

## **Evaluierung der Kosteneffektivität von CCP- Antikörperbestimmungen**

### **1. Projektleiter (im Auftrag der GFID e.V.)**

Prof. Dr. Hans-Helmut König      Stiftungsprofessur für Gesundheitsökonomie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Universität Leipzig, Johannisallee 20, 04317 Leipzig,  
Tel.: 0341/97-24560, Fax: 0341/97-24569  
e-mail: hans-helmut.koenig@medizin.uni-leipzig.de

### **2. Thema**

Kosteneffektivität der Bestimmung von Autoantikörpern gegen citrullinierte Proteine/Peptide zur frühzeitigen Diagnose und adäquaten frühzeitigen Therapie der rheumatoiden Arthritis

### **3. Darstellung der Ziele und Hypothesen**

Ziel des Projektes ist die modellgestützte Analyse der Kosteneffektivität der Bestimmung von Autoantikörpern gegen citrullinierte Proteine/Peptide (Anti-CCP) zur frühzeitigen Diagnose mit anschließender Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA). Dabei soll der Einsatz von Anti-CCP mit dem derzeit üblichen diagnostischen Vorgehen hinsichtlich der langfristig zu erwartenden Kosten und gesundheitlichen Effekte verglichen werden. Es wird die Hypothese geprüft, dass durch den Einsatz von Anti-CCP Kosten reduziert und bessere gesundheitliche Effekte erzielt werden können. Die Ergebnisse sollen Entscheidungsträger bei der Auswahl einer optimalen Strategie für die Diagnose der RA unterstützen.

#### 4. Eigene Vorarbeiten

Die Stiftungsprofessur für Gesundheitsökonomie verfügt über mehrjährige Erfahrungen auf dem Gebiet der ökonomischen Evaluation von Gesundheitsleistungen in verschiedenen Indikationsgebieten. Hierzu zählen sowohl grundlegende Darstellungen der ökonomischen Evaluationsmethodik, die Entwicklung von Instrumenten zur Messung von direkten und indirekten Krankheitskosten, die Methodentestung im Bereich der präferenzbasierten Messung und Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch die Durchführung von Krankheitskostenanalysen sowie empirischen und modellgestützten Kosteneffektivitätsanalysen unter Verwendung komplexer Markov-Modelle und probabilistischer Sensitivitätsanalysen. In der nachfolgenden Tabelle ist eine Auswahl von Kosteneffektivitätsanalysen und Publikationen zusammengestellt.

Projekt	Publikationen
Früherkennung und Therapie visueller Entwicklungsstörungen	<p><b>König HH</b>, Barry JC, Leidl R, Zrenner E. Economic evaluation of orthoptic screening: results of a field study in 121 German kindergartens. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002;43:3209-3215. (IF: 4,091)</p> <p><b>König HH</b>, Barry JC. Cost-utility analysis of orthoptic screening in kindergarten. A Markov model based on data from Germany. Pediatrics 2004;113:e95. (IF: 3,416)</p> <p><b>König HH</b>, Barry JC. Economic evaluation of different methods of screening for amblyopia in kindergarten. Pediatrics 2002;109:e59. (IF: 3,416)</p> <p><b>König HH</b>, Barry JC. Cost-effectiveness of treatment for amblyopia: an analysis based on a probabilistic Markov model. Br J Ophthalmol 2004;88:606-612. (IF: 1,779)</p>
F-18 NaF PET bei Patienten mit Lungenkrebs	<p>Hetzel M, Arslanemir C, <b>König HH</b>, Buck AK, Nüssle K, Glatting G, Gabelmann A, Hombach V, Reske SN, Schirrmeister H. F-18 NaF PET in lung cancer – accuracy, cost-effectiveness and impact on patient management. J Bone Miner Res 2003;18:2206-2214. (IF: 6,329)</p>
Adjuvante Chemotherapie bei Kolonkarzinom	<p>Monz B, <b>König HH</b>, Leidl R, Staib L, Link KH. Cost-effectiveness of the addition of folinic acid to 5-fluorouracil plus levamisole as adjuvant chemotherapy in colon cancer patients in Germany. Pharmacoeconomics 2003;21:709-719. (IF: 1,686)</p>

## 5. Begründung der Relevanz des ausgewählten Themas

Mittels Bestimmung von Anti-CCP kann die RA (im Gegensatz zu den bisher eingesetzten Rheumafaktoren) bereits in (sehr) frühen Stadien relativ sicher diagnostiziert werden, wobei gegenüber anderen Tests insbesondere die Spezifität deutlich erhöht werden kann [1,2,6-9,12]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bei einer frühzeitigen adäquaten Therapie die Aktivität und Progression der Erkrankung günstig beeinflusst werden kann [5]. Unter den Rheumatologen ist es allgemein anerkannt, dass nach Diagnosestellung einer RA unverzüglich eine Basistherapie eingeleitet werden sollte. Allerdings kommen bisher nur relativ wenige Patienten in den Vorzug einer frühzeitigen Therapie. Dies ist u.a. bedingt durch mangelnde Kenntnisse auf der Ebene der Haus- und Allgemeinärzte sowie die Nichtanerkennung der Anti-CCP-Bestimmung als Kassenleistung. Laut Angaben des Rheumaforschungszentrums Berlin kann es in Deutschland bis zu 5 Jahre dauern, ehe für einen Patienten mit RA die richtige Differentialdiagnose gestellt wird. Analysen zur Kosteneffektivität der Bestimmung von Anti-CCP zur frühen Diagnose der RA liegen unseres Wissens bisher noch nicht vor.

## 6. Beschreibung des Arbeitsprogramms

Hauptzielgrößen: Hauptzielgröße ist die **inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER)** der Bestimmung von Anti-CCP zur frühen Diagnose der RA. Die IKER beschreibt das Verhältnis der zusätzlichen Kosten zu den zusätzlichen Effekten der Bestimmung von Anti-CCP im Vergleich zur herkömmlichen Diagnosestrategie. Auf der Kostenseite sollen die langfristig anfallenden direkten medizinischen Kosten von Diagnose und Therapie sowie die indirekten Kosten (krankheitsbedingte Produktionsausfälle) berücksichtigt werden. Als Effekte sollen qualitätsgewichtete Lebensjahre (**quality-adjusted life years – QALYs**) bestimmt werden. QALYs werden berechnet, indem man die Lebenszeit mit einer präferenzbasierten Bewertung der Lebensqualität auf einer Skala von 0 (Tod) bis 1 (vollständige Gesundheit) gewichtet.

Methodik: Die methodische Grundlage der Untersuchung bildet die Entscheidungsanalyse. Die Entscheidungsanalyse dient der Identifikation einer optimalen Handlungsstrategie in Situationen, in denen Entscheidungsfindung unter Unsicherheit stattfindet. Zu diesem Zweck werden Handlungsalternativen (hier: „Einsatz von Anti-CCP“ vs. „keine Einsatz von Anti-CCP“) in Form eines Entscheidungsbaums modelliert (Abbildung 1). Dabei werden die zu erwartenden Kosten und Effekte der Handlungsalternativen mit ihren jeweiligen Eintrittswahrscheinlichkeiten gewichtet. Da die Kosten und Effekte im Verlauf eines langen Zeitraums anfallen, soll für die Modellierung ein **Markov-Modell** verwendet werden [11]. In dem Markov-Modell wird der Verlauf der RA in verschiedene, sich einander ausschließende Zustände (Markov-Zustände) eingeteilt (Abbildung 2). Diese Zustände werden von einer hypothetischen Kohorte von Patienten durchlaufen. In einem Markov-Prozess wechseln die Mitglieder der Kohorte innerhalb eines definierten Zeitintervalls (Markov-Zyklus) mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten (Übergangswahrscheinlichkeiten) in einen anderen Markov-Zustand oder verweilen im aktuellen Zustand. In jedem Markov-Zyklus werden für die Kohorte die anfallenden Effekte und Kosten bestimmt. Durch Aufsummierung der zyklenspezifischen Werte über den gesamten Zeithorizont der Analyse lassen sich die Erwartungswerte für Kosten und Effekte berechnen.

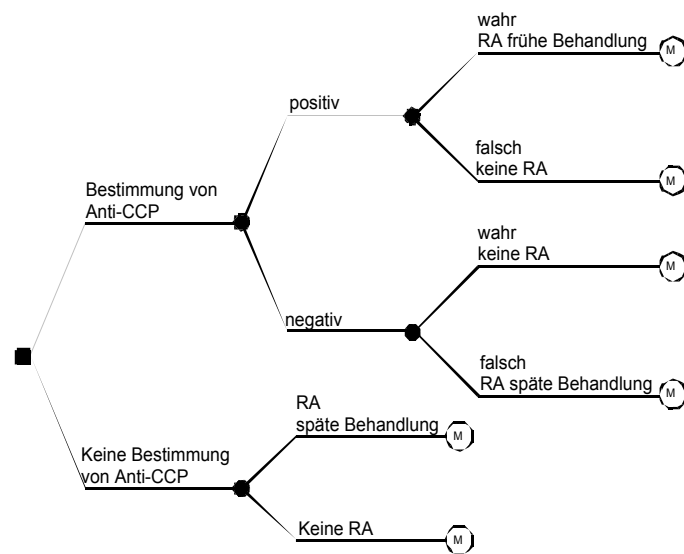
Datenquellen: Für die geplante Analyse soll ein für Kosteneffektivitätsanalysen der Therapie der RA konzipiertes Markov-Modell aus der Literatur [3,4] weiterentwickelt werden. In diesem Modell erfolgt die Definition der Markov-Zustände nach dem Score des Health Assessment Questionnaires (HAQ) und der Krankheitsaktivität. Parameterwerte für die Sensitivität und Spezifität von Anti-CCP in Kombination mit anderen Tests [1,2,6-9,12], für Zustand-spezifische direkte und indirekte Kosten [4] und präferenzbasierte Bewertungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [4] sowie Übergangswahrscheinlichkeiten [4,5,10] sollen der internationalen Literatur entnommen werden. Die Stabilität der Ergebnisse soll durch Variation wichtiger Parameter in umfassenden einfachen und probabilistischen Sensitivitätsanalysen geprüft werden.

## 7. Verwertung / Nutzung der erwarteten Ergebnisse

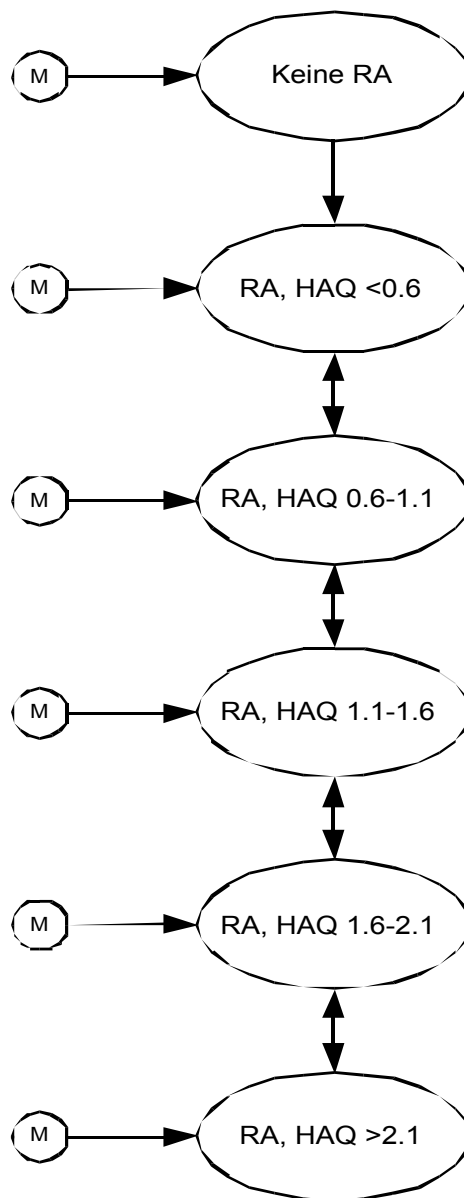
Die Ergebnisse können von Ärzten für die Identifikation einer optimalen Diagnosestrategie der RA sowie von Entscheidungsträgern bei Kassenärztlichen Vereinigungen und Krankenkassen zur Unterstützung von Entscheidungen über die Finanzierung der Bestimmung von Anti-CCP verwendet werden.

## 8. Literatur

1. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:677-80.
2. Gao IK, Haas-Wohrle A, Mueller KG, Lorenz HM, Fiehn C. Determination of anti-CCP antibodies in patients with suspected rheumatoid arthritis: does it help to predict the diagnosis before referral to a rheumatologist? *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1516-7.
3. Kobelt G, Lindgren P, Lindroth Y, Jacobson L, Eberhardt K. Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1169-75.
4. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1174-9.
5. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:906-14.
6. Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D *et al.* Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1199-204 .
7. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW *et al.* Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50:380-6.
8. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E *et al.* Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2741-9.
9. Saraux A, Berthelot JM, Devauchelle V *et al.* Value of antibodies to citrulline-containing peptides for diagnosing early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30:2535-9.
10. Scott DL, Pugner K, Kaarela K *et al.* The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:122-32.
11. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13:322-38.
12. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ *et al.* Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:709-15.



**Abbildung 1.** Vereinfachte Darstellung des Entscheidungsbaums. Kommt in einer Kohorte von Patienten die Bestimmung von Anti-CCP zum Einsatz, fällt das Ergebnis bei einem Teil der Patienten positiv, bei dem Rest negativ aus. Einem positiven Test folgt eine frühe Behandlung der RA. Der Test ist richtig positiv (wahr), wenn ein positiv getesteter Patient auch wirklich an RA erkrankt ist. Bei einem geringen Teil der getesteten Patienten fällt der Test jedoch positiv aus, obwohl keine RA vorliegt (falsch positives Testergebnis). Weitere Tests zur Verifizierung sind in der Darstellung nicht berücksichtigt. Ist hingegen ein Patient trotz eines negativen Tests an RA erkrankt, ist der Test falsch negativ. Kommt der Anti-CCP Test nicht zum Einsatz, erfolgt die Diagnose und Behandlung von RA bei den Betroffenen später. Das Symbol „M“ stellt den Eintritt in einen jeweiligen Zustand des Markov-Modells (Abbildung 2) dar.



**Abbildung 2.** Vereinfachte Darstellung des Markov-Modells. Das Modell unterscheidet drei grundsätzliche Zustände: „Keine RA“, „R“ und „Tod“ (Zustand „Tod“ zur Vereinfachung nicht dargestellt). Der Zustand „RA“ ist nach Ausprägung des HAQ Score in fünf weitere Zustände aufgeteilt. Die Pfeile zwischen den Zuständen zeigen die möglichen Richtungen der Übergänge. So ist es nicht möglich, von einem RA Zustand in den Zustand „Keine RA“ zu wechseln. Das Symbol „M“ stellt den Zugang aus dem Entscheidungsbaum aus Abbildung 1 dar. Der Zugang in das Modell über den Zustand „Keine RA“ ist nur aus den Ästen „Keine RA“ des Entscheidungsbaums möglich. Der Zugang über einen RA Zustand erfolgt über einen RA Ast, wobei Patienten mit früher Behandlung eher in einen Zustand mit niedrigem HAQ Score in das Modell eintreten, Patienten mit später Behandlung eher in einen Zustand mit hohem HAQ Score.