akzeptiertes Kosten-Effektivitäts-Verhältnis dar. Man kann das auch als die maximale Zahlungsbereitschaft (willingness to pay) der für die Entscheidung zuständigen Stelle interpretieren. Alle oberhalb bzw. links von dieser Linie liegenden Punkte werden als nicht kosteneffektiv gesehen. Alle Punkte die rechts unterhalb dieser Linie liegen, repräsentieren demnach kosteneffektive Interventionen.

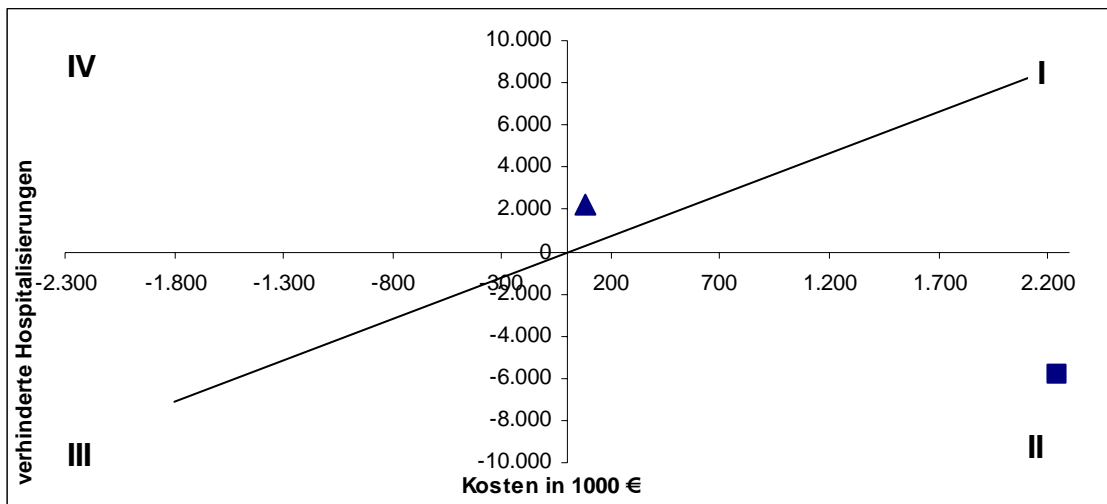
In obigem Diagramm liegt das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Influenza-Impfung von gesunden Erwachsenen unter dem (hier nur zur Veranschaulichung beliebig angenommenen) maximal akzeptierten Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Die für die Entscheidung zuständige Stelle wäre bereit, für einen verhinderten Erkrankungsfall mehr zu zahlen, als die 404,94 Euro, die hier dafür anfallen. Die Entscheidung würde daher zu Gunsten der Impfung ausfallen.

Im folgenden Diagramm sind die Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse bezüglich verhinderter Hospitalisierungsfälle, jeweils für gesunde Erwachsene und Senioren, aufgetragen.

Die Entscheidungslage bezüglich der Impfung von Senioren ist hier ebenso eindeutig, wie oben bei der Betrachtung verhinderter Erkrankungsfälle. Die Impfung verbindet einen positiven Effekt mit einer Kosteneinsparung und ist daher eindeutig kosteneffektiv.

Bei gleichem maximal akzeptierten Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Steigung der Geraden) würde das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Impfung gesunder Erwachsener hier darüber liegen und die Entscheidung würde gegen die Impfung ausfallen.

Abb. 14: Cost-effectiveness plane, verhinderte Hospitalisierungen



Selbstverständlich wird jedoch die tatsächliche Zahlungsbereitschaft für die Verhinderung eines Hospitalisierungsfalles wesentlich höher sein, als für die Verhinderung eines unkomplizierten Erkrankungsfalles. Die Steigung der Linie, die das maximal akzeptierte Kosten-Effektivitäts-Verhältnis angibt, müsste daher in der zweiten Grafik wesentlich größer sein, als in der ersten.

Um aussagen zu können, ob die Influenza-Impfung gesunder Erwachsener als kosteneffektiv anzusehen ist oder nicht, müsste nun bekannt sein, wo diese Zahlungsbereitschafts-Grenzen in Österreich tatsächlich liegen. Eine explizite Festlegung solcher Grenzen gibt es in Österreich jedoch nicht.

International hat man sich mit dieser Frage zumindest im Bereich der Krankenbehandlung schon auseinandergesetzt, und es werden in manchen Ländern auch Schwellenwerte für die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr oder QALY genannt.⁷²

Allerdings hat sich auch die internationale Literatur noch wenig mit der Frage von Zahlungsbereitschafts-Grenzen im Bereich der Prävention, um den es hier geht, auseinandergesetzt.

⁷² So schlägt zum Beispiel der niederländische *Raad voor de Volksgezondheid en Zorg* als Schwellenwert für die Kosteneffektivität von Behandlungen den Betrag von EUR 80.000,- pro QALY vor (vgl. Wit et al. 2007, S. 31).

Jedenfalls wird in der Krankenbehandlung, insbesondere bei lebensrettenden Behandlungen wie Transplantationen oder Krebstherapien, die Zahlungsbereitschaft höher sein, als bei präventiven Maßnahmen.⁷³

In der vorliegenden Analyse wurde die Kosteneffektivität nicht in Form von Kosten pro gewonnenem Lebensjahr oder QALY angegeben, sondern als Kosten pro verhindertem Krankheitsfall. Ein möglicher Weg, um beurteilen zu können, ob ein so angegebenes Kosten-Effektivitäts-Verhältnis akzeptabel ist oder nicht, ist der Vergleich der Kosten pro verhindertem Erkrankungsfall mit den Kosten pro Krankheitsfall.⁷⁴

Bei dieser Betrachtung wären die aus der vorliegenden Analyse resultierenden Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der Influenzaimpfung gesunder Erwachsener als ungünstig anzusehen, da die Kosten pro verhindertem Erkrankungsfall – sowohl bezüglich komplizierter als auch bezüglich unkomplizierter Fälle – um ein Vielfaches über den Behandlungskosten pro Fall liegen.

8.2. Mögliche Schlussfolgerungen für Österreich

Impfungen sind in Österreich derzeit keine Pflichtleistung der sozialen Krankenversicherung.⁷⁵ Für Kinder bis zum Alter von 15 Jahren gibt es ein kostenloses Impfprogramm, das von Gesundheitsbehörden und sozialer Krankenversicherung gemeinsam finanziert wird.

Für Erwachsene scheint hingegen ein gesellschaftlicher Konsens zu bestehen, dass die Inanspruchnahme von Impfungen im individuellen Verantwortungsbereich der Einzelnen liegt. Ein diesbezüglicher Meinungsumschwung wäre zumindest für jene Impfungen möglich, wo sich herausstellt, dass sie kostensparend sind, das heißt, dass die Kosten der Impfung durch eingesparte Behandlungskosten mehr als wettgemacht werden.

⁷³ Vgl. Wit et al. 2007, S. 31.

⁷⁴ Vgl. Wit et al. 2007, S. 33.

⁷⁵ Einzige Ausnahme ist die gesetzlich verankerte Zuschussleistung zur FSME-Impfung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse würden klar für eine öffentliche Finanzierung der Influenzaimpfung für über 65-Jährige sprechen, da die Impfung nicht nur im Basisfall mehr Kosten einspart als sie verursacht, sondern diese Aussage auch bei Variation einzelner Parameter über einen plausiblen Bereich überwiegend aufrecht bleibt.

Die eher als ungünstig zu beurteilenden Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse der Influenzaimpfung gesunder Erwachsener zwischen 16 und 65 Jahren sprechen gegen eine Finanzierung der Influenzaimpfung aus Mitteln des öffentlichen Gesundheitssystems für diese Gruppe.

Um fundierte Grundlagen für derartige gesundheitspolitische Entscheidungen zu erhalten, wäre es wichtig, über die beschränkten Möglichkeiten einer Master Thesis hinausgehende, größer angelegte ökonomische Evaluationen von in Diskussion stehenden Impfungen durchzuführen, wie das im Jahr 2007 für die Impfung gegen Humane Papillomaviren (HPV) gemacht wurde.⁷⁶

8.3. Limitationen der Analyse

Bei der Interpretation der Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen ist es immer wichtig, sich dessen bewusst zu sein, dass sie von einer Reihe von mehr oder weniger unsicheren Annahmen abhängig sind, sowohl was die Struktur des Entscheidungsmodells als auch die Werte der in die Analyse einfließenden Parameter betrifft.

Wie die Sensitivitätsanalyse zeigte, hat die Effektivität der Impfung entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis des Kosten-Effektivitäts-Vergleiches. Gerade dieser Parameter ist jedoch besonders unsicher, da sich aufgrund der ständigen Virusvariation der Impfstoff jährlich ändern muss. Die Effektivität der Impfung ist ganz entscheidend von der Übereinstimmung der Impfviren mit den tatsächlich zirkulierenden Virenstämmen abhängig, diese kann jedoch nie sicher vorhergesagt werden.

⁷⁶ Zechmeister et al. 2007

Besonders unsicher ist in der vorliegenden Analyse die angenommene Effektivität der Impfung gegen Hospitalisierungen. Diese wurde aus Metaanalysen der Cochrane Collaboration⁷⁷ entnommen, wo aber weder für gesunde Erwachsene noch für Senioren eine statistisch signifikante Impfungseffektivität angegeben werden konnte. Die in den genannten Metaanalysen angegebenen Werte wurden mangels besserer Daten trotzdem für die Analyse herangezogen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist diese Unsicherheit jedoch im Auge zu behalten, insbesondere hinsichtlich der angegebenen Kosten pro verhinderter Komplikation bzw. der Anzahl verhinderter Hospitalisierungsfälle. In den Ausführungen zur Sensitivitätsanalyse (Abschnitte 7.3.4 und 7.5.1) wurde dargestellt, wie groß der mögliche Variationsbereich für den Parameter Impfungseffektivität gegen Hospitalisierungen ist, und in welchem Ausmaß sich bei einer entsprechenden Variation über diesen Bereich die Ergebnisse ändern.

Ein weiterer unsicherer Faktor, der die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse maßgeblich beeinflusst, ist die Erkrankungsinzidenz. In starken Epidemiejahren mit hoher Inzidenz ergeben sich günstigere Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse als in Jahren mit schwacher Virusaktivität. Wegen der Unberechenbarkeit der Viren ist auch dies nicht vorhersehbar.

Für die vorliegende Analyse wurde die Perspektive des Gesundheitssystems eingenommen und somit nur jene direkten Kosten berücksichtigt, die unmittelbar diesen Bereich betreffen. Eine Analyse aus gesamtgesellschaftlicher Perspektive wurde mangels verfügbarer Daten nicht durchgeführt. Gerade für die Gruppe der gesunden Erwachsenen würden sich bei einem solchen Ansatz die Ergebnisse deutlich ändern, da dann auch die Produktivitätsverluste wegen krankheitsbedingten Arbeitsausfällen zu berücksichtigen wären, und in dieser Gruppe der überwiegende Teil der Menschen erwerbstätig ist. Eine Berücksichtigung der krankheitsbedingten Produktivitätsverluste würde bewirken, dass die durch die Impfung eingesparten Kosten höher sind, damit die Netto-Kosten des Impfprogrammes geringer werden, und somit das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis niedriger (also günstiger) ausfallen würde. Die meisten internationalen Studien, die Kosten von Arbeitsausfällen berücksichtigen, kommen zu dem Ergebnis, dass die Influenzaimpfung von gesunden berufstätigen Erwachsenen kostensparend ist.⁷⁸

⁷⁷ Rivetti et al. 2006, S. 125 und Jefferson et al. 2007, S. 58.

⁷⁸ Vgl. Wit 2007, S. 69 und S. 158 f.

Ein weiterer, in der vorliegenden Arbeit mangels verfügbarer Daten nicht berücksichtigter Faktor, der die Kosteneffektivität der Impfung verbessern könnte, ist die Herdenimmunität, das heißt dass eine Impfung (ab einer entsprechend hohen Durchimpfungsrate) mehr Personen schützt, als nur jene, die geimpft sind, weil die Ausbreitung der Infektion unterbrochen wird.⁷⁹

Zusammenfassend ist somit zu sagen, dass die Resultate der vorliegenden Kosten-Effektivitäts-Analyse als Orientierungsgrößen zu sehen sind, bei deren Interpretation eine Reihe von Limitationen mit zu bedenken sind.

Generell ist festzuhalten, dass gesundheitsökonomische Entscheidungsanalysen die Entscheidungsprozesse nur unterstützen, aber nicht determinieren können. Die endgültige Entscheidung kann nicht nur von analytischer Nutzenmaximierung abhängen, sondern wird auch von komplexeren Determinanten aus dem Bereich der Politik und Ethik bestimmt.⁸⁰

In diesem Sinne sei an den Schluss folgendes Zitat gestellt:⁸¹

Cost-effectiveness analysis should not be used as a means to search for infinite wisdom but an attempt to set a limit to infinite error.

⁷⁹ Die Studie von King et al. 2006 zeigte Herdenimmunitäts-Effekte durch die Influenzaimpfung von Kindern.

⁸⁰ Vgl. Siebert et al. 2000, S. 90.

⁸¹ Cheng/Wang 2006, S. 1035.

9. Literaturverzeichnis

- Allsup S, Gosney M, Haycox A, Regan M. Cost-benefit evaluation of routine influenza immunisation in people 65 – 74 years of age. *Health Technology Assessment* 2003;Vol.7:No.24.
- Brouwer W, Rutten F, Koopmanschap M. Costing in economic evaluations. In: Drummond MF, McGuire A. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001:68-93.
- Bundesministerium für soziale Sicherheit und Generationen (Hrsg). *Seniorenbericht 2000: Zur Lebenssituation älterer Menschen in Österreich*. 2. Aufl. Wien 2004.
- Cai L, Uchiyama H, Yanagisawa S, Kamae I. Cost-effectiveness Analysis of Influenza and Pneumococcal Vaccinations among Elderly People in Japan. *Kobe J Med Sci*. 2006;52(4):97-109.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada*. 3. Edition. Ottawa: CADTH, 2006.
- Cheng LJ, Wang JD. Is Cost-effectiveness Analysis Necessary for National Health Insurance? *J Formos Med Assoc* 2006;105(12):1031-5.
- Demicheli V. Mass influenza vaccination in Ontario: Is it worthwhile? *CMAJ* 2001;164(1):38-9.
- Drummond MF, McGuire A. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3. Aufl. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- European Centre for Disease Prevention and Control. *Infant and children seasonal immunisation against influenza on a routine basis during inter-pandemic period. Technical report of the scientific panel on vaccines and immunisation*. Stockholm: ECDC, 2007.
- Govaert TME, Dinant GJ, Aretz K, Masurel N, Sprenger MJW, Knottnerus JA. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993;307:988-90.
- Greiner W. Die Berechnung von Kosten und Nutzen im Gesundheitswesen. In: Schöffski O, Schulenburg JM Graf v d (Hrsg). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000:159-73.
- Greiner W, Schöffski O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski O, Schulenburg JM Graf v d (Hrsg). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000:205-29.
- Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. *BMJ* 2006;333:912-5.

- Jefferson T, Demicheli V. Socioeconomics of Influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Hrsg). Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998:541-7.
- Jefferson T, Demicheli V, Mugford M. Elementary economic evaluation in health care. 2. Aufl. London: BMJ Books, 2000.
- Jefferson TO, Rivetti D, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD001269.
- King JC, Stoddard JJ, Gaglani MJ, Moore KA, Magder L, McClure E, Rubin JD, Englund JA, Neuzil K. Effectiveness of School-Based Influenza Vaccination. *New England Journal of Medicine* 2006;355(24):2523-87.
- Kollaritsch H, Möstl K. Ratgeber Impfen. Wien: Dr. Peter Müller Verlag, 2001.
- Krauth C, Dintsios CM, Brandes I, Wasem J. Die Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung in der gesundheitsökonomischen Evaluation. *Zeitschrift für die gesamte Versicherungswissenschaft* 2005;94:215-56.
- Kurscheid T. Formen gesundheitsökonomischer Studien. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine*. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2004:183-9.
- Lange W. Epidemiologie. In: Lange W, Vogel GE (Hrsg). *Influenza. Klinik, Virologie, Epidemiologie, Therapie und Prophylaxe*. 2. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2004:44-68.
- Lange W, Vogel GE (Hrsg). *Influenza – neue diagnostische und therapeutische Chancen*. Stuttgart, New York: Thieme, 2000.
- Lange W, Vogel GE (Hrsg). *Influenza. Klinik, Virologie, Epidemiologie, Therapie und Prophylaxe*. 2. Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2004.
- Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ* 2004;171(10):1213-22.
- Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine*. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2004.
- Mandelblatt JS, Fryback DG, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR. Assessing the Effectiveness of Health Interventions for Cost-Effectiveness Analysis. *J Gen Intern Med*. 1997;12(9):551-8.
- Manzoli L, Schioppa F, Boccia A, Villari P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2007;26(2):97-106.
- Navas E, Salleras L, Dominguez A, Ibanez D, Prat A, Sentis J, Garrido P. Cost-effectiveness analysis of inactivated virosomal subunit influenza vaccination in children aged 3 – 14 years from the provider and societal perspectives. *Vaccine* 2007;25(16):3233-9.
- Nguyen-Van-Tam JS. Epidemiology of Influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Hrsg). Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998:181-206.

- Nichol KL. Efficacy/Clinical Effectiveness of Inactivated Influenza Virus Vaccines in Adults. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Hrsg). Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998:358-72.
- Nicholson KG. Human Influenza. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Hrsg). Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998:219-64.
- Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Hrsg). Textbook of Influenza. Oxford: Blackwell Science, 1998.
- Oberster Sanitätsrat. Impfplan 2008 Österreich. Erhältlich im Internet unter: <http://www.bmgfj.gv.at>
- Prosser LA, Bridges CB, Uyeki TM, Hinrichsen VL, Meltzer MI, Molinari NA, et al. Health Benefits, Risks, and Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination of Children. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(10):1548-58.
- Redlberger M, Popow-Kraupp T. Überblick über die Influenza Saison 2005/2006. *Virusepidemiologische Information* 2006;10:3-4.
- Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004876.
- Robert Koch Institut. Influenza-assoziierte Mortalität in Deutschland 1985 – 2006. *Epidemiologisches Bulletin* 2007;35:325-7.
- Rychlik R. Gesundheitsökonomie: Grundlagen und Praxis. Stuttgart: Enke, 1999.
- Salo H, Kilpi T, Sintonen H, Linna M, Peltola V, Heikkinen T. Cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy children. *Vaccine* 2006;24(23):4934-41.
- Sauerland S, Galandi D. Cochrane Collaboration und Cochrane Library. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2004:95-100.
- Schnell G. Kostenanalyse. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2004:155-9.
- Schöffski O, Claes C. Die Datenherkunft als Hauptdeterminante des Studiendesigns. In: Schöffski O, Schulenburg JM Graf v d (Hrsg). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000:51-6.
- Schöffski O, Uber A. Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Schöffski O, Schulenburg JM Graf v d (Hrsg). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000:175-203.
- Schöffski O, Schulenburg JM Graf v d (Hrsg). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000.
- Schulenburg JM Graf v d. Die Entwicklung der Gesundheitsökonomie und ihre methodischen Ansätze. In: Schöffski O, Schulenburg JM Graf v d (Hrsg). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000:15-23.

- Siebert U, Mühlberger N, Schöffski O. Desk Research. In: Schöffski O, Schulenburg JM Graf v d (Hrsg). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000:79-122.
- Smith S, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Harnden AR, Jefferson T, Matheson NJ, Rivetti A. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004879.
- Strauss R, Fülöp G. Influenza in Österreich - Epidemiologie und Durchimpfungsraten. Website des Bundesministeriums für Gesundheit, Familie und Jugend, URL: http://www.bmgfj.gv.at/cms/site/attachments/7/9/0/CH0742/CMS1075899626901/influenza-epidemiologie_bmgf.pdf [13. 6. 2008].
- Szucs TD. Medizinische Ökonomie: Eine Einführung. München: Urban und Vogel, 1997.
- Szucs TD. The socio-economic burden of influenza. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999;44:11-5.
- Szucs TD. Gesundheitsökonomische Aspekte der Influenza. In: Lange W, Vogel G (Hrsg). *Influenza – neue diagnostische und therapeutische Chancen*. Stuttgart, New York: Thieme, 2000: 60-5.
- Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technology Assessment* 2003;Vol.7:No.35.
- Turner DA, Wailoo AJ, Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Nicholson KG. The cost-effectiveness of influenza vaccination of healthy adults 50 – 64 years of age. *Vaccine* 2006;24(7):1035-43.
- Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, van der Lei J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Archives of Internal Medicine* 2003;163(9):1089-94.
- Wendland G. Entscheidungsanalyse. In: Lauterbach KW, Schrappe M (Hrsg). *Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine*. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2004:190-215.
- Wiselka MJ. Vaccine Safety. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Hrsg). *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science, 1998:346-57.
- Wit GA de, Verweij A, Baal PHM van, Vijgen SMC, Berg M van den, Busch MCM, Barnhoorn MJM, Schuit AJ. Economic evaluation of prevention: further evidence. RIVM report 270091004. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2007. Verfügbar im Internet unter: <http://hdl.handle.net/10029/16478> [11.7.2008].
- Wonderling D, Gruen R, Black N. *Introduction to Health Economics*. Maidenhead: Open University Press, 2005.
- Wood JM, Williams MS. History of Inactivated Influenza Vaccines. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ (Hrsg). *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science, 1998:317-23.

World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization, 2003.

World Health Organization. Outbreak Communication. WHO Handbook for Journalists: Influenza Pandemic. Geneva: World Health Organization, 2005. Verfügbar auf der Website der WHO unter:
http://www.who.int/csr/don/Handbook_influenza_pandemic_dec05.pdf
[16.6.2008].

World Health Organization. Influenza. Fact sheet Nr. 211. Verfügbar im Internet unter:
<http://www.euro.who.int/document/mediacentre/HQfs211e.pdf> [16.6.2008].

Worrall G. Influenza. Canadian Family Physician 2008;54:415-6.

Zechmeister I, Freiesleben de Blasio B, Radlberger P, Wild C, Kvas E, Garnett G, Neilson AR. Ökonomische Evaluation der Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV-Impfung) in Österreich. HTA-Projektbericht 2007;9.

Zehetmayr S, Walter E. Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation. Konsenspapier. Wien: Institut für Pharmaökonomische Forschung, 2006.

10. Anhang