



PNEUMOKOKKENIMPfung FÜR KINDER SIMULATIONSERGEBNISSE

**Dynamische Methoden zur medizinischen und
ökonomischen Nutzenbewertung der Pneumo-
kokkenimpfung für Kinder aus Sicht der
Sozialversicherungsträger in Österreich**

Soweit in diesem Kontext personenbezogene Bezeichnungen nur in weiblicher oder nur in männlicher Form angeführt sind, beziehen sie sich generell auf Frauen und Männer in gleicher Weise.

Für den Inhalt verantwortlich: *DI Günther Zauner*
dwh Simulation Services
A-1070 Wien, Neustiftgasse 57-59

DI Niki Popper
dwh Simulation Services
A-1070 Wien, Neustiftgasse 57-59

Dr.Irmgard Schiller-Frühwirt, MPH
Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger,
A-1031 Wien, Kundmanngasse 21

Dr.Gottfried Endel
Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger
A-1031 Wien, Kundmanngasse 21

Prof.Dr.Felix Breitenecker
Technische Universität Wien
Institut für Analysis und Scientific Computing
A-1040 Wien, Wiedner Hauptstraße 8-10

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Problemstellung	6
2.1	Hintergrund	6
2.2	Fragestellung.....	6
3	Kurzfassung.....	8
3.1	Einleitung	8
3.2	Vergleichender Modellierung und Simulation – warum?	8
3.3	Markov – Basismodell	10
3.4	Ergebnisse der Differentialgleichungsansätze	11
3.5	Ergebnisse des Agenten basierten Detailmodells.....	14
4	Begriffsdefinitionen und Datenbeschreibung	17
4.1	Begriffsdefinitionen.....	17
4.1.1	Herdenimmunität.....	17
4.1.2	Serotypenverschiebung	17
4.2	Datenbeschreibung	18
4.2.1	Epidemiologie	18
4.2.2	Serotypen	18
4.2.3	Krankheitsfälle	21
4.2.4	Bevölkerungsdaten und Demographie	31
4.2.5	Impfstoffbezogene Daten	33
4.2.6	Ökonomische Bewertung der Krankheitsfälle	34
4.2.7	Todesfälle	34
4.2.8	Langzeitfolgen und Langzeitkosten	35
4.2.9	Allgemeine ökonomische Kennzahlen.....	35
5	Literaturbasierter Ansatz - Entwicklung eines Markov Modells.....	37

5.1	Definitionen und Begriffsbildung	37
5.2	Bestehende Modelle und Vergleichbarkeit.....	37
5.2.1	Umsetzung des UK-Modells.....	38
5.2.2	Markov Modell für Österreich	41
5.3	Einsatzgebiet von Markov Modellen und Kritikpunkte.....	44
5.3.1	Allgemeine Probleme von Markov Modellen.....	44
5.3.2	Aufgabenspezifische Kritikpunkte.....	44
5.4	Ergebnisse	45
6	Dynamische Modelle	48
6.1	Makroskopischer Ansatz - Differentialgleichungsmodell	48
6.1.1	SKKKS-Modell	49
6.1.2	Differentialgleichungsmodell mit Trägerraten	50
6.1.3	Bevölkerungsstruktur	50
6.1.4	Definition von Altersklassen	52
6.1.5	Kontaktraten.....	53
6.1.6	Bevölkerungsentwicklung.....	55
6.1.7	DGL-Struktur mit Herdenimmunität, ohne Serotypenverschiebung	57
6.1.8	Differentialgleichungsmodell mit 2 Serotypengruppen.....	63
6.1.9	Differentialgleichungsmodell mit Serotypenverschiebung und Herdenimmunität.....	69
6.1.10	Modellwahl - Methodenvergleich	72
6.2	Mikroskopischer Ansatz - Agenten basierte Simulation	73
6.2.1	Agenten basierter Modellaufbau.....	73
	Datenfragestellungen und fehlende Datensätze	76
6.2.2	Das Bevölkerungsmodell.....	77
6.2.3	Definition eines Sozialsystems	79
6.2.4	Dynamische Bevölkerungsentwicklung unter Beachtung von Todesfällen, Geburten und Migration	82
6.2.5	Validierung mittels SIR – Modellen.....	83

6.2.6	SIS - Modellansatz	84
6.2.7	Modellvergleichbarkeit	89
6.2.8	Modellerweiterungen - Endstruktur.....	89
6.2.9	Leistungsspektrum des Individuen basierten Ansatzes	92
7	Resümee der Modellbildungsmethoden	96
8	Ergebnisse	98
9	Literaturanalyse.....	102
9.1	Methodik:.....	102
9.1.1	Inklusions- und Exklusionskriterien	102
9.1.2	Fragestellungen	103
9.1.3	PICO Frage:.....	103
9.1.4	Perspektive	103
9.1.5	Datenextraktion.....	103
9.1.6	Sonstiges	105
9.2	Suche.....	105
9.1.7	Suchstrategie	105
9.3	Flowchart.....	107
9.4	Detaillklassifikation.....	107
	Literaturverzeichnis	131
	ANHANG A – AUSGESCHLOSSENE MEL.....	138
	ANHANG B - DATENBANKAUFBEREITUNG	140
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	148
	TABELLENVERZEICHNIS	151

2 Problemstellung

2.1 Hintergrund

Das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) ist weltweit einer der häufigsten Erreger von schweren Erkrankungen wie Sepsis, Meningitis und bakterieller Lungenentzündung. Darüber hinaus verursachen Pneumokokken eine schwer fassbare Anzahl an Otitis Media. Einem besonderen Erkrankungsrisiko sind Säuglinge und Kleinkinder bzw. Senioren ausgesetzt.

Mit dem heptavalenten Pneumokokkenkonjugat – Impfstoff Prevenar (PCV7), der im Februar 2001 durch die EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) für den europäischen Markt zugelassen wurde, steht nun erstmals ein Pneumokokkenimpfstoff zur Verfügung der auch Kleinkinder unter zwei Jahren wirksam gegen eine Reihe an weit verbreiteten Pneumokokkenenerregern schützt.

Seit 2003 empfiehlt der oberste Sanitätsrat im Impfplan auch den Schutz vor Pneumokokken für Kleinkinder mit PCV7. Im neuen Impfplan für 2010 wird eine Reduktion der bisher empfohlenen 4 Dosen Anwendung auf 3 Impfdosen empfohlen.

Aktuell werden die Impfprogrammkosten für Säuglinge und Kleinkinder mit folgenden Risikofaktoren vollständig übernommen:

- angeborene und erworbene Immundefekte,
- chronische Krankheiten,
- Frühgeburt (vor 38. Schwangerschaftswoche),
- niedriges Geburtsgewicht (unter 2.500 g) und
- Gedeihstörungen.

Rund 10 Prozent der Kinder bis zum 2. Lebensjahr gelten als „Risikokinder“ und werden im Rahmen der von Bund und Ländern gemeinsam finanzierten gratis Impfkation gegen Pneumokokken geimpft.

2.2 Fragestellung

Im vorliegenden Dokument wird basierend auf einer Detaillerhebung der in Österreich bestehenden Krankheitslast in Kombination mit einer systematischen Literaturrecherche zur Erhebung der kollektiven Wirksamkeit von PCV7 ein **dynamisches Simulationsmodell** entwickelt. Dieses bietet gegenüber üblichen Analysemöglichkeiten einige entscheidende Vorteile zur Betrachtung und Lösung der Fragestellung.

Durch Modellierung und Simulation, und die dadurch mögliche **Szenarienrechnung**, können unterschiedliche Annahmen sowie zukünftige Entwicklungen analysiert und verglichen

werden. Dies ist möglich, da das dynamische Modell mit Daten aus der Vergangenheit validiert werden kann. Um alle Quellen optimal nutzen zu können und das Modell vergleichbar zu bisherigen wissenschaftlichen Ansätzen zu gestalten, wurde neben der klassischen Literaturanalyse zusätzlich die Literatur bezüglich bisher entwickelter Modelle ausgewertet.

Um die geforderte Validierbarkeit zu erzielen wird konsequent mit „**White Box Modelling**“ gearbeitet, d.h. Parameter können in der Szenarienrechnung jederzeit dokumentierbar und genau nachvollziehbar verändert werden. Die dynamischen Zusammenhänge können im Computermodell verfolgt werden. Somit können die Stärke der Auswirkung unterschiedlicher Modellannahmen oder unterschiedlicher Expertenmeinungen auf die Ergebnisse nachvollziehbar gemacht werden.

Weiters wird in dem Projekt eine dynamische Abbildung von Effekten wie **Herdenimmunität und Serotypenverschiebung** entwickelt um diese Effekte in geeigneter und hinreichend genauer Art und Weise in die Ergebnisse einfließen lassen zu können.

Mit der Umsetzung und Bewertung des Einflusses einer zu erwartenden alternden Bevölkerung, sowie anderer Effekte der **Bevölkerungsdynamik** werden realitätsnahe Aussagen zur Gesamtwirksamkeit hinsichtlich vermeidbarer Fälle an Meningitis, Sepsis und Pneumonien erzielt.

Die **Impfanlaufphase** wird durch dynamische Modelle analysiert und so Ergebnisse für den Leistungserbringer generiert.

Zusätzlich wird die **Kosteneffektivität** von PCV7 durch die sozioökonomischen Kenngrößen: Kosten pro verhinderter Fall (Costs per avoided Case) und Kosten pro gewonnenes Lebensjahr (costs per Lifeyear gained), dargestellt.

Basierend auf dieser Vorgangsweise werden folgende Fragestellungen beantwortet:

- Wie sieht die epidemiologische Situation in Österreich aus und wie hoch ist die Anzahl der Pneumokokken bedingten Erkrankungen?
- Wie hoch ist die Anzahl der in Österreich vermeidbaren Fälle an invasiven Pneumokokken induzierten Erkrankungen pro Jahr unter Annahme einer Einführung von PCV7 in das Kinderimpfprogramm?
- Ist die Impfung mit PCV7 aus Perspektive der Kostenträger kosteneffektiv?

Das vorliegende Dokument analysiert die vorliegende Evidenz zur kollektiven Wirksamkeit der Impfung mit PCV7 und betrachtet die Umsetzung durch Analysewerkzeuge im Detail.

3 Kurzfassung

3.1 Einleitung

Pneumokokken sind Bakterien der Gruppe der Diplokokken und Erreger von Pneumonie, Sepsis, Meningitis und Otitis Media. Es existieren über 90 Serotypen. Pneumokokken können durch Tröpfcheninfektion von Mensch zu Mensch übertragen werden, häufig handelt sich um sogenannte endogene Infektionen. Pneumokokken besiedeln die Schleimhäute des Nasenrachenraums, die meist symptomlos ist. Träger und Überträger von Pneumokokken sind hauptsächlich Kinder in den ersten beiden Lebensjahren. Erwachsene ohne Kontakt zu Kleinkindern sind nur in einem geringen Prozentsatz besiedelt, mit zunehmendem Alter (>65 Jahre) kommt es allerdings wieder zu einem Anstieg. Die Gründe, warum bei manchen Menschen eine Besiedlung zu schweren Erkrankungen führt, während die meisten keine Symptome zeigen, sind nicht vollständig erforscht. Gefährdet sind die am meisten besiedelten Bevölkerungsgruppen, nämlich Kinder in den ersten beiden Lebensjahren aufgrund eines noch nicht vollständig angepassten Immunsystems und ältere Menschen.

Die Pneumokokkenimpfung enthält nicht-vermehrungsfähige Bestandteile des Erregers, die für die Auslösung einer Immunantwort notwendig sind, es handelt sich um einen Totimpfstoff. Der Impfstoff enthält charakteristische Oberflächenstrukturen des Bakteriums, so genannte Kapselpolysaccharide. Der konjugierte Impfstoff (PCV7) enthält Kapselpolysaccharide von sieben verschiedenen Typen.

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche zur Ermittlung des State of the Art in der Modellierung von Impfstrategien für die Einführung der PCV7 – Impfung in das österreichische Kinderimpfprogramm wurde eine Reihe von vergleichbaren Modellen entwickelt, implementiert, parametrisiert, simuliert und ausgewertet.

Ausgangspunkt ist das Gesundheitssystem Österreichs und die Frage des medizinischen und ökonomischen Effekts einer Einführung der PCV7 Kinderimpfung in das österreichische Kinderimpfprogramm. Aufgabenstellung ist es, die wichtigsten medizinischen, sozialen und ökonomischen Gegebenheiten möglichst realitätsnahe abzubilden um unterschiedliche Impfszenarien zu simulieren. Aus Sicht des Gesundheitssystems werden direkte Kosten und Auswirkungen berechnet.

3.2 Vergleichender Modellierung und Simulation – warum?

Neu an dem gewählten Ansatz ist die in Abbildung 1 dargestellte Struktur von vergleichbaren Modellen unterschiedlicher Modellierungstiefe und somit Aussagekraft.

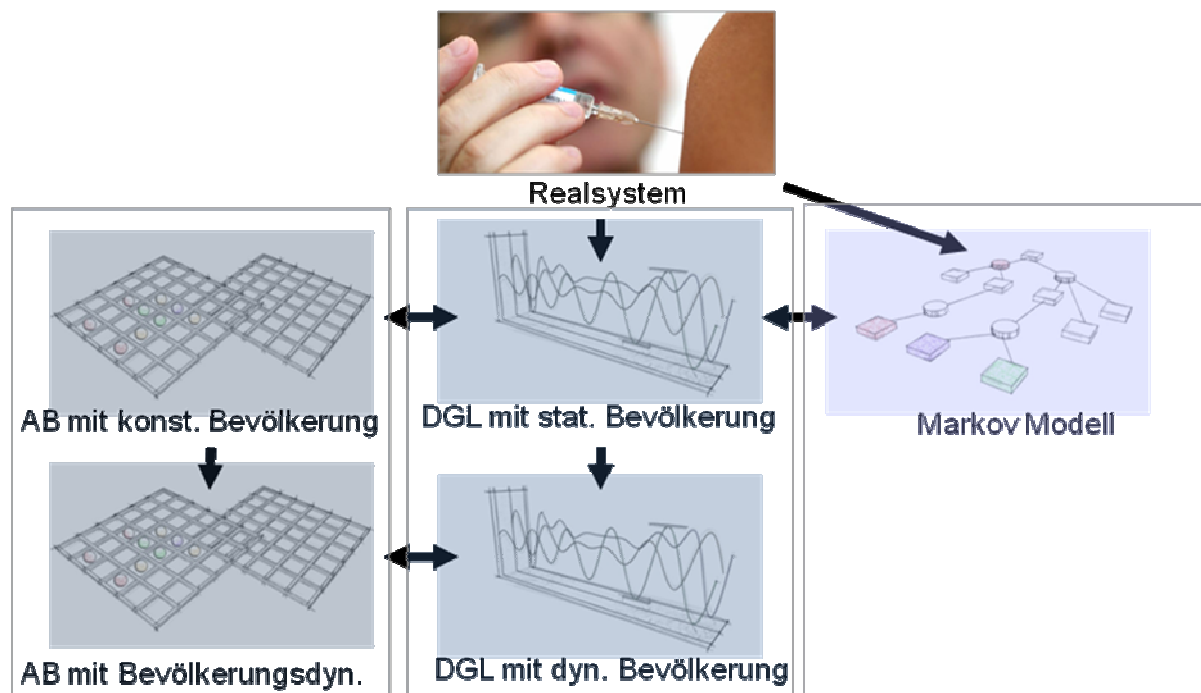


Abbildung 1 Darstellung der Gesamtmodellstruktur ausgehend von einer Impffrage für ein Realsystem, in dieser Darstellung bezeichnet DGL ein Differentialgleichungsmodell und AB einen Einzelpersonen basierten Ansatz, ein so genanntes Agenten basiertes Simulationsmodell

Um trotz späterer Verwendung komplexer, dynamischer Methoden im Modellbildungsablauf vergleichbare Ergebnisse mit den Resultaten von statischen Modellen aus der Literatur zu erhalten, wurde zuerst ein Markov Modell umgesetzt. Die Ergebnisse zum Basismodell finden sich unter Punkt 3.3.

Aufgrund der stark eingeschränkten Parametrisierbarkeit für Herdenimmunität und Serotypenverschiebung durch nur einen statischen Parameter, ohne die Abhängigkeiten zwischen der Anzahl der geimpften Personen zur Gesamtpopulation, altersabhängiger Trägerraten und der Serotypenverteilungen in den Altersklassen zu berücksichtigen, sowie der Nichtbeachtung von Bevölkerungsdynamik und Anlaufphasen des Impfprogramms wurden Alternativmodellansätze notwendig. Zunächst wurden Erweiterungen unter Verwendung von vergleichbaren Differentialgleichungsmodellen (DGL – Modellen) durchgeführt. Diese dienen auch als Schnittstelle zu Individuen basierten Methoden, den so genannten Agenten basierten Modellen (AB – Modellen). Diese Modelle verwenden eine grundlegend unterschiedliche Betrachtungsweise für dynamische Prozesse, die sogenannte „Bottom Up“ – Sicht, bei der die Ansteckungsdynamik und Erkrankungen auf Einzelpersonenebene modelliert werden. Diese Methoden ermöglichen eine Modellbildung mit höchstem Detailgrad und werden verwendet um unter Punkt 5 die Hauptaussage der Simulationsmodelle darzustellen.

Als Grundlage der Krankheitslast und der Kosten in Österreich wurden aus dem

Krankenhausbereich Leistungspunkte und Fallzahlen aus ca. 300.000 Krankenhausaufenthalten berechnet. Dabei wurden sowohl Altersabhängigkeiten als auch der Einfluss von Haupt- bzw. Nebendiagnosen berücksichtigt. Die so errechneten Leistungspunkte wurden in ökonomische Kennzahlen transferiert und dienen als Basis für die Kostenabschätzungen von Pneumokokken bedingten Erkrankungen.

3.3 Markov – Basismodell

Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche und einer eingehenden Analyse der verwendeten Modellbildungsansätze wird ein Markov Modell für eine 3 + 1 Impfstrategie (3 Impfungen im ersten Lebensjahr und eine Boosterimpfung im zweiten Lebensjahr) inklusive der Betrachtung der Ergebnisse für unter 10 Jährige implementiert. Dies garantiert eine vollständige Abbildung des derzeit in der Literatur verwendeten State of the Art.

Krankheitsreduktionsraten für Meningitis und Sepsis sind direkt der facheinschlägigen Literatur entnommen. Da in den Parameterannahmen des Grundmodells des Impfstoffanbieters für England/Wales, aus welchem die Daten bezogen wurden, die Reduktionsraten für Sepsis und Meningitis ident sind, Daten für die Reduktion von Pneumokokken indizierter Pneumonie aber nicht angegeben sind, wurden dieselben Raten auch für Pneumonie angewendet.

Die Ergebnisse des Basissimulationslaufes mit altersabhängigen Kostensätzen je Fall sowie realistische Durchimpfungsraten, ohne die Beachtung von Herdenimmunitäts- oder Serotypenverschiebungseffekten, wobei man unter Serotypenverschiebung das vermehrte Auftreten von nicht durch den Impfstoff abgedeckten Serotypen in der geimpften Bevölkerung versteht, für die österreichische Bevölkerung sind:

Impfkosten:	15.511.680 [€ per Year]
Kosten pro gewonnenes Lebensjahr:	501.089 [€ per LYG]
Kosten pro verhinderten Fall:	162.581 [€ per avoided Case]
Anzahl verhinderter Fälle:	93 [avoided Cases per Year]

Des Weiteren wurden Simulationsläufe mit Parametervariationen der Krankheitslast gerechnet. Dies ist speziell für Sepsis und Pneumonie notwendig, da eine fehlerfreie Kodierung mittels ICD 10 Codes in den Krankenanstalten nicht garantiert werden kann. Bei Meningitis ist dies auf Grund einer Diagnosesicherung durch Erregernachweis nicht der Fall.

Basierend auf Detailuntersuchungsergebnissen von ausgewählten österreichischen Krankenanstalten in Kombination mit Literatur aus vergleichbaren europäischen Ländern, und hierbei vor allem Großbritannien¹, wurden Variationsintervalle festgelegt und neu berechnet.

Bei Annahme einer geringeren durchschnittlichen Krankheitslast als im Basisszenario erhält man 64 vermeidbare Fälle (Meningitis (G00.1), Sepsis (A40.3), Pneumonie (J13 bzw. falsch kodierte Fälle der J15.9) pro Jahr. Dies bedingt hohe Kosten von mehr als 235.000 € pro verhindertem Fall aus Sicht der Sozialversicherungsträger. Diese gestiegenen Mehrkosten pro verhinderten Fall und die geringere Anzahl an verhinderten Fällen in diesem Szenario sind in zwei Tatsachen begründet:

1. eine relativ geringe Anzahl an Pneumokokken bedingten Meningitisfällen in Österreich pro Jahr und einen einhergehend starken Einfluss von Sepsis- und speziell Pneumoniefallzahlen auf die Gesamtkosten und
2. nur ca. 30 Prozent höhere Behandlungskosten für eine Meningitiserkrankung im Vergleich zu Sepsis oder Pneumonie.

Analog führt die Annahme hoher Inzidenzen zu einem verbesserten Kosten/Nutzen – Verhältnis, wobei auch in diesem Falle Kosten von 305.000€ pro gewonnenem Lebensjahr nicht unterschritten wird.

Im Allgemeinen gilt, dass eine hohe Sensitivität gegenüber der Fallzahl für Pneumonien vorliegt. Die Betrachtung der unter 10 Jährigen wurde ohne Bewertung von Herdenimmunitäts- und Serotypenverschiebungseffekten vorgenommen und spiegeln zwar die Resultate mit österreichischen Kennzahlen wider, bilden aber das reale Verhalten nicht in ausreichender Form ab um aussagekräftige Ergebnisse für Entscheidungsträger zu bieten.

Unter den Annahmen für das Basis – Markov Modell, d.h. einer Abschätzung der verhinderten Pneumoniefälle durch die Minderung der Krankheitslast um den direkten Impfeffekt (Durchimpfungsrate x Wirksamkeit x Serotypenabdeckung) ergibt sich ein Wert von ca. 530.000 € per LYG.

3.4 Ergebnisse der Differentialgleichungsansätze

Als zweites Modell wurde ein Differentialgleichungsmodell implementiert. Zuerst wird das Markov Modell ohne Dynamik „nachgebaut“ um eine Vergleichsmöglichkeit mit den bisherigen Standardmodellen zu haben. Betrachtet werden in diesem Modell 14 Altersklassen, ähnlich dem Markov Modell; die Personengruppen der 0-, 1-, 2-, ..., 9-Jährigen, und zusätzlich die Teilpopulationen der 10-17 Jährigen, der 18-39 Jährigen, der 40-64 Jährigen und der älteren Bevölkerung der Gruppe 65+.

Diese Altersklassen unterscheiden sich von den in Markov Modellen verwendeten Kohorten bereits grundlegend, weil es durch die Kopplung von Infektionswahrscheinlichkeiten, Anzahl der Träger usw. zu einer ständigen gegenseitigen Einflussnahme der unterschiedlichen Altersgruppen kommt. Ähnlich dem realen Verhalten von Populationen werden die einzelnen Bevölkerungsgruppen nicht als für sich allein stehend betrachtet sondern ihr zukünftiges Verhalten hängt von ihrem eigenen aktuellen Ist - Zustand und dem der anderen Personen ab. Die Modellstruktur kann überdies erweitert werden, um weitere dynamische

Effekte abzubilden. Diese Eigenschaft, gemeinsam mit der Berechnung in einem kontinuierlichen Zeitbereich, ist Basis der dynamischen Möglichkeiten des Ansatzes.

Die Flexibilität dieses Ansatzes erlaubt es aber auch die dynamischen Effekte „künstlich“ abzuschalten. Dies wird in einem ersten Schritt genutzt um Vergleichbarkeit mit Markov – Ansätzen zu erzielen. Zunächst werden die einzelnen Modellentwicklungsstufen und ihr Einfluss auf die Lösung an Hand von zwei Säulendiagrammen gezeigt:

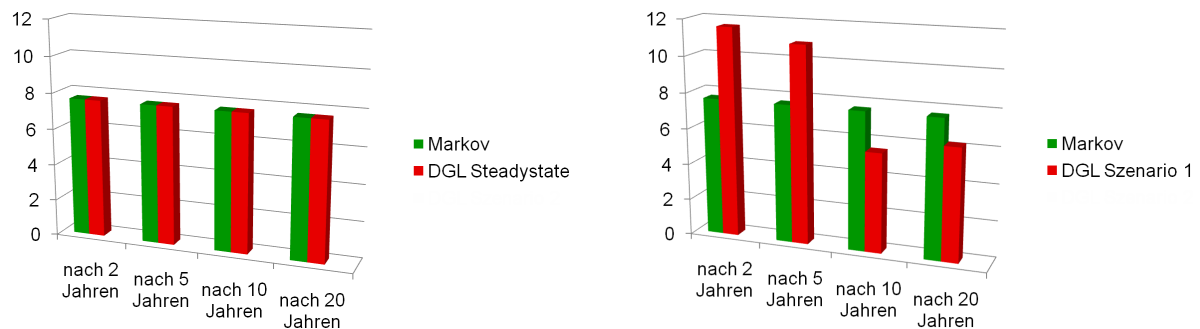


Abbildung 2 Gegenüberstellung von Trägerraten für klassische Markov - Modelle (in grün) und unterschiedliche Ausbaustufen eines Differentialgleichungsansatzes (in rot) in Abhängigkeit der Zeit nach Einführung des Impfprogramms in das österreichische Kinderimpfprogramm für 8-jährige Kinder.

- Die beiden Diagramme in Abbildung 2 zeigen Ergebnisse der Trägerraten, das bedeutet den prozentuellen Anteil an Personen die einen Pneumokokkenstamm in ihrem Nasen-Rachen-Raum tragen, in Prozent für 8 Jährige. Eine Trägerschaft eines Pneumokokkenstammes führt nicht notwendigerweise zu einer Erkrankung, stellt aber eine Grundvoraussetzung dar. Es können nur Träger als potentielle Überträger fungieren. Das erfordert eine Modellierung der Träger, um dynamische, nicht lineare Effekte wie etwa Herdenimmunität epidemiologisch richtig erfassen zu können. Die linke Darstellung zeigt das statische Ergebnis des Markov - Modells in grün und des DGL – Basismodells in rot. Die Ergebnisse des statischen Modells sind zeitinvariant da bei dieser Art der Modellbildung immer eine bereits flächendeckend vorhandene Einführung der Impfstrategie vorausgesetzt wird. Das bedeutet ein erreichter stabiler Zustand wird bereits vorausgesetzt. Ein solcher stabiler Zustand hängt aber unter anderem auch von den Voraussetzungen einer statischer Bevölkerung, gleichbleibender Lebenserwartung und fehlender Zuwanderung ab. Dies erhöht zwar die Vergleichbarkeit, hat aber den Nachteil dass die realen Kosten-Nutzen-Verhältnisse nicht ausreichend erfasst werden, da der Mehraufwand während der Anlaufphase, in der bereits die vollen Impfprogrammkosten zu tragen sind, die Anzahl der geimpften Personen in der Bevölkerung aber noch gering ist, finanziert werden muss. Nach Einführung der Impfung und regulärem Start ohne Catch Up Programme für ältere Kinder beträgt die Anlaufphase etwa 10 Jahre, da erst im Anschluss die gesamte Hauptzielgruppe direkt von Impfung profitieren kann.
- Im rechten Bild werden ebenfalls das Markov Modell und ein Differentialgleichungsmodell mit der Erweiterungen um den Herdenimmunitätseffekt

dargestellt. Der positive Effekt der sich durch die Herdenimmunität aufbaut, ist deutlich erkennbar.

- Man sieht auch den noch nicht vorhandenen Schutz der 8 Jährigen zu Beginn des Betrachtungszeitraums, da es bei Einführung der Impfung unter Annahme eines 3 + 1 Impfschemas noch keine geimpften 8-jährigen Kinder geben kann. Erst durch die Alterung der Impfpopulation tritt ein Impfschutz dieser Altersgruppe ein.
- Um ein möglichst reales Modell zu gewährleisten wird auch die Implementierung der Herdenimmunität in das dynamische Modell durch Trennung der Betrachtung in „Im-Impfstoff-enthaltene“ und „Nichtimpfstoffserotypen“ vorgenommen. Diese Trennung der mehr als 80 bekannten Serotypen in zwei Gruppen ist durch zwei Argumente begründet: Zum einen erhöht man die Abbildungsmöglichkeiten des dynamischen Ansatzes wesentlich, zum anderen ist eine noch detailliertere Betrachtung, etwa eine Aufspaltung in alle bekannten Serotypen und parallele Einzelsimulation auf Grund schwankender regionaler Verteilungen und fehlendem Parameterwissen nicht zielführend.
- Im folgenden Diagramm (Abbildung 3) ist der Einfluss von Herdenimmunität in

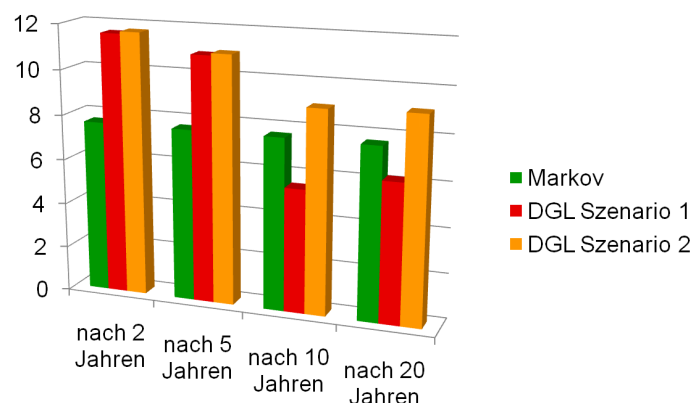


Abbildung 3 Trägerraten für 8-jährige Kinder im Zeitverlauf. In grün sind die konstanten Resultate für das Markovmodell dargestellt, in rot (DGL 1) die Ergebnisse der Differentialgleichung ohne Berücksichtigung der Herdenimmunität und in orange (DGL 2) ein möglichst realitätsnahes Konzept unter Beachtung aller dynamischer Effekte.

Kombination mit Serotypenverschiebung grafisch dargestellt.

- Die Serotypenverschiebung bewirkt einen stark gegenläufigen Effekt zur Herdenimmunität, es kann jedoch trotzdem ein klar positiver Effekt im Bezug auf die Gesamtträgerrate abgelesen werden, da es zu keinem vollständigem Replacement und damit einer vollständigen Verdrängung durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen kommt. Aussagen zum Realsystem bedürfen überdies der Beachtung der

Bevölkerungsdynamik. Dies ist vor allem deshalb wichtig, da einerseits ein langer Simulationszeitraum notwendig ist um die Dynamik zu erfassen und andererseits die Demographie einen hohen Einfluss auf das Gesamtträgerverhalten hat.

3.5 Ergebnisse des Agenten basierten Detailmodells

Bei einem so genannten Agenten basierten Ansatz, der einzelne Individuen abbildet, besteht die Möglichkeit auch den Impfstatus von einzelnen Personen im Wochentakt zu berücksichtigen bzw. zu verändern. Durch diese Struktur kann der Einfluss von Zuwanderung und der Einfluss auf die geimpfte Altersgruppe beachtet werden.

Schwangerschaften, Alterung, Todesfälle und Zuwanderung werden abgebildet, und auch das Sozialverhalten: das bedeutet man modelliert das Kontaktverhalten von Einzelpersonen um so den Verbreitungsweg eines Bakterienstammes abzubilden. Nur so ist es möglich anschauliche, identifizierbare Parameter zu generieren.

Nach Aufbau des Gesamtsystems mit Agenten (siehe Abbildung 4), die die vorgeschriebenen Eigenschaften abbilden können, werden Stabilitätsuntersuchungen und Parametervariationen berechnet und an historischen Daten die man aus Krankenhausfallzahlen generiert validiert. Diese Fallzahlen spiegeln den Ist – Zustand vor Einführung des Impfprogramms wider.

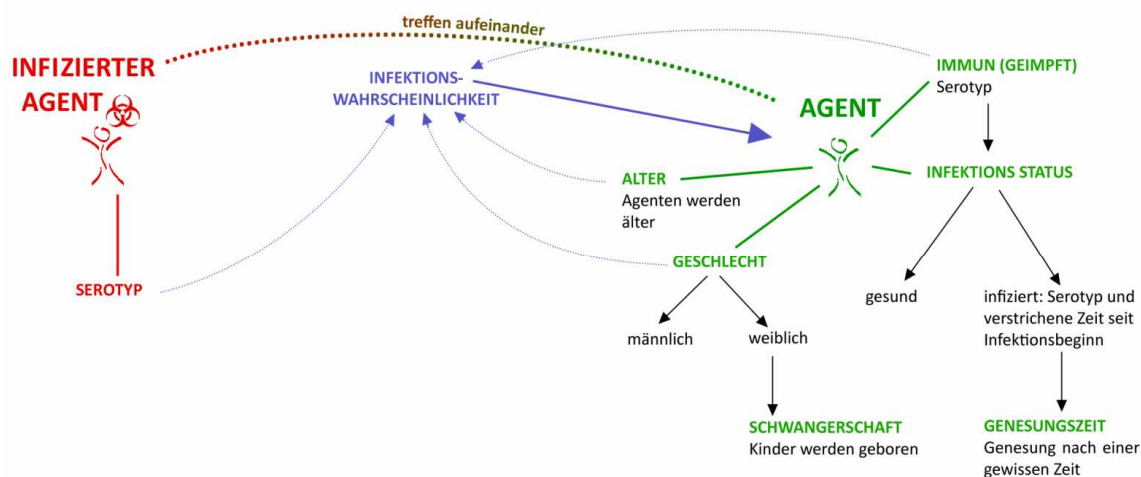


Abbildung 4 Grundstruktur der abgebildeten Sozialstruktur eines implementierten Agenten und der Interaktion.

Die umfangreichen Validierungsmöglichkeiten gewährleisten eine detaillierte, hinreichend exakte Abbildung einer realen demographischen Struktur und deren zeitlicher Veränderung. Darüber hinaus können historische Realdaten zur Verifikation des Modellverhaltens

herangezogen werden. Diese Tatsachen gemeinsam mit der erstmalig exakten Abbildung des Infektions- und Erkrankungsweges auf Einzelpersonenebene in Kombination mit der Möglichkeit das Verhalten von einzelnen Personen in einer großen Anzahl gleichzeitig, parallel zu berechnen lässt das Potential dieser Modellbildungsmethode erkennen.

In den Simulationsläufen die zu den folgenden Ergebnissen führen, werden sowohl Herdenimmunität als auch Serotypenverschiebung beachtet. Die Einflüsse der Bevölkerungsdynamik werden ebenso berücksichtigt, wie die durchschnittliche Inflation und eine vorgegebene Diskontierungsrate von 5 Prozent.

Direkte Kosten für Impfstoff und Administration sind in Abbildung 5 dargestellt.

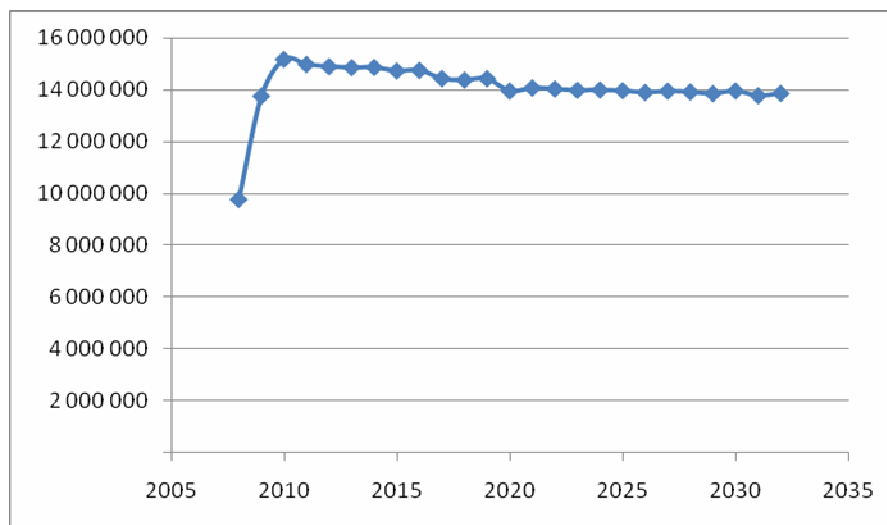


Abbildung 5 Impfprogrammkosten in € pro Jahr im Laufe der Simulationszeit.

Man erkennt deutlich die anfangs niedrigeren Impfprogrammkosten durch das Fehlen von Kindern, die die Boosterimpfung im zweiten Lebensjahr erhalten. Der dämpfende Effekt, der durch die minimal fallenden Geburtenzahlen laut den Prognosen der Statistik Austria in der zweiten Hälfte der Simulationszeit induziert wird, wird durch die Teuerung der Impfadministration beinahe ausgeglichen. Das Simulationsintervall beträgt hierbei abermals 25 Jahre.

Die Entwicklung des Gesamtkostenunterschieds der untersuchten Strategie, also die Differenz aus dem Szenario „Einführung der PCV7 – Impfung in das österreichische Kinderimpfprogramm“ vermindert um die Kosten „keiner Intervention“, steigt zunächst von ca. 9,5 Mio. € im ersten Jahr auf ca. 14,6 Mio. €, erreicht den Wert des Markov Basis Modells und sinkt anschließend kontinuierlich bis zu einem stabilen Niveau von ca. 13,2 Mio € das nach ca. 10 Jahren erreicht wird und für die Folgejahre annähernd konstant bleibt. Unter „keine Intervention“ wird der aktuelle Ist – Zustand verstanden, dass es keine generelle Impfung im Kinderimpfprogramm gibt, aber eine Impfung für Risikokinder angeboten wird. Aufgrund von Schwankungen der prognostizierten Geburtenzahlen in Kombination mit Gesamtbevölkerungsalterungsprozessen und Kostensteigerungen durch Inflation ist dieser Betrag aber kein fester Betrag sondern leichten Schwankungen unterworfen.

Die Anzahl der vermeidbaren Fälle ist abhängig von der demographischen Entwicklung und wird daher als Mittelwert ohne Beachtung der Anfangsphase, in welcher der Nutzen geringer ist, angegeben. Diese Anzahl beträgt 127 Fälle, analog wird bei der Anzahl der gewonnenen Lebensjahre vorgegangen, man erhält dabei für das Basisszenario 61 gewonnene Lebensjahre pro Simulationsjahr.

Man erhält daher nach der Einführungsphase der Impfung von etwa 10 Jahren:

Impfkosten:	ca. 14 Mio [€ per Year]
Kosten pro gewonnenes Lebensjahr:	224.000 [€ per LYG]
Kosten pro verhinderten Fall:	105.744 [€ per avoided Case]
Anzahl verhinderter Fälle:	127 [avoided Cases per Year]

In der Einführungsphase ist das Kosten/Nutzen – Verhältnis schlechter.

Die dynamischen Modellbildungsansätze, allen voran die Agenten basierte Simulation der Impfstrategien, erhöhen die Validierbarkeit und Lesbarkeit der Modelle und erlauben auch die Ergebnisse für die Einführungsphase der Impfung aufzuzeigen.

Die relativ niedrigere Krankheitslast in Österreich und die in Europa niedrigere Serotypenabdeckung im Vergleich zu den USA des siebervalenten Impfstoffes, führen zu erhöhten Kosten pro gewonnenem Lebensjahr im Vergleich zu Studienergebnissen aus den USA und zu einem Mehraufwand des Leistungserbringers von ca. 13,2 Mio € pro Jahr.

Es können in Summe ca. 125 Fälle an Meningitis, Sepsis und Pneumonie verhindert werden. Für Meningitis und Sepsis sind es 10 bzw. 21 vermiedene Fälle pro Jahr. Aktuell, ohne Einführung von PCV7 in das Kinderimpfprogramm treten ca. 60 Fälle an Pneumokokken bedingter Meningitis und 100 Fälle an Pneumokokken bedingter Sepsis mit Erregernachweis auf.

Der Ansatz vergleichender Modellbildung und Simulation mit fortschreitender Modellverfeinerung ist ein leistungsfähiger Ansatz um Vergleichbarkeit mit internationalen Studien zu erhalten und gleichzeitig mit dynamischen Modellen zu einer besseren Parametrisierbarkeit, einer besseren Lesbarkeit der Modelle für Entscheidungsträger und zu einer Einschätzung von schwer prüfaren Annahmen zu gelangen. Eine detaillierte Langfassung wird im Internet www.hauptverband.at/EBM_HTA veröffentlicht.

4 Begriffsdefinitionen und Datenbeschreibung

4.1 Begriffsdefinitionen

4.1.1 Herdenimmunität

Werden Studien über die Auswirkungen von Impfungen betrachtet [1] so sieht man, dass die Erkrankungszahlen nicht nur bei den geimpften Personen zurückgehen sondern auch in der restlichen Population. Dieser Effekt soll nun genauer untersucht werden.

Definition

Man betrachte eine Population mit suszeptiblen und infektiösen Personen. Wird ein Teil der Bevölkerung gegen die Trägerschaft eines Bakterienstammes geimpft, so gibt es insgesamt weniger Träger. Verändert sich dadurch auch das Verhältnis zwischen Suszeptiblen und Infektiösen der nicht geimpften Personen zugunsten der gesunden Personen so wird dieser Effekt als Herdenimmunität bezeichnet. Berechnet man das Verhältnis zwischen Suszeptiblen und Infektiösen und bleibt dieses Verhältnis vor und nach der Impfung für nicht geimpfte Personen konstant so gibt es keine Herdenimmunität, obwohl ein Anteil der Gesamtpopulation gegen den Erreger immun ist.

Werden die Erreger in zwei Serotypengruppen aufgeteilt, so kann die impfspezifische Herdenimmunität betrachtet werden. Dabei wird statt der Gesamtträgerrate bei allen Berechnungen nur die Trägerrate der Serotypengruppe, gegen welche die Impfung wirkt, betrachtet.

4.1.2 Serotypenverschiebung

Es gibt über 90 unterschiedliche Serotypen bei Pneumokokken und diese stehen in Konkurrenz zueinander.

Definition

Ein Träger besitzt im Normalfall nur einen Serotypen. Diese treten gemäß einer Verteilungsfunktion mit unterschiedlicher Häufigkeit in der Bevölkerung auf. Verändert sich die Verteilungsfunktion von nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen, so spricht man von Serotypenverschiebung.

Konkret kommt es zu einer verstärkten Besiedlung der gesunden Bevölkerung durch nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen auf Grund des veränderten Selektionsdrucks der durch die Impfung hervorgerufen wird.

Da die Herdenimmunität und die Serotypenverschiebung kein lineares Verhalten aufweisen und deshalb nicht aus Wissen von bereits laufenden Impfprogrammen anderer Erreger übernommen werden können, in Kombination mit der Tatsache dass diese Effekte großen Einfluss auf die medizinische Wirksamkeit hinsichtlich der Gesamterkrankungszahlen, und

somit auch auf die ökonomische Effektivität, haben, müssen ihren Bewertungen großes Interesse und Sorgfalt beigemessen werden. Dies geschieht durch detaillierte Modellierung der Epidemiologie anstatt reiner Betrachtung von Fallzahlen wie sie in der klassischen Modellbildung durch Markov Modelle durchgeführt wird.

4.2 Datenbeschreibung

Die Beschreibung der Datenlage beinhaltet neben den allgemeinen Informationen zum Impfstoff und den Analyseergebnissen zu dokumentierten Krankenhausfällen auch die detaillierten Beschreibungen und Kenngrößen für Modellannahmen. Dieses Kapitel teilt sich in die Teilbereiche Epidemiologie, Serotypenwissen, historische Krankheitsfallanalysen, demographische Daten, Impfstoffwirksamkeit, Langzeitfolgenbewertung und ökonomische Kennzahlen.

4.2.1 Epidemiologie

Pneumokokken (*Streptococcus Pneumoniae*) sind Bakterien, die zur Gruppe der Streptokokken gehören. Von ihnen verursachte Krankheiten zählen aufgrund von zahlreichen Impfungen gegen andere Erreger mittlerweile zu den am häufigsten auftretenden Kinderkrankheiten. Die Übertragung erfolgt meist durch Tröpfcheninfektion. Nach erfolgter Infektion lassen sich die Bakterien auf Schleimhäuten im Nasen-Rachen-Raum, aber auch im Blut und im Liquor nachweisen. Da Pneumokokken induzierte Erkrankungen meist mit Antibiotika behandelt werden, treten auf Grund von häufiger Anwendung in Ländern Nordamerikas und Mitteleuropas vermehrt Resistenzen auf. Daher wurden mittlerweile zwei Impfstoffe gegen Pneumokokken entwickelt. Problematisch ist, dass es über 90 verschiedene Typen von Pneumokokken, sogenannte Serotypen gibt, die nicht alle in den vorhandenen Impfungen eingeschlossen sind.

Pneumokokken können schwere Krankheiten wie Blutvergiftung (Sepsis), Lungenentzündung (Pneumonie), Hirnhautentzündung (Meningitis) sowie Mittelohrentzündung (Otitis Media) verursachen [2].

4.2.2 Serotypen

Verteilung und Trägerrate

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns waren zwei unterschiedliche Impfstoffe gegen Pneumokokken zugelassen:

1. Ein Impfstoff, der gegen 23 Serotypen wirkt (23-valenter Impfstoff), der jedoch für Kleinkinder ungeeignet ist, weil er bei Kindern unter 24 Monaten wirkungslos bleibt.

2. Ein 7-valenter Impfstoff (PCV7), der gegen 7 Serotypen (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) wirkt und auch an Kleinkinder unter 24 Monaten verabreicht werden kann [3]. Die Abdeckung der im Umlauf befindlichen Serotypen durch den Impfstoff variiert sowohl zeitlich als auch örtlich. Sie ist in europäischen Ländern niedriger als in den US, in denen der Impfstoff entwickelt wurde, und beträgt etwa 70 Prozent.

Beide Impfstoffe bieten keinen vollständigen Schutz gegen die geimpften Serotypen (weder im Bezug auf Übertragungen noch Erkrankungen), können aber sowohl Infektionen als auch Erkrankungen durch die jeweiligen Serotypen deutlich senken [2,4].

Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass ein Träger, also eine infizierte Person, lediglich mit einem Stamm infiziert ist. Nur in seltenen Fällen treten mehrere Stämme gleichzeitig auf [5]. Daher erfolgt hieraus die Modellannahme der nicht gleichzeitigen Kolonialisierung durch mehrere Stämme.

Klinische Daten und Studien [6,7] zeigen, dass ein signifikanter Anteil der Bevölkerung mit Pneumokokken infiziert ist, im Folgenden werden diese infizierten Personen auch als Träger bezeichnet. Jedoch erkranken nur wenige Personen an einer Pneumokokken indizierten Krankheit. Beim Großteil der Träger werden sie nach einer gewissen Zeit vom Immunsystem ohne jegliche Symptome wieder abgestoßen. Dennoch können auch diese Personen Pneumokokken wieder auf andere Personen übertragen. Zur Modellbildung und Simulation der dynamischen Effekte der Herdenimmunität und der Serotypenverschiebung ist es notwendig die Trägerschaft in einem höchst möglichen Detailgrad abzubilden um so die reale Übertragung und Verbreitung zu berechnen.

Es zeigt sich, dass nicht alle Serotypen gleich stark sind, sondern die Häufigkeiten der einzelnen Serotypen bei Trägern sehr verschieden sind. Ebenso kommen bei an Pneumokokken erkrankten Personen manche Serotypen viel häufiger vor als andere. Klinische Studien berichten regional und zeitlich unterschiedliche Werte, zudem sind die Trägerraten auch für Personen unterschiedlichen Alters nicht gleich. Als Trägerrate für eine Personengruppe bezeichnet man im Folgenden den Anteil einer Population, welche Träger eines Serotypenstammes ist. Des Weiteren ist die Angabe des Stammes unerlässlich, da sonst keine Zuordnung und somit Aussagesicherheit besteht.

Viele Studien, insbesondere jene zum Impfstoff selbst, sind nur an kranken Personen durchgeführt worden. Daher und da es sowohl saisonale als auch regionale Schwankungen der Trägerraten gibt, existieren für Österreich keine garantierten Daten zur lokalen Verteilung. Um dennoch zu einer Detailanalyse der zu erwartenden Trägerraten in der österreichischen Bevölkerung zu gelangen, werden nun an Hand von Literatur und Expertenwissen Abschätzungen zur altersabhängigen Trägerratenverteilung gegeben.

Ausgehend von Untersuchungen zu Gesamtträgerraten, d.h. Trägerraten aller Stämme summiert, die bei Kleinkindern unter 1 Jahr bei ca. 35 Prozent liegt, und Einzelinformationen über das Trägerratenverhältnis von älteren Personen, wird in der Projektgruppe die erwartete Trägerratenverteilung berechnet. Dabei wird auch der Einfluss der

durchschnittlichen Zeitspannen zwischen Infektion und Abstoßung eines Serotyps in Abhängigkeit des Alters einbezogen. Genaue Daten zu Annahmen bezüglich dieser Tragedauer werden im nachfolgenden Punkt dargestellt.

Die Trägerratenverteilung ist in Abbildung 6 veranschaulicht. Neben den bekannten Werten und Expertenwissen werden als Ausgangsbasis auch altersabhängige Fallzahlen von Pneumokokken indizierten Erkrankungen aus den Jahren 2001 bis 2007 als Bewertungsgrößen (siehe Abbildung 7) verwendet.

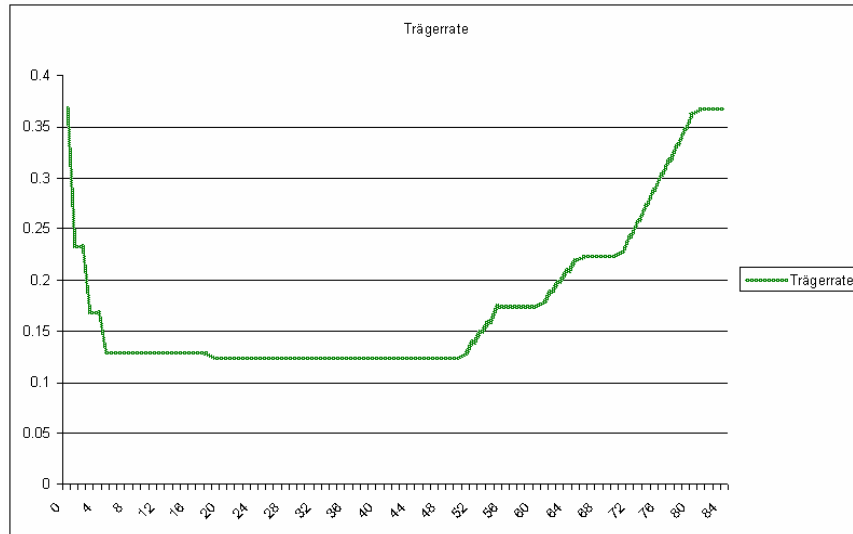


Abbildung 6 Verlauf der erwarteten Trägerratenverteilung bezüglich des Alters der Personen.

Hierbei ist die Trägerrate bei Kleinkindern unter einem Jahr über 35 Prozent und sinkt dann bis zu einem Alter von drei Jahren auf einen Wert von etwa 13 Prozent ab. Anschließend bleibt sie relativ konstant und beginnt erst im Alter von 50 Jahren wieder zu steigen, bis sie bei den 80 jährigen Personen wieder den hohen Wert der Neugeborenen erreicht.

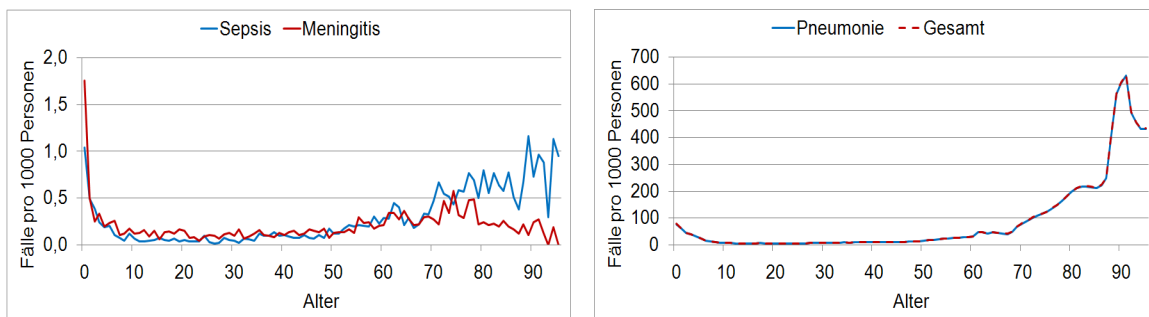


Abbildung 7 Altersabhängige Erkrankungsinzidenzen auf Basis der Fallzahlen von 2001 bis 2007. Die linke Abbildung zeigt den Verlauf für Meningitis und Sepsis, die rechte den der Pneumonien und des Gesamtverlaufes die aufgrund der Dominanz von Pneumoniefällen annähernd identisch sind.

Tragedauer

Als Genesungszeit oder Tragezeit wird die Zeitspanne von der Infektion mit einem Erreger bis zur Abstoßung des Erregers durch das Immunsystem bezeichnet. Detaillierte Aussagen dazu finden sich in einer schwedischen Studie [4]. Es zeigt sich, dass Kinder im ersten Lebensjahr die längste Genesungszeit haben, und dass die Genesungszeit bei Kindern mit zunehmendem Alter immer mehr sinkt. Tabelle 1 stellt die bekannten Zahlenwerte dar, die auch als Basisdaten für die dynamischen Individuen basierten Simulationsansätze zur Impfwirkungsevaluierung in Österreich verwendet werden.

Tabelle 1 Durchschnittliche Tragedauer eines Trägers bis es zur vollständigen Abstoßung durch das Immunsystem kommt.

Alter (Jahre)	<1	1-2	3-4	5-6	7-18	>18
Ø Tragedauer (Tage)	74	47	34	26	26	25

Unterschiede zwischen durchschnittlichen Tragezeiten verschiedener Serogruppen sind erkennbar, wobei sie bei Kindern im 1. Lebensjahr mit Abweichungen bis um den Faktor 2 vom Mittelwert am größten sind (74 Tage). Bei Kindern über einem Jahr sowie bei Erwachsenen sind die Abweichungen merklich geringer.

Da sich aber für keine Serogruppe eine generelle Tendenz erkennen lässt, die zeigen würde, dass sie in allen Altersklassen eine größere oder kleinere Tragezeit als die übrigen Serogruppen hat, werden diese im Folgenden nicht beachtet. In den Differentialgleichungsmodellen werden als mittlere Tragedauer 30 Tage angenommen da dieser Wert das gewichtete Mittel am besten annähert und als Abschätzung von Experten genannt wird.

Um die Herdenimmunität und Serotypenverschiebung unter Beachtung der vorliegenden Datenlage bestmöglich abzubilden, wird des Weiteren auf eine Darstellung aller über 90 Serotypen verzichtet und nur in „durch die Impfung abgedeckte“ und „ nicht im Impfstoff enthaltene“ Serotypen klassifiziert.

4.2.3 Krankheitsfälle

Um die Anzahl der Krankheitsfälle sowie die resultierenden Sterbewahrscheinlichkeiten, Aufenthaltsdauern im stationären Bereich und die Leistungspunktebasis im Detail zu betrachten werden Rohdaten von relevanten Krankenhausaufenthalten der Jahre 2001 bis 2007 analysiert.

Für alle weiteren Analysen werden folgende Bezeichnungen und Abkürzungen verwendet:

Tabelle 2 Liste der untersuchten ICDs, die farblich dargestellten Abkürzungen bezeichnen gesicherte durch Pneumokokken indizierte Erkrankungen, die in schwarz dargestellten Abkürzungen stellen Erkrankungen dar, die durch Pneumokokken verursacht werden können.

A40.3	Septicaemia due to Streptococcus pneumoniae
A40.9	Streptococcal septicaemia, unspecified
G00.1	Pneumococcal meningitis
G00.9	Bacterial meningitis, unspecified
J13	Pneumonia due to Streptococcus pneumoniae
J15.9	Bacterial pneumonia, unspecified
J18.0	Bronchopneumonia, unspecified
J18.9	Pneumonia, unspecified

Gesicherte und ungesicherte Pneumokokkenfälle werden nach Diagnosen getrennt betrachtet.

Für die Bewertung der Fallzahlen und des Leistungsaufwandes im stationären Bereich seitens der Sozialversicherungsträger für die einzelnen betrachteten Krankheiten (Pneumonie, Meningitis und Sepsis) wurden die folgenden Annahmen auf Grund von Expertenwissen und Arbeitsgruppenkonsens getroffen:

1. Man betrachtet die Anzahl der Fälle einer etwaigen Krankheit und die ökonomische Bewertung getrennt. Das ermöglicht eine detailliertere Auswahl von Fällen für die Berechnung des Leistungsaufwandes ohne dadurch die betrachteten Fallzahlen zu reduzieren.
2. Zur Zählung von Mehrfachdiagnosen wird festgelegt, dass nur die Diagnose mit höchstem Leistungsaufwand in die Bewertung einfließt. Dazu wird eine Abschätzung unter nicht Beachtung der Haupt- bzw. Nebendiagnosen durchgeführt und anschließend folgende Reihung (vom höchsten zum niedrigsten Leistungsaufwand) vorgegeben:

A40.3 – G00.1 – J13 – A40.9 – G00.9 – J15.9 – J18.0 – J18.9

Das bedeutet zum Beispiel bei einem Einzelfall mit mehreren Diagnosen, etwa G00.1 und als Nebendiagnose J15.9, die ausschließliche Zählung des Falles als G00.1 – Fall.

3. Erkennen der Notwendigkeit der Nachbearbeitung von Tagesklinikaufenthalten bei einer einzelnen Person.
4. Ausschluss von Einzelfällen aus der Bewertungsgrundlage für die Anzahl von LDF – Punkten wenn eine Leistung erbracht wurde, die wesentlichen Einfluss auf den

Heilungsverlauf, die Kostenbasis oder beides hatte, die jedoch in keinem Zusammenhang mit einer Pneumokokken bedingten Erkrankung darstellt. Eine detaillierte Liste der Ausschluss – Einzelleistungen finden sie in Anhang A. Diese Liste enthält 51 Leistungen mit einer Bezeichnung „sonstige Operationen“, sowie zwei kassenfreie Leistungen (Zirkunzision, Tubenligatur).

5. Trennung von Langzeitpflegeeinflüssen und klassischer Versorgung: Es werden maximale Aufenthaltsdauern von 50 Tagen und maximale Aufenthaltsdauern in intensivmedizinischer Betreuung von 30 Tagen vorgegeben. Aufenthalte die eine oder beide dieser Schranken überschreiten, werden nicht für die Berechnung der Leistungspunktebasis herangezogen. Dies ist zulässig, da zum Einen die Fallzahlen nicht so stark verringert werden, dass keine aussagekräftige Statistik mehr möglich ist und zum Anderen werden für Fälle mit Gehirnhautentzündung, die schwerwiegende Folgen und eine ausgedehnte Behandlung nach sich ziehen können, der aliquote Anteil an Langzeitpflegefällen extra berechnet und addiert.

Die Aufsummierung der Fallzahlen kann nach erfolgter Zusammenführung der Wiederaufnahmen und Transfers, sowie der Beachtung von Punkt 1 bis 3, bereits durchgeführt werden.

Das Extrahieren von altersabhängigen Leistungskennzahlen benötigt auch die Annahmen und Analysen die in den Punkten 4 und 5 vorgegeben werden.

4.2.3.1 Auswertungen der ICD10 kodierten Fälle

Bei den Auswertungen der Pneumokokken induzierten Erkrankungen wird basierend auf den in Anhang B zusammengeführten Rohdaten unter den folgenden Rahmenbedingungen eine deskriptive Statistik durchgeführt:

- Keine Fälle mit einer gesamten Aufenthaltsdauer von mehr als 50 Tagen,
- Keine Fälle mit einer Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation von mehr als 30 Tagen,
- Keine Fälle mit einer operativen Einzelleistung entsprechend der Tabelle in Anhang A,
- Keine Beachtung von Fällen bei denen die Pneumokokken bezogene Diagnose nur als Nebendiagnose auftritt,

Diese Kriterien sollen verhindern dass die Daten der Patienten von anderen Einflüssen mehr geprägt sind als von Pneumokokkenerkrankungen.

Für die betrachteten Fälle, welche nach den obigen Kriterien ausgewählt wurden, wurden Tabellen mit den Fallzahlen, den gesamten LDF-Punkten und den LDF-Punkten die aus ihrem Aufenthalt in Intensivstationen stammen, aufsummiert und über den betrachteten Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2007, aufgeschlüsselt und nach Alter, erstellt.

Auffälligkeiten

Manche LDF-Punktesätze werden sehr oft kodiert, sodass die 25, 50 und 75-Quantile übereinstimmen. Eine Erklärungsmöglichkeit ist, dass es Pneumonien Nachbehandlungen (gibt) (z.B.: Erlernen des richtigen Abhustens), welche mit demselben ICD-Code wie die vorhergegangene Erkrankung eingetragen sind und einen fixen Leistungsaufwand erzeugen.

Diese Fälle können bei der derzeitigen Datenlage keinem vorangegangenen Krankenhausaufenthalt zugeordnet werden und werden daher als eigener Fall gezählt. Durch die Erhöhung der Inzidenzen durch dieses Datenartefakt bei gleichzeitig niedrigen Einzelfallkosten für diese Aufenthalte ergibt sich ein Ausgleich in den mittleren Kosten und daher auf die Gesamtpopulation umgerechnet kein monetärer Fehler. Allerdings bleibt eine Überbewertung der Fallzahlen für Österreich bestehen.

Es ist notwendig diese Tatsache festzuhalten und in die Wahl der Parametervariationsgrenzen für Erkrankungsinzidenzen einfließen zu lassen.

4.2.3.2 Fallzahlen und Sterbewahrscheinlichkeiten

Zunächst werden Ergebnisse der Fallzahlanalysen für Österreich über die Jahre 2001 bis 2007 dargestellt, im Anschluss die jeweiligen Ergebnisse umgerechnet auf Normpopulationen zu je 100.000 Personen und Jahr, d.h. man erhält die Erkrankungsinzidenzen je 100.000 Personen und Jahr.

Die Wahl der Altersgruppen wurde in der in Tabelle 3 und 4 dargestellten Einteilung getroffenen um einerseits eine möglichst detaillierte Abbildung der Impfgruppe und der Folgejahre in denen laut Voraussetzung ein Impfschutz aufrecht ist zu erhalten und andererseits für die restlichen Personen möglichst homogene Gruppen zu erhalten. Sie entsprechen auch den von Wyeth Österreich getroffenen Personengruppeneinteilungen.

Tabelle 3 Gesamtanzahl der erfassten Fälle für Österreich über die Jahre 2001 bis 2007, ohne Trennung zwischen Haupt- und Nebendiagnosefällen, Mehrfachdiagnosen werden nur als ein Fall bewertet.

Altersklasse	G00.1	A40.9	A40.3	G00.9	J13	J15.9	J18.9	J18.0	Summe
0	54	33	47	81	42	1085	2938	1788	6068
1	25	6	33	15	32	932	2254	1479	4776
2	10	11	20	10	30	758	1753	1002	3594
3	14	8	11	13	30	667	1545	807	3095
4	2	4	11	14	35	538	1203	685	2492
5	7	7	9	12	32	369	811	499	1746
6	8	4	4	13	16	257	593	321	1216
7	6	1	5	3	11	187	506	231	950
8	3	2	1	7	13	151	358	155	690
9	1	6	4	14	5	132	353	153	668
10 -17	17	19	18	79	32	728	2231	875	3999
18 - 39	37	86	58	231	202	2494	10300	2931	16339
40 - 64	117	251	203	386	446	8492	35730	10088	55713
> 64	118	421	281	288	776	29072	123610	39751	194317
Summe	419	859	705	1166	1702	45862	184185	60765	295663

Tabelle 4 Erkrankungsinzidenzen für Meningitis, Sepsis und Pneumonie in Erkrankte pro 100.000 Personen und Jahr.

Altersklasse	G00.1	A40.9	A40.3	G00.9	J13	J15.9	J18.9	J18.0
0	9,9	6,1	8,7	14,9	7,7	199,8	541,1	329,3
1	4,5	1,1	5,9	2,7	5,8	167,9	406,1	266,5
2	1,8	2,0	3,6	1,8	5,4	135,8	314,1	179,6
3	2,5	1,4	2,0	2,3	5,3	118,8	275,1	143,7
4	0,4	0,7	1,9	2,5	6,1	94,4	211,0	120,2
5	1,2	1,2	1,5	2,1	5,5	63,3	139,2	85,7
6	1,3	0,7	0,7	2,2	2,7	43,1	99,4	53,8
7	1,0	0,2	0,8	0,5	1,8	30,6	82,7	37,8
8	0,5	0,3	0,2	1,1	2,1	24,0	56,8	24,6
9	0,2	0,9	0,6	2,2	0,8	20,4	54,5	23,6
10 -17	0,3	0,4	0,3	1,5	0,6	13,4	41,2	16,1
18 - 39	0,2	0,5	0,3	1,3	1,1	14,1	58,3	16,6
40 - 64	0,6	1,3	1,1	2,0	2,3	44,2	186,0	52,5
> 64	1,3	4,6	3,0	3,1	8,4	315,0	1339,4	430,7

Aus den Ergebnissen der Tabellen 3 und 4 erkennt man bereits deutlich eine relativ geringe Krankheitslast speziell bei Meningitis in Österreich im Vergleich zu anderen industrialisierten Ländern wie etwa den USA.

Im Betrachtungszeitraum von sieben Jahren wurden in Österreich 419 Meningitisfälle durch Pneumokokken diagnostiziert, das bedeutet, dass bei Einführung der Impfung maximal ca. 60 Fälle jährlich in allen Altersgruppen gemeinsam verhindert werden können. In der Bevölkerung mit direktem Impfschutz, die Gruppe der unter 10 jährigen Kinder, liegt die durchschnittliche Anzahl der Fälle pro Jahr in Österreich bei 17. Die hohe Anzahl an nicht spezifizierten Pneumoniefällen von 184.185 während des gesamten Betrachtungszeitraums zeigt eine Datenproblematik auf: diese nicht sicher durch Pneumokokken induzierten Erkrankungen stellen den Großteil aller hier betrachteten Krankenhausaufenthalte dar, daher ist der Bewertungskoeffizient mit dem diese Fälle in die Analysen aufgenommen werden hoch sensitiv für die Gesamtergebnisse sowohl bezüglich der errechneten Fallzahlen als auch gegenüber der Gesamtkosten.

In einem nächsten Schritt werden Analysen zu den zu erwartenden Sterbewahrscheinlichkeiten für die acht Krankheiten durchgeführt. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Sterbewahrscheinlichkeiten in Prozent nach Diagnosen und Altersgruppen aufgelistet. Es gibt keine Unterscheidung zwischen Haupt- und Nebendiagnosen.

Altersklasse	G00.1	A40.9	A40.3	G00.9	J13	J15.9	J18.9	J18.0
0	11,1	0,0	0,0	6,2	0,0	0,6	0,6	0,4
1	4,0	0,0	3,0	6,7	3,1	0,4	0,1	0,0
2	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,0
3	7,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0
4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,2	0,0
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,1	0,0
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	0,5	0,6
7	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,8	1,3
9	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0	2,3	0,6	0,0
10 -17	0,0	0,0	5,6	1,3	3,1	1,4	1,0	0,7
18 - 39	13,5	3,5	22,4	2,2	4,5	2,5	2,1	1,7
40 - 64	10,3	15,1	21,7	8,8	10,5	10,0	8,6	8,4
> 64	28,0	24,9	32,0	20,1	16,6	20,0	20,2	18,0

Eine Analyse der Tabelle 5 zeigt deutlich, dass die Sterbewahrscheinlichkeiten für die Gruppe der über 64 jährigen Personen überdurchschnittlich hoch ist. Bei den einzelnen Jahrgängen der unter 10 jährigen Kinder treten auf Grund der niedrigen Fallzahlen starke Schwankungen

auf. Eine Glättung dieser Häufungen ist nicht erforderlich, da die Simulationszeit eine große Zeitspanne abdeckt (bei den dynamischen Modellen 25 Jahre) und somit ein breites Altersspektrum der betrachteten Impfpersonengruppe.

Für die gesicherten Pneumokokkenfälle, d.h. Fälle mit einer Codierung G00.1 (Pneumococcal meningitis), A40.3 (Septicaemia due to Streptococcus pneumonia) oder J13 (Pneumonia due to Streptococcus pneumonia) werden auch Analysen für einzelne Jahresgruppen über die gesamte Altersstruktur durchgeführt um das Potential der Berechnung mit Agenten basierten Methoden für die späteren Auswertungen voll ausschöpfen zu können.

4.2.3.3 Analyseergebnisse –Leistungspunkte

Für die Analyse der Leistungspunkteanzahlen pro Altersgruppe, die später direkt in Kostensätze umgerechnet werden, werden die gleichen Altersgruppeneinteilungen wie für Fallzahlen und Sterbewahrscheinlichkeiten verwendet.

Da man möglichst unverfälschte Ergebnisse erhalten will und die Stichprobengröße ausreichend ist, werden die Kostenbasen aller Modelle ausschließlich aus den gesichert durch Pneumokokken induzierten Diagnosen errechnet. In den Tabellen 6, 7 und 8 sind die Detailergebnisse dargestellt.

Tabelle 6 Analyse der LDF – Punkte für Fälle mit Hauptdiagnose G00.1 die die in der Datenbankbereinigung beschriebenen Randbedingungen erfüllen.

Alter	Mittelwert	0%	25%	75%	100%	Median	Varianz	Anzahl
0	6.948,0	516,0	4.304,0	8.751,2	20.703,0	5.914,0	17.783.956,3	48
1	4.734,1	516,0	1.549,0	5.824,3	13.911,0	4.304,0	13.246.701,8	20
2	3.372,0	2.585,0	2.652,5	4.000,8	4.802,0	2.980,5	896.202,4	6
3	1.807,1	449,5	539,4	2.433,3	4.385,0	1.617,6	1.971.597,4	10
4	3.106,0	3.106,0	3.106,0	3.106,0	3.106,0	3.106,0	0,0	1
5	3.836,2	2.585,0	3.344,3	4.449,5	5.541,0	3.374,5	1.215.554,2	6
6	2.268,1	666,0	1.851,9	2.832,2	3.574,0	2.416,1	1.457.633,3	4
7	5.035,8	3.106,0	4.787,0	5.038,0	7.446,0	4.802,0	2.412.440,2	5
8	3.750,9	2.463,8	3.107,3	4.394,4	5.038,0	3.750,9	3.313.370,1	2
9	3.437,0	3.437,0	3.437,0	3.437,0	3.437,0	3.437,0	0,0	1
10 bis 17	4.836,2	426,0	2.585,0	6.614,5	13.874,9	3.106,0	13.632.251,4	15
18 bis 39	6.373,6	666,0	2.787,5	7.077,5	20.537,0	4.212,0	31.611.468,2	24
40 bis 64	8.125,1	457,0	3.297,0	9.311,0	42.094,6	5.502,0	68.894.160,3	67
65+	11.732,2	449,5	3.873,0	14.951,0	64.672,0	7.701,0	145.449.285,7	61
gesamt	7.493,9	426,0	2.855,0	8.735,5	64.672,0	4.802,0	64.903.314,9	270

Tabelle 7 Analyse der LDF – Punkte für Fälle mit Hauptdiagnose A40.3 die die in der Datenbankbereinigung beschriebenen Randbedingungen erfüllen.

Alter	Mittelwert	0%	25%	75%	100%	Median	Varianz	Anzahl
0	4.746,2	1.064,0	3.004,8	3.852,5	22.057,0	3.611,0	14.811.878,3	42
1	3.583,2	2.655,0	3.611,0	3.611,0	4.350,0	3.611,0	88.102,9	28
2	3.244,0	742,0	3.133,0	3.611,0	4.255,0	3.611,0	849.783,3	13
3	3.174,2	1.015,2	2.655,0	3.611,0	4.899,0	3.611,0	1.560.877,2	9
4	2.958,4	1.220,0	2.416,0	3.611,0	4.255,0	3.307,9	1.094.451,4	8
5	3.065,9	617,3	3.611,0	3.611,0	3.611,0	3.611,0	1.243.009,8	9
6	2.829,9	2.655,0	2.742,5	2.917,4	3.004,8	2.829,9	61.181,3	2
7	2.520,0	742,0	1.543,8	3.448,3	4.394,0	2.472,0	2.517.200,0	4
8	7.950,0	7.950,0	7.950,0	7.950,0	7.950,0	7.950,0	0,0	1
9	3.382,8	1.220,0	3.013,3	3.980,5	5.089,0	3.611,0	2.564.324,3	4
10 bis 17	5.014,6	2.177,0	2.209,0	3.611,0	20.843,0	3.611,0	35.716.572,3	9
18 bis 39	6.000,2	742,0	3.004,8	5.865,0	36.019,0	3.611,0	47.487.437,1	37
40 bis 64	8.452,0	384,0	3.611,0	9.746,8	50.941,0	4.314,6	89.452.590,3	118
65+	6.198,0	1.220,0	3.611,0	6.797,0	54.376,0	3.884,0	35.321.601,1	218
gesamt	6.124,6	384,0	3.611,0	6.008,0	54.376,0	3.611,0	44.234.837,3	502

Tabelle 8 Analyse der LDF – Punkte für Fälle mit Hauptdiagnose J13 die die in der Datenbankbereinigung beschriebenen Randbedingungen erfüllen.

Alter	Mittelwert	0%	25%	75%	100%	Median	Varianz	Anzahl
0	3.511,5	1.636,0	2.177,0	2.704,5	15.001,0	2.177,0	10.647.064,0	31
1	3.200,1	1.636,0	2.148,6	2.877,3	21.060,0	2.177,0	12.977.712,8	28
2	3.843,7	1.636,0	2.177,0	2.295,1	32.348,0	2.177,0	35.191.121,1	28
3	2.610,7	528,2	2.177,0	2.177,0	8.858,4	2.177,0	2.653.129,8	23
4	2.224,1	1.094,0	2.148,6	2.177,0	4.892,0	2.177,0	378.504,7	28
5	2.842,2	2.063,3	2.177,0	2.177,0	16.170,0	2.177,0	8.150.219,3	24
6	2.302,0	1.636,0	2.177,0	2.177,0	4.569,7	2.177,0	486.729,8	13
7	2.143,7	1.565,6	2.256,0	2.256,0	2.256,0	2.256,0	58.241,1	9
8	2.256,0	2.256,0	2.256,0	2.256,0	2.256,0	2.256,0	0,0	11
9	1.973,0	1.407,0	1.831,5	2.256,0	2.256,0	2.256,0	240.267,0	3
10 bis 17	2.545,3	1.407,0	1.935,3	2.256,0	11.913,0	2.256,0	4.480.763,1	22
18 bis 39	4.258,9	347,0	2.256,0	3.916,0	29.887,0	2.256,0	26.535.632,2	147
40 bis 64	4.441,8	241,0	2.256,0	3.916,0	37.925,0	2.256,0	31.140.253,7	292
65+	3.703,2	293,0	2.463,2	3.316,5	56.997,0	2.723,0	14.668.443,8	490
gesamt	3.803,5	241,0	2.256,0	3.172,0	56.997,0	2.463,2	19.602.012,5	1149

Aus den Ergebnissen der Tabellen ersieht man eine große Schwankungsbreite des Leistungsaufwandes zur Therapie Pneumokokken induzierter Erkrankungen. Die Behandlung von Pneumonien zieht dabei den geringsten Leistungsaufwand nach sich, dieser liegt durchschnittlich bei etwa 50 Prozent der Leistungspunkte einer Sepsis und bei etwa 60 Prozent des Leistungsaufkommens einer Meningitisbehandlung. Bedenkt man jedoch die vielfach höheren Fallzahlen werden wieder die Pneumonien als Hauptkostenverursacher identifiziert.

Des Weiteren sind Analysen zu den Belagstagen für G00.1, A40.3 und J13 in den Tabellen 9 bis 11 dargestellt. Diese Daten fließen nicht direkt in die Bewertung bzw. dynamische Berechnung ein, sie zeigen aber sehr gut die relativ kurzen Aufenthaltsdauern in stationärer Behandlung für Kinder im Vergleich zur Altersgruppe der über 64 jährigen Österreicher. Dies kann wiederum als ein Grund für die niedrigeren Krankheitskosten bzw. die niedrigeren Todesraten durch weniger schwer verlaufende Fälle gedeutet werden.

Tabelle 9 Belagstage zu den G00.1 Auswertungen.

Alter	Mittelwert	0%	25%	75%	100%	Median	Varianz	Anzahl
0	13,4	0	9	18	37	14	70,7	48
1	9,7	0	1	12,3	33	10	76,9	20
2	12,2	9	10,3	13,8	16	12	7,0	6
3	4,4	0	0	8,5	13	1,5	28,3	10
4	14,0	14	14	14	14	14	0,0	1
5	12,7	8	9,3	14,5	21	11,5	23,5	6
6	8,8	0	7,5	12,3	13	11	35,6	4
7	14,8	12	13	14	21	14	12,7	5
8	15,5	15	15,3	15,8	16	15,5	0,5	2
9	12,0	12	12	12	12	12	0,0	1
10 bis 17	11,2	0	9,5	14	21	12	26,3	15
18 bis 39	12,7	0	5,8	15	32	13,5	70,1	24
40 bis 64	17,4	0	9,5	19,5	129	16	293,0	67
65+	18,4	0	11	27	64	16	155,3	61
gesamt	14,7	0	9	18	129	14	146,7	270

Tabelle 10 Belagstage zu den A40.3 Auswertungen.

Alter	Mittelwert	0%	25%	75%	100%	Median	Varianz	Anzahl
0	8,1	0,0	5,0	10,0	31,0	7,0	28,7	42
1	8,1	4,0	6,0	9,0	18,0	7,0	10,2	28
2	6,5	0,0	5,0	9,0	12,0	6,0	10,4	13
3	9,8	1,0	4,0	10,0	39,0	8,0	132,9	9
4	5,9	1,0	3,5	9,0	10,0	6,0	11,3	8
5	7,1	0,0	7,0	9,0	10,0	9,0	13,1	9
6	7,0	4,0	5,5	8,5	10,0	7,0	18,0	2
7	2,8	0,0	2,3	3,5	5,0	3,0	4,3	4
8	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0	0,0	1
9	7,3	1,0	4,8	10,0	13,0	7,5	25,6	4
10 bis 17	9,6	3,0	4,0	9,0	33,0	6,0	89,3	9
18 bis 39	9,6	0,0	3,0	12,0	32,0	9,0	64,9	37
40 bis 64	17,7	0,0	8,0	24,5	70,0	15,0	206,3	118
65+	15,2	0,0	8,0	20,8	56,0	13,0	119,5	218
gesamt	13,5	0,0	6,0	17,0	70,0	10,0	127,3	502

Tabelle 11 Belagstage zu den J13 Auswertungen.

Alter	Mittelwert	0%	25%	75%	100%	Median	Varianz	Anzahl
0	7,9	2,0	4,0	9,5	22,0	7,0	24,0	31
1	7,4	2,0	3,8	7,5	42,0	5,0	59,3	28
2	8,1	2,0	5,0	8,0	44,0	6,0	58,8	28
3	6,8	0,0	5,0	7,0	26,0	5,0	27,5	23
4	4,8	1,0	3,0	5,0	19,0	4,0	11,7	28
5	6,1	4,0	4,8	6,3	16,0	5,0	7,4	24
6	6,2	2,0	4,0	7,0	21,0	5,0	22,4	13
7	5,3	3,0	4,0	5,0	9,0	5,0	3,8	9
8	6,0	4,0	5,0	6,5	10,0	5,0	3,0	11
9	5,0	2,0	3,0	6,5	9,0	4,0	13,0	3
10 bis 17	6,0	2,0	4,0	6,8	17,0	5,0	11,9	22
18 bis 39	9,0	0,0	5,0	10,0	36,0	7,0	43,8	147
40 bis 64	11,9	0,0	6,0	15,0	63,0	10,0	89,2	292
65+	12,9	0,0	8,0	15,0	71,0	11,0	84,0	490
gesamt	10,9	0,0	6,0	13,0	71,0	9,0	75,0	1149

Nachdem eine Erfassung der Diagnosen auf ICD10 Basis erfolgt ist, muss eine Einteilung der Fallzahlen durchgeführt werden. Auf Grund der Kodierungsmöglichkeiten durch ICD10 und einem nicht in jedem Einzelfall erfolgten Erregernachweis, muss von einem gewissen Underreporting der Anzahl an Pneumokokken indizierten Erkrankungen durch die ICD10

Codes G00.1, A40.3 und J13 in Österreich ausgegangen werden. Expertenwissen von Dr. Endel und Prof. Kundi legt allerdings die Vermutung einer vollständigen Erfassung aller Pneumokokken indizierten Meningitisfällen durch G00.1 nahe.

Bei Sepsis gestaltet sich die Auswahl schwieriger. Im Basisszenario werden in Anlehnung an Fallzahlen aus Großbritannien die „gesichert durch Pneumokokken indizierten und kodierten Fälle (das sind die A40.3 kodierten Fälle)“ und die Fälle an „Sepsis durch Streptokokken, nicht näher bezeichnet (A40.9)“ addiert und als Sepsisfallzahlen genommen. Allerdings wird auch ein Parameterintervall von nur A40.3 bis 2,6 mal A40.3 definiert (vergleiche dazu auch Tabelle 12).

Die Angaben, wie viele Lungenentzündungen von Pneumokokken verursacht werden, haben den größten Einfluss auf die Ergebnisse der ökonomischen Analysen, da die mit Abstand häufigste Pneumokokkenerkrankung Pneumonie ist. Sie wird jedoch oft nicht genauer untersucht und daher als „Bakterielle Pneumonie, nicht näher bezeichnet (J15.9)“ geführt. Die sicheren Erkrankungen sind in diesem Fall die mit dem ICD10-Code J13 klassifizierten Diagnosen, als Streuintervall werden 10 bis 25 Prozent der allgemeinen Lungenentzündung J15.9 addiert. Im Basisszenario werden die mit J13 kodierten Fälle gemeinsam mit 17,5 Prozent der nicht näher bezeichneten bakteriellen Pneumonien, als durch Pneumokokken indiziert, angenommen. Auch dieses Parameterintervall beruht auf Expertenmeinung. Eine Zusammenfassung der angenommenen Prozentsätze findet man in Tabelle 12.

Tabelle 12 Zusammenfassung der Bewertungsszenarien für die Krankheitslast von Meningitis, Sepsis und Pneumonie.

Krankheit	Basisszenario	Minimale Fallzahlen	Maximale Fallzahlen
Meningitis	100% der G00.1 Fälle	100% der G00.1 Fälle	100% der G00.1 Fälle
Sepsis	100% der A40.3 + 100% der A40.9 Fälle	100% der A40.3 Fälle	260% der A40.3 Fälle
Pneumonie	100% der J13 + 17,5% der J15.9 Fälle	100% der J13 + 10% der J15.9 Fälle	100% der J13 + 25% der J15.9 Fälle

4.2.4 Bevölkerungsdaten und Demographie

Um die Abbildung der heterogenen Bevölkerungsstruktur (siehe Abbildung 8) und der prognostizierten demographischen Entwicklung in den dynamischen Modellen abzubilden werden Daten der Statistik Austria gehoben [8, 9, 10, 11].

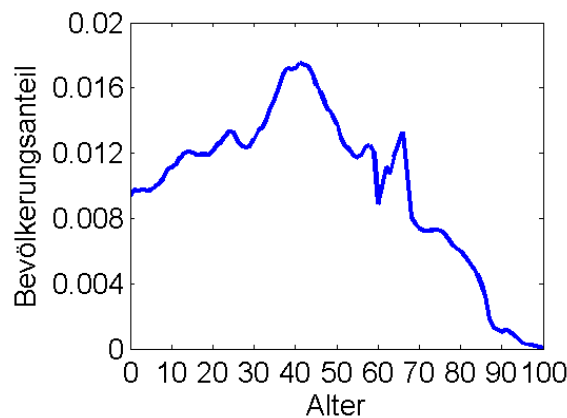


Abbildung 8 Aktuelle Bevölkerungsstruktur in Österreich.

Zum einen muss den historischen Fallzahlen aus Krankenhausdiagnosen der Jahre 2001 bis 2007 eine Bevölkerungsstruktur zu Grunde gelegt werden um die durchschnittlichen Inzidenzen zu erfassen, zum anderen beeinflussen die Bevölkerungsprognosen die Ergebnisse in mehreren Punkten:

- Die durchschnittlichen Inzidenzen aller Altersgruppen ändern sich auf Grund der alternden Bevölkerung, da der Anteil an Personen mit höherem Erkrankungsrisiko und somit die Anzahl der Träger steigt. Dies nimmt über Sozialkontakte auch wieder Einfluss auf die Bevölkerung.
- Über die erwarteten Geburtenraten in Kombination mit einer detaillierten Abbildung der Bevölkerungsprognosen erhält man genaue Geburtenanzahlen, wodurch die jährliche Impfgruppe modelliert wird.
- Die Bevölkerungsprognose beinhaltet auch die Vorhersage der erwarteten Migration. Hierbei sind innerstaatliche Verschiebungen nicht beachtet, anders jedoch der Zuzug aus anderen Staaten. Über genaue Abbildung lassen sich durch Annahmen bezüglich der Durchimpfungsraten und Serotypenverteilung externe Einflüsse erstmals darstellen.
In den Basisszenarien wird eine Trägerratenverteilung äquivalent zur österreichischen vor Einführung einer Impfstrategie angenommen.
- Die Abfragen der Statistik Austria ermöglichen überdies eine Bewertung der Restlebenserwartung von Personen in Abhängigkeit ihres Alters und Geschlechts. Aus diesen Daten werden Annahmen bezüglich verlorener Lebensjahre durch eine durch Pneumokokken indizierte Erkrankung berechnet.

In die dynamischen Modelle fließen die prognostizierte Bevölkerungsverteilung, der altersabhängige Zuzug sowie die Geburtenraten als zeitabhängige Variable jeder Altersgruppe ein.

Die berechnete Restlebenserwartung für jede Altersgruppe wird in Form von fixen Parametern implementiert.

4.2.5 Impfstoffbezogene Daten

Impfstrategie

3 +1 (beginnend im Alter von 8 Wochen, drei Impfungen mit einem Abstand von je 6 Wochen, 4. Impfung im zweiten Lebensjahr)

Keine Nachimpfung von Kindern die beim Start des Impfprogramms bereits älter sind. Das bedeutet speziell, dass keine Catch Up – Programme simuliert werden. Die dynamischen Methoden bieten allerdings die Möglichkeit auch solche Untersuchungen ohne Änderung der Modellstruktur vorzunehmen.

Durchimpfungsrate

Eine Durchimpfungsrate von 70 Prozent wird basierend auf Vergleichswerten für andere Impfstoffe im Kinderimpfprogramm und Expertenmeinung angenommen.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden mit 10 Prozent der geimpften Personen (nicht pro Impfdosis) angenommen [3]. Die für die Simulationen angenommenen Nebenwirkungen wurden als nicht schwerwiegend klassifiziert und daher mit einem Besuch bei einem Arzt für allgemeine Heilkunde inklusive Verschreibung eines Mexalen - Zäpfchens oder ähnlichem Medikament zu 1,50 € bewertet.

Eine mögliche Reduktion der Lebenserwartung oder schwerwiegende Folgen und Langzeitpflege werden als unwahrscheinlich angenommen und nicht bewertet.

Kosten

Bei den Kosten für die Einführung von PCV7 in das Kinderimpfprogramm werden neben den direkten Kosten für den Impfstoff und die Verabreichung auch indirekte Kosten die durch Nebenwirkungen entstehen berücksichtigt.

Die Impfstoffkosten pro Dosis belaufen sich aktuell auf 55,59 €, dies entspricht dem Fabriksabgabepreis. Als Basis der Administrationskosten wird eine Empfehlung der Ärztekammer Tirol für das Jahr 2009 in der Höhe von 15 € je Impfung verwendet.

Die indirekten Kosten werden wesentlich vom Parameter der Nebenwirkungshäufigkeit beeinflusst.

Verlauf des Impfschutzes

Basierend auf Daten des Impfstoffproduzenten werden folgende Annahmen getroffen: Durch die Verabreichung der ersten und zweiten Teilimpfung wird eine 97 prozentige Impfwirkung aufgebaut. Für die Folgejahre wird ein Abfall der Impfwirkung um jeweils 1

Prozent für das erste bis fünfte Lebensjahr und danach bis zum 10. Geburtstag jeweils um 3 Prozent angenommen.

Für den anschließenden Zeitverlauf fehlen Daten. Um den positiven Effekt der Impfung nicht unter zu bewerten, wurde basierend auf Expertenmeinung folgende Strategie umgesetzt: Ausgehend vom Impfstatus der 10 jährigen Kinder wird ein linearer Abfall bis zum 15. Geburtstag und dem endgültigen Verlust der Impfwirkung vorgegeben.

4.2.6 Ökonomische Bewertung der Krankheitsfälle

In den angeführten Modellen werden die von Pneumokokken verursachten Fälle von Meningitis, Sepsis und Pneumonie betrachtet. Im Gegensatz zu anderen publizierten Modellen wird in allen unseren Auswertungen Otitis Media nicht beachtet.

Die Behandlung einer der drei Krankheiten unter Bedingung keinen Fall mit Langzeitfolgen zu betrachten, erfolgt laut Annahme durch einen Krankenhausaufenthalt und durch zwei anschließende Arztbesuche. Bei Kindern unter zehn Jahren wird hierbei einmal ein Kinderarzt besucht und einmal ein Allgemeinmediziner. Für alle anderen Personen werden ein Arztbesuch bei einem Internisten und ein Besuch eines Allgemeinmediziners angenommen.

Die ökonomische Bewertungsgrundlage der Arztbesuche kann man Tabelle 13 entnehmen:

Tabelle 13 Fallpauschalen für Nachbehandlungen.

Leistung		Innere Medizin	Allgemeine Heilkunde	Kinderheilkunde
Fallpauschalen	Frequenz	950.200,00	19.065.084,00	1.348.505,00
Fallpauschalen	Umsatz in €	9.692.126,00	150.808.201,00	11.807.677,00
Fallpauschalen	Tarif in €	10,20	7,91	8,76

4.2.7 Todesfälle

Todesfallwahrscheinlichkeiten werden ebenfalls auf Basis der Datensätze der Fond finanzierten Krankenanstalten erhoben und wurden ebenfalls aus den Hauptdiagnosefällen gesicherter Pneumokokken indizierter Erkrankungen (G00.1, A40.3, J13) ermittelt.

Tritt ein Todesfall ein, wird die Anzahl der errechneten Restlebensjahre diskontiert bewertet. Die Differenz der verlorenen Lebensjahre der beiden Szenarien, „keine Impfung“ und „Aufnahme der Impfung in das österreichische Kinderimpfprogramm“ liefert die Anzahl der

durch die Impfung gewonnen Lebensjahre. Diese wird mit der Maßzahl LYG („Life Years Gained“) dargestellt.

4.2.8 Langzeitfolgen und Langzeitkosten

Für Sepsis und Pneumonie werden auf Grund von Expertenmeinung keine Langzeitfolgen/-kosten angenommen.

Bei Meningitis wird für Personen unter 40 Jahren mit 4% Wahrscheinlichkeit das Auftreten eines Cerebralschadens beachtet. Finanziell wird diese Langzeitfolge durch Expertenmeinung mit Pflegestufe 5 bewertet. Ist die Person zum Zeitpunkt der Erkrankung jünger als 18 Jahre, wird überdies die erhöhte Kinderbeihilfe bis zum Lebensende der betroffenen Person ausbezahlt. Cerebralschäden führen laut Expertenmeinung zu einer Verkürzung der Lebenserwartung um 5 Jahre, diese werden diskontiert in die Summe der verlorenen Lebensjahre eingerechnet.

Als Langzeitfolge von Meningitis werden neben Cerebralschäden bei 10,5% der Fälle Hörschäden in unterschiedlich starker Ausbildung beachtet [12]. Diese 10,5% der Hörschäden teilen sich wie folgt:

Tabelle 14 Hörschäden nach unterschiedlich starker Ausbildung, Behandlungsart und ökonomischer Bewertung der Behandlung.

Diagnose	Wahrscheinlichkeit	Behandlung	Kosten (Basis 2008)
Taubheit	25%	Cochleaimplantat	29.089 €
Schwerer Hörschaden	25%	Hörgerät beidseitig	1.339 €
Hörschaden	50%	Hörgerät einseitig	741 €

Cochleaimplantate werden als Einzelereignisse ein Jahr nach der Erkrankung verrechnet und daher um ein Jahr diskontiert. Hörgeräte werden in einem Zeitabstand von 7 Jahren erneuert und die Kosten dafür inflationsbehafet und diskontiert berechnet.

4.2.9 Allgemeine ökonomische Kennzahlen

Inflation

Als Inflation wurde der Mittelwert der Jahre 1998 – 2007 basierend auf Kennwerten der Statistik Austria berechnet, er beträgt 1,9%.

Alle Kostensätze außer den Impfstoffkosten, die als Fixwert angenommen sind, werden in den dynamischen Modellen inflationsbehafet verwendet.

Diskontierungsrate

Die Diskontierungsrate beträgt 5% und wird sowohl auf Kosten als auch auf Gewinne angewandt. Für dieses Modell bedeutet das, dass sowohl die gewonnenen Lebensjahre als auch die Kostensätze für Langzeitfolgen diskontiert werden. Einen Spezialfall stellen Cochleaimplantate dar, weil sie i.A. erst ein Jahr nach der Erkrankung angebracht werden. Sie sind daher ein Einzelereignis, das um ein Jahr diskontiert werden muss. Hörgeräte werden für die Erstanbringung nicht diskontiert, für die Anzahl der Neugeräte, die während der Restlebenserwartung vom Sozialversicherungsträger ersetzt werden, wird diskontiert. Ebenso die Kosten für Langzeitpflege.

Direkte Krankheits- und Administrationskosten werden im Modell inflationsbehaltet berechnet, hier ist keine Diskontierung notwendig.

5 Literaturbasierter Ansatz - Entwicklung eines Markov Modells

5.1 Definitionen und Begriffsbildung

In diesem Abschnitt werden die Begriffe definiert und erklärt welche zur Entwicklung des Markov Modells notwendig sind und die theoretische Grundlage dafür bilden.

Ausgegangen wird dabei immer von einer möglichst allgemeinen Definition. Anschließend werden sie jedoch immer direkt auf das reale Problem übertragen um das eigentliche Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Stochastische Größen

Da in einem Markov Modell mit stochastischen Größen in einem Wahrscheinlichkeitsraum gearbeitet wird, ist es zunächst nötig die altersabhängigen Inzidenzen zu berechnen.

Durch die Stichprobe der Krankenhausdaten erhält man eine Wahrscheinlichkeitsverteilung, welche für die momentane Situation in Österreich für jede Altersklasse angibt, ob eine Person in einem betrachteten Zeitintervall (zum Beispiel 6 Monaten) an Sepsis, Meningitis oder Pneumonie erkrankt war.

Stochastische Prozesse

Eine Familie von stochastischen Größen X_t mit t aus T nennt man einen stochastischen Prozess. Ist hierbei T endlich spricht man von einem stochastischen Prozess in diskreter Zeit, anderenfalls von einem stochastischen Prozess in stetiger Zeit. Bei dem hier behandelten Modell betragen die betrachteten Zeitintervalle 1 bis 6 Monate, es handelt sich also um einen stochastischen Prozess in diskreter Zeit.

5.2 Bestehende Modelle und Vergleichbarkeit

Die Literaturrecherche hat ergeben, dass neben einer ganzen Reihe von Markov Modellen (siehe dazu die Literaturanalyse) ein Modell [13] sehr häufig zitiert ist und als Basis verwendet wird, welches die Auswirkungen einer PVC7 Impfung auf Pneumokokkenerkrankungen berechnet.

Dieses Modell wurde von einem US-amerikanischen Pharmakonzern für England in Auftrag gegeben und wird offensichtlich auch für andere Länder adaptiert. Andere, dynamische Modelle, die sich auf Pneumokokkenerkrankungen beziehen und dezidierte Angaben zum verwendeten Modell geben, wurden nicht gefunden.

Trotz späterer Neudefinition von Modellansätzen zur verfeinerten Simulation der Impfwirkung wird zuerst ein Modell geschaffen, welches dieselben Modellierungsmethoden verwendet wie die bereits vorhandenen. Dies gewährleistet Vergleichbarkeit mit Literaturansätzen und statischen Ergebnissen für Österreich.

5.2.1 Umsetzung des UK-Modells

Im Modell von McIntosh et.al. [13] wird die Abnahme der Krankheitsfälle bei Einführung einer flächendeckenden PVC7 Impfung bei Kleinkindern und die damit einhergehende Kostenreduktion mittels Markov Modellen berechnet. Dabei werden die Fallzahlen für die betrachteten Pneumokokkenerkrankungen Sepsis, Meningitis, Pneumonie und Otitis Media in bestimmten Zeitintervallen für eine vorgegebene Population berechnet. Im Gegensatz zu diesem Modell werden für Österreich die Otitis Media Krankheitsfälle im weiteren Verlauf jedoch nicht betrachtet, da die vorliegende Datenlage dafür zu unsicher ist um Aussagen treffen zu können und Kosten je Einzelfall aus der Sicht des Sozialversicherungsträgers gering sind. Bei einer Änderung der Perspektive zu gesamtgesellschaftlicher Sicht würde sich der Einfluss allerdings stark ändern. Otitis Media tritt vorwiegend bei Kindern auf, wodurch der Betreuungsaufwand seitens der Erziehungsberechtigten bei Erkrankung stark steigt.

Das Modell kann in zwei Teile zerlegt werden, in einen epidemiologischen Teil, welcher die Krankenzahlen berechnet, und einen ökonomischen Teil, der eine Überführung der Fallzahlen in monetäre Werte und HTA – Kenngrößen darstellt. Für die Modellierung interessant ist nur der epidemiologische Teil, da daraus direkt durch Multiplikation mit geeigneten Kostensätzen die wirtschaftlichen Aussagen entstehen.

Daten im UK-Modell

Alle epidemiologischen Daten zum Nachbau des vorhandenen Modells wurden ausschließlich dem Paper entnommen. Diese stammen aus einer Studie aus England und Wales. Die Inzidenzen sind für Kinder bis zu 10 Jahren in 6-Monatsschritten gegeben. Eine Ausnahme stellen hier die Kleinkinder im ersten Lebensjahr dar. Für diese sind die Fallzahlen nach dem zweiten, dritten und sechsten Monat angegeben. Diese Verfeinerung dient der detaillierten Untersuchung der Impfstrategie, da die erste Teilimpfung erst im Alter von acht Wochen verabreicht werden kann und daher erst nach der zweiten Teilimpfung, die in einem Abstand von sechs Wochen zur ersten erfolgt der Impfschutz optimal aufgebaut ist.

Im Hauptszenario wird eine Impfstrategie mit drei Teilimpfungen plus einer Boosterimpfung betrachtet, welche die Kinder im zweiten, dritten und sechsten Lebensmonat sowie im zweiten Lebensjahr erhalten. Weitere betrachtete Einflussfaktoren sind die Kindersterblichkeit sowie die Todesraten für schwere Pneumokokkenerkrankungen, welche allerdings nur bei Meningitis größer als Null angenommen wird.

Modellstruktur

Es wird eine Geburtskohorte, das sind alle in einem bestimmten Zeitintervall geborenen Personen, betrachtet. Alle Individuen dieser Kohorte werden gleich behandelt und werden nach Definition gesund geboren. Anschließend setzt sich die Gruppe immer aus im letzten Zeitintervall

- gesunden,
- an Meningitis erkrankten,
- an Sepsis erkrankten,
- an Lungenentzündung erkrankten,
- an Meningitis verstorbenen und
- sonstigen Verstorbenen

Personen zusammen. Wird die PCV7-Impfung eingeführt so wird in einem Szenario eine vollständige Durchimpfung der Geburtskohorte berechnet. Personen die nicht am Impfprogramm teilnehmen werden in einer parallel geführten Struktur erfasst. Die Flüsse zwischen den Gruppen können dabei nur wie in Abbildung 9 dargestellt stattfinden.

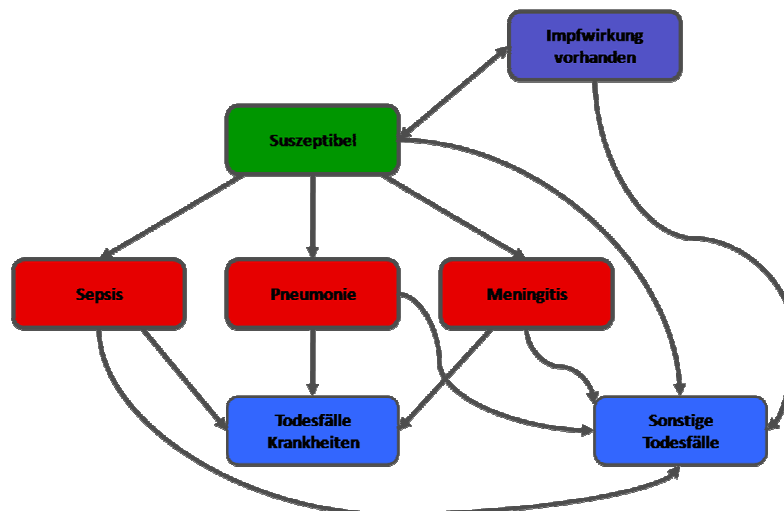


Abbildung 9 Grundstruktur des Markov Modells mit Visualisierung der Flussmöglichkeiten zwischen den auftretenden Zuständen, wobei die Pfeile die Richtung festlegen.

Zu bestimmten Zeitpunkten t_i wird nun berechnet, wie viele Krankheitsfälle es im vorhergehenden Zeitintervall $[t_{i-1}, t_i]$ gegeben hat. Dazu wird nach jedem Zeitschritt ein Entscheidungsbaum (Abbildung 10) abgearbeitet.

Betrachtet man vorerst den Fall dass kein Impfprogramm existiert, so wird für alle Personen der Geburtskohorte, welche noch nicht verstorben sind, bestimmt, ob sie im letzten

Zeitintervall an Sepsis, Meningitis oder Pneumonie erkrankt sind. Von allen lebenden Personen verstirbt ein bestimmter Prozentsatz. Zusätzlich verliert auch ein Teil der Meningitispatienten direkt aufgrund der Krankheit das Leben. Diese Personen werden gesondert betrachtet um im Weiteren auch abschätzen zu können ob und wie viele Todesfälle das Impfprogramm verhindern kann. Die Parameter im Entscheidungsbaum sind unabhängig vom bisherigen Krankheitsverlauf, d.h. der hier umgesetzte Markov Prozess ist gedächtnislos und daher eine klassische Markov Kette. Sie sind vor Simulationsstart aus Statistiken bei Inzidenzen oder Todesraten oder Vorgaben wie bei der Impfwirkung bekannt.

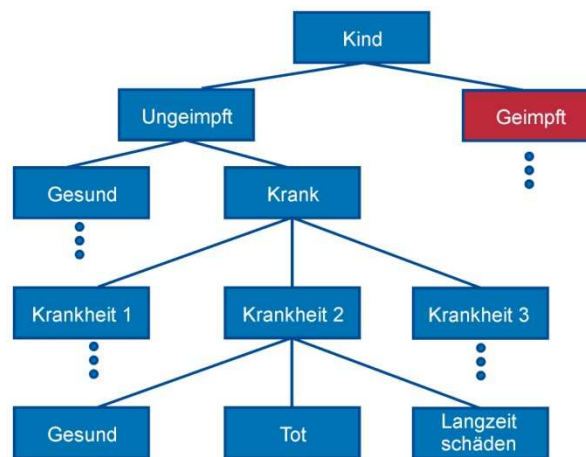


Abbildung 10 Entscheidungsbaumstruktur die für jedes Zeitintervall als Basis für die Berechnung der Fallzahlinzidenzen dient; Die Krankheiten 1 bis 3 stellen die abstrahierten Krankheitsverläufe von Meningitis, Sepsis und Pneumonien dar.

Wird eine Impfung eingeführt, so wird nach jedem Zeitschritt festgestellt, wie stark die Impfwirkung für Teilnehmer des Impfprogrammes im letzten Zeitintervall noch vorhanden war und um wie viel sich die Erkrankungsinzidenzen dadurch verringert haben. Die Vorgabe der globalen Impfwirkung ist ein Modellparameter der aus klinischen Studien hervorgeht und dessen Zeitverlauf in den Datenanalysen dargestellt ist.

Durch die Verringerung der Inzidenzen ergibt sich direkt eine Verringerung der Fallzahlen, weitere Effekte wie die der Herdenimmunität und Serotypenverschiebung werden in diesem Modell nicht beachtet. Durch die sequentielle Abarbeitung von unterschiedlichen Entscheidungsbäumen werden die Zeitschritte im Vektor $T=[t_0, t_1, \dots, t_n]$ vordefiniert. Alle Zeitpunkte t_i zu denen sich ein Parameter stark ändert müssen in T enthalten sein. Das ist immer dann der Fall, wenn eine Impfdosis verabreicht wird. Nach dem ersten Lebensjahr verändern sich sowohl Inzidenzen als auch Impfwirkung nur mehr langsam weshalb 6-Monats-Zeitintervalle gewählt wurden.

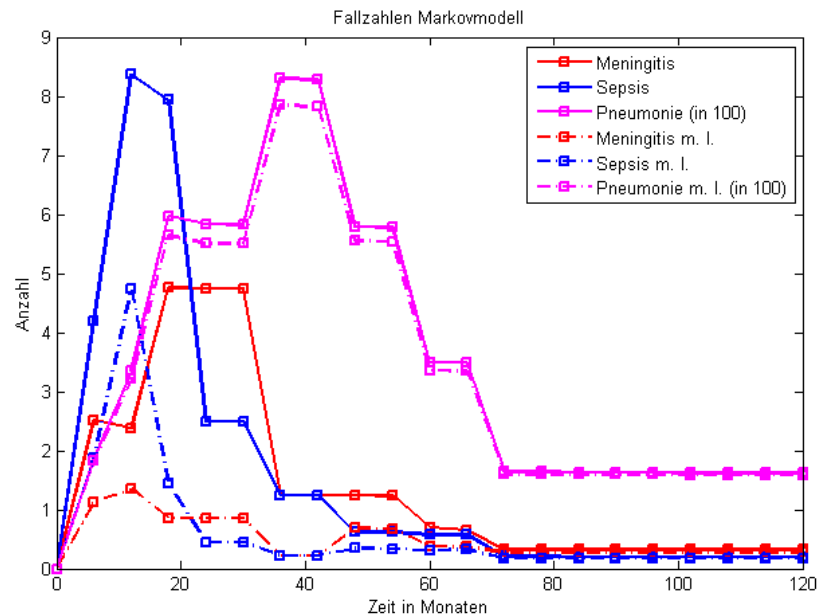


Abbildung 11 Fallzahlen im Markov Modell aus England: Jeder Punkt gibt an wie viele Fälle im letzten Intervall (seit dem letzten Punkt) aufgetreten sind – Reproduktion identer Ergebnisse auf Fallzahlbasis, die Kostenbasis ist in diesem Schritt noch ohne Einfluss.

Abbildung 11 zeigt die Ergebnisse der Fallzahlen für das englische Modell. Zu beachten ist, dass alle Pneumonien, nicht nur jene welche durch Pneumokokken verursacht werden, betrachtet werden. Klarerweise hilft in diesem Fall die Impfung nur gegen einen kleinen Anteil, weil der Großteil an Lungenentzündungen durch andere Erreger verursacht wird. Die Fallzahlen von Intervallen kleiner als sechs Monate wurden aufsummiert, um sie direkt vergleichen zu können. In diesem Modell werden die Erkrankungen durch die Impfungen drastisch, um bis zu 89 Prozent reduziert.

Der Vergleich mit dem Graphen aus dem Originalpaper lässt keine Abweichungen erkennen. Die beiden Modell besitzen dieselbe Modellstruktur und leisten auch offensichtlich dasselbe, damit ist ihre Äquivalenz validiert und ein Ausgangspunkt für den Vergleich mit anderen, möglicherweise besseren Modellansätzen geschaffen.

5.2.2 Markov Modell für Österreich

Die Struktur des bisher umgesetzten Modells, das auch den State of the Art darstellt, soll nun für Österreich übernommen und daran angepasst werden. Dadurch erhält man ein

äquivalentes Modell für Österreich welches direkt mit ähnlichen Modellen für andere Länder vergleichbar ist. Dazu werden die Parameter für die

- Inzidenzen
- Impfwirkung
- Kindersterblichkeit und
- Meningitistodeserate

mit den Daten und Vorgaben für Österreich ersetzt. Des Weiteren wird, im Gegensatz zur betrachteten Kohorte in England, nicht die gesamte untersuchte Population am Impfprogramm teilnehmen, sondern nur 70 Prozent, dies entspricht der für Österreich zu erwartenden Teilnahme an öffentlichen Kinderimpfprogrammen. Im Entscheidungsbaum gibt es daher jetzt zwei suszeptible Gruppen von denen nur eine geimpft ist und daher von der Reduktion der Erkrankungswahrscheinlichkeiten profitiert.

Betrachtet wird nun ein vollständiger Geburtsjahrgang in Österreich. Die Fallzahlen verringern sich deutlich durch Einführung der Impfung, unter der Annahme, dass der Steady State bereits erreicht ist, wie man anhand von Abbildung 12 sieht. Als Steady State bezeichnet man hierbei wieder den stabilen Zustand der sich nach einer Impfeinführungsphase einstellt. Dynamische Veränderungen während der ersten Jahre nach Beginn des Impfprogramms werden nicht beachtet.

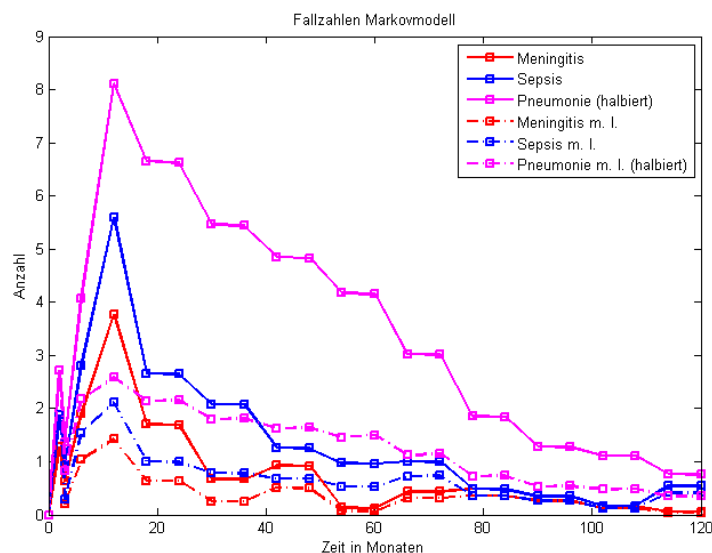


Abbildung 12 Fallzahlen in Österreich: Jeder Punkt gibt an wie viele Fälle im vorhergehenden Zeitintervall (seit dem letzten Punkt) aufgetreten sind. Die strichlierten Linien beschreiben die Ergebnisse nach Einführung der Impfung im Steady State.

Der Graph für Lungenentzündung ist mit jenem des Originalmodells nicht vergleichbar, weil hier nur Pneumokokkenpneumonien untersucht werden, was im Gegensatz zu allen bakteriell bedingten Pneumonien steht. Daher können auch nicht dieselben Faktoren zur Reduktion der Krankheitsfälle genommen werden, sondern jene welche sich aus der Durchimpfungsrate und dem auftretenden Impfschutz ergeben. Man erkennt, dass für Pneumonien die Impfung teilweise eine Reduktion der Fälle von über 50 Prozent bewirkt. Generell kann man unter den gegebenen Annahmen und unter Voraussetzung der Ausreichenden Abbildungsfähigkeiten dieses Modellbildungsansatzes eine Halbierung aller Pneumokokken bedingten Erkrankungen bei Kindern unter 10 Jahren feststellen.

Herdenimmunität und Serotypenverschiebung

Bisher wurde weder der Effekt der Herdenimmunität, noch der Serotypenverschiebung betrachtet, es gibt jedoch Möglichkeiten sie zu untersuchen [14, 15, 16]. Keiner der beiden Effekte wird durch die Modellierung induziert und ist daher abhängig von nicht oder nur schwer identifizierbaren Parametern.

Möchte man dennoch die Auswirkungen davon betrachten, werden in einem auf Markovketten basierenden Ansatz zwei neue Parameter $H \geq 1$ und $S \leq 1$ eingeführt. Diese Parameter werden mit jenem der Impfwirkung multipliziert, wobei sie H verstärkt und S abschwächt. Beide Parameter können entweder aus Statistiken oder von Experten stammen und sind im Allgemeinen konstant und daher von der Durchimpfungsrate und der Serotypenverteilung unabhängig. Daher kann man sie als Parameter $K = H \cdot S$ zusammenfassen. K bestimmt nun das Zusammenspiel beider Effekte und ob die Erkrankungsrate nach Einführung der Impfung dadurch positiv oder negativ beeinflusst werden. In diesem ersten Modellansatz wurde K gleich eins gesetzt, da keine groß genug angelegte Studie über diese beiden Faktoren gefunden werden konnte, um ihnen statistische Aussagekraft zu verleihen. K gleich 1 bedeutet in diesem Fall kein Einfluss, da dieser Term nur rein multiplikativ, ohne additiven Anteil, zur Anwendung gelangt.

Um auch die formale Korrektheit und somit Anwendbarkeit des Modells zu garantieren, wird noch folgende Überlegung zur Markoveigenschaft durchgeführt:

Durch die oben beschriebene Modellierung mittels Entscheidungsbäumen, welche nach diskreten Zeitschritten abgearbeitet werden, können keine Rückkopplungen entstehen. Man erkennt, dass das umgesetzte Modell gedächtnislos ist und daher die Markoveigenschaft besitzt. Durch Überprüfung der Übergangsmatrixeigenschaften werden die stochastischen Voraussetzungen nachgeprüft.

5.3 Einsatzgebiet von Markov Modellen und Kritikpunkte

5.3.1 Allgemeine Probleme von Markov Modellen

Es handelt sich beim Modell der Pneumokokkenerkrankungen in Österreich und generell bei der Modellierung mittels Markovketten um eine sehr einfache Methode zeitliche Entwicklungen zu beschreiben. Sie sind leicht verständlich und werden in der Praxis häufig zur Entscheidungsfindung in pharmaökonomischen Bereichen eingesetzt. Stützt man sich beim Datenmaterial auf Statistiken welche Informationen zu diskreten Zeitschritten enthalten, so bieten sich Markov Modelle an. Ein Vorteil ist, dass sie kaum Rechenaufwand benötigen und wenig mathematische oder programmiertechnische Kenntnis erfordern.

Der größte Nachteil von Markov Modellen ist jedoch die Gedächtnislosigkeit aufgrund der Markoveigenschaft und der einhergehenden Beschränkung im Umsetzungspotential dynamischer Prozesse und von Rückkopplungen. Da der bisherige Funktionsverlauf nicht berücksichtigt wird, sondern zukünftige Entwicklung nur vom momentanen Zustand abhängen, kann dynamisches Verhalten, welches von der Entwicklung in der Vergangenheit abhängt, damit nicht modelliert werden.

5.3.2 Aufgabenspezifische Kritikpunkte

Das Modell rechnet im Steady State, das heißt alle Effekte welche durch die Impfeinführung auftreten sind in einem Gleichgewichtszustand und die betreffenden Parameter konstant. In der Realität wird dieser Zustand jedoch erst frühestens 15 Jahre nach Impfeinführung erreicht, denn erst dann haben alle Personen welche von der direkte Impfwirkung profitieren würden auch tatsächlich am Impfprogramm teilgenommen. Das bedeutet, dass in diesem Zeitraum das Modell durch die äußere Dynamik beeinflusste Ergebnisse liefert und erst anschließend stimmen kann.

Um diesen Gleichgewichtszustand überhaupt erreichen zu können, dürften sich auch sonst keinerlei Parameter ändern. Durch die sich verändernde Bevölkerungsstruktur in Österreich ist das jedoch unwahrscheinlich. Die Bevölkerungsdynamik wird im Markov Modell nicht berücksichtigt, das bedeutet weiters, dass die Ergebnisse die damit berechnet werden selbst nach dieser Anlaufphase von 15 Jahren mit dieser zusätzlichen Fehlerquelle behaftet sind.

Die Ausbreitung von Pneumokokken in der Gesellschaft folgt epidemiologischen Grundsätzen. Sie sind Bakterien und werden von Mensch zu Mensch übertragen. Auch über die Trägerrate, Tragedauer sowie die Konkurrenzsituation zwischen den unterschiedlichen Pneumokokkenstämmen sind Informationen vorhanden. Ohne diese wäre ein Markov Modell ein geeignetes Modell für die Simulation der Impfwirkung. Dieses Wissen ist vorhanden, wird im Markov Modell jedoch nicht verwendet. Dieser Informationsverlust, der

in der Modellstruktur begründet ist, zerstört die geforderten Abbildungsmöglichkeiten dynamischer nicht linearer Effekte, wie etwa der Herdenimmunität. Das ganze Modell beruht auf Entscheidungsbäumen zu Krankheitsauftritten und die Erregerausbreitung selbst wird in keinsten Weise betrachtet. Die Bakterienausbreitung betreffend ist es somit kein epidemiologisches Modell.

Die dynamischen Effekte Herdenimmunität und Serotypenverschiebung können künstlich über Konstanten aus Statistiken beachtet werden, sind aber nur von der Güte der verwendeten Daten abhängig. Diese müssten jedoch, da das Modell im Steady State rechnet, aus einer Studie über eine Testgruppe stammen welche diesen Zustand bereits erreicht hat. Das ist nicht möglich, da die PCV 7-Impfung noch nicht ausreichend lange in einer signifikanten Testgruppe verwendet wird. Durch die geringen Fallzahlen von Pneumokokken bedingten Meningitis- und Sepsisfällen muss eine solche Vergleichspopulation sehr groß gewählt werden und über einen langen Beobachtungszeitraum von ca. 15 - 20 Jahren betrachtet werden. Darüber hinaus bleibt dennoch die Problematik der lokal unterschiedlichen Serotypenverteilung die eine nur bedingte Verwendbarkeit internationaler Analysen nach sich zieht. Beide Parameter zu Herdenimmunität und Serotypenverschiebung sind zeit- und parameterabhängig und hängen von der Dynamik der Bakterienausbreitung ab.

5.4 Ergebnisse

Die Ergebnisse des Basissimulationslaufes mit altersabhängigen Kostensätzen je Fall sowie realistischen Durchimpfungsraten von 70 Prozent und unter Beachtung einer 5 prozentigen Diskontierungsrate sowohl für Kosten als auch Benefits für die österreichische Bevölkerung sind:

Impfkosten:	15.511.680 [€ per Year]
Kosten pro gewonnenes Lebensjahr:	501.089 [€ per LYG]
Kosten pro verhinderten Fall:	162.581 [€ per avoided Case]
Anzahl verhinderter Fälle:	93 [avoided Cases per Year]

Des Weiteren wurden Simulationsläufe mit Parametervariationen der Krankheitslast gerechnet. Dies ist speziell für Sepsis und Pneumonie notwendig, da eine fehlerfreie Kodierung mittels ICD 10 Codes in den Krankenanstalten nicht garantiert werden kann. Bei Meningitis ist dies auf Grund einer garantiert durchgeführten Blutprobe nicht der Fall.

Basierend auf Detailuntersuchungsergebnissen von ausgewählten österreichischen Krankenanstalten in Kombination mit Literatur aus vergleichbaren europäischen Ländern, und hierbei vor allem Großbritannien, wurden Variationsintervalle festgelegt und neu berechnet. Die detaillierte Zusammenfassung der Parametervorbereitung ist in Kapitel 4 beschrieben.

Bei Annahme einer geringeren, durchschnittlichen Krankheitslast als im Basisszenario erhält man eine geringe Anzahl von 64 vermeidbaren Fällen pro Jahr. Dies bedingt hohe Kosten von mehr als 235.000 € pro verhindertem Fall aus Sicht der Sozialversicherungsträger. Diese gestiegenen Mehrkosten pro verhinderten Fall und die geringe Anzahl an verhinderten Fällen in diesem Szenario sind in zwei Tatsachen begründet:

1. eine relativ geringe Anzahl an Pneumokokken indizierten Meningitisfällen in Österreich pro Jahr und einen einhergehend starken Einfluss von Sepsis- und speziell Pneumoniefallzahlen auf die Gesamtkosten und
2. nur ca. 30 Prozent höhere Behandlungskosten für eine Meningitiserkrankung im Vergleich zu Sepsis oder Pneumonie.

Analog führt die Annahme hoher Inzidenzen zu einem verbesserten Kosten/Nutzen – Verhältnis, wobei auch in diesem Falle eine Schranke von 305.000 € pro gewonnenem Lebensjahr nicht unterschritten werden kann.

Im Allgemeinen gilt, dass eine hohe Sensitivität gegenüber der Fallzahl für Pneumonien vorliegt. Die Betrachtung der unter 10 Jährigen wurde ohne Bewertung von Herdenimmunitäts- und Serotypenverschiebungseffekten angestellt und spiegeln zwar die Resultate für die Standardliteraturvorgangsweise mit österreichischen Kennzahlen wider, bilden aber das reale Verhalten nicht in ausreichender Form ab um aussagekräftige Ergebnisse für Entscheidungsträger zu bieten.

Unter der Annahme einer Abschätzung der verhinderten Pneumoniefälle durch die Minderung der Krankheitslast um den direkten Impfeffekt (Durchimpfungsrate x Wirksamkeit x Serotypenabdeckung) ergibt sich ein Wert von ca. 530.000 € per LYG.

In Tabelle 15 werden die Ergebnisse für die Parametervariationen für die unsicheren Inzidenzen von Sepsis und Pneumonien durchgeführt.

Tabelle 15 Detailergebnisse für die Parametervariation von Sepsis- und Pneumonieinzidenzen.

	Sepsis niedrig (100% der A40.3)	Sepsis hoch (260% der A40.3)	Pneumonie niedrig (100% der J13 + 10% der J15.9)	Pneumonie hoch (100% der J13 + 25% der J15.9)	Sepsis und Pneumonie an der Untergrenze des Parameterbereichs	Sepsis und Pneumonie an der Obergrenze des Parameterbereichs
€ per LYG	547.756	421.952	583.573	345.746	647.344	305.363
€ per avoided Case	171.950	145.799	220.086	89.713	237.400	84.183
avoided Cases per Year	88	104	69	167	64	177

Aus der Detaildarstellung der Ergebnisse erkennt man deutlich eine starke Abhängigkeit von der Anzahl an Pneumonien bezüglich der Kosten je Fall, da die Anzahl an Pneumonien die Mehrzahl an auftretenden Fällen stellen.

Für den Fall, dass Betrachtungen ohne Diskontierung der Benefits, und hier speziell der gewonnenen Lebensjahre, und Kosten gefordert sind:

Impfkosten:	15.511.680 [€ per Year]
Kosten pro gewonnenes Lebensjahr:	126.157 [€ per LYG]
Kosten pro verhinderten Fall:	161.957 [€ per avoided Case]
Anzahl verhinderter Fälle:	93 [avoided Cases per Year]

Der minimale Einfluss auf Seiten der Kostenbasis liegt in der geringen Anzahl an Leistungen die über einen längeren Zeitraum erbracht werden. Dazu zählen im vorliegenden Modell nur die Kosten für Langzeitpflege und Hörbehelfe (Hörgeräte und Cochleaimplantate), die nur sehr selten benötigt werden.

Dagegen sieht der Einfluss auf die Kosten pro gewonnenens Lebensjahr sehr groß, denn durch die Betrachtung von Kindern unter zehn Jahren führt ein Todesfall zu einer hohen Anzahl an verlorenen Lebensjahren. Mit einer Diskontierungsrate von 5 Prozent bewertet, entsprechen diese aber nur einem Wert von ca. 30 Jahren.

6 Dynamische Modelle

6.1 Makroskopischer Ansatz - Differentialgleichungsmodell

Dynamische Modellbildung und Simulation der Pneumokokkenausbreitung in Österreich mittels Differentialgleichungsmodellen

Basierend auf den Ergebnissen und den Problemen des Markov Modells sieht man die Notwendigkeit einer verbesserten Modellbildung und Abbildung von dynamischen, nicht linearen Effekten wie etwa der Herdenimmunität und der Serotypenverschiebung. Auch der Einfluss der Bevölkerungsentwicklung darf nicht vernachlässigt werden, weil man ein langes Simulationsintervall beachten muss, um nicht ausschließlich Ergebnisse für die Impfanlaufphase zu erhalten. Ansonsten wären die Ergebnisse nämlich nicht aussagekräftig..

Eine bekannte Methode zur Abbildung und späteren Analyse von dynamischen Prozessen sind gewöhnliche Differentialgleichungen. Für diese Methode der mathematischen Modellbildung bestehen ausgereifte Analysemöglichkeiten.

Es gibt eine Vielzahl von Ansätzen ein Differentialgleichungssystem zur Ausbreitung von Krankheiten aufzustellen [17]. Die am weitesten verbreiteten Modelle verwenden dazu SI, SIS oder SIR-Gleichungssysteme als Ausgangspunkt. Bei SI-Modellen gibt es Suszeptible und Infizierte Personen wobei ein Infizierter nicht mehr gesunden kann. Im SIS-Modell können infizierte Individuen wieder gesunden und sind anschließend wieder in suszeptiblen Status und im SIR-Modell werden sie anschließend gegen den Krankheitserreger resistent.

Sowohl das vorhandene Datenmaterial als auch die biologischen Hintergründe sind entscheidend welche Zustandsgrößen und wie die Flüsse zwischen ihnen zu wählen sind. Zuerst wird eine Möglichkeit gezeigt, wie ein Differentialgleichungssystem aufgestellt werden kann, ohne mehr Information als im Markov Modell vorhanden ist, zu verwenden. Dies wird durchgeführt, um eine möglichst umfassende Vergleichbarkeit der Modellergebnisse zu garantieren.

Nachdem festgestellt wird, dass dieses Modell keine zusätzlichen Erkenntnisse liefern kann, wird das dem Markov Modell äquivalente Differentialgleichungssystem (DGL – System) erweitert und eine neue Struktur entwickelt welche die epidemiologischen Hintergründe der Krankheitsausbreitung berücksichtigt.

Die Modellbetrachtung in Form eines makroskopischen Verständnisses bleibt erhalten. Man betrachtet im Weiteren allerdings Bevölkerungsgruppen, keine Kohorten im herkömmlichen Sinne mehr. Wenn man die einzelnen Bevölkerungsgruppen als in sich abgeschlossene Klassen betrachtet, kann allerdings wieder ein äquivalentes Systemverhalten erzeugt werden.

6.1.1 SKKKS-Modell

Im Markov Modell gibt es, abgesehen von den verstorbenen Personen, folgende mögliche Zustände und daher ihr Äquivalent im DGL - Modell:

- Eine Person ist gesund, also suszeptibel.
- Eine Person ist an Sepsis erkrankt.
- Eine Person ist an Meningitis erkrankt.
- Eine Person ist an Pneumonie erkrankt.

Abgeleitet von einem Standard-SIS Modell entsprechend der Literatur [17] ergibt sich unter der Verwendung des Buchstabens K für erkrankte Personen an Stelle von I für Infizierte folgendes gewöhnliches Differentialgleichungssystem:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= S \cdot (-b_1 \cdot K_1 - b_2 \cdot K_2 - b_3 \cdot K_3) + a_1 \cdot K_1 + a_2 \cdot K_2 + a_3 \cdot K_3 \\ \dot{K}_1 &= b_1 \cdot S \cdot K_1 - a_1 \cdot K_1 \\ \dot{K}_2 &= b_2 \cdot S \cdot K_2 - a_2 \cdot K_2 \\ \dot{K}_3 &= b_3 \cdot S \cdot K_3 - a_3 \cdot K_3\end{aligned}$$

S, K₁, K₂ und K₃ geben in jedem Zeitpunkt die Anzahl der Gesunden beziehungsweise Erkrankten der betrachteten Population wieder. Gibt man die Gesundungsparameter a₁, a₂ und a₃ vor, so können direkt die zeitabhängigen Erkrankungsparameter b₁, b₂ und b₃ identifiziert werden um dieselben Erkrankungszahlen wie im Markov Modell zu erhalten. Eine weitere Annahme ist, dass es keine Resistenzen gibt, sondern eine gesundene Person sofort wieder infiziert werden kann.

Wie man deutlich aus den Gleichungen sieht, kann eine Person in diesem Modell unter Anderem nicht an zwei Krankheiten gleichzeitig erkranken. Für die Erfüllung der gegebenen Aufgabenstellung und unter Beachtung der Datenlage stellt dies jedoch keine Einschränkung dar.

Nach der ersten Analyse des Modells werden nun das Potential und die Einschränkungen bzw. noch nicht implementierten Teilaspekte des DGL – Konzeptes erläutert:

Kritikpunkte

In diesem Modell stecken Patienten gesunde Personen an. Das liefert zwar Fallzahlen, ist aber epidemiologisch gesehen falsch, selbst wenn die Erkrankungsfälle für keine Intervention mit den gesammelten historischen Daten übereinstimmen, da in der Realität auch Träger ohne Krankheitsausbruch andere Personen infizieren können. Die Gruppe der nicht erkrankten, jedoch infizierten Personen, und daher die symptomfreien Träger, werden nicht im Modell erfasst.

Sobald hier eine Impfung eingeführt wird, können die Fallzahlen zwar verändert werden,

aber dynamische Effekte wie Herdenimmunität oder Serotypenverschiebung werden nicht berücksichtigt. Als Erkenntnis bleibt, dass dieses Gleichungssystem nicht verwendet werden kann um vernünftige Aussagen über die zukünftige, nicht zu hundert Prozent auf Daten gestützte Entwicklung von Pneumokokkeninfektionen zu treffen.

Dennoch kann diese Struktur als Basis für Erweiterungen und Verfeinerungen im Modellbildungsprozess dienen. Im nächsten Modellbildungsschritt wird die fehlende Abbildung der Träger ins Modell aufgenommen.

6.1.2 Differentialgleichungsmodell mit Trägerraten

Ausgangspunkt ist wieder ein gewöhnliches SIS-Modell. Im Gegensatz zum letzten Modell wird jetzt jedoch Information über die epidemiologische Entwicklung verwendet. Es gibt Suszeptible und Pneumokokkenträger, wobei ein Teil der Suszeptiblen geimpft sein kann. Für einen Pneumokokkenstamm wäre ein klassisches SIR-Modell ein modellbildnerisch besserer Ansatz, da es jedoch über 90 verschiedene Serotypen gibt, entspricht die Struktur einem SIS beziehungsweise einem SEIS-Modell besser der Realität. Denn durch die hohe Anzahl an Stämmen und unter der Voraussetzung, dass eine Erkrankung durch einen Stamm, keine vollständige Immunisierung gegen die weiteren Stämme bewirkt, ist diese minimale Teilimmunität zu vernachlässigen und man kann von einem vollständigen Verlust der Immunität mit Krankheitsende ausgehen. Abermals werden keine parallel verlaufenden Erkrankungen einer Person beachtet.

Im SEIS-Modell werden Träger (E) und Erkrankte (I) getrennt behandelt, was für die Bakterienausbreitung keinen Unterschied liefert, für die Krankenfallzahlen aber notwendig ist.

Erkrankungswahrscheinlichkeiten und Behandlungskosten weichen für Personen unterschiedlichen Alters stark voneinander ab. Daher ist es notwendig das Gleichungssystem zu erweitern um die Bevölkerungsstruktur in Österreich berücksichtigen zu können. Dies wird im nächsten Abschnitt detailliert diskutiert.

6.1.3 Bevölkerungsstruktur

Die Bevölkerung in Österreich und die Wahrscheinlichkeit einer einhergehenden Trägerschaft korreliert nicht. Für Kleinkinder und ältere Personen ist die Gefahr einer Pneumokokkeninfektion wesentlich größer als für Jugendliche und Erwachsene im Arbeitsalter. Für wirtschaftliche Betrachtungen wichtig ist, dass die Wahrscheinlichkeit einer tatsächlichen Erkrankung bei diesen beiden Bevölkerungsgruppen jedoch ebenfalls nicht 0 ist und auf Grund der demographischen Struktur geringe prozentuelle Auswirkungen für diese Altersgruppen ebenfalls hohe finanzielle Änderungen nach sich ziehen.

Abbildung 13 zeigt die Fallzahlen der Patienten bei denen im Spital im Zeitraum von 2001 bis 2007 die Hauptdiagnose J15.9 bei einem stationären Aufenthalt festgestellt wurde.

Man sieht, dass bis zum 10. Lebensjahr ein starker Abfall der Krankenzahlen erfolgt. Erst ab einem Alter von 50 Jahren ist wieder ein deutlicher Anstieg der Patienten zu sehen. Nach 80 Jahren würde, wenn alle Altersgruppen gleich groß wären, die Kurve weiter ansteigen, da jedoch mit einem so hohen Alter die Personenanzahl pro Altersjahrgang rapide fällt, sinken die absoluten Fallzahlen. Die Inzidenzen steigen jedoch rapide.

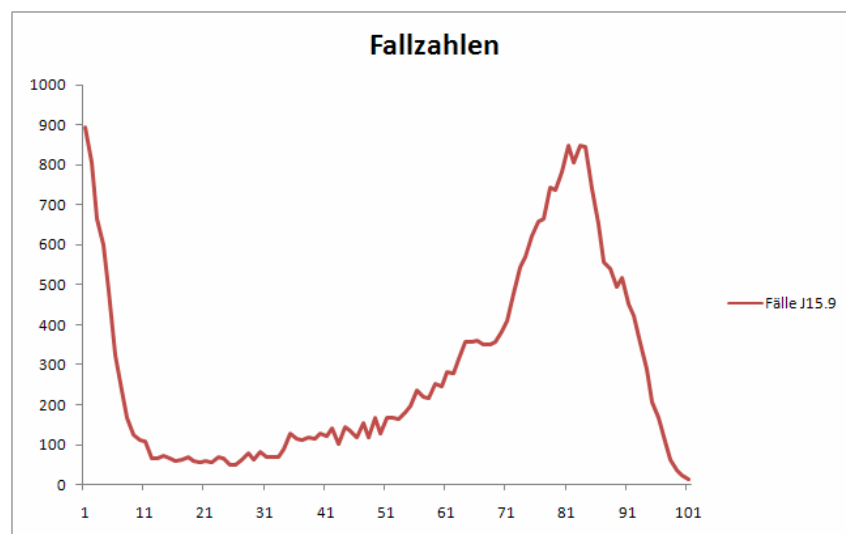


Abbildung 13 Summe der Fallzahlen über 7 Jahre mit Hauptdiagnose J15.9 für unterschiedliches Alter in Jahren. Man erkennt klar die Häufungen an Pneumonien für Kleinkinder und Personen über 60 Jahren.

Um dieser Problematik der unterschiedlichen Ansteckungswahrscheinlichkeiten Rechnung zu tragen wird eine Teilung der Bevölkerung in Altersgruppen durchgeführt. Diese wird im Folgenden beschrieben:

Jedes Teilsystem beschreibt eine Altersklasse

Man löst sich von dem Konzept einer Geburtskohorte und betrachtet die Gesamtbevölkerung, teilt sie in Altersklassen derart, dass sich Personen innerhalb einer Klasse so wenig unterscheiden, dass Gesundheits- und Erkrankungswahrscheinlichkeit für alle Personen innerhalb der Klasse äquivalent gewählt werden können und daher mit einem Parameter anstatt eines Parametervektors identifiziert werden können.

Vorteile gegenüber einer Darstellung mit Geburtskohorten

Es sind weniger Differentialgleichungen notwendig da es egal ist wie lange simuliert wird, lediglich die Funktionen für die Bevölkerungsentwicklung in den Altersklassen muss bestimmt sein. Erkrankungs- und Gesundungswahrscheinlichkeiten sind in den Klassen konstant und daher identifizierbar

Nachteil

Um die Ergebnisse mit dem Markov Modell vergleichen zu können, muss auf eine Geburtskohorte zurückgerechnet werden, es ist also nicht direkt möglich. Allerdings kann dies durch eine einfache Summation erfolgen.

Wie man unschwer erkennt ist es notwendig und wesentlich besser Altersklassen einzuführen anstatt mit Geburtskohorten zu rechnen. Dieses Konzept wird für alle weiteren Modellentwicklungsstufen des DGL – Ansatzes realisiert.

6.1.4 Definition von Altersklassen

Naheliegender wäre es nun jeden Jahrgang gesondert zu betrachten, das vergrößert das Differentialgleichungssystem jedoch ungemein und ist nicht sinnvoll, da sich viele Altersjahrgänge nahezu äquivalent verhalten und hinsichtlich der Datenlage nicht unterschieden werden können. Teilt man die Gesamtbevölkerung in Klassen auf, so muss darauf geachtet werden, dass innerhalb einer Altersklasse sowohl

- die Impfung auf die Trägerrate dieselbe Wirkung hat, als auch
- die Kontaktraten der Personen innerhalb einer Gruppe ähnlich sind.

Dies führt zu einer Klassifizierung nach zwei Kriterien:

1. Einteilung nach der Impfwirkung

Die PCV7-Impfung wird bei Kleinkindern angewandt, daher ist es notwendig die Kinder feiner aufzuteilen als Erwachsene. Die Ein- bis Neunjährigen werden aus diesem Grund, aber auch weil uns besonders die Krankheitsfälle von ihnen interessieren, in 1-Jahresgruppen betrachtet. Wie man anhand der Darstellung der Fallzahlen für die J15.9 sieht, verhalten sich die Zehn- bis Siebzehnjährigen annähernd gleich. Die Achtzehn- bis Neununddreißigjährigen weisen dieselbe, von allen Altersgruppen niedrigste, Trägerrate auf. Über vierzig Jahren beginnt sie wieder zu steigen und ab einem Alter von 65 Jahren sind die Inzidenzen am höchsten. Daher ist es zielführend diese Gruppe auch zusammenzufassen.

2. Einteilung nach der Peer-Group

Man kann davon ausgehen, dass Personen über fünfundsiebzig Jahren sich öfters mit anderen Pensionisten treffen, daher ist es sinnvoll zwei Altersklassen, eine

der Vierzig- bis Vierundsechzig- und eine der Fünfundsechzigplusjährigen einzuführen. Eine andere Überlegung für diese Einteilung war, mit welchen Leuten Personen einer Personengruppe öfter interagieren. Kinder haben im Allgemeinen am meisten Kontakt zu gleichaltrigen, sei es in der Schule oder im Kindergarten.

Da eine Einteilung in feine Unterteilungen in Form von Jahresgruppen für die unter 1-jährigen Kinder sinnvoll erscheint und die weitere Trennung in ältere Kinder und Jugendliche (10 – 17 Jährige) , zwei Gruppen für die erwerbstätige Bevölkerung (18 -39 Jährige bzw. 40 – 64 Jährige) und Pensionisten (65+) logisch argumentiert werden können, verwendet man für alle weiteren Betrachtungen eine Altersklassenverteilung dieser Form. Die Einzelbewertung der ersten 10 Jahre bewirkt überdies eine einfache Vergleichsmöglichkeit gegenüber dem Markov Modell.

Bisher wurde die momentane Bevölkerungsstruktur betrachtet und ins Modell implementiert. Für Untersuchungszwecke und um möglichst verlässliche Realsystembewertungen zu berechnen, ist es interessant, die Änderung des Modellverhaltens bei dynamischer Bevölkerungsstruktur zu analysieren. Einfluss auf die Infektionsausbreitung hat sie aufgrund folgender Punkte:

- Kontaktrate einer Person innerhalb einer Altersklasse zu Individuen derselben;
- Kontaktrate einer zu Individuen anderer Altersklassen;
- Verhältnis der Altersklassengrößen zueinander;

Das nun erhaltene System von Differentialgleichungen für die 14 definierten Altersklassen und die Abbildung von Trägern und drei verschiedenen Krankheiten muss hinsichtlich der Kontaktraten der einzelnen Altersklassen intern und der Personen unterschiedlicher Altersgruppen zueinander parametrisiert werden.

6.1.5 Kontaktraten

Die Trägerraten des Modells sind durch Wissens Entscheidungen auf Grund von Gruppenkonsens und durch mehrfache Validierung mit Daten aus dem Realsystem hinsichtlich Erkrankungsfallzahlen auf die reale Situation in Österreich eingestellt, das heißt unter anderem so, dass Erwachsene die meisten Kontakte mit anderen Erwachsenen haben, Kinder in ihrer Altersklasse, weil sie zum Beispiel in der Schule vorwiegend mit gleichaltrigen zu tun haben und ältere Personen auch vermehrt mit Ihresgleichen agieren. Die Kontaktraten für Personen innerhalb ihrer Altersklassen kann für jede Gruppe einzeln eingestellt werden. Die restlichen Kontakte mit Personen anderer Gruppen sind so verteilt wie sich die Altersklassengrößen dieser anderen Gruppen zueinander verhalten. Das bedeutet, dass eine Person aus der Altersklasse der Dreijährigen doppelt so viele Personen

aus der Gruppe der 40 bis 64-jährigen trifft als aus der Gruppe der Personen des Alters 65+ falls die Altersklasse der 40-64-jährigen doppelt so groß ist. Durch Änderung der Kontaktraten können mehrere Szenarien untersucht werden:

1. Wie groß ist der Einfluss auf die Trägerraten für unterschiedliche Wahl der Kontaktraten?
2. Wie verändern sich die Trägerraten wenn durch gezielte politische Maßnahmen die Kontaktraten verändert werden?

Durch breit gestreute Parameteruntersuchungen und Darstellung in dreidimensionaler Form kann so eine realitätsnahe Parametrisierung erreicht werden.

Als Beispiel sei hier folgende Abschätzung angeführt

Das Verhalten der Trägerrate innerhalb einer Altersklasse bei Veränderung einer Kontaktrate kann leicht vorausgesagt werden. Hat die große Gruppe der 19 bis 39-jährigen bei vorgegebener Kontaktanzahl kaum Kontakte innerhalb ihrer Altersklasse, welche die geringste Trägerrate in der gesamten Population aufweist, so steigt die Trägerrate. Ab welchen Werten KR (ist die Kontaktrate innerhalb der eigenen Altersgruppe) sich das Verhalten der Trägerrate ändert, hängt vom Größenverhältnis der Gruppen zueinander und von Ansteckungsraten in den Gruppen ab.

Wenn sämtliche Kontakte mit Gleichaltrigen stattfinden sinkt die Trägerrate in Gruppen mit geringer Infektionsrate. Die Trägerrate innerhalb der Gruppen mit vielen Infizierten steigt zwar an, der Anteil an Trägern in den anderen Altersklassen welche in Summe größer sind als die Altersklassen der kleiner Einjährigen oder alten Personen sinkt jedoch und das führt zu einer Reduktion der Gesamtträgerrate.

Finden kaum Kontakte in der eigenen Altersklasse statt so treffen alte Menschen, welche sich besonders leicht infizieren, seltener auf Träger und die Trägerrate in ihrer Gruppe sinkt. Die Personen anderer Klassen treffen zwar häufiger auf Träger, infizieren sich jedoch pro Einzelkontakt seltener. Es steigt in diesen Gruppen die Trägerrate, jene der 65+jährigen sinkt aber.

Nach der Untersuchung der Auswirkungen von KR auf das Modellverhalten ohne Impfung wird untersucht ob im Falle der Vakzinierung dieselben Effekte auftreten.

Durch eine Reihe von theoretischen Parametrisierungen und Abschätzungen erhält man, dass die zuvor untersuchten Effekte auch mit Impfung auftreten. Hinzu kommt, dass sich die Trägerrate in den Altersklassen der Kinder durch das Impfprogramm drastisch ändert. Das führt dazu, dass Gruppen die ehemals einen im mathematischen Sinn positiven Effekt auf die Trägerrate ausübten, jetzt negativ wirken. Weiters treten Herdenimmunitätseffekte auf, die sich für unterschiedliche Kontaktraten unterschiedlich stark auswirken. Man sieht, dass die

Trägerrate für kleines KR nach der Anlaufzeit der Wirkung am stärksten zurückgeht. Die Gründe sind dieselben wie zuvor:

Wenn alte Personen weniger Kontakte in der eigenen Altersklasse haben besitzen sie mehr in den anderen Gruppen. Diesmal verfügen jedoch auch die Kinder über eine sehr kleine Trägerrate, was den negativen Effekt darauf verstärkt. Für KR nahe bei 100 Prozent ergeben sich wenig Unterschiede zum Fall ohne Impfung. Die Trägerrate in den geimpften Klassen geht zwar zurück, aber durch den fehlenden Kontakt mit Jugendlichen und Erwachsenen können dort keine Herdenimmunitätseffekte entstehen.

Nach 10 Jahren ist die Impfung solange eingeführt, dass kaum noch das Verhältnis und die Altersverteilung geimpfter, zu nicht – geimpfter Personen verändert wird. Man hat einen sogenannten Steady State erreicht.

Betrachtet man jetzt die Trägerratenreduktion durch Impfung in Abhängigkeit von KR so zeichnet sich ein eindeutiges Bild ab: Je mehr Kontakte Kinder, oder genauer, Personen aus Gruppen in welchen Impfwirkung vorhanden ist, mit Menschen anderer Altersklassen haben, desto besser ist die Impfwirkung im Sinne einer Reduktion der Gesamtträgerrate für die Gesamtbevölkerung. Der nichtlineare Effekt der Herdenimmunität ist die treibende Kraft und nimmt mit sinkendem KR zu. Dieses Ergebnis ist insofern interessant da es zeigt, dass es für die globale Entwicklung der Trägerrate besser wäre gleichmäßig durch alle Bevölkerungsklassen zu impfen anstatt Gruppen welche größtenteils unter sich bleiben.

Die hier durchgeführten Überlegungen dienen einerseits der Parametervalidierung, andererseits aber auch der Bewertung der Einflussgröße, und somit Systemoutputsensitivität dieses Parametervektors, auf die ökonomische Zielfunktion.

6.1.6 Bevölkerungsentwicklung

Die Bevölkerungsstruktur in Österreich wird sich in den nächsten Jahrzehnten laut aktuellen Analysen der Statistik Austria drastisch ändern. Durch eine geringe Anzahl an Neugeborenen und einer steigenden Lebenserwartung wird sich die traditionelle Bevölkerungspyramide, in der sich viele Kinder einer kleinen Anzahl an Pensionisten gegenübersehen, zunehmend umkehren. Es existieren bereits zahlreiche Modelle für diese Entwicklung wobei die Faktoren Fertilität (Fertilitätsrate und durchschnittliches Fertilitätsalter), Lebenserwartung und Einwanderung von Experten mit Hilfe von Statistiken geschätzt werden.

Da das Alter einen wesentlichen Einfluss auf die Erkrankungsraten hat muss diese Entwicklung im Differentialgleichungsmodell berücksichtigt werden.

Um die Bevölkerungsentwicklung in den kommenden Jahrzehnten abzuschätzen liegen die Daten der Statistik Austria (Stand 5.4.2009) und deren Prognosen vor. Das Prognosemodell ist ein multiregionales Modell mit voll spezifizierter Wanderungsmatrix. Das bedeutet einerseits, dass die Migration und Emigration berücksichtigt wird, andererseits aber auch die

Binnenwanderung in Österreich, wobei diese im Modell nicht verwendet wird und daher unberücksichtigt bleibt.

Es wird die Annahme getroffen, dass die Impfungen global gesehen keinen Einfluss auf die Fertilität, die Lebenserwartung sowie die Zuwanderung haben. Aus diesem Grund kann die Prognose der Statistik Austria übernommen werden.

Sinnvoll ist das auch deshalb, weil die Anzahl der durch Pneumokokken bedingten Todesfälle im Vergleich zur Gesamtbevölkerung verschwindend klein ist, das selbe gilt auch im Bezug auf Prognosen zukünftiger Bevölkerungsentwicklungen und -wanderungen. Die Personenanzahl ist für jedes Alter bis zum Jahr 2075 in der Datenbank der Statistik Austria für unterschiedliche Szenarien vorhanden.

Die Qualität der so erhaltenen Daten ist abhängig vom Eintreffen der Modellannahmen der Statistik Austria, wobei diese als sicherste Quelle in Österreich klassifiziert wurde.

Man beachtet nun die notwendigen Schritte zur Implementierung dynamischer Bevölkerung in das DGL - System:

Das Differentialgleichungsmodell rechnet mit kontinuierlicher Zeit. Die Bevölkerungsprognose muss deshalb durch kontinuierliche Funktionen gegeben sein. Diese Interpolationsfunktionen haben als Randbedingung die Notwendigkeit eine möglichst exakte Annäherung, speziell für die ersten Simulationsjahre, darzustellen. Denn Fehler in den ersten Jahren des Simulationslaufes finden ihre Fortsetzung in den restlichen Jahren.

Als Methode werden kubische Splines gewählt, da sie alle mathematisch notwendigen Anforderungen erfüllen und überdies eine geringere Zwischenwertabweichung garantieren als etwa Polynomfunktionen.

Die so definierten Bevölkerungsentwicklungen der jeweiligen Altersgruppe werden in das Modell implementiert indem man für jeden Eintrag des Zustandsvektors einer Altersklasse bestimmt wie sich die Personenanzahl dort verändert. Am logischsten erscheint es die Bevölkerungsveränderung gemäß dem Verhältnis der Kompartimentgrößen, d.h der Aufteilung einer Altersgruppe in die einzelnen Zustandsblöcke, aufzuteilen. Gibt es zum Beispiel 60 Prozent Gesunde und 40 Prozent Träger und die Bevölkerung nimmt um 50 Prozent in einem Zeitschritt ab, so sinkt sowohl die Anzahl der Gesunden als auch der Träger auf die Hälfte.

Vorteile

Die Bevölkerungsprognose welche für die Interpolationsfunktionen verwendet wird wurde von der anerkanntesten, österreichischen Instanz Bevölkerungsdaten betreffend, der Statistik Austria, erstellt. Es wird implizit nicht nur die Geburts- und Sterbesituation betrachtet sondern auch die Zu- und Abwanderung mit Expertenschätzern für die

zukünftigen Entwicklungen berechnet. Implementiert man ein neues Bevölkerungsprognosemodell so braucht man auch nur auf die Daten und Abschätzungen der Statistik Austria zurückgreifen, ein direkter Eingriff in die Modellstruktur kann vermieden werden.

Nachteile

Der Einfluss der Immigration ist nicht gesondert gegeben. Personen aus anderen Ländern könnten jedoch eine andere Trägerratenverteilung als die der Österreicher, speziell wenn im Herkunftsland bereits ein Impfprogramm gestartet ist oder in Österreich die Impfung bereits läuft und in diesem Land nicht, haben.

Durch Einführung eines weiteren Parameters in die Populationsstruktur kann das Fehlen eines Impfprogramms oder eine andere Serotypenverteilung (nur bezüglich im Impfstoff enthaltenen Typen und Nicht – Impfstoff – Serotypen) modelliert werden. Diese multiplikative Komponente wird für die Standardauswertungen nicht berücksichtigt, ist jedoch im Programmcode vollständig implementiert.

6.1.7 DGL-Struktur mit Herdenimmunität, ohne Serotypenverschiebung

Bisher wurden alle Gleichungen hergeleitet und untersucht, die benötigt werden um ein Differentialgleichungssystem aufzustellen welches die Pneumokokkenausbreitung in Österreich inklusive Herdenimmunität, aber ohne Serotypenverschiebung beschreibt. Um die Auswirkung einer Impfung bei Kleinkindern zu simulieren wird noch der Anteil jener Personen jeder Altersklasse benötigt, welcher von der Impfwirkung direkt profitiert.

Diese mögliche positive Einflussnahme hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Dies sind zum Einen die Durchimpfungsrate, zum Anderen die Wirksamkeit des Impfstoffes für die Einzelpersonen und die Anzahl an Personen die durch Migration ins System eintreten und andere Serotypenverteilungen oder keinen Impfstatus haben.

Durchimpfungsrate

Die Anzahl an geimpften Personen in der Altersklasse der x-jährigen zum Zeitpunkt T hängt ab von der Teilmenge an Kindern welche vor T-X Jahren geimpft wurden. Die Personen dieser Alterklasse setzen sich zusammen aus den Kindern welche vor X Jahren in Österreich geboren und geimpft wurden, nicht gestorben sind und die dank des Impfstoffes noch immer gegen Pneumokokkeninfektionen immun sind, denjenigen welche vor X Jahren in Österreich geboren wurden, die entweder nicht geimpft sind, oder die Impfwirkung bereits verloren haben und den Kindern, welche durch Zuwanderung über die Jahre in diese

Altersklasse gekommen sind. Dabei verwendet man die Modellannahme, dass Kinder von Zuwanderern entweder nicht geimpft sind oder die Immunität schon wieder verloren haben.

Abbildung 14 stellt die Struktur der Zusammensetzung des Impfstatus für beliebige Altersklassen dar. Neben der Minderung der Anzahl an Personen mit positiven Impfstatus wird der Quotient stark durch Zuwanderungseffekte beeinflusst.

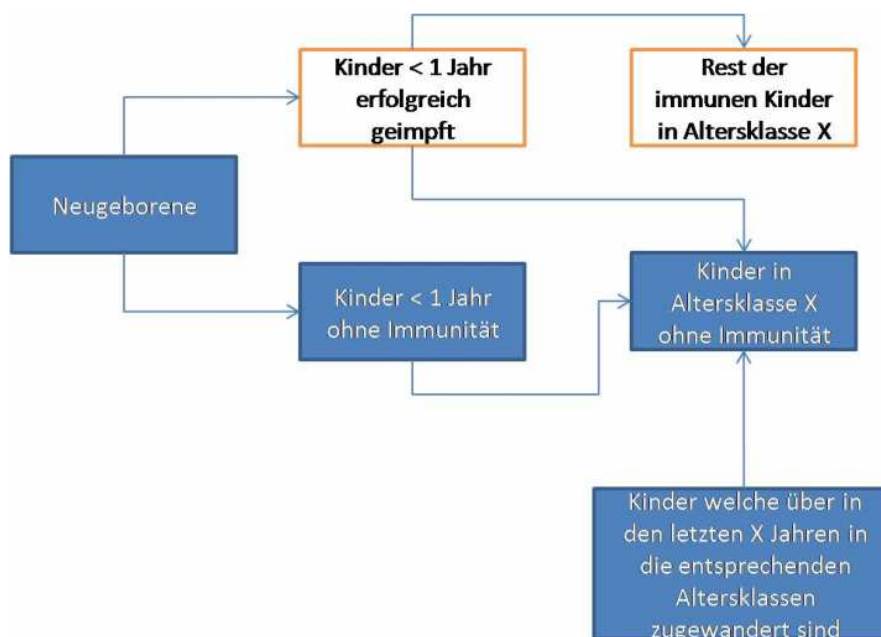


Abbildung 14 Erklärung der Durchimpfungsrate im DGL-System mit Herdenimmunität: Die Pfeile geben die kontinuierlichen Flüsse in die Kompartments der immunisierten und sonstigen Kinder an.

Wir verwenden die Bevölkerungsprognose der Statistik Austria um die Anzahl der Personen in jeder Altersklasse im Simulationszeitintervall festzulegen. Sieht man sich die Prognose ohne Zu-/Abwanderung an, so sind in der Altersklasse X+1 nur diejenigen Kinder welche vor einem Jahr in der Altersklasse X waren und nicht gestorben sind. Vergleicht man die Personenzahlen aus dieser Prognose mit jener mit Zuwanderung so erhält man für jede Altersklasse die Anzahl der Kinder welche in Österreich geboren oder im Laufe der Vorjahre umgezogen und noch am Leben sind. Von diesen wurde ein Anteil erfolgreich geimpft und davon wiederum ist selbst nach Y Jahren noch ein gewisser Prozentsatz gegen Pneumokokkeninfektionen immun.

Die Impfwirkung wird im Modell nicht durch die Verabreichung mehrerer Dosen aufgebaut, sondern eine Person ist entweder geimpft oder nicht. Für die ökonomischen Betrachtungen wird diese Trennung in einzelne Impfdosen inklusive der Berücksichtigung ihrer zeitlichen Trennung bewertet.

Im ersten Lebensjahr wird die Impfwirkung durch drei Dosen aufgebaut, im Differentialgleichungsmodell wird dafür ein gewichteter Mittelwert der Impfwirkung berechnet. In den Folgejahren wird jeweils die vom Impfstoffhersteller gegebene Reduktionsrate der Impfwirkung auf die Gesamtpopulation in der Altersgruppe angewendet.

Struktur und Gleichungen der i-ten Altersklasse

Fast man die bisherigen Ergebnisse zusammen so ergibt sich für das DGL - System folgende Struktur (Abbildung 15), wobei alle Blöcke Vektorgrößen darstellen:

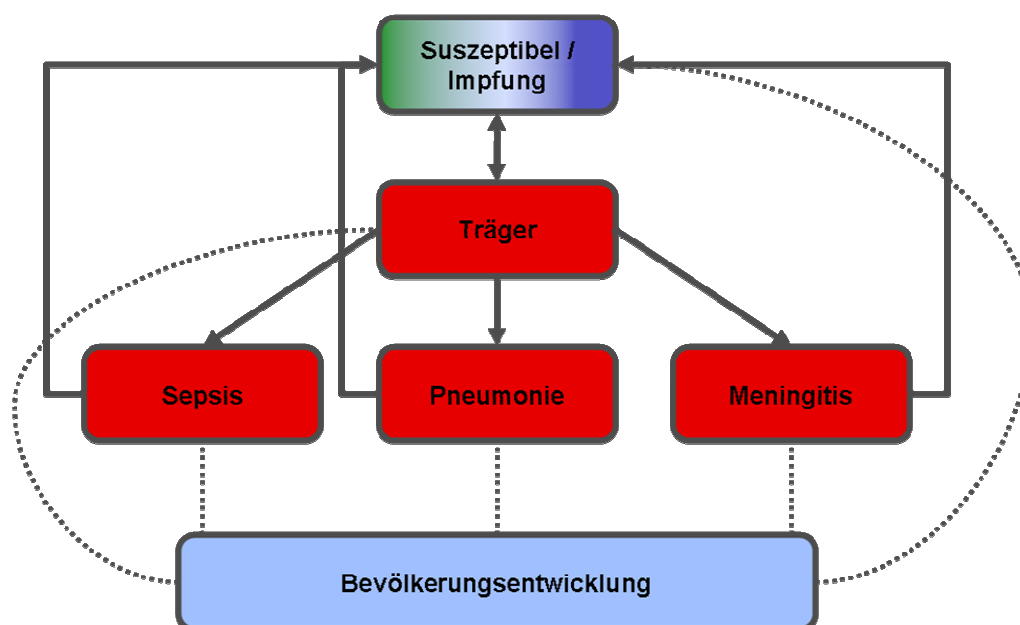


Abbildung 15 Teilausschnitt der Struktur des erzeugten DGL – Systems für eine Altersklasse. Diese Basisstruktur wird 14-mal parallel abgebildet und die einzelnen Kompartiments haben über die Kontaktraten direkten Einfluss aufeinander.

Es werden 14 Altersklassen betrachtet. Diese Altersklassen unterscheiden sich von den in Markov Modellen verwendeten Kohorten grundlegend, da es durch die Kopplung von Infektionswahrscheinlichkeiten, Anzahl der Träger und anderer Größen zu einer ständigen Änderung der Zustandsgrößen kommt. Überdies sind die einzelnen Altersklassen nicht, als voneinander unabhängig zu betrachten, sondern beeinflussen sich gegenseitig durch die Kontakte von Personen unterschiedlicher Altersklassen miteinander. Diese Eigenschaft gemeinsam mit der Berechnung in einem kontinuierlichen Zeitbereich ist Basis der dynamischen Kapazitäten dieses Ansatzes.

Es gibt Suszeptible bzw. einen Anteil davon welcher geimpft ist, Träger von Pneumokokken und Erkrankte (Sepsis, Pneumonie oder Meningitis).

Suszeptible können Träger werden, Träger an einer der drei betrachteten Krankheiten erkranken oder den Bakterienstamm wieder verlieren, Kranke können gesunden. Alle Flüsse sind nicht nur von den Zuständen der betrachteten Altersklasse abhängig sondern mit allen Altersklassen gekoppelt, so haben zum Beispiel die Trägerrate der 30-jährigen einen Einfluss auf sowohl Träger als auch Erkrankungsraten in allen Altersklassen. Es sind zwar praktisch nur Kleinkinder und Personen ab 60 Jahren vermehrt Träger, die Inzidenzen für die Erwachsenen und Jugendlichen sind viel geringer, aber sie stellen dennoch einen großen Teil der Bevölkerung dar und haben somit auf die Gesamtanzahl der Fälle einen nicht unwesentlichen Einfluss. Außerdem stellt diese Kopplung der Altersklassen die Modellbildung des Kontaktverhaltens dar und da man keine in sich abgeschlossenen Altersgruppen ohne Kontakt zu anderen Personen in der Realität vorfindet, ist diese Beeinflussung notwendig.

Mit allen bisher getroffenen Annahmen und gefundenen Gleichungen sind die Differentialgleichungen in der i -ten Altersklasse nun:

$$\begin{aligned} \dot{S}_i &= -b_i \cdot S_i \cdot \left(\frac{be \cdot \sum_{k=1, k \neq i}^n I_k}{N - N_i} + \frac{(1 - be) \cdot I_i}{N_i} \right) \cdot (1 - V_i(t) \cdot WI(i) \cdot AG(i)) + a_i \cdot I_i \\ \dot{I}_i &= b_i \cdot S_i \cdot \left(\frac{be \cdot \sum_{k=1, k \neq i}^n I_k}{N - N_i} + \frac{(1 - be) \cdot I_i}{N_i} \right) \cdot (1 - V_i(t) \cdot WI(i) \cdot AG(i)) - a_i \cdot I_i \end{aligned}$$

Im Fall einer dynamischen Bevölkerungsentwicklung wird an jede Gleichung noch die Funktion angehängt, welche die Populationsgröße der i -ten Altersklasse dynamisch verändert. Die Parameter und Funktionen im Gleichungssystem haben dabei folgende Bedeutung:

$WI(i)$... gibt die Wirksamkeit der Impfung in den jeweiligen Altersklassen an. Diese verändert sich bei Einführung der Impfung und sinkt mit fortschreitendem Alter der geimpften Person, bis sie nach 15 Jahren auf 0 abgefallen ist.

$AG(i)$... ist der Anteil an in Österreich geborenen Kindern. Da die Zuwanderer in jeder Altersklasse nach Modellannahme nicht am Impfprogramm teilgenommen haben ist dieser Anteil für die Altersklassen bis 15 Jahre wichtig. Er stellt einen Korrekturfaktor der theoretischen Durchimpfungsrate auf die tatsächliche dar.

a_i ... ist die mittlere Zeitspanne die vergeht bis ein Träger wieder suszeptibel wird. Ein Wert von 1 entspricht einer Tragedauer von einem Monat

b_i ... ist die Ansteckungswahrscheinlichkeit für die i -te Altersklasse. Je größer b_i desto größer ist die Ansteckungswahrscheinlichkeit.

$V_i(t)$... ist die Funktion welche die Impfstrategie festlegt.

be(i) ... legt die Kontaktrate innerhalb der eigenen Altersklasse fest.

Das bis hier entwickelte Differentialgleichungsmodell berücksichtigt bereits wesentlich mehr Effekte als das Markov Modell. Welche Vor- und Nachteile sich durch diese Modellierungsmethode ergeben werden im Folgenden diskutiert.

Vorteile

In diesem Modell wird zusätzlich zur gesamten Information welche im Markov Modell verwendet wird auch das Wissen über die Bakterienausbreitung genutzt. Personen erkranken nicht an Sepsis, Pneumonie oder Meningitis wenn sie zuvor gesund waren wie es im Markov Modell der Fall ist, sondern müssen vorher Träger von Pneumokokken werden. Das geschieht wenn ein potentiell infektiöser Kontakt eines gesunden, suszeptiblen Menschen mit einem Träger stattfindet. Im Hintergrund steht ein Epidemiemodell, welches die Verbreitung der Bakterien in den einzelnen Bevölkerungsgruppen simuliert, daraus ergeben sich die tatsächlichen Fallzahlen, wobei Träger mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten, welche von der Altersgruppe abhängen, erkranken können. Eine Impfung wirkt sich nur indirekt auf die Fallzahlen aus, denn sie verhindert die Trägerschaft von bestimmten Pneumokokkenserotypen und erst die verminderte Trägerrate führt zu einer niedrigeren Erkrankungsanzahl. Der Einfluss der Impfung wird überdies durch dynamische Effekte wie Bevölkerungsentwicklung oder Herdenimmunität verändert.

Nachteile

Bei Pneumokokkenträgern gibt es keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Serotypenstämmen. Es gilt die Annahme, dass die Impfung gegen 70 Prozent der Pneumokokkenstämme wirkt und dieser Anteil verändert sich auch im Falle einer Impfung nicht. Das bedeutet dass dieses Modell keine Serotypenverschiebung berechnen kann und somit nur der sich für die Impfung positiv auswirkende Effekt der Herdenimmunität einstellt.

Weiters gibt es keinen Zustand GEIMPFT, stattdessen wird die Durchimpfungsrate für jedes Kompartement durch eine vordefinierte Funktion vorgegeben. Wenn eine suszeptible Person jedoch Träger ist, ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass sie nicht geimpft war und damit kann sich der Prozentsatz der Geimpften verändern.

Da das bisher vorgestellte Modell noch nicht alle dynamischen Effekte ausreichend erfasst, werden Ergebnisse nur auf Basis der Trägerratenreduktion grafisch dargestellt. Abbildung 16 zeigt die Resultate für ausgewählte Altersklassen von Kindern unter 10 Jahren.

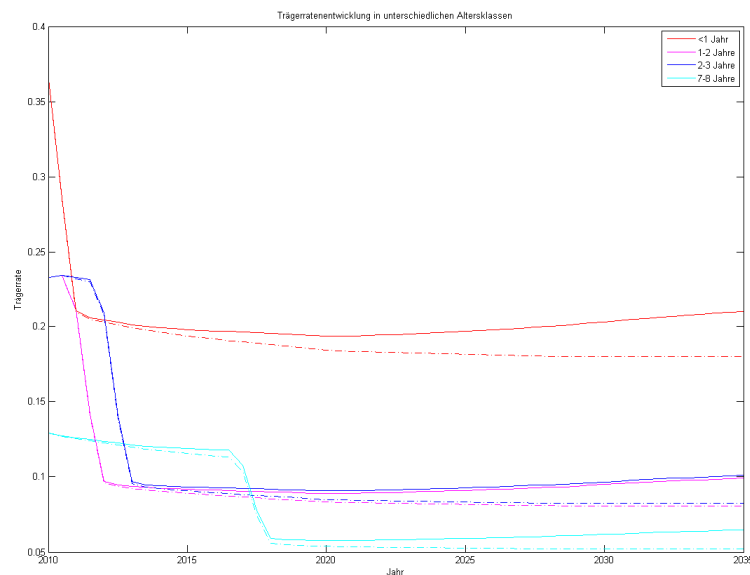


Abbildung 16 Trägerratenentwicklung von Personen jünger als 10 Jahre für einen Impfprogrammstart im Jahr 2010. Die strichlierten Linien stellen die Lösungen ohne Beachtung der Bevölkerungsdynamik dar, die voll gezogenen Linien inkludieren auch die erwartete Bevölkerungsentwicklung nach der Prognose der Statistik Austria.

Wie bekannt ist, ist speziell bei Kleinkindern unter einem Jahr die Trägerrate am höchsten. Ohne Bevölkerungsentwicklung und ohne Impfeinführung bleiben alle Trägerraten konstant. Wird eine Impfung eingeführt, führt sie zu direkten positiven Auswirkungen bei den jüngsten Kindern.

Gut zu beobachten ist auch, dass durch die Herdenimmunitätseffekte die Trägerrate auch in den anderen Altersklassen zurückgeht, obwohl dort noch keine geimpften Personen vorhanden sind. Stark zurück gehen die Trägerraten aber erst, wenn die Impfung lange genug angelaufen ist, dass direkte Impfwirkung vorhanden ist. Die strichlierten Kurven geben jeweils den Trägerratenverlauf ohne Bevölkerungsentwicklung wieder. Ohne Bevölkerungsentwicklung ist die Trägerrate generell niedriger. Da insbesondere der Anteil der älteren Bevölkerung in Österreich zunimmt, wird die Trägerrate steigen, weil unter der älteren Bevölkerung die Trägerrate generell höher ist. Dadurch steigt jedoch auch die Trägerrate bei den Kindern.

Für die Altersklassen der Personen älter als 10 Jahre ergeben sich folgende Effekte auf die Trägerraten (Abbildung 17):

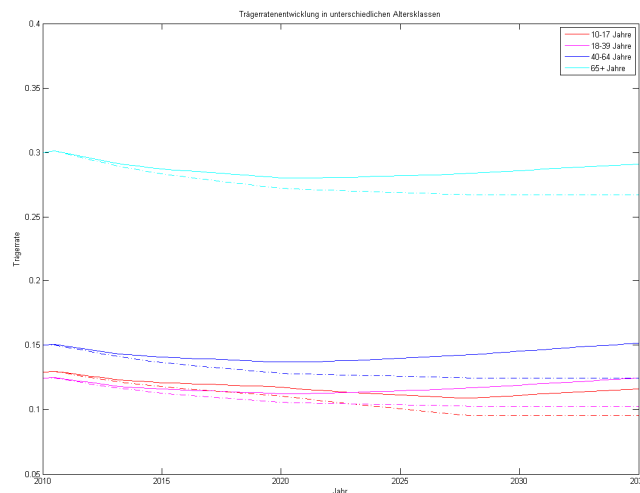


Abbildung 17 Trägerratenentwicklung von Personen älter als 10 Jahre.

Ebenso wie bei den Kindern ist der Einfluss der Alterung der Bevölkerung gut erkennbar. Die Impfung zeigt jedoch auch in den Altersklassen bei denen keine direkte Impfwirkung mehr vorhanden ist, wie zum Beispiel bei den 65+ Jährigen, Wirkung. Die Trägerrate verringert sich im Szenario ohne Bewertung der Bevölkerungsentwicklung um etwa 5 Prozent. Es soll jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, dass in diesem Modell keine Serotypenverschiebung implementiert ist. Deren Modellierung sowie die Untersuchung ihrer Auswirkungen ist Gegenstand des folgenden Kapitels.

6.1.8 Differentialgleichungsmodell mit 2 Serotypengruppen

Bisher wurde ein Differentialgleichungsmodell erstellt welches die Pneumokokkenausbreitung in Österreich und die Auswirkungen einer Impfung simuliert. Es wurde festgestellt, dass sowohl die Einführung einer Impfung als auch die Reduktion der Darstellung aller Serotypen durch eine Serotypengruppe nicht zufriedenstellend ist, um zuverlässige Prognosen für die zukünftige Entwicklung abzugeben. Dies soll durch weitere Modellverfeinerung gelöst werden.

Die Impfung wirkt nur gegen bestimmte Stämme. In Österreich tragen ca. 70 Prozent der Träger einen solchen Serotyp. Daher werden alle bekannten Pneumokokkenbakterien in zwei Gruppen aufgeteilt, jene gegen welche die Impfung wirkt und jene, gegen welche die Impfung nicht wirkt. Kreuzreaktionen zwischen im Impfstoff enthaltenen Stämmen und anderen werden nicht berücksichtigt da es hierzu keine gesicherten Datenquellen für eine breite Bevölkerung gibt.

Die Abbildung der einzelnen Serotypen ist nicht zielführend da zum einen starke lokale

Unterschiede in der Verbreitung auftreten und andererseits fehlende Parametergrößen nur durch Angabe von Mittelwerten ausgeglichen werden, was aber keinen weiteren Erkenntnisgewinn nach sich zieht.

Innerhalb einer der beiden Gruppen werden alle Stämme gleich behandelt. Weiters sollen die Erkrankungswahrscheinlichkeiten für einen Träger eines Stammes aus Serotypengruppe 1 und eines Trägers der Serotypengruppe 2 gleich sein. Die Serotypen sind konkurrierend, das heißt eine Person kann längerfristig nur einen Stamm tragen.

Eine Abbildung von mehreren Serotypen in einem Differentialgleichungsmodell kann durch unterschiedliche Vorgangsweisen geleistet werden. Die Ansätze die im Rahmen der Evaluierung einer Pneumokokken – Kinderimpfung mit Prevenar für Österreich evaluiert worden sind:

1. Ein SII – Modell ohne Serotypenablöse (Struktur für eine Altersklasse siehe Abbildung 18)
2. Ein SII – Modell mit spontaner Serotypenablösung und
3. Ein SII – Modell mit verzögerter Serotypenablösung.

Das erste Modell stellt den einfachsten intuitiven Ansatz dar. Grundlage für dieses Modell ist das bisher untersuchte SIVKKK-Modell. Neu in diesem Modell ist grundsätzlich, dass man eine Teilung der Infizierten in zwei Gruppen vornimmt. Des weitern wird angenommen dass eine Person nur Träger eines Erregers sein kann, sich also keine Person in beiden Gruppen befindet und auch kein Serotyp durch einen anderen ersetzt werden kann. Ein Träger also erst wenn er seinen Pneumokokkenstamm verloren hat, einen neuen Serotyp aufnehmen kann.

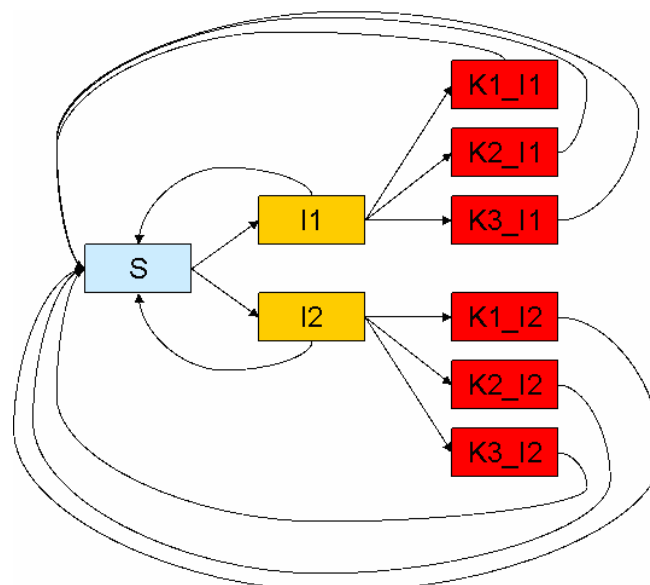


Abbildung 18 SII-Modell ohne Serotypenablöse: Flüsse innerhalb einer Altersklasse.

Ohne Impfung befindet es sich in einem stationären Zustand. Weder das Verhältnis der Serotypengruppen zueinander noch die Trägerrate in den einzelnen Altersklassen verändert sich. Dieses Simulationsszenario stellt bereits die erste Möglichkeit zur Modellverifikation dar. Überdies werden Stabilitätsuntersuchungen mit gestreuten Parametern durchgeführt.

Bisher wurde das Modell ohne Impfung betrachtet. Jetzt wird verglichen, wie sich die Serotypenverschiebung auf die Trägerrate auswirkt.

Simulationsstudien zeigen klar, dass eine Modellbildung dieser Form unter der Parametrisierung für Österreich zwangsweise zu einer Ausrottung der im Impfstoff enthaltenen Serotypen führt, gleichzeitig aber ein vollständiges Replacement eintritt. Dies entspricht nicht den real zu erwartenden Impfergebnissen und kann auch mathematisch erklärt werden:

Die Einführung der Impfung kann interpretiert werden als Veränderung des Parameters b welcher die Infektionswahrscheinlichkeit für einen Erregerstamm darstellt. Angenommen für den zweiten Stamm wirkt die Impfung nicht, dann gelten im vereinfachten Modell ohne Kontaktwahrscheinlichkeiten, Altersklassen oder unterschiedlicher Krankheiten:

$$\begin{aligned} \dot{I}_1 &= b \cdot S \cdot \frac{I_1}{N} - a \cdot I_1 \\ \dot{I}_2 &= b \cdot (S + V) \cdot \frac{I_2}{N} - a \cdot I_2 \end{aligned}$$

Das sind die Veränderungen bei den Infizierten der Serotypengruppe 1 bzw. 2. In einem stationären Zustand sind die Ableitungen gleich Null. Durch Umformen ergeben sich also die Gleichungen:

$$\begin{aligned} N \cdot a \cdot I_1 &= b \cdot S \cdot I_1 \\ N \cdot a \cdot I_2 &= b \cdot (S + V) \cdot I_2 \end{aligned}$$

Diese Gleichungen lassen sich nur erfüllen wenn I_1 oder I_2 identisch Null ist. Daraus folgt, dass nach Einführung einer Impfung welche das Tragen eines Erregers verhindert sich der zweite Erreger, unter der Voraussetzung, dass sich die Bakterien ansonsten identisch verhalten, durchsetzt und der andere verschwinden wird. Genauso wird dadurch klar, dass die Impfung, nachdem die Serotypenverschiebung abgeschlossen ist, keinen positiven Effekt bringen kann, wenn die Infektionswahrscheinlichkeiten beider Serotypen gleich groß sind. In der Realität kann das aber nicht der Fall sein, denn sonst würde das Serotypenverhältnis von 70 zu 30 nicht konstant bleiben sondern man könnte durch die kurze Einführung eines lokalen Impfprogramms alle Impferotypen ausrotten.

Im 2.Modellansatz (SII-Modell mit spontaner Serotypenablöse) wird das 1.Modell ohne Serotypenreplacement erweitert. Es soll jetzt die zusätzliche Annahme, dass infizierte der

Serotypengruppe 1 Personen der Serotypengruppe 2 mit der Wahrscheinlichkeit b_1 anstecken können und umgekehrt gelten. In diesem Fall verliert die Person sofort den vorher getragenen Serotyp. Die Gesundungswahrscheinlichkeit (bestimmt durch die Tragedauer eines Stammes) a ist für beide Gruppen gleich (1 Monat). Mittels Parametervariationen wird das Modellverhalten untersucht. Die Resultate des Einflusses einer Variation der Infektionswahrscheinlichkeiten sind in Abbildung 19 dargestellt.

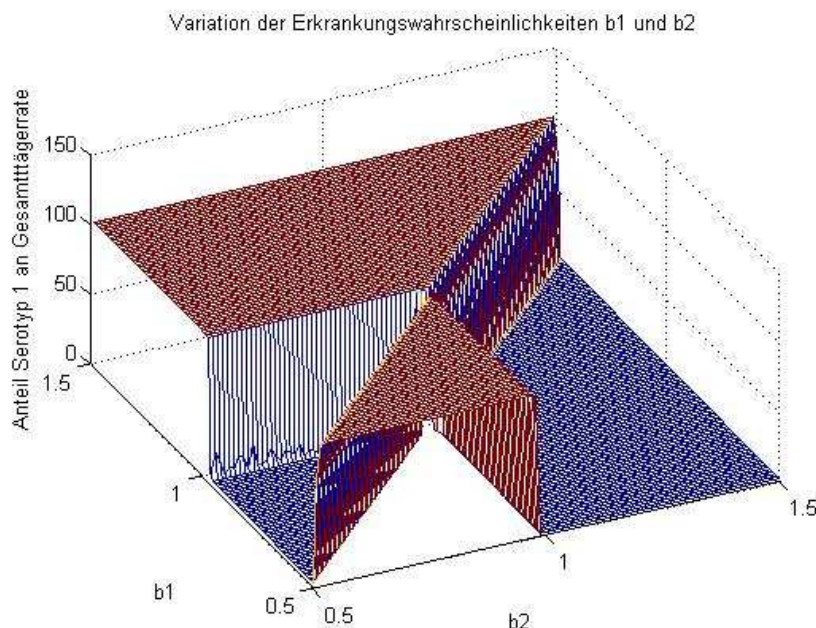


Abbildung 19 Parametervariation der Erkrankungsrate: Es ist ersichtlich, dass auch bei diesem Modellierungsansatz eine Serotypengruppe, nämlich jene mit der geringeren Erkrankungsrate, ausstirbt. Das passiert sogar schneller als im Modell ohne Serotypenablöse, da die dominante Gruppe jederzeit eine Person infizieren kann und dabei keinen Unterschied zwischen Suszeptiblen und Personen mit einem Bakterienstamm aus der schwächeren Serotypengruppe macht. Daher kann auch dieser Ansatz nicht zur Beschreibung der Realität herangezogen werden.

Aus diesen Ergebnissen resultiert, dass auch dieser Modellansatz nicht geeignet ist um die aktuelle Pneumokokkenverbreitung und eine Impfung abzubilden.

Daher wird nun auf die dritte angeführte Methode übergegangen, dem SII-Modell mit verzögerter Serotypenablöse.

Alle bisher untersuchten SII-Modelle erfüllen einen der folgenden Kritikpunkte:

- Ein Serotyp einer Gruppe kann von einem Serotypen der anderen Gruppe nicht verdrängt werden.
- Serotypenwechsel finden augenblicklich statt.

Zieht man nun noch die triviale Eigenschaft, dass eine Person gleichzeitig mit mehreren Stämmen infiziert sein kann und die Stämme alle zum gleichen Zeitpunkt wieder abstößt in Betracht, oder geht man davon aus, dass eine Person einen Stamm über unbestimmte Zeit tragen kann ohne ihn wieder abzustößen, erhält man zwar ein gut abbildbares Modell, kann durch Parameteranalysen jedoch wieder feststellen, dass dies nicht der Realität entspricht [5].

Im nächsten Ansatz ist daher eine Person im Normalfall nur Träger eines Serotyps. Dieser kann jedoch von einem anderen ersetzt werden. Dieser Wechsel erfolgt nicht sofort sondern benötigt eine Zeitspanne γ , welche im Durchschnitt zwei aber genauso ein oder mehrere Tage sein kann. Während diesen kurzen Zeitintervalles ist der Träger mit beiden Stämmen infektiös. Das Verhältnis der Infektionen die er verbreitet ist in diesem Zeitraum b_1/b_2 . Nachdem der neue Erreger den alten Pneumokokkenstamm verdrängt hat trägt die Person nur mehr diesen. Dieser Vorgang wird hier als verzögerte Serotypenablöse bezeichnet.

Aus den geforderten Eigenschaften ergeben sich folgende epidemiologische Grundgleichungen:

$$\begin{aligned} \dot{S} &= -S \cdot \frac{b_1 \cdot (I_1 + I_{1,2} + I_{2,1}) + b_2 \cdot (I_2 + I_{1,2} + I_{2,1})}{N} + a_1 \cdot I_1 + a_2 \cdot I_2 \\ \dot{I}_1 &= b_1 \cdot S \cdot \frac{I_1 + I_{1,2} + I_{2,1}}{N} + d_1 \cdot I_{2,1} - \frac{b_{1,2} \cdot I_1 \cdot I_2}{N} - a_1 \cdot I_1 \\ \dot{I}_2 &= b_2 \cdot S \cdot \frac{I_2 + I_{2,1} + I_{1,2}}{N} + d_2 \cdot I_{1,2} - \frac{b_{2,1} \cdot I_2 \cdot I_1}{N} - a_2 \cdot I_2 \\ \dot{I}_{1,2} &= \frac{b_{1,2} \cdot I_1 \cdot I_2}{N} - d_2 \cdot I_{1,2} \\ \dot{I}_{2,1} &= \frac{b_{2,1} \cdot I_2 \cdot I_1}{N} - d_1 \cdot I_{2,1} \\ N &= S + I_1 + I_2 + I_{1,2} + I_{2,1} \end{aligned}$$

Diese Gleichungen existieren für jede Altersklasse (der Index i für alle Variablen und Parameter wurde aufgrund der besseren Lesbarkeit weggelassen) und stehen in Wechselwirkung miteinander, genau so wie im Differentialgleichungsmodell mit nur einer Serotypengruppe. Wie man erkennen kann existieren jedoch wesentlich mehr Parameter, welche für alle Altersklassen identifiziert werden müssen.

Wie sich diese Erweiterung des Differentialgleichungssystems auf das Modellverhalten auswirkt wird durch Parameteranalysen und dreidimensionale Darstellungen der Abhängigkeiten analysiert. Man kommt zu folgenden epidemiologischen Ergebnissen:

Zusammenfassung und epidemiologische Interpretation

Der stationäre Zustand im SII-Modell mit verzögerter Serotypenablöse ist nicht von den Anfangswerten, vorausgesetzt man wählt sie innerhalb des Definitionsbereichs, abhängig. Nur die Infektionswahrscheinlichkeiten b_1 und b_2 bestimmen bei gegebenen Tragedauern die

Gesamtträgerrate, das Verhältnis der einzelnen Trägerraten (Serotypengruppe 1, Serotypengruppe 2, Übergangsgruppe von 1 auf 2, Übergangsgruppe von 2 auf 1) zueinander und auch ob sich eine Klasse durchsetzt und die andere verdrängt, eine Serotypengruppe ausstirbt oder sich ein Gleichgewichtszustand mit beiden Trägergruppen echt größer als Null einstellt. Dieser Zustand ist anziehend und die Startwerte - solange sie größer als Null sind - bestimmen lediglich wie lange es dauert bis sich das System im Steady State befindet. Bakterienstämme können nebeneinander existieren obwohl sie untereinander konkurrieren. Trifft ein Träger der Bakteriengruppe 1 (A) auf einen Träger der Bakteriengruppe 2 (B) so können folgende Szenarien auftreten:

- Niemand steckt den anderen an.
- Träger A steckt B an, binnen d Tagen verdrängt der neue Erreger den anderen komplett, in der Zwischenzeit kann er Personen mit jeweils einem der beiden Stämmen infizieren.
- Träger B steckt A an, binnen d Tagen verdrängt der neue Erreger den anderen komplett, in der Zwischenzeit kann er Personen mit jeweils einem der beiden Stämmen infizieren.
- Träger B steckt A an und umgekehrt, beide tragen für d Tage zwei Stämme danach hat der neue Stamm den alten verdrängt, es kommt aber zu keiner Ansteckung Dritter.

Dieses Modell mit verzögerter Serotypenablöse erfüllt die vom Datenmaterial vorgegebenen gewünschten Eigenschaften und wird daher herangezogen um das Basisdifferentialgleichungsmodell zu erweitern.

Im Basisdifferentialgleichungsmodell ohne Beachtung unterschiedlicher Serotypengruppen wurde der Anteil der Geimpften für jedes Kompartiment angegeben. Um die beschriebenen Schwierigkeiten in der Trennung von Personengruppen nach deren Impfstatus zu vermeiden wird zusätzlich zur Aufspaltung nach Serotypengruppen in jeder Altersklasse die neue Zustandsgröße V_i (für „Vaccinated“) eingeführt.

Personen die erfolgreich am Impfprogramm teilnehmen, sind nun in eigenen Kompartments. Da jedoch auch geimpfte Menschen an den anderen Pneumokokkenserotypen erkranken können und weiterhin als geimpft gezählt werden müssen, reicht es nicht ein neues Kompartement V_i einzuführen, sondern müssen zusätzlich weitere Trägergruppen für Personen die geimpft sind aber einen Pneumokokkenstamm tragen, eingeführt werden.

Verliert eine solche Person den Erreger so wandert sie zurück zu den Geimpften. Mit fortschreitendem Alter verlieren Personen die Impfwirkung und befinden sich wieder in den entsprechenden Suszeptiblen Gruppen. Für das Basisdifferentialgleichungssystem mit verzögerter Serotypenablöse bedeutet das eine Erweiterung um zwei Differentialgleichungen pro Altersgruppe welche mit den bestehenden ebenfalls wechselwirken. Wird die Impfung ausgesetzt verhält es sich ident zum bisherigen Modell.

6.1.9 Differentialgleichungsmodell mit Serotypenverschiebung und Herdenimmunität

Nachdem die Vorarbeit für die Implementierung konkurrierender Serotypenstämme geschaffen ist, kann das Differentialgleichungsmodell für das Trägerverhalten, ohne Beachtung von Krankheitsausbrüchen, damit erweitert werden. Die Basisstruktur des Trägerverhaltens jeder Altersklasse wird in Abbildung 20 dargestellt.

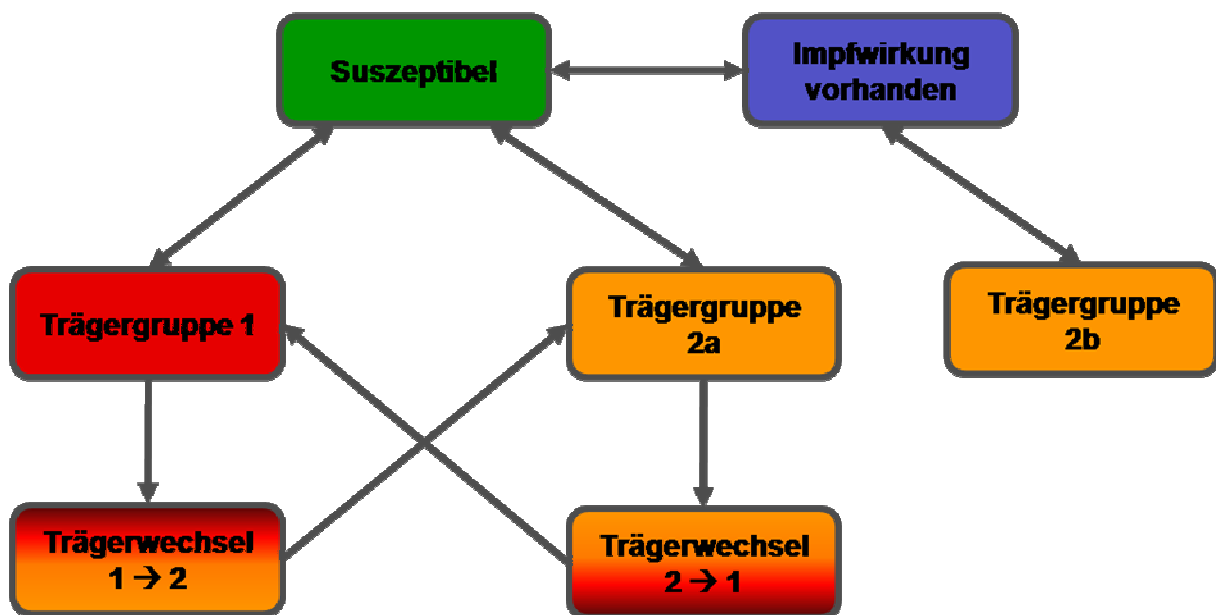


Abbildung 20 SII – Struktur einer Altersklasse: Die unterschiedlichen Stämme sind in zwei Klassen zusammengefasst und diese Vorgangsweise ist auch auf die Personengruppen, die Träger sind, angewandt.

Es gibt in jeder Altersklasse folgende Zustände:

- Suszeptibel ohne Impfung;
- Suszeptibel und geimpft, wobei die Impfwirkung noch vorhanden ist;
- Träger eines Stammes aus Serotypengruppe 1 und ungeimpft;
- Träger eines Stammes aus Serotypengruppe 2 und ungeimpft;
- Träger eines Stammes aus Serotypengruppe 2, geimpft und Impfwirkung vorhanden;
- Träger von Stämmen beider Serotypengruppen wobei ein Stamm aus 1 jenen aus 2 in kürze verdrängt hat, ungeimpft;
- Träger von Stämmen beider Serotypengruppen wobei ein Stamm aus 2 jenen aus 1 in kürze verdrängt hat, ungeimpft;

Es bleibt zu beachten, dass weiterhin alle Altersklassen miteinander agieren. Suszeptible Personen können Träger von Stämmen aus beiden Serotypengruppen werden. Ein Trägerwechsel ist möglich, das heißt falls ein Träger mit einem Serotyp der Serotypengruppe 1 auf einen Träger der Serotypengruppe 2 trifft besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass ein Träger den anderen infiziert und dieser neue Serotyp den alten verdrängt. Geimpfte Personen welche Träger eines Serotyps sind, sind nachdem sie den Serotypen abgestoßen haben wieder in der Gruppe der Geimpften und können nicht von einem Träger der Serotypengruppe 1 angesteckt werden. Bei geimpften Personen mit noch vorhandener Impfwirkung ist dementsprechend auch kein Serotypenwechsel möglich.

Vorteile

Alle bekannten Informationen, sowohl die Impfung als auch die epidemiologische Ausbreitung der Erreger betreffend, werden von diesem Modell genutzt. Gegenüber dem Basisdifferentialgleichungsmodell ohne Trennung der Serotypen gibt es zwei wesentliche Verbesserungen. Die Betrachtung zweier Serotypengruppen ist implementiert und damit einhergehend ist die Betrachtung der Serotypenverschiebung möglich. Der nächste Pluspunkt ist die verbesserte Modellierung der Impfung durch Aufnahme einer neuen Zustandsgröße. Personen sind nicht mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit immunisiert, sondern es gibt einen echten dynamischen Fluss von den Suszeptiblen zu den Geimpften und umgekehrt.

Nachteile

Die aktuellen Berechnungen verbrauchen mehr Zeit, allerdings können Simulationen des epidemiologischen Gesamtsystems noch immer unter 30 Minuten berechnet werden. Mehr Information als für die anderen Modelle ist nötig. Sind keine Daten über die Serotypengruppen vorhanden, ist es nicht möglich die Modellparameter zu identifizieren, dies muss aber nicht als Nachteil des Modells gesehen werden, sondern legt die allgemeine Problematik dar, dass fehlende Information nur bedingt durch intelligente Modellwahl ausgeglichen werden kann.

Und die Problematik der fehlenden Optionen für eine gesicherte Parametrisierung wird für die Errechnung der Resultate durch Parameteridentifikation mittels Erkenntnissen aus der parallel zu diesem Modell stattgefundenen Entwicklung eines Agenten basierten Modellansatzes umgangen.

Das Differentialgleichungsmodell fungiert hierbei als Schnittstelle zwischen dem statischen, makroskopischen Ansatz der Modellbildung mit Markov Modellen und der mikroskopischen, dynamischen Methode der Agenten basierten Simulation. Erst durch die Abbildung von Modellkonzepten auf Einzelpersonenbasis kann eine zu Grunde liegende Epidemiologie in höchstem Maße erfasst werden und dynamische, nicht lineare Effekte der Realität bestmöglich nachgestellter Genauigkeit berechnet werden.

Im Weiteren werden die bisher erzielten Ergebnisse zusammengefasst und eine Zuordnung zu den sie verursachenden Effekten (direkte Impfwirkung, Herdenimmunität, Serotypenverschiebung, ...) gegeben.

Ergebnisse

Die Trägerrate sinkt nach der Impfeinführung sowohl durch die direkte Impfwirkung als auch durch die auftretende Herdenimmunität auch bei nicht geimpften Kleinkindern. Das ursprüngliche Trägerratenverhältnis von 70:30 verändert sich zu Gunsten der zu Beginn schwächeren Serotypengruppe (gegen welche die Impfung nicht wirkt), dieser Effekt liegt an der Verminderung der Träger eines Stammes die in der Impfung enthalten sind, andererseits aber auch an dem zeitlich versetzt einsetzenden Effekt der Serotypenverschiebung.

Zehn Jahre nach der Impfeinführung sind beide Serotypengruppen an der Gesamtbevölkerung gemessen annähernd gleich stark. Dass kein höherer positiver Effekt erzielt werden kann ist auch darin begründet, dass Personen außerhalb der geimpften Gruppe, welche wenig Kontakte mit Kindern haben von der Impfung kaum profitieren. Eine wichtige Maßzahl für die Wirksamkeit der Impfung ist die Anzahl der vermeidbaren Fälle pro Jahr. Abbildung 21 zeigt die Fallzahlreduktionen für eine Impfeinführung ab dem Jahr 2010.

Basierend auf den Voraussetzungen einer 3+1 Strategie und Catch Up - Programmen ist es unumgänglich den zeitlichen Verlauf zu beachten. Denn bereits im ersten Jahr hat der Leistungserbringer ca. 65 Prozent der Kosten zu tragen (noch keine Boosterimpfungen im ersten Jahr), die optimale Wirkung kann sich in der zu diesem Zeitpunkt noch minimalen Impfgруппengröße jedoch gesamtgesellschaftlich nicht entfalten.

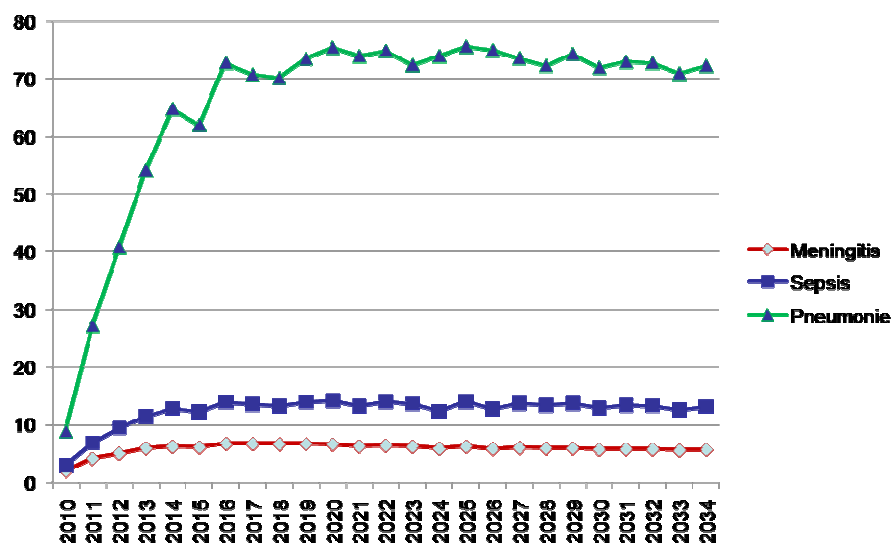


Abbildung 21 Fallzahlreduktion in der Gesamtbevölkerung mit Serotypenverschiebung nach einer ca. 10-jährigen Impfanlaufphase mit Berücksichtigung der demographischen Entwicklung bleiben die Anzahl der vermeidbaren Fälle stabil.

Die Meningitispatienten werden nach einer ca. 10-jährigen Impfanlaufphase im Durchschnitt um 6, die Sepsis- um 12 und die Pneumonienpatienten um 73 Fälle pro Jahr in der Gesamtbevölkerung, unter Beachtung des demographischen Wandels und Zuzugs, reduziert.

6.1.10 Modellwahl - Methodenvergleich

Ohne Zweifel ist es ein wesentlich höherer Aufwand Differentialgleichungsmodelle aufzustellen als Markov Modelle. Dadurch stellt sich die Frage wann es überhaupt sinnvoll ist auf komplexere Modelle zurückzugreifen und wann es ausreichend ist sich auf einfachere Modelle zu beschränken.

Die Antworten hängen stark davon ab, was das Modell leisten soll und wie genau die Ergebnisse sein sollten, beziehungsweise ob man Vorgaben zu Vergleichbarkeit mit in der Fachliteratur gegebenen Modellen fordert. Entscheidet man sich für das Differentialgleichungsmodell so ist der wichtigste Punkt aber zweifelsfrei ob Datenmaterial in ausreichender Qualität und Analysetiefe vorhanden ist, denn es muss genügend Information über die Epidemiologie des Erregers gegeben sein um diese zu modellieren. Trägerrate, Erkrankungsdauer, Übertragungsart, Latenzzeiten sind nur einige der Größen welche bekannt sein müssen.

Um die Impfwirkung anschließend richtig simulieren zu können, muss auch genau bekannt sein, gegen welche in der Bevölkerung auftretenden Serotypen und wie lange der Impfstoff wirkt. Wird nur ein geringer Anteil der Bevölkerung beziehungsweise der potentiellen Träger geimpft, so dass Herdenimmunität und Serotypenverschiebung sich nicht oder kaum auswirken können, ist es unnötig die gesamte Trägerratenentwicklung, wie es im DGL-Modell umgesetzt wurde, mit zu simulieren.

Wird die Impfung wie im Fall von PCV 7 jedoch großflächig geplant, können unter der Voraussetzung den epidemiologischen Zusammenhang zwischen Trägern und den Erkrankungsausbrüchen für das dynamische System vor Einführung der Impfung angemessen erfasst zu haben, bei Einführung der Impfung im Modell die qualitativen und teils quantitativen Auswirkungen der Herdenimmunität und Serotypenverschiebung auf Basis der Träger analysiert werden.

Zusammenfassend erkennt man, dass die Weiterentwicklungen eines klassischen Infektionsmodells mittels gewöhnlicher Differentialgleichungen die gegebene Aufgabenstellung in einem hohen Detailgrad abbilden und analysieren können.

Trotz allem ist eine Parameteridentifikation sehr schwierig und es bleiben gewisse Defizite im Bereich der realitätsnahen Abbildung von epidemiologischen Zusammenhängen. Wie man anhand der Herdenimmunität gesehen hat, ist aber eine detaillierte Abbildung, außer im Falle des Vorhandenseins von retrospektiven Daten, unumgänglich, da zum einen der

Einfluss dieser Effekte auf die Gesamtwirksamkeit überaus groß ist und andererseits eine Änderung eines Schlüsselparameters die Verwendbarkeit historischer Daten auf Grund der Nichtlinearität dieser Effekte minimiert.

Dennoch ist die Modellbildung und Simulation mit Differentialgleichungen sehr gut als Bindeglied zwischen statischen Markov Modellen und mikroskopischen Agenten basierten Modellbildungsansätzen geeignet.

Darüber hinaus liefert die hier durchgeführte Analyse auch klassisches Infektionswissen und durch Sensitivitätsuntersuchungen können Parameter mit dem höchsten Einfluss identifiziert werden.

Eine Erarbeitung eines Agenten basierten Modellansatzes der durch seinen hybriden Aufbau modular erweiterbar ist, wird im nächsten Kapitel eingeführt.

6.2 Mikroskopischer Ansatz - Agenten basierte Simulation

6.2.1 Agenten basierter Modellaufbau

Nach der detaillierten Beschreibung von Markov Modellen und ihrer Einschränkungen der Simulation und Aussagekraft in komplexer Impffragestellungen, sowie der Entwicklung eines leistungsfähigen, aber nur schwer parametrisierbaren Differentialgleichungssystem wird nun ein neuer Ansatz, ein Individuen basiertes Konzept, zur Modellbildung und Simulation der Fragestellung entwickelt.

Individuen basierte Ansätze werden in der Literatur meist als Agenten basierte Systeme bezeichnet und bilden einen neuartigen Modellansatz:

Die Entwicklung von Aussagen über eine Gesamtpopulation wird nicht durch makroskopische Betrachtungen erarbeitet, stattdessen werden fiktive Einzelpersonen erstellt und ihre soziale Interaktion auf Einzelpersonenbasis definiert. Durch parallele Simulation all dieser Personen erhält man das globale Verhalten nun durch Summation der entscheidenden Eigenschaftskomponenten der Einzelpersonen. So kann etwa die Anzahl der infizierten Personen einer Bevölkerung durch Zählung der Agenten mit dieser Eigenschaft erfolgen. Durch Division durch die Gesamtanzahl an Individuen erhält man die Rate.

Ein Agenten basiertes Modell zur Berechnung der Dynamik der Pneumokokkenausbreitung in Österreich und zur Evaluierung einer PCV7 Impfstrategie muss einer Reihe von Forderungen nachkommen:

1. Als Kernkomponente benötigt man ein Bevölkerungsmodell, in dem große Populationen über einen langen Zeitraum berechnet werden können, um auch genaue Ergebnisse zu erhalten, wenn nur sehr wenige Personen tatsächlich krank sind. Dazu ist es nötig, eine dynamische Bevölkerung zu betrachten, in der Personen altern und sterben, aber auch Kinder geboren werden.
2. Aufbauend auf das Bevölkerungsmodell wird ein Sozialmodell gebraucht, sodass Personen nach verschiedenen Vorschriften aufeinandertreffen. Dazu gehören regelmäßige Kontakte wie innerhalb von Familien, am Arbeitsplatz oder in der Schule, aber auch zufällige Begegnungen mit unbekanntem Personen.
3. In einem dritten Schritt erhalten Personen schließlich die Eigenschaft, infiziert oder gesund zu sein, wobei zu beachten ist, dass wieder über 90 verschiedene Pneumokokken-Stämme betrachtet werden, welche alle in unterschiedlichem Ausmaß auftreten. Im Modell sind einerseits der Vorgang von Ansteckungen, die nicht nur vom Serotyp, sondern auch vom Alter der Person abhängig sind und andererseits die Zeit, bis das Immunsystem den Erreger wieder abstößt von Bedeutung. Die Rolle des Sozialmodells ist dabei insofern wichtig, dass sich Personen nur gegenseitig anstecken können, wenn sie aufeinander treffen.
4. Schließlich wird das Impfen von Personen dargestellt, wobei der wesentliche Faktor der ist, dass PCV7 gegen sieben der am häufigsten vorkommenden Stämme wirkt. Um die teilweise Wirkung zu implementieren, müssen wiederum Teilungen in unterschiedliche Trägergruppen vorgenommen werden.

Die Vorteile von agentenbasierten Modellen liegen in der Flexibilität und Parametrisierung. Punktuelle Effekte können einfach implementiert, aber auch ausgelesen und analysiert werden. Daten aus der Realität können direkt im Modell verwendet werden. Differentialgleichungsmodelle dagegen benötigen für neue Eigenschaften neue Flussgrößen, die mit abstrakten Parametern arbeiten. Bei einer großen Anzahl an Eigenschaften liegt daher eine große Anzahl an schwer zu identifizierenden Parametern vor. Der Nachteil des Agenten basierten Modells ist, dass das Modellverhalten nicht durch analytische Methoden untersucht werden kann. Es werden daher zahlreiche Simulationsläufe benötigt, aus deren Ergebnissen man auf das Modellverhalten schließt.

Bei Untersuchungen auf Langzeitfolgen von Impfstrategien sind vor allem wieder die zwei Effekte Serotypenverschiebung und Herdenimmunität von Bedeutung, deren Auftreten in der Realität aufgrund von kontroversiellen Studien unklar und sehr umstritten ist. Sie werden deshalb noch einmal definiert:

- Serotypenverschiebung
Damit wird der Effekt bezeichnet, dass geimpfte Personen sich häufiger als nicht geimpfte mit Serotypen infizieren, gegen die sie nicht immun sind, was global ein Aufkommen von bisher seltenen Serotypen und somit eine Minderung der Impfwirkung zur Folge hat. Im Rahmen von Diskussionen zu Serotypenverschiebung wird auch der Begriff des Selektionsdrucks auf die einzelnen Serotypen verwendet.
- Herdenimmunität
Dieser Effekt bedeutet, dass bei Impfung einer bestimmten Personengruppe durch das damit verbundene seltenere Auftreten von Pneumokokken in der Bevölkerung auch nicht geimpfte Personen profitieren, indem sie seltener angesteckt werden.

Die Entwicklung des Pneumokokkenimpfmodells nimmt ihren Ausgangspunkt in einer Arbeit die an der TU Wien, Institut für Analysis und Scientific Computing, Arbeitsgruppe für mathematische Modellbildung und Simulation zum Thema heterogene Simulation von Sozialsystemen zur dynamischen Simulation von Infektionsausbreitungen [18] erstellt wurde.

Die Situation der Existenz vieler verschiedener Stämme, von denen nur einige durch Impfungen bekämpft werden können, wobei mit Serotypenverschiebungen gerechnet werden muss, ergibt eine völlig neue Problemstellung, die mit vorhandenen Epidemiemodellen kaum vergleichbar ist und daher neue Lösungsansätze erfordert. In der Literatur konnten bisher keine Epidemiemodelle, die sich detailliert mit den Eigenschaften und dem Verhalten von konkurrierenden Krankheitserregern beschäftigen, gefunden werden.

Deshalb wird ein neues Modell eingeführt. Um dieses mit bestmöglicher Leistungsfähigkeit aufzubauen werden zunächst Überlegungen zu bisher fehlenden Datensätzen angestellt.

Datenfragestellungen und fehlende Datensätze

Wie in der medizinischen Datenbeschreibung nachzulesen, wurde eine Reihe von ICD – Code Analysen durchgeführt. Die erhaltenen Erkrankungsinzidenzen sind in Abbildung 22 in Fällen pro 1000 Personen nach dem Alter dargestellt.

Deutlich ersichtlich sind die niedrigen Inzidenzen von Meningitis und Sepsis im Vergleich zu Pneumonien. Die Fallzahlen dieser Erkrankungen haben eine eindeutige Altersabhängigkeit und durch das seltene Auftreten von Meningitis und Sepsis erhält man für diese Kurven keinen sehr glatten Verlauf.

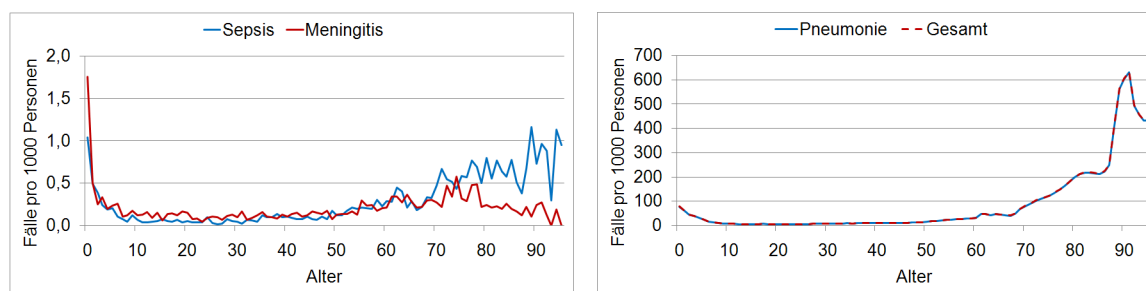


Abbildung 22 Krankheitsfälle in Österreich gegliedert nach Alter. Es werden keine Unterscheidungen bezüglich gesichert durch Pneumokokken aufgetretener Erkrankungen und den zu einem gewissen unsicheren Prozentsatz durch Pneumokokken verursachten Fällen gemacht.

Des Weiteren ist auffällig, dass speziell für Babys und Kleinkinder, sowie für ältere Personen, die Inzidenzen um ein Vielfaches höher sind als für den Rest der Bevölkerung.

Da das Agenten basierte Modell in der Abbildung des Sozialsystems und des Zusammenhangs zwischen Trägerschaft und Krankheitsfällen, sowie der damit verbundenen Kosten und Todesfällen eine ausgereifere Modellierungstiefe erreicht, als auch zur Parametrisierung von Differentialgleichungsteilen herangezogen wird, ist eine Betrachtung der Problempunkte unumgänglich.

Fehlende Daten

Das agentenbasierte Modell benötigt genaue Daten zu den Hintergründen des Systems, welche die Epidemiologie beschreiben. Doch um dieses umfassend beschreiben zu können fehlen genaue Aussagen zu folgenden Sachverhalten:

- Trägerraten für verschiedene Altersgruppen von Erwachsenen und älteren Personen.
- Das Verhältnis Träger - Erkrankte. Untersuchungen, wie viele Träger in einem bestimmten Zeitraum an den einzelnen Krankheiten erkranken, fanden sich in keiner aktuellen Studie für industrialisierte Länder. Ebenso wenig liegen Daten über Träger und Erkrankungen aus demselben Zeitraum in derselben Region vor, welche es ermöglichen würden, diesen Faktor zu berechnen.
- Ob es für Träger unterschiedlicher Serotypen auch unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten gibt, zu erkranken.

Aus diesen Punkten leiten sich bereits die folgenden weiteren Modellannahmen und Einschränkungen ab:

- Es wird für die erste Modellvalidierung keine, später jedoch eine Trennung in zwei Serotypengruppen („durch den Impfstoff abgedeckt“, „kein Impfstoffserotyp“), durchgeführt
- Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung wird basieren auf einer Trägerschaft für alle Serotypen als ident angenommen.
- Die Verteilung der Serotypen bei Erkrankungsfällen wurde nach Texten der EMEA und einem HTA – Report aus Deutschland [2] wieder zu 70 Prozent durch im Impfstoff enthaltene Serotypen und 30 Prozent sonstige angegeben.
- Die Verteilung der altersabhängigen Träger vor Einführung des Impfszenarios verteilt sich wie folgt:
 Ausgehend von der Verteilung und Anzahl an dokumentierten Erkrankungsfällen wird durch Bewertung der Ergebnisse in [19] und Expertenwissen seitens des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger, Evidence Based Medicine, eine Trägerratenannahme von 30 Prozent für Kinder unter einem Jahr getroffen. Das daraus resultierende Verhältnis aus Trägerschaft und Erkrankungszahlen wird auf die weiteren Altersgruppen angewandt.

Mit diesen zusätzlichen Modellannahmen wird die Entwicklung eines dynamischen Modells vorangetrieben.

6.2.2 Das Bevölkerungsmodell

Im Unterschied zu makroskopischen Ansätzen, wie etwa statischen Methoden (Markov Modelle) oder Differentialgleichungsmodellen, bei denen die Abbildung der epidemiologischen Eigenschaften, die die Infektionsausbreitung begründen, nur sehr schwer fassbar sind, wird bei einem Agenten basierten Ansatz ein anderer Weg gewählt. Man bildet keine Bevölkerungsgruppen oder Kohorten, sondern betrachtet die detaillierte Infektionsübertragung auf Basis einzelner Personen, die Teil einer Bevölkerung sind, und der Interaktion der Personen in dieser Bevölkerung untereinander.

Die Agenten sind daher einzelne Personen, welche miteinander agieren und sich gegenseitig anstecken. Wie bereits in Abbildung 22 gesehen, ist das Alter von Personen relevant, da in verschiedenen Lebensaltern unterschiedliche Krankheitshäufigkeiten auftreten. Es wird zunächst also ein Modell benötigt, welches die Bevölkerung abbildet und auf das sich in der Folge ein Infektionsmodell aufsetzen lässt.

Zunächst wird eine Liste an Anforderungen an die Darstellung bzw. Notation für einzelne Personen in einer Bevölkerungsstruktur definiert. Für diesen ersten Schritt wird die Populationsdynamik der nächsten Jahre noch vernachlässigt.

Ziel ist es, eine Bevölkerungsstruktur aufzubauen, auf die man einfach zugreifen und die man unproblematisch erweitern kann. Schließlich sollen den Einzelpersonen im weiteren Verlauf zusätzliche Eigenschaften gegeben werden können.

Im Bevölkerungsmodell erhält jede Person folgende Eigenschaften:

- ID-Nummer
- Alter
- Geschlecht
- Schwangerschaftszeit

Diese Eigenschaftskenngrößen sind wie folgt definiert:

ID-Nummer

Die ID-Nummer ist eine Nummer, die zur eindeutigen Identifizierung einer Person dient. ID-Nummern sind einzigartig, das heißt, 2 verschiedene Personen können im Verlauf der Simulation nicht die gleiche ID-Nummer erhalten.

Alter

Alter der Person in Zeiteinheiten (Wochen), somit lässt sich das Alter zur Ausgabe leicht in Jahre umwandeln.

Geschlecht

Geschlecht der Person: männlich oder weiblich.

Schwangerschaftszeit

Eine Eigenschaft, die nur Frauen besitzen. Gibt an, wie viele Zeiteinheiten die Frau bereits schwanger ist. Nach 267 Tagen bringt die Frau ein Kind zur Welt, das heißt, eine neue Person wird in die Bevölkerung eingefügt und die Schwangerschaftszeit wird auf 0 gesetzt. Schwangerschaftszeit = 0 bedeutet, dass die Frau nicht schwanger ist.

Darüber hinaus wird ein Parameter „Altersklasse“ mitgeführt über den die Bevölkerung mittels der Zuordnung der Einzelpersonen in beliebige Altersgruppen eingeteilt werden kann.

Im späteren Modellbildungsverlauf werden diese Klassen jenen der Differentialgleichungsmodelle angepasst, denn es gelten dieselben Überlegungen hinsichtlich Epidemiologie und Peer Groups.

Der hier angegebene Eigenschaftsvektor einer einzelnen abstrahierten Person kann wie folgt dargestellt werden (Abbildung 23):

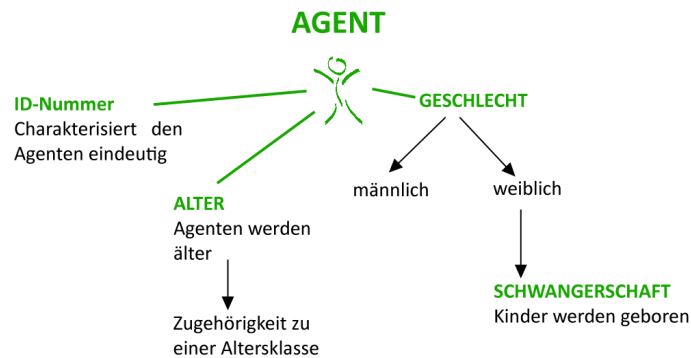


Abbildung 23 Visualisierung der Agenten als Einzelpersonen.

Nachdem mittels dieser Struktur Einzelpersonen abgebildet werden können, und auch eine große Anzahl an eindeutig identifizierbaren Agenten gleichzeitig in einem Computermodell erstellt werden kann, geht man nun daran den für eine mögliche Infektionsübertragung notwendigen Teil der sozialen Interaktion von Personen untereinander abzubilden.

6.2.3 Definition eines Sozialsystems

Ein wesentlicher Punkt für die Infektionsübertragung ist, dass Personen aufeinandertreffen müssen, um sich im weiteren Verlauf des Modellaufbaus gegenseitig mit Krankheiten anstecken zu können.

In der Literatur finden sich kaum realisierte Ansätze zu rein agentenbasierten Sozialmodellen, das liegt nicht zuletzt daran dass für unterschiedliche Aufgabenstellungen eine Liste abgewandelter Einflussfaktoren zu berücksichtigen sind.

Ein generelles Problem ist, dass man nicht auf ortsabhängigen Strukturen, wie sie zum Beispiel zelluläre Automaten bieten, operiert, sondern ein Agent grundsätzlich mit allen im Modell vorkommenden Agenten interagieren kann. Auftretende Probleme bei agentenbasierten Sozialsystemen werden in einer britischen Arbeit [20] umfassend erläutert.

Lösungsansätze des Problems finden sich in einer Reihe von Studien, wie etwa der HIV-Studie in Südafrika [21], die jedoch räumliche Beschränktheit auf ein Dorf voraussetzt. In einem detaillierten Modell einer US-amerikanischen Publikation [22] wird ein sehr detailliertes Sozialmodell mit Altersstruktur, Haushalten, Partnerschaften und Beziehungen zwischen Eltern und ihren Kindern präsentiert. Dieser Ansatz ist allerdings nicht rein agentenbasiert und eignet sich nicht für die Betrachtung einer großen Population. Auf Grund der geringen Fallzahlen, insbesondere von Meningitis, sind die gleichzeitige Modellbildung und Simulation einer hohen Anzahl an Agenten aber unerlässlich.

Ein etwas anderer Ansatz findet sich in einer weiteren US-amerikanischen Arbeit [23]. Die Grundidee besteht darin, Freundschaften zwischen jeweils zwei Personen zu definieren, eine maximale Anzahl an Freunden vorzugeben und in jedem Zeitschritt einen Anteil der Freundschaften aufzulösen und neue Freundschaften zu bilden. Der Vorteil ist die relativ einfache Handhabung und die Verwendung für größere Populationen, Nachteil sind die Ungenauigkeit bezogen auf Haushalte und Arbeitsplätze sowie das Fehlen von Altersstrukturen.

Dennoch wird dieser Ansatz als Basis für die Abbildung des Sozialsystems verwendet. Denn durch geschickte Wahl der fest bleibenden Kontakte und der frei variierenden können sowohl Beziehungen innerhalb einer Familie, bei denen es zu regelmäßigen Kontakten und daher zu einer größeren Wahrscheinlichkeit für eine Bakterienübertragung kommt, als auch Einzelkontakte die in der Freizeit oder am Arbeitsweg auftreten, abgebildet werden.

Konstruktion eines Sozialsystems

Im ersten Schritt der Konstruktion eines vereinfachten Sozialsystems wird angenommen, dass jede Person pro Zeiteinheit im Durchschnitt mit einer gewissen Anzahl an Personen in Kontakt tritt. Alle stattfindenden Kontakte einer Zeiteinheit stehen in der so genannten Kontaktliste. Es treffen die abgebildeten Personen aber genau wie in der Realität nicht in jeder Zeiteinheit (im Allgemeinen arbeitet man für die Modellbildung und Simulation einer Pneumokokkeninfektion mit einem Wochentakt) auf die gleichen Leute, sondern auch immer wieder auf neue Personen. Die Kontaktliste muss daher nach jedem Zeitschritt angepasst werden.

Um im Weiteren mit klar definierten Begriffsbestimmungen zu arbeiten werden nun einige Bezeichnungen eingeführt:

Kontaktpersonen/Freunde

Alle Personen, die mit einer bestimmten Person in einer bestimmten Zeiteinheit in Kontakt treten. Das sind alle Personen, die über die Kontaktliste mit einer Person vernetzt sind.

Verbindung

Wenn zwei Personen laut Kontaktliste miteinander in Kontakt stehen, besteht eine Verbindung zwischen ihnen.

Dynamische Änderung der Kontaktliste

Um nun auf eine leistungsfähige Abbildung eines Sozialmodells mittels Einzelpersonen zu kommen werden folgende Voraussetzungen aus der Literatur und weiteren Abschätzungen und Überlegungen extrahiert:

- Eine Person soll im Durchschnitt k Kontaktpersonen haben.
- Eine Verbindung wird in einer Zeiteinheit mit der Wahrscheinlichkeit γ aufgelöst.
- Eine Person findet in einer Zeiteinheit r neue Kontaktpersonen. Es ist zu beachten, dass r auch Dezimalwerte und Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann, weil alle Konstruktionen auf die Gesamtbevölkerung und nicht auf Einzelpersonen angewendet werden.
- r setzt sich aus den Komponenten r_0 , r_1 und r_2 zusammen, wobei $r = r_0 + r_1 + r_2$ gilt.
 - r_0 ... Personen, die zufällig aus der Gesamtbevölkerung stammen
 - r_1 ... Personen, die Kontaktpersonen von Kontaktpersonen sind
 - r_2 ... Personen aus der gleichen Altersklasse

Begründung

- r_1 und r_2 müssen deshalb berücksichtigt werden, da Personen viel eher mit Freunden von Personen aus ihrem Umfeld sowie gleichaltrigen Leuten in Kontakt treten als mit zufälligen Personen aus der Gesamtbevölkerung.
- Auf regionale Berücksichtigung kann, ob der eingeschränkten Bevölkerungsanzahl (Simulationsläufe für mehr als 150.000 Personen parallel können nur unter größtem Berechnungsaufwand von mehreren Tagen geleistet werden) verzichtet werden, denn die simulierte Bevölkerung liegt nicht über der eines durchschnittlichen österreichischen Bezirks. Aufgrund der hohen Mobilität gibt es selbst innerhalb eines Bezirks praktisch keine regionalen Barrieren.

Steuerung der Dynamik der Kontaktliste

Wenn eine Person nun k Verbindungen hat, werden im Schnitt in einer Zeiteinheit $k \cdot \gamma$ davon aufgelöst. Außerdem findet sie $r_0 + r_1 + r_2$ neue Kontaktpersonen. Somit entsteht folgender Zusammenhang: $k \cdot \gamma = r_0 + r_1 + r_2$. Nimmt man k als gegeben an, lassen sich γ , r_0 , r_1 und r_2 über diese Gleichung steuern.

Kritik

Es werden keine mehrfachen Verbindungen zwischen 2 Personen zugelassen. Würde eine bereits bestehende Verbindung noch einmal ausgewählt werden, so geht diese auf Kosten von r verloren.

Realisierung der Dynamik der Kontaktliste

Es wird nun noch gezeigt wie die definierten Änderungen der Sozialkontakte im Modell umgesetzt werden. Für jeden Zeitschritt (jede Woche) werden dazu folgende fünf Schritte abgearbeitet:

1. Auflösen von Verbindungen
2. Erzeugen von neuen zufälligen Verbindungen
3. Erstellen neuer Verbindungen durch Kontaktpersonen
4. Definierung neuer Verbindungen von Personen aus der gleichen Altersklasse
5. Änderung der Kontaktliste
 Lösche die in 1. bestimmten Zeilen. Dann hänge die in 2., 3. und 4. gefundenen Matrizen an die Kontaktmatrix an und eliminiere mehrfach vorkommende Zeilen.

6.2.4 Dynamische Bevölkerungsentwicklung unter Beachtung von Todesfällen, Geburten und Migration

Um ausgehend von der gegebenen Bevölkerungsabbildung, zu einer realitätsnahen Abbildung der zu erwartenden Änderung der demographischen Struktur innerhalb des Agenten basierten Modells zu kommen, werden neben der Abbildung von Schwangerschaften, auch die dazugehörigen Geburten abgebildet. Die Anzahl der Geburten wird über Fertilitätsraten von Frauen im gebärfähigen Alter gesteuert. Die Daten dazu stammen aus der mittleren Prognose der Bevölkerungsentwicklung der Statistik Austria und entsprechen den verwendeten Zahlenwerten in den Differentialgleichungsmodellen.

Darüber hinaus werden für jeden Altersjahrgang, getrennt nach Frauen und Männern, Sterberaten implementiert. Diese sind durch Wahrscheinlichkeitsfunktionen des Eintritts des Todes implementiert. Umgesetzt wird dies durch eine wöchentliche Abarbeitung eines Entscheidungsvektors. Diese feine Darstellung ist eine echte Erweiterung im Vergleich zu anderen makroskopischen Methoden. Da für diese Größen aber auch für andere zufallsbehaftete Parameter statistische Artefakte eine Ergebnisbeeinflussung darstellen können, werden alle Simulationen mit 150.000 Agenten gerechnet und die Resultate über mehrere Simulationsläufe gemittelt um so stabile, reproduzierbare Ergebnisse zu garantieren.

Um den Einfluss von Migration zu erfassen, wird, basierend auf einer Umrechnung der Statistik Austria Daten, die Personenanzahl von Jahresdaten auf Wochenwerte angepasst. Dabei gelten die folgenden Annahmen:

- Personen die nach Österreich zuziehen sind ungeimpft.
- Sie haben idente Restlebenserwartungen wie in Österreich geborene Personen.
- Sie haben eine altersabhängige Trägerratenverteilung, die der Bevölkerung Österreichs vor Einführung des Impfstoffes in das Kinderimpfprogramm entspricht.

Weiters können nur ganzzahlige Personen in das System eingefügt werden, dies geschieht durch Rundung und Vergleich mit der Summe der im aktuellen Jahr bereits zugefügten Personen.

Das somit definierte, zyklische Update leistet eine hinreichend genaue Abbildung der

Bevölkerungsentwicklung und garantiert eine Aufrechterhaltung der geforderten Struktur ohne Beeinflussung der Sozialsystemabbildung.

6.2.5 Validierung mittels SIR – Modellen

Bisher wurde ein dynamisches Bevölkerungsmodell mit zugehörigem Sozialmodell eingeführt. Im nächsten Schritt werden erste Validierungen durchgeführt. Dies geschieht durch Umsetzung eines klassischen SIR – Modells.

Die Ausbreitung von Pneumokokken entspricht zwar dem SIR-Modell nicht, da in diesem Modell Personen nach der Genesung immun sind, nach einer Infektion mit Pneumokokken ist man aber auf Grund der hohen Anzahl an Serotypen wieder empfänglich. Etwaige Immunantworten gegen die Besiedlung eines einzelnen Stammes werden, ident zur Vorgangsweise der Modellbildung mit Differentialgleichungssystemen, vernachlässigt. Das SIR-Modell bietet dennoch eine gut validierte Umgebung zur Analyse des Bevölkerungsmodells und der Sozialstruktur.

Es wird eine dynamische Bevölkerung angenommen, in der Personen sterben und geboren werden. Des Weiteren hat jede Person eine Liste mit Kontaktpersonen, die in jedem Zeitschritt variiert wird. Die Kontaktliste wird dabei so interpretiert, dass sich in jedem Zeitschritt alle aktuellen Kontaktpersonen treffen, wobei es beim Aufeinandertreffen von einem Gesunden und einem Infizierten zu einer Übertragung der Krankheit kommen kann. Die Wahrscheinlichkeit mit der bei einem Einzelkontakt eine Übertragung eines Bakterienstamms stattfindet ist i.A. vom Immunitätsstatus und dem Alter der Person abhängig.

Für ein Basisszenario ohne Unterscheidung der altersabhängigen Infektionsraten, sind die Resultate in Abbildung 24 dargestellt.

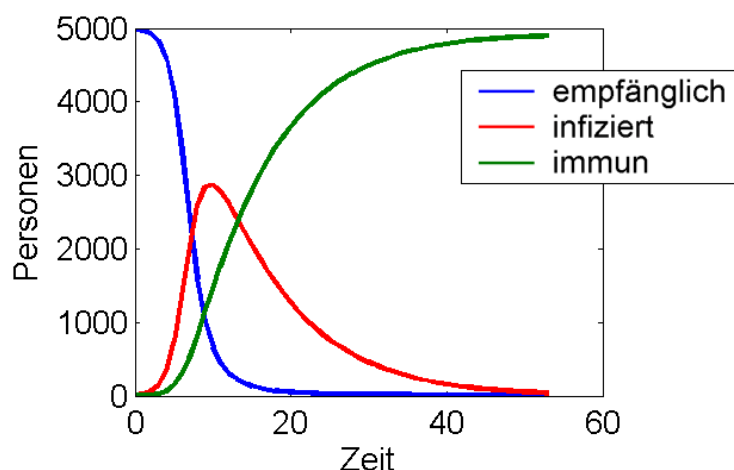


Abbildung 24 Ergebnisse eines Basissimulationslauf mit vereinfachtem Einfluss der Altersabhängigkeiten für 5000 Agenten. Die angegebene Zeitachse stellt Wochen dar.

Dieser Lösungsgraph ist identisch zu den Resultaten die durch Simulation der klassischen SIR – Differentialgleichungen erzielt werden und stellt somit eine gut geeignete Methodenvergleichsschnittstelle dar.

Durch ausgedehnte Parametervariationen und Abbildung von logischen Zusammenhängen der Parameter werden zusätzliche Stabilitäts- und Plausibilitätsaussagen für die weitere Modellentwicklung generiert.

Das Hauptaugenmerk liegt auf der Untersuchung von Einflüssen der Infektionsraten von Einzelkontakten, Erkrankungszeiten, Kontaktraten und dem Einfluss von wechselnden Kontakten und/oder statischen Verbindungen zwischen den einzelnen Agenten.

Trotz des Bildens von Summenwerten und der Verwendung von Wahrscheinlichkeitsfunktionen für die Ansteckung die in diskrete Ereignisse umgerechnet werden, erhält man eine sehr glatte Kurve ohne frei erkennbare Ausreißer. Dennoch wird für die Simulation von Endresultaten über mehrere Simulationsläufe gemittelt, das gewährt die Reduktion des statistischen Rauschens.

Ein interessanter Aspekt ist, dass die Art und Weise, wie neue Kontaktpersonen gefunden werden, sowie der Anteil an Kontaktpersonen, der in jedem Zeitschritt ausgetauscht wird, kaum Einfluss auf das Ergebnis haben. Entscheidend ist also, wie viele Personen in einem Zeitschritt jemand trifft und nicht, welche Personen es sind. Voraussetzung ist lediglich, dass die Durchmischung der Bevölkerung so gut ist, dass alle Personen früher oder später mit infizierten Personen in Kontakt kommen.

Dieses Verhalten ändert sich jedoch, wenn altersbezogene Trägerraten vorausgesetzt werden. Da in der Literatur dazu keine einschlägigen Lösungen angegeben sind, wird mit verstärkter Evaluierung an historischen Daten und bekannten epidemiologischen Ergebnissen vergleichbarer industrialisierter Länder verifiziert.

Da man in erster Linie die Verbreitung von Pneumokokkenbakterien in einer heterogenen Bevölkerung betrachtet und nicht primär die diagnostizierten Erkrankungsfällen modelliert, um so die dynamischen Einflüsse der Impfung zu erfassen, ist es notwendig, den Übertragungsweg detaillierter zu modellieren. Dies geschieht im nächsten Arbeitsschritt durch den Übergang zu einem SIS – Modellansatz.

6.2.6 SIS - Modellansatz

Ein SIS-Modell ist ein in der Literatur verbreitetes Modell zur Simulation von Krankheitsausbreitungen und unterscheidet sich vom SIR-Modell nur dahingehend, dass Personen, die genesen, nicht immun sind, sondern erneut mit der Krankheit angesteckt werden können. Dieser Vorgang entspricht in der von uns verwendeten Modellannahme auch der Infektion mit Pneumokokken.

Da Erkrankungsausbrüche im Vergleich zur Gesamtbevölkerungsanzahl Einzelereignisse sind, die die Verhältnisse zwischen gesunden Trägern und gesunden Personen nur minimal

beeinflussen, ist es für die Modellbildung und Simulation nicht notwendig einzelne Erkrankungen dynamisch abzubilden.

Da die Krankheitsausbrüche allerdings großen Einfluss auf die Gesamtkosten nach sich ziehen, wird folgende modulare Struktur (siehe Abbildung 25) umgesetzt:

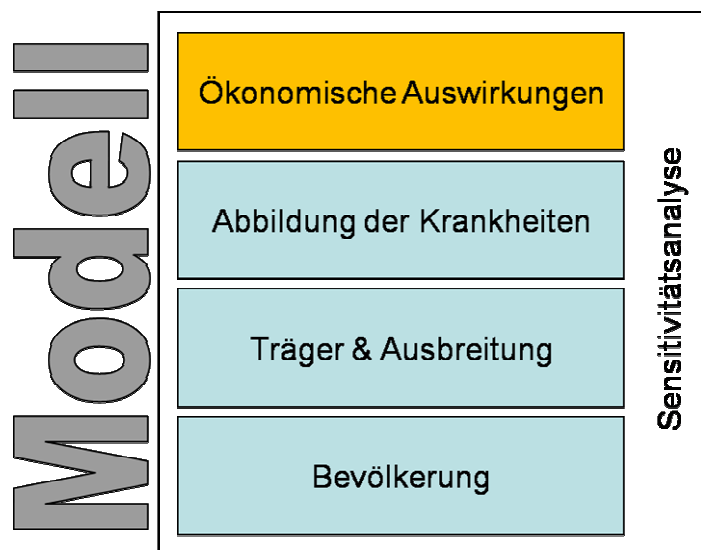


Abbildung 25 Modularer Modellaufbau in vier Ebenen mit übergeordneter Sensitivitätsanalyse.

Wie man Abbildung 25 entnehmen kann, wird die Modellierung der Krankheitsfälle auf das Bevölkerungs- und Trägermodell (und somit auf das Sozialmodell mit der Darstellung der Infektionen) aufgesetzt. Dieser Modellteil ist über feste Regeln mit dem dynamischen Modellteil verbunden und entbehrt der Dynamik. Das bedeutet, dass zum Beispiel auch keine zeitabhängigen Variablen wie etwa eine steigende Grundgesundheit der betrachteten Bevölkerung Einfluss nehmen.

Es ist daher ausreichend im folgenden Modell nur 2 Typen von Personen zu betrachten:

- „Susceptible“ - empfängliche Personen
Diese Personen sind gesund und können von infizierten Personen infiziert werden.
- „Infected“ - infizierte Personen
Diese Personen sind infiziert und können in dieser Phase gesunde Personen (Typ S) anstecken. Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit oder nach einer gewissen Zeit werden diese Personen wieder gesund und gehören dann wieder zum Typ S.

Änderungen

In diesem Modell finden drei fundamentale Änderungen im Vergleich zum getesteten SIR-Modell statt:

1. Aufgrund der Tatsache, dass es zahlreiche verschiedene Pneumokokken-Stämme gibt, wird im SIS-Modell die Funktionalität implementiert, zwei und mehr konkurrierende Krankheiten gleichzeitig zu simulieren.
2. In der Praxis zeigt sich, dass Personen verschiedenen Alters unterschiedlich starke Immunsysteme haben. Trifft nun eine gesunde auf eine infizierte Person, so ist die Ansteckungswahrscheinlichkeit vom Alter der gesunden Person abhängig.
3. Im SIR-Modell wurde angenommen, dass eine infizierte Person in jedem Zeitschritt mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit gesund wird, unabhängig davon, wie lange sie bereits infiziert ist. Diese Annahme erweist sich in diesem Modell nicht als zielführend, weil bei einer Infektion mit Pneumokokken gewisse Tragezeiten auftreten. Es werden daher als Parameter die sogenannten Genesungszeiten verwendet, die angeben, wie lange eine infizierte Person, abhängig von ihrem Alter und vom Serotyp, benötigt, um gesund zu werden.

Eine schematische Veranschaulichung des konstruierten SIS-Modells findet man in Abbildung 26. In blau wird bereits das Zusammenspiel der unterschiedlichen Einflussparameter der Infektionswahrscheinlichkeit dargestellt. Der dicke blaue Pfeil stellt das diskrete Ereignis Infektion/keine Infektion dar, das durch die definierte Wahrscheinlichkeitsfunktion ausgelöst wird.

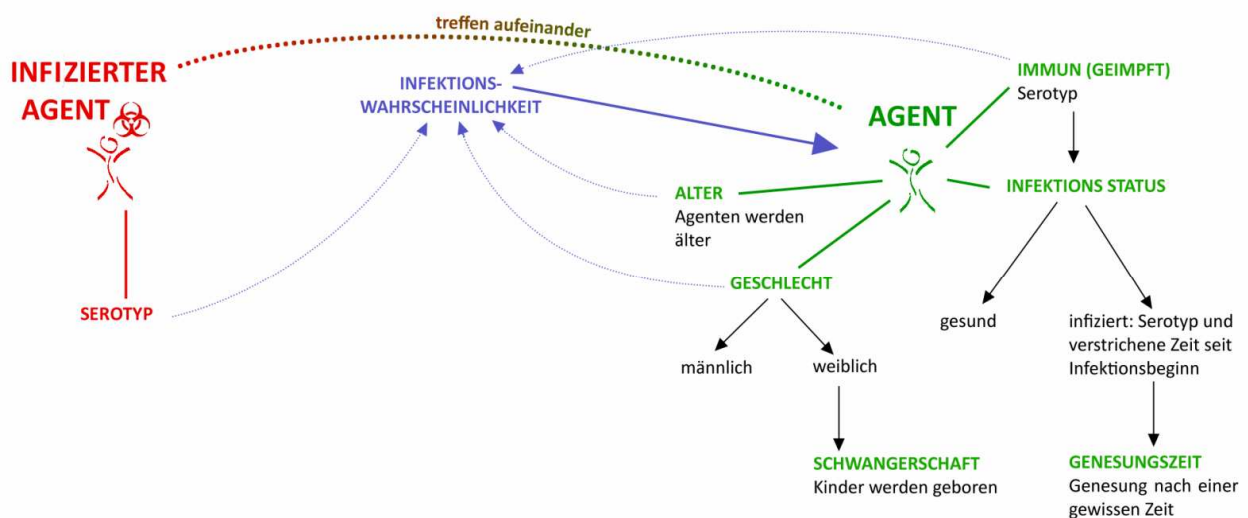


Abbildung 26 Grundstruktur der abgebildeten Sozialstruktur eines implementierten Agenten und der Interaktion.

Das Bevölkerungsmodell sowie das Sozialmodell werden unverändert aus dem SIR - Modell übernommen. Schließlich sind diese Modellteile unabhängig von den simulierten Krankheiten und stellen eine vereinfachte Abbildung der Wirklichkeit dar, darum gibt es auch keinen Anlass diese zu ändern. Auch werden viele Routinen des Infektionsteils im SIS - Modell aus dem SIR - Modell übernommen, weil die Vorgänge für Infektion und Genesung im Wesentlichen die selben sind, der einzige Unterschied liegt darin, dass infizierten Personen, wenn sie genesen, ein anderer Status zugewiesen wird.

Realisierung der altersabhängigen Infektionswahrscheinlichkeit

Statt eines Wertes für die Infektionswahrscheinlichkeit wird nun ein Vektor verwendet, in dem für jedes Lebensalter in Jahren eine Infektionswahrscheinlichkeit angegeben werden kann. Aufgrund der verschiedenen Wahrscheinlichkeiten muss nun auch die Anzahl an Verbindungen in Abhängigkeit der jeweiligen Altersgruppen, und damit auch der unterschiedlichen Risikogruppen, beim Update der Kontaktliste angepasst werden.

Abbildung mehrerer Serotypengruppen

Da es eine ganze Reihe an Stämmen von Pneumokokken gibt, die alle verschieden häufig auftreten, die PCV7-Impfung jedoch nur gegen sieben der häufigsten Stämme wirkt, ist auch im Agenten basierten Modell eine Trennung der Träger sinnvoll und notwendig. Aufgrund der regionalen Unterschiede in der Serotypenverteilung und fehlenden Einzeldatensätzen einer ausreichend großen Population zu den unterschiedlichen Serotypen, wird auch in diesem Modell mit zwei Gruppen (den „im Impfstoff enthaltenen“ und „nicht im Impfstoff enthaltenen“) gearbeitet.

Weiters wird wieder die Voraussetzung, dass infizierte Personen in der Regel nie mit mehr als einem Stamm gleichzeitig infiziert sind, in die Modellstruktur eingebaut. Daher kann als Parameter eine Infektionswahrscheinlichkeit angegeben werden, mit der eine gesunde Person beim Aufeinandertreffen mit einer infizierten Person angesteckt wird. Diese Infektionswahrscheinlichkeit kann abhängig vom Serotyp und vom Alter der anzusteckenden Person definiert werden.

Eine Abstoßung des Serotypen und daher ein Verlust der Trägerschaft wird durch das Ende der Tragedauer signalisiert, und somit der Gesundheitsstatus der Einzelperson geändert. Abermals spiegelt erst das Verhältnis der Summe aller Personen gemeinsam den Gesamtstatus wider, Betrachtungen einzelner Agenten liefern keine aussagekräftige Information.

Erste Simulationsläufe mit der bisher definierten Modellstruktur und der Beachtung von zwei Serotypengruppen ohne Ablöse von Bakterienstämmen und ohne gleichzeitige Trägerschaft mehrerer Stämme liefern eine Reihe von Erkenntnissen und Problempunkten die im folgenden Abschnitt zusammengefasst sind.

Zusammenfassung und Modellcharakterisierung

- **Gesamtanzahlen**
Die Gesamtanzahl der Infizierten und Gesunden pendelt sich abhängig von den Parametern und unabhängig von Startwerten auf ein stabiles Niveau ein. Simulationen mit nur einem Stamm laufen daher sehr stabil und steuerbar.
- **Mehrere Serotypengruppen (Stämme)**
Bei der Simulation mit zwei Stämmen ist die Gesamtanzahl der Infizierten zwar stabil, die Trägerraten der einzelnen Stämme schwanken aber ständig und nicht vorhersagbar. Bei gleichstarken Stämmen kann es, muss aber nicht passieren, dass ein Stamm zufällig ausstirbt. Ist ein Stamm schwächer als der andere, so stirbt der schwächere tendenziell aus. Das bedeutet, die aktuelle Modellstruktur spiegelt das globale Verhalten wider, ist aber noch nicht in der Lage das dynamische Verhalten der einzelnen Stämme im Detail zu repräsentieren. Dadurch ist auch die angemessene Umsetzung von Impfstrategien noch nicht möglich.
- **Infektionswahrscheinlichkeit**
Je höher die Infektionswahrscheinlichkeit desto größer die Anzahl an Infizierten.
- **Sozialmodell**
Ein Netz aus zufälligen Kontakten in der Bevölkerung hat die höchste Anzahl an Infizierten in der Simulation. Je stärker die Gruppenbildung bei gleicher Anzahl an Kontaktpersonen pro Person ist, desto geringer ist die Anzahl an Infizierten. Allerdings lässt sich die Anzahl an Infizierten nur bedingt und nicht beliebig vermindern. Diese Gruppenbildung kann sowohl als Struktur von Haushalten als auch als regionale Gruppierung aufgefasst werden.

Das durch die Modellstruktur und ihre Parametrisierung variierbare soziale Netzwerk entspricht in hohem Maße der Realität und kann allgemein auch für unterschiedliche Abbildung von Ballungsräumen und ländlichen Gegenden in ein und demselben Computersimulationsmodell verwendet werden. Auf Grund der langen Zeitskalen die betrachtet werden und fehlenden Daten wird für die Pneumokokkeninfektion allerdings auf diese Verfeinerung verzichtet.

Fazit

Für Simulationen von einem Stamm ist dieses Modell sehr gut geeignet, da es stabile und vorhersagbare Ergebnisse liefert, die sich über die Parameter gezielt beeinflussen lassen.

Für Simulationen mit zwei oder mehr konkurrierenden Erregern sind Adaptierungen notwendig, diese beziehen sich primär auf die Ablösung von Bakterienstämmen im Nasopharynx und eine Erhöhung des Modelldetailgrades.

6.2.7 Modellvergleichbarkeit

Um die Vergleichbarkeit der Modellansätze aufrecht zu erhalten werden theoretische Überlegungen zur Übersetzung des Agenten basierten Modells in gewöhnliche Differentialgleichungen durchgeführt.

Dazu wird eine Analyse mittels Übertragungsfunktionen auf das Eingangs – Ausgangs – Verhalten der Lösungsgraphen des Agenten basierten Systems erstellt und die erhaltenen Resultate in Form gewöhnlicher Differentialgleichungen dargestellt.

Offenbar ist es so, dass das Agenten basierte Modell in Fällen, in denen eine Einschwingphase als Reaktion auf eine Impfung oder durch das Modellsetup zu Simulationsbeginn auftritt, sehr gut durch zusammengesetzte Differentialgleichungen zweiten Grades angepasst werden kann. Im Fall von Überschwingern zeigt das Modell zwei komplett verschiedene Verhaltensweisen, die separat sehr gut mit Differentialgleichungen zweiter Ordnung identifiziert werden können, gemeinsam jedoch nicht. Bei Simulationen ohne Überschwingen kann man den gesamten Graph mit einer einzigen Differentialgleichung identifizieren.

Das Agenten basierte Modell leistet also mehr als die hier beschriebenen Differentialgleichungen, da es in manchen Situationen zwischen Verhalten umschaltet, die stückweise ausgezeichnet durch Differentialgleichungen zweiter Ordnung beschrieben werden können, durch eine einzige Gleichungsstruktur jedoch nicht. Das quantitative Endergebnis bleibt ident.

Dies ist ein mathematischer Hinweis auf die verbesserten Eigenschaften hinsichtlich Dynamik und Abbildbarkeit seitens eines Agenten basierten Modells.

6.2.8 Modellerweiterungen - Endstruktur

Die Ergebnisse zeigen, dass das Modell für einen einzigen simulierten Serotypen sehr gute, stabile und vorhersagbare Ergebnisse liefert. Offenbar ist damit eine gute Annäherung an die Realität gelungen. Für zwei Stämme kann dies nicht erreicht werden. Eine gute Beschreibung der Realität ist somit nicht möglich, da tatsächlich über 90 Serotypen verbreitet sind, die nicht aussterben.

Somit muss das Modell verändert werden und bedarf daher einer Verbesserung des Infektionsmodellteils. In der Literatur zeigt sich bei Betrachtung von Einzelfällen, dass es gelegentlich vorkommt, dass Personen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten mit verschiedenen Serotypen infiziert sind ohne dazwischen Pneumokokken-frei gewesen zu sein [5]. Konstellationen, wobei eine Person gleichzeitig mit zwei oder mehr Serotypen infiziert ist, werden allerdings nicht berichtet. Dieses Systemverhalten wird nun im Model implementiert.

Realisierung der Übertragungen

Um den geforderten Anpassungen im Infektions-Teil des Modells Rechnung zu tragen muss die Ablösung von Serotypen durch andere im Nasenrachen implementiert werden. Bei möglichen Übertragungen, also bei Aufeinandertreffen von zwei Personen, bei denen mindestens eine infiziert ist, treten nun drei mögliche Fälle auf.

1. Person trifft auf gesunde Person
Wie im ursprünglichen Modell wird die gesunde Person mit einer Infektionswahrscheinlichkeit infiziert.
2. Person A (infiziert mit Serotyp X) trifft auf Person B (infiziert mit Serotyp Y)
Person A infiziert sich mit einer Infektionswahrscheinlichkeit mit Serotyp Y, wobei sie in diesem Fall gleichzeitig Serotyp X abstößt. Die verstrichene Tragedauer wird dabei auf 0 zurückgesetzt. Ebenso kann sich Person B mit Serotyp X infizieren.
3. Zwei Personen mit gleichem Serotyp treffen aufeinander
Es wird keine Aktion ausgeführt.

Die Infektionswahrscheinlichkeiten sind, wie bereits definiert, vom Alter der anzusteckenden Person sowie vom Serotyp abhängig.

Bemerkung zur Infektionsdauer und Genesungszeit

Die Genesungszeit ist die Zeit, die das Immunsystem benötigt, um den unbekanntem Erreger abzustossen. Ist eine Person nun mit Serotyp X infiziert und wird vor Ablauf der Genesungszeit mit Serotyp Y infiziert, muss das Immunsystem den neuen Erreger bekämpfen. Somit rechtfertigt sich die Annahme, den Zähler für die Genesungszeit in diesem Fall auf 0 zu setzen. Eine wiederholte Infektion mit dem gleichen Serotyp ist aus diesem Grund auch nicht möglich. Selbst, wenn zwei mit dem gleichen Serotyp infizierte Personen aufeinandertreffen und Erreger austauschen, hat das keinen Einfluss auf das Immunsystem, welches ohnehin bereits seit einer gewissen Zeit gegen eben diesen Erreger arbeitet.

Durch diese Erweiterung kann das geforderte qualitative Verhalten abgebildet werden. Dies geschieht durch realistische Modellverfeinerungen und führt keinen künstlichen Effekt in die Gesamtstruktur ein.

Aus dem Vergleich von Simulationsstudien sieht man das stabile Verhalten der beiden Trägergruppen mit leichten Variationen, es tritt kein unrealistisches Verhalten oder Aussterben einer der Serotypengruppen auf. Die Anzahl der gesunden Personen bleibt, wie auch schon im vorherigen Modell, relativ konstant.

Fazit

Man erhält ein Modell das ein stabiles Verhalten aufweist, sowie tendenziell vorhersagbare Ergebnisse liefert. In der Realität zeigen die Vergleiche von klinischen Studien teils sehr unterschiedliche Ergebnisse, die man ebenfalls als tendenzielles Verhalten mit großen Schwankungen interpretieren kann. Es konnte also ein Modell gefunden werden, welches gut genug scheint, die Realität darzustellen und Folgen des Einsatzes der PCV7 Impfung gegen Pneumokokken in Österreich zu untersuchen.

Analysen und globale Aussagen

Eine Varianzanalyse für die Parameter Infektionswahrscheinlichkeit und Genesungszeit wird durchgeführt, um in Folge eine Anpassung an die vorhandenen Realdaten mit minimalem Fehler durchführen zu können.

Darüber hinaus werden Aussagen zum Verhalten der beiden Serotypengruppen und ihrer Verbreitung zueinander getroffen.

Ausgehend von einem stabilen Zustand, der die aktuelle Pneumokokkenverbreitung in Österreich abbildet, werden nun theoretische Szenarien berechnet. Abwechselnd werden die Infektionswahrscheinlichkeit beider Gruppen auf Null gesetzt, was einem nicht vorhanden sein dieser Erkrankung entspricht. Eine Veranschaulichung des Gesamteffekts für eine kleine Population ist in Abbildung 27 dargestellt. Das System reagiert zeitversetzt und findet einen neuen stationären Zustand, der aus Sicht der Infiziertenanzahl jeweils höher ist als der Einzelwert im Fall beider Serotypengruppen parallel. Die Anzahl der Infizierten liegt aber auch jeweils unter der Summe bei konkurrierendem Auftreten. Dies ist ein erster Hinweis auf die Möglichkeit mit dieser Struktur reales Verhalten der Serotypenverschiebung auf Grund der Änderung des Selektionsdrucks durch Einführung einer Impfung abbilden zu können.

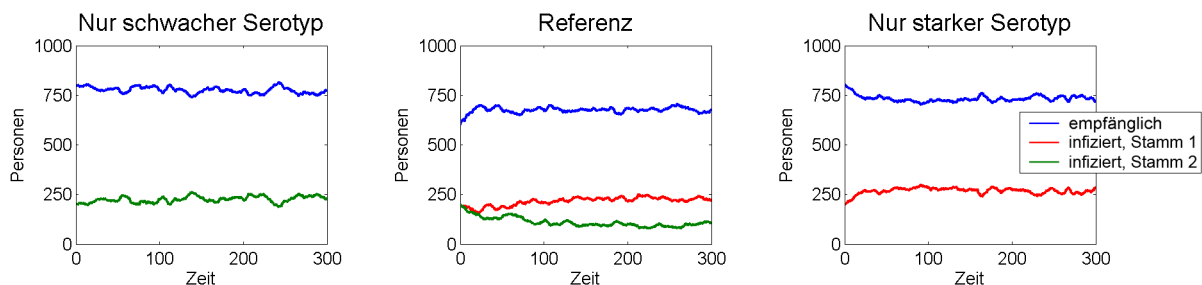


Abbildung 27 Betrachtung von Einzelsimulationen des Validierungsszenarios für unterschiedliche Serotypengruppen. Im Bild links ist nur die weniger verbreitete Serotypengruppe aktiv, das mittlere Bild zeigt den Konkurrenzfall und das rechte Bild ein alleiniges Auftreten der weiter verbreiteten Serotypengruppe.

Verfeinerung der Genesungszeitumsetzung

Um auch die bisher statische Umsetzung einer fixen altersabhängigen Genesungszeit, welche nicht der Realität entspricht, noch den realen Verhältnissen anzupassen wird folgende Modellverfeinerung durchgeführt:

Einführung einer individuellen Genesungszeit durch Umsetzung mittels einer normalverteilten alters- und serotypabhängigen Genesungszeit. Durch Rundung auf einen ganzzahligen Wert wird garantiert, dass die Abarbeitung innerhalb des vorgegebenen Modelltaktes geleistet wird. Mathematische Analysen zeigen die Zulässigkeit der Rundung, die Standardabweichung muss als Parameter vorgegeben werden. Für die Varianz σ einer Normalverteilung gilt, dass 68,27 Prozent der Werte eine Abweichung von höchstens σ haben. 95,45 Prozent haben eine Abweichung von höchstens 2σ und 99,73 Prozent von höchstens 3σ .

6.2.9 Leistungsspektrum des Individuen basierten Ansatzes

Das beschriebene Agenten basierte Simulationsmodell unter Einbezug der ausgeführten Verfeinerungen führt zu einer detaillierten Gesamtumsetzung der aktuellen österreichischen Pneumokokkensituation und liefert ein mikroskopisches Computermodell zur Evaluierung von Impfstrategien.

Die offene Modellbeschreibung in Kombination mit der Umsetzung durch klar definierte intuitive Parameter führt zu einer verbesserten Modelllesbarkeit die es ermöglicht Parametrisierungen und das Design von Simulationsstudien in interdisziplinären Arbeitsgruppen durchzuführen.

So ist es möglich in einer Gruppe aus Ökonomen, Medizinern und mathematischen Modellbildnern ein realitätsnahes flexibles System zu erzeugen, das stabile unabhängige Ergebnisse zur Unterstützung von Entscheidungsträgern liefert.

Durch die detailgetreue Umsetzung von Sozialstrukturen in Kombination mit ständiger Verifikation und Validierung liefert das Agenten basierte Modell überdies aussagekräftige Parameter, die in abstrahierter Form zur Parameteridentifikation von Differentialgleichungsmodellen verwendet werden können.

Aufgrund des umgesetzten modularen Aufbaus, respektive der Trennung von Bevölkerungsstrukturen, Modellierung des Trägerverhaltens, Umsetzung der Krankheitsfälle und ökonomischen Analysen, kann bestmögliche Flexibilität und Überprüfbarkeit garantiert werden.

Das bedeutet speziell:

- Die vier Ebenen können ohne Beeinflussung der Struktur der anderen Ebenen neu parametrisiert und erweitert werden.
- Andere Länder und somit andere soziale Netzwerke und Bevölkerungsverteilungen können zur Validierung der Modellresultate umgesetzt werden.
- Durch die flexible Umsetzung von Bevölkerungsprognosen können Langzeitszenarien mit realen Bevölkerungen, aber auch für statische Populationen berechnet werden.
- Die Modellstruktur gewährt im Gegensatz zu Markov Modell basierten Ansätzen die Untersuchung von Impfanlaufphasen die für den Leistungserbringer auf Grund des schlechten Kosten/Nutzen – Verhältnisses in dieser Zeit von besonderem Interesse sind.
Parallel dazu können aber auch unterschiedliche Impfstrategien und der Einfluss von Catch Up – Programmen sowohl auf epidemiologischer als auch auf monetärer Ebene berechnet werden.

Neben den Vorteilen aus dem modularen Aufbau birgt die Agenten basierte Struktur durch ihre direkte Abbildung der Epidemiologie noch eine Reihe weiterer Vorteile:

1. Das sogenannte „White Box Modeling“, eine Bezeichnung für eine offene Modellstruktur ohne Verwendung abstrakter Parameter ohne Identifizierbarkeit führt zu einer besseren Einschätzbarkeit von realistischen Parameterintervallen für die Sensitivitätsanalyse. Dadurch kann das Lösungsintervall eingeschränkt werden, eine Notwendigkeit um aussagekräftige Resultate zu erhalten.
2. Der dynamische, nicht lineare Effekt der Herdenimmunität ist modellgeneriert, d.h. er wird nicht durch einen abstrakten Parameter vorgegeben. Nur so entwickelt sich das dynamische, zeit- und gesamtimpfstatusabhängige Verhalten dieser Kenngröße. Die Herdenimmunität ist in diesem Modell kein Parameter mehr, sondern ein Effekt der Dynamik.
3. Neben der Herdenimmunität ist auch die Serotypenverschiebung nicht durch einen festen Parameter vorgegeben sondern entwickelt sich aus den Strukturen und deren zeitlichen Veränderungen. Beide betrachteten Gruppen von Serotypen versuchen gegen ihren stationären Zustand zu streben, d.h. gegen ihr Verhalten ohne Konkurrenz durch andere Serotypen. Daher reagiert ihre Verbreitung mit zeitlichem Versatz auf jede externe Beeinflussung, wie etwa die Einführung einer Impfung.
4. Durch eine detaillierte Abbildung der Bevölkerung und deren demographischer Entwicklung steigen das Analysepotential und die Aussagekraft hinsichtlich der realen österreichischen Bevölkerung. Die Flexibilität der Umsetzung gewährt überdies

Änderungen der Bevölkerungsdynamik oder Variationen vorzunehmen, ohne die Sozialkontaktstruktur ändern zu müssen.

Man erkennt sehr deutlich dass die gesteigerte Leistungsfähigkeit dieses komplexen Ansatzes die Nachteile, die eine längere Modellumsetzungsphase und erhöhte Berechnungszeiten eines einzelnen Simulationslaufes mit sich bringen, bei weitem aufwiegen. Daneben wird auch die Darstellungs- und Analysetiefe wie das folgende akademische Beispiel in Abbildung 28 zeigt um ein Vielfaches erhöht.

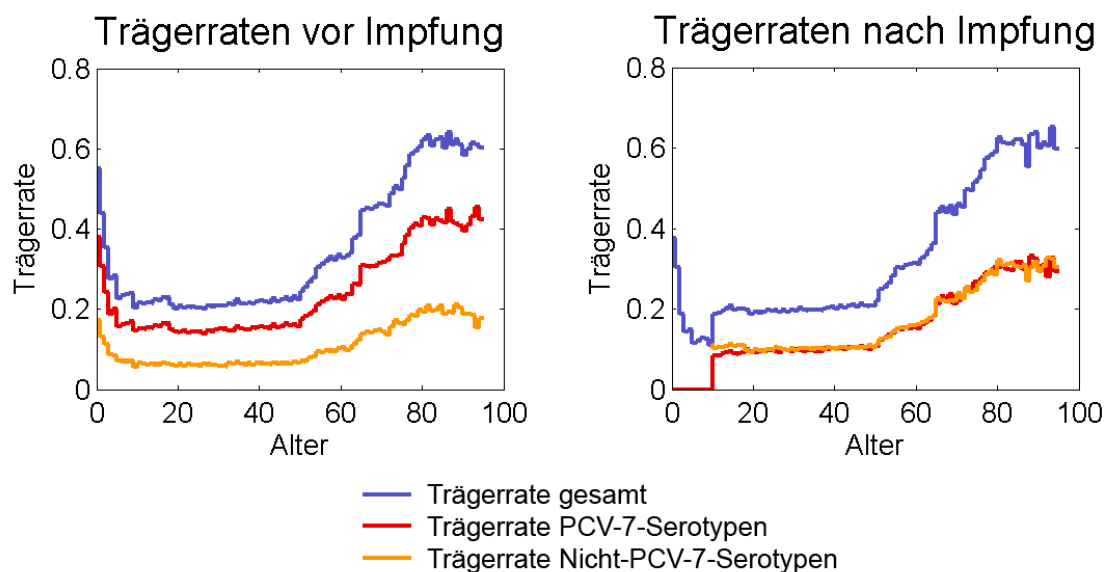


Abbildung 28 Darstellung der altersabhängigen Verteilung der Trägerraten und ihrer Aufspaltung in durch PCV 7 abgedeckte Serotypen und nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen für ein theoretisches Impfszenario. Die linke Abbildung zeigt die Serotypenverteilung vor Einführung der Impfung. Die rechte Abbildung zeigt das Ergebnis nach Einführung der Impfung und dem Auftritt von Herdenimmunität und Serotypenverschiebung.

Dargestellt ist die altersabhängige Verteilung der Trägerraten und ihrer Aufspaltung in durch PCV7 abgedeckte Serotypen und nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen für ein theoretisches Impfszenario.

Die linke Abbildung zeigt die Serotypenverteilung der Träger vor Einführung der Impfung, die Dominanz der PCV7 – Serotypen bei den Trägern ist deutlich über alle Altersklassen ersichtlich.

Die rechte Abbildung zeigt das Ergebnis nach Einführung der Impfung und dem Auftritt von Herdenimmunität und Serotypenverschiebung. In diesem Szenario ist eine hundertprozentige Teilnahme und Wirksamkeit des Impfstoffes für unter 10 jährige Kinder angenommen. Man erkennt deutlich das Nichtvorhandensein von PCV7 Trägern in der Gruppe der unter 10 jährigen Kinder und eine deutliche Reduktion der PCV7 Träger (rote

Kurve) auch in anderen Altersklassen, dies wird durch die Herdenimmunität induziert.

Andererseits kann auch ein deutlicher Anstieg der nicht im Impfstoff enthaltenen Serotypen verzeichnet werden. Vergleicht man nun die in den Graphiken die blau dargestellten Gesamtanzahlen der Träger, so sieht man, dass in Summe nur ein geringerer Effekt als erwartet erzielt werden kann. Dies ist im Selektionsdruck der einzelnen Stämme und der dynamischen Verdrängung begründet.

Die Modellierung auf Basis des realen epidemiologischen Hintergrunds führt auch dazu, dass weitere Strategien getestet werden können. So werden etwa aus Spanien und Frankreich vermehrt Fälle von Antibiotikaresistenz bei Erkrankungen durch spezielle Pneumokokkenserotypen berichtet. Durch die detaillierte Beobachtung einer zu erwartenden Serotypenverschiebung, selbst bei geringem globalem Effekt können wertvolle zusätzliche Erkenntnisse erhalten werden. Und durch die modulare Form können Extrakosten, Änderungen der Sterberaten und/oder Fallzahlen berücksichtigt werden ohne direkten Einfluss auf die Struktur anderer Modellteile zu nehmen.

7 Resümee der Modellbildungsmethoden

Es ist gelungen, ein Agenten basiertes Modell zu entwickeln, in dem mehrere konkurrierende Serotypengruppen simuliert werden können und das stabile und vorhersagbare Ergebnisse liefert.

Der Vergleich mit Differentialgleichungsmodellen zeigt, dass das Agenten basierte Modell stückweise durch verschiedene lineare Differentialgleichungen zweiter Ordnung identifizierbar ist. Da es bei Ereignissen im System häufig zwischen verschiedenen Verhaltensweisen umschaltet, ist eine globale Identifikation mit einer einzigen Differentialgleichung zweiter Ordnung aber nicht möglich.

Ein Vergleich zu Markov Modellen ist direkt nicht möglich, weil die Modellstruktur und ihre Vorteile hinsichtlich Generierung von Herdenimmunität und Serotypenverschiebung das Ergebnis direkt beeinflussen. Um eine Vergleichbarkeit herbeizuführen, müsste die gesamte soziale Interaktion zwischen den abgebildeten Individuen unterdrückt werden. Das kommt aber einer Abschaltung der Dynamik gleich, was dazu führen würde, dass das Agenten basierte System kein dynamischer Prozess mehr ist.

Sehr wohl wird dadurch allerdings die Notwendigkeit der Verwendung von Differentialgleichungssystemen als Vergleichsschnittstelle untermauert.

Der Vorteil des agentenbasierten Systems gegenüber allen betrachteten Ansätzen ist, dass punktuelle Eingriffe im System vorgenommen werden können, wobei vorhandene Daten direkt als Parameter eingebaut werden können. Weiters ist es möglich, punktuelle Verhaltensweisen des Systems betrachten und genau analysieren zu können.

Fazit

Letzten Endes wurde eine Modellstruktur gefunden, die sehr stabile und vorhersagbare Ergebnisse liefert und es ermöglicht, die Niveaus der Trägerraten der einzelnen Krankheiten abzulesen. Weiters ist es möglich, in einem Modell mit zwei konkurrierenden Infektionen, als welche die Serotypen aufgefasst werden können, die altersabhängigen Trägerraten für den aktuellen Ist – Zustand sehr genau einzustellen.

Bei Simulationen, die der realen Bevölkerung und Ausbreitung von Pneumokokken entsprechen, ergeben diverse Impfstrategien Senkungen der Trägerraten hauptsächlich in geimpften Altersklassen, wobei Serotypenverschiebung und Herdenimmunität deutlich beobachtet werden können. Die Serotypenverschiebung ist auch dafür verantwortlich, dass durch Impfung mit PCV-7 keine Reduktion um die Gesamtanzahl der bisher vorhandenen

Träger möglich ist.

Daraus resultierend empfehlen die Bearbeiter dieser Studie die Verwendung der durch das Agenten basierte Modell generierten Ergebnisse als Entscheidungshilfe und zur Evaluierung unterschiedlicher Pneumokokkenimpfstrategien.

Abschließend wird noch eine Vergleichstabelle der Simulationsansätze und ihrer Zugangsweise dargestellt (Tabelle 16). Sie dient abermals zur Veranschaulichung der unterschiedlichen Potentiale und soll die Modellauswahl für weitere Studien zu übertragbaren Krankheiten unterstützen.

Tabelle 16 Gegenüberstellung der unterschiedlichen Modellbildungsansätze bezüglich Kerngrößen.

	Markov	DGL	Agenten basiert
Zeitachse	½ Jahreskohorte	kontinuierlich	Wochentakt
Impfung	Steady State	dynamisch	dynamisch
Herdenimmunität	Faktor	dynamisch	dynamisch
Serotypenverschiebung	-	Dynamisch	dynamisch
Bevölkerung	Kohorte	Altersgruppen	Einzelpersonen
	Statisch	dynamisch	dynamisch
Parameter	Abstrakt	abstrakt	intuitiv

Die breite Umsetzung der Fragestellung mit unterschiedlichen Modellierungsmethoden, deren Vergleich untereinander und der Abgleich mit Literaturstudien führt zu einer objektiven Impfstrategiebewertung für die Einführung von PCV7 in das österreichische Kinderimpfprogramm.

8 Ergebnisse

Basierend auf dem Resümee der Modellbildungsmethoden erkennt man, dass die Modellierung mittels Agenten basierter Simulation am besten die dynamischen Effekte abbilden kann, und daher bestmöglich geeignet ist um objektive nachvollziehbare Ergebnisse zu liefern.

Daher werden im Folgenden nicht alle Ergebnisse der unterschiedlichen Modellbildungsansätze erneut aufgelistet, sondern nur die Endresultate aus den dynamischen Individuen basierten Berechnungen dargestellt. Für den Vergleich mit den in der Literatur veröffentlichten Ansätzen wird dennoch auch auf die Resultet des Markov Modells verwiesen.

In den Simulationsläufen die den Ergebnissen zu Grunde liegen, werden sowohl Herdenimmunität als auch Serotypenverschiebung beachtet. Die Einflüsse der Bevölkerungsdynamik werden ebenso berücksichtigt, wie die durchschnittliche Inflation des letzten Jahrzehnts und eine vorgegebene Diskontierungsrate von 5 Prozent.

Direkte Kosten für Impfstoff und Administration sind in Abbildung 29 dargestellt.

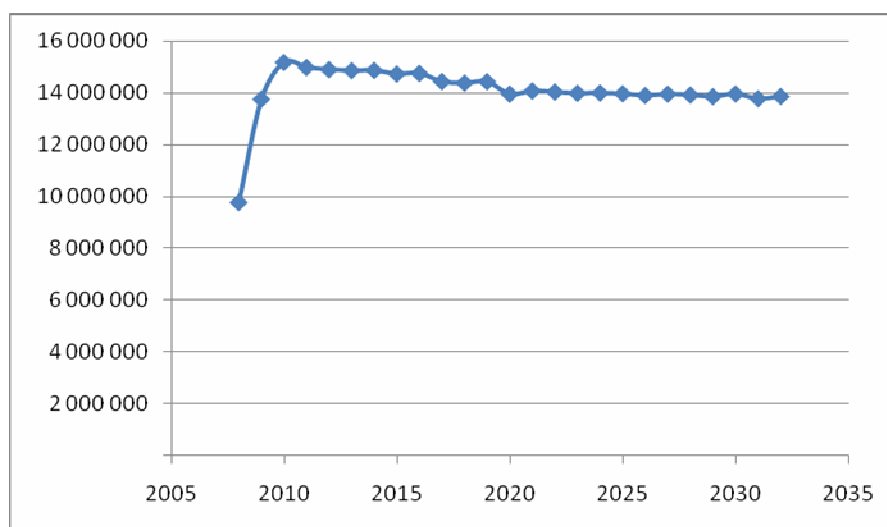


Abbildung 29 Impfprogrammkosten in € pro Jahr im Laufe der Simulationszeit.

Man erkennt deutlich die anfangs niedrigeren Impfprogrammkosten durch das Fehlen von Kindern, die die Boosterimpfung im zweiten Lebensjahr erhalten. Der dämpfende Effekt, der durch die minimal fallenden Geburtenzahlen laut den Prognosen der Statistik Austria in der zweiten Hälfte der Simulationszeit indiziert wird, wird durch die Teuerung der Impfadministration beinahe ausgeglichen. Das Simulationsintervall beträgt hierbei abermals 25 Jahre.

Die Entwicklung des Gesamtkostenunterschieds der untersuchten Strategie, also die Differenz aus dem Szenario „Einführung der PCV7 – Impfung in das österreichische Kinderimpfprogramm“ vermindert um die Kosten „keiner Intervention“, steigt zunächst von

ca. 9,5 Mio. € im ersten Jahr auf ca. 14,6 Mio. €, erreicht den Wert des Markov Basis Modells und sinkt anschließend kontinuierlich bis zu einem stabilen Niveau von ca. 13,2 Mio € das nach ca. 10 Jahren erreicht wird und für die Folgejahre annähernd konstant bleibt. Unter „keine Intervention“ wird der aktuelle Ist – Zustand verstanden, dass es keine generelle Impfung im Kinderimpfprogramm gibt, aber eine Impfung für Risikokinder angeboten wird. Aufgrund von Schwankungen der prognostizierten Geburtenzahlen in Kombination mit Gesamtbevölkerungsalterungsprozessen und Kostensteigerungen durch Inflation ist dieser Betrag aber kein fester Betrag sondern leichten Schwankungen unterworfen.

Die Anzahl der vermeidbaren Fälle ist abhängig von der demographischen Entwicklung und wird daher als Mittelwert ohne Beachtung der Anfangsphase, in welcher der Nutzen geringer ist, angegeben. Diese Anzahl beträgt 127 Fälle, analog wird bei der Anzahl der gewonnenen Lebensjahre vorgegangen, man erhält dabei für das Basisszenario 61 gewonnene Lebensjahre pro Simulationsjahr.

Man erhält daher nach der Einführungsphase der Impfung von etwa 10 Jahren:

Impfkosten:	ca. 14 Mio [€ per Year]
Kosten pro gewonnenes Lebensjahr:	224.000 [€ per LYG]
Kosten pro verhinderten Fall:	105.744 [€ per avoided Case]
Anzahl verhinderter Fälle:	127 [avoided Cases per Year]

In der Einführungsphase ist das Kosten/Nutzen – Verhältnis schlechter.

Die dynamischen Modellbildungsansätze, allen voran die Agenten basierte Simulation der Impfstrategien, erhöhen die Validierbarkeit und Lesbarkeit der Modelle und erlauben auch die Ergebnisse für die Einführungsphase der Impfung aufzuzeigen

Die relativ niedrigere Krankheitslast in Österreich und die in Europa niedrigere Serotypenabdeckung im Vergleich zu den USA des siebervalenten Impfstoffes, führen zu erhöhten Kosten pro gewonnenem Lebensjahr im Vergleich zu Studienergebnissen aus den USA und zu einem Mehraufwand des Leistungserbringers von ca. 13,2 Mio € pro Jahr.

Es können in Summe ca. 125 Fälle an Meningitis, Sepsis und Pneumonie verhindert werden. Für Meningitis und Sepsis sind es 10 bzw. 21 vermiedene Fälle pro Jahr. Aktuell, ohne Einführung von PCV7 in das Kinderimpfprogramm treten ca. 60 Fälle an Pneumokokken bedingter Meningitis und 100 Fälle an Pneumokokken bedingter Sepsis mit Erregernachweis auf.

Wie bereits für die Markov Modelle wird der Einfluss der Diskontierung untersucht (Tabelle 17):

Tabelle 17 Gegenüberstellung des Basisszenarios mit und ohne Diskontierung.

	Basisszenario	Basisszenario ohne Diskontierung
€ per LYG	224.143	66.146
€ per avoided Case	106.744	106.144
avoided Cases per Year	125	125
avoided Meningitis cases per Year	10	10
avoided Sepsis Cases per Year	21	21

Der minimale Einfluss auf Seiten der Kostenbasis liegt in der geringen Anzahl an Leistungen die über einen längeren Zeitraum erbracht werden. In allen Modellen sind das nur die Kosten für Langzeitpflege und Hörbehilfe (Hörgeräte und Cochleaimplantate), die nur sehr selten benötigt werden, da sie nur bei Meningitisfällen als mögliche Langzeitfolgen definiert wurden.

Dagegen sieht der Einfluss auf die Kosten pro gewonnenens Lebensjahr sehr groß, denn zum Beispiel bei Kindern unter zehn Jahren führt ein Todesfall zu einer hohen Anzahl an verlorenen Lebensjahren. Mit einer jährlichen Diskontierungsrate von 5 Prozent, werden nur die ersten Jahre stark bewertet. So ist zum Beispiel das 40. Jahr nach Eintritt des Todes nur mit dem Faktor 0,12 gewichtet.

Für die Detailanalysen nach den in Tabelle 12 angegebenen Parametervariationen der Krankheitslast, werden die Ergebnisse ebenfalls tabellarisch erfasst dargestellt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18 Ergebnisse der Parametervariationen für unterschiedliche Inzidenzen von Pneumonie und Sepsis.

	Sepsis, niedrige Inzidenz	Sepsis, hohe Inzidenz	Pneumonie, niedrige Inzidenz	Pneumonie, hohe Inzidenz	Sepsis und Pneumonie mit niedrigen Inzidenzen	Sepsis und Pneumonie mit hohen Inzidenzen
€ per LYG	296.562	192.203	252.861	201.111	346.977	174.557
€ per avoided Case	115.454	98.207	142.370	85.031	157.828	79.401
avoided Cases per Year	116	135	95	155	86	166
avoided Meningitis cases per Year	10	10	10	10	10	10
avoided Sepsis Cases per Year	12	31	21	21	12	31

Die Ergebnisse in der obigen Tabelle zeigen deutlich den hohen Einfluss der Pneumonien auf die Fallzahlen, da für Pneumonien die höchsten Inzidenzen der durch Pneumokokken indizierten Erkrankungen in Österreich gegeben sind.

Des Weiteren erkennt man, dass durch die Einführung der Impfung bei hoher angenommener Krankheitslast, in Summe 166 Erkrankungsfälle an Meningitis, Sepsis und Pneumonie verhindert werden können.

Allerdings sind dazu Leistungen im Wert von 79.401 € pro Fall erforderlich. Dieser Betrag erhöht sich stark, wenn nur mit geringen Inzidenzen gerechnet wird.

Neben der Herdenimmunität und Serotypenverschiebungen ist die Anzahl der bewerteten Pneumoniefälle ein Haupteinflussfaktor auf das Kosten/Nutzen – Verhältnis umgerechnet auf Einzelfallzahlen.

9 Literaturanalyse

9.1 Methodik:

Systematischer Review internationaler pharmakoökonomischer Studien, Modellierung

Es erfolgt eine systematische Literatursuche der pharmakoökonomischen Studien in mehreren Datenbanken, die Beurteilung der Inklusion wird anhand der Inklusions- und Exklusionskriterien durch 2 Reviewer auf Titel und Abstractebene und auf Volltextebene unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen werden durch Diskussion und Konsens gelöst, Gründe für den Ausschluss von Volltext-Artikeln werden dokumentiert, der gesamte Literatur-Selektionsprozess wird grafisch in einem Flussdiagramm dargestellt.

Zu allen Abstracts, die von mindestens einem/einer Reviewer/in als relevant beurteilt werden oder die insuffizient für eine solche Beurteilung sind, wird die Volltext-Publikation erworben. Ziel der Durchsicht der Volltext-Artikel ist es, Studien zu identifizieren, die für den Review mit großer Wahrscheinlichkeit relevant sind. ReviewerInnen entscheiden einstimmig über den Ein- bzw. Ausschluss von Studien.

Aus der systematischen Literatursuche im medizinischen/ gesundheitsökonomischen Bereich werden Artikel aus Modellbildungsgründen (Aufbau des Modells) als Hintergrundliteratur (Background Literature) inkludiert, um für Publikationen im Simulations-/Modellbildungsbereich zur Verfügung zu stehen bzw. als Argumentationsgrundlage für die Vorgehensweise zu dienen. Diese werden aber gesondert verwaltet um die Konsistenz der Inklusions-/Exklusionskriterien zu erhalten.

9.1.1 Inklusions- und Exklusionskriterien

9.1.1.1 Einschlusskriterien:

- nur „Industriestaaten“
- Sprache: Deutsch, Englisch
- Ökonomische Studien mit Modellen zur Pneumokokkenimpfung von Kindern
- Ökonomische Studien zum heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff
- Ökonomische Studien zu Prevenar oder Prevnar
- Methode: Markov-Modell
- Methode: Decision Tree
- Nicht als Indikationsimpfung verwendete Impfung sondern als Präventionsmaßnahme für gesunde Kinder
- (Herdenimmunität) ... falls ausreichend Publikationen nur zu diesem Kriterium vorhanden sind (Gefahr des Ausfilterns von in der Sozioökonomie gängigen Methoden die dieses Phänomen nicht oder nicht ausreichend abbilden können)

9.1.1.2 Ausschlusskriterien:

- Ökonomische Studien, die vorwiegend andere Impfstoffe beurteilen
- Ökonomische Studien, die Kombinationsimpfstoffe beurteilen
- Ökonomische Studien zu Pneumokokkenvakzinen wie Pneumo 23, PPV23, polyvalentem Polysaccharid Pneumokokkenvakzinen und Pneumokokkenerkrankungen von Erwachsenen
- Studien aus Entwicklungsländern (unterschiedliche Sozialstruktur und demographische Unterschiede, die einen sinnvollen Vergleich mit Österreich nicht zulassen)
- wenn mehrere Versionen bzw. Jahresupdates eines Berichtes existieren, soll nur die aktuellste verwendet werden
- andere Sprachen als die oben genannten, es ist damit zu rechnen dass wichtige wissenschaftliche und sozialpolitische Ergebnisse in Englisch veröffentlicht werden

9.1.2 Fragestellungen

Die Literaturanalyse dient der Beantwortung der in der Problemstellung definierten Fragen für industrialisierte Länder.

Darüber hinaus soll der State of the Art der aktuellen Modellbildungsansätze für die Evaluierung des Pneumokokkenvakzines PCV7 in Kinderimpfprogrammen analysiert werden.

9.1.3 PICO Frage:

Population: Kleinkinder, Kinder, Erwachsene hinsichtlich Herdeneffekten

Intervention: heptavalente Pneumokokken- Konjugat- Impfung, 3 fach Impfung

Vergleich (**Control**, Comparison): Impfung von Risikokindern – Status quo

Outcome: Kosteneffektivität der Impfung hinsichtlich der Reduktion der invasiven Pneumokokkenerkrankungen, unter Berücksichtigung von Herdeneffekten.

9.1.4 Perspektive

Health Care System

9.1.5 Datenextraktion

Zur Erfassung der Keyparameter der Veröffentlichungen wurde von den Reviewern ein Formular zur Datenextraktion entworfen, das neben Allgemeininformation und Ergebnissen vermehrt auch auf Modellbildung und Datenanalysen fokussiert.

Tabelle 19 Grundriss eines Formulars zur Datenextraktion für ökonomische Studien.

Allgemeine Informationen	
Datum der Datenextraktion	
Verfasser/Publicationsjahr der Studie	
Quelle der Finanzierung	
Methodologische Studiencharakteristika	
Allgemein	
Forschungsfrage	
Charakteristika der Studienpopulation und Setting der Intervention	
Studientyp (CMA, CEA, CUB, CBA)	
Perspektive (Gesundheitssystem, Gesellschaft, Kostenträger, PatientIn)	
Land	
Untersuchte Intervention	
Komparator(en)	
Diskontierungsrate	
Zeithorizont (Laufzeit der Modellrechnung)	
Variablen in Sensitivitätsanalyse (ja/nein + eventuelle Liste der Variablen)	
Outcome-Parameter (Kosten, Gesundheitseffekte)	
Datenquellen	
Quelle für klinische Daten (Meta - Analyse, Einzelstudie, Expertenmeinung etc.)	
Quelle für Kostendaten (Primär/Sekundär)	
Währung und Jahr für Kostendaten	
Berechnung von Kosten und Gesundheitseffekten (ja/nein)	
Verwendete Parameter für Gesundheitseffekte (z.B. LYG, QALY)	
Bewertungsmethoden für klinische Outcomes (z.B. monetäre Bewertung, HrQoL-Bewertung)	
Eingeschlossene Kosten	
Modelltyp	
Beurteilung der Methodologischen Qualität	
Ergebnisse	
Ergebnis Gesundheitseffekte	
Ergebnis Kosten	
Synthese von Kosten und Gesundheitseffekten (IKEV bei CEA, IKNV bei CUA, Nettonutzen bei CBA)	
Ergebnis Sensitivitätsanalyse (Ja/nein bzw. Ausführlichkeit)	
Synthese der Ergebnisse	
Resümee	
Sonstige Anmerkungen	

9.1.6 Sonstiges

Publikationssprache: Englisch

9.2 Suche

Es werden pharmakoökonomische Studien zum heptavalenten Pneumokokkenkonjugatimpfstoff gesucht, Veröffentlichungen zur Impfung mit dem heptavalenten Konjugatimpfstoff Prevenar® von Wyeth in der 3 Dosen Strategie für Kinder unter zwei Jahren.

9.1.7 Suchstrategie

Suche in HTA Datenbanken des International Network of Agencies for Health Technology Assessment [24], dem Centre of Review and Dissemination, University of York [25], Cochrane Library, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Pharmaceutical Benefits Advisory Board [26], PubMed und Referenzen der inkludierten Literatur.

Suchworte: Streptococcus pneumoniae, pneumococcal vaccine, communicable disease, infectious disease AND economic evaluation, economic study, pharmacoeconomic

9.2.1.1 Pharmaceutical Benefits Advisory Board [26]

Kein Ergebnis

9.2.1.2 Cochrane Library (119)

There are 12 results out of 7457 records for: "pneumococcal or streptococcus and vaccine in Health Technology Assessment Database"

There are 107 results out of 23499 records for: "pneumococcal or streptococcus and vaccine in NHS Economic Evaluation Database"

9.2.1.3 FiNOHTA [27]

Kein Ergebnis

9.2.1.4 INAHTA [28]

Total search result: 1

Showing result: 1 – 1

<u>Title</u>	<u>Year</u>	<u>Issue</u>	<u>Agency</u>	<u>Type</u>
Effects and Costs of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Belgian Children	2006	2007/02	KCE	

9.2.1.5 Danish Centre for Health Technology Assessment [29]

Kein Ergebnis

9.2.1.6 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [30]

Results 1 - 1 of 1 for "pneumococcal"

PrevnarTM: A pneumococcal conjugate vaccine for infants and young children Issues in Emerging Health Technologies March 14, 2001

9.2.1.7 CRD Database [31]

streptococcus pneumoniae OR pneumococc*

All results 187

DARE 55

NHS EED 118

HTA 14

9.2.1.8 PubMed Suche

Search	Most Recent Queries	Time	Result
#5	Search "heptavalent pneumococcal conjugate vaccine "[Substance Name]	10:50:04	290
#25	Search (#24) AND (#12)	10:23:32	15
#24	Search #5 OR pneumococcal conjugate vaccine	10:15:58	1520
#23	Search (#22) AND (#12)	10:14:25	11
#22	Search (#19) AND (#19)	10:11:17	3882
#21	Search "Vaccines"[Mesh]	10:10:47	125534
#19	Search (#18) AND (#15)	10:09:32	3882
#18	Search "Child, Preschool"[Mesh]	10:08:31	594574
#15	Search ("Streptococcus pneumoniae"[Mesh] OR "Pneumococcal Infections"[Mesh] OR "Meningitis, Pneumococcal"[Mesh])	10:06:27	21002
#12	Search ("Models, Economic"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh])	10:03:19	7509

[#13](#) Search (#5) AND (#12)

10:01:31

[4](#)

[#6](#) Search "heptavalent pneumococcal conjugate vaccine "[Substance Name] OR pneumococcal conjugate vaccine

09:57:28 [5055](#)

9.2.1.9 Google Scholar Suche

Pneumococcal vaccine AND economic

9.3 Flowchart

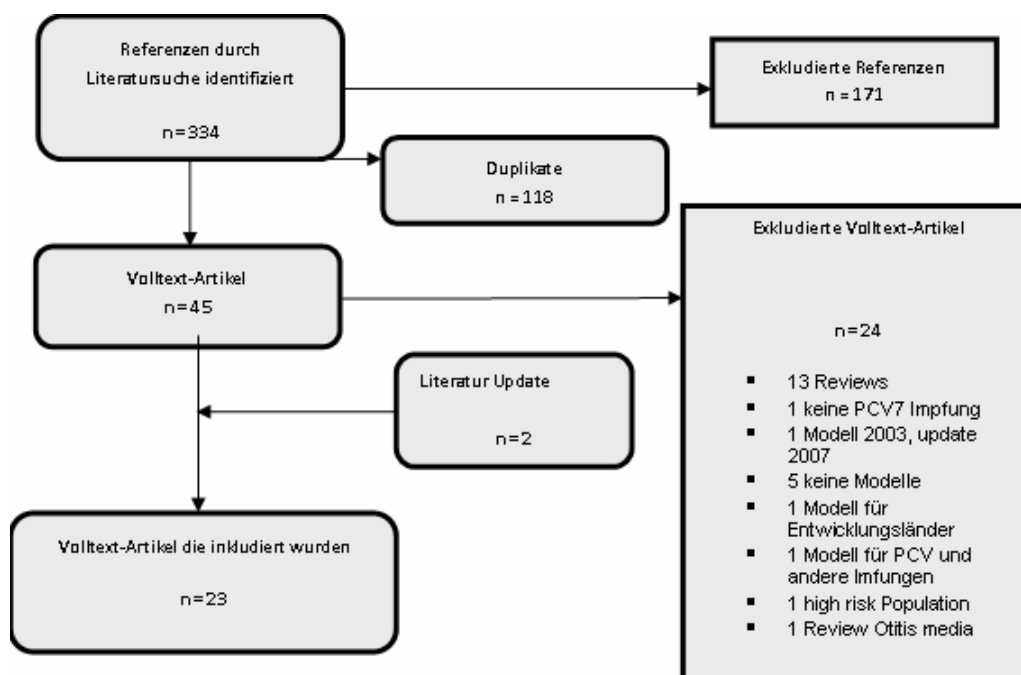


Abbildung 30 Flowchart zur Literaturarbeit.

9.4 Detailklassifikation

Im Anschluss sind alle Detailanalysen der ausgewählten Publikationen als Einzeltabellen dargestellt. Fehlende Information wird im Allgemeinen durch die Bezeichnung „not reported“ gegeben. Unter den allgemeinen Informationen ist überdies die Quellennummer angegeben, die auf die Originalpublikation verweist.

Neben den hier zitierten Publikationen wurde noch eine Reihe ([52],..., [75]) von Hintergrundliteratur detailliert betrachtet, die in das Expertenwissen einfließen, jedoch die geforderten Inklusionskriterien nicht zur Gänze erfüllen.

Study information	
study identification (author) /year of publication	Asensi F 2004 [32]
conflict of interests / finance/sponsor	study sponsored by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	360.000 Spanish cohort (6 weeks - 7 months), all children less than 5 years
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	payer+society
country	Spain
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	10 year simulation 2001 - 2010
sensitivity analysis/Variables	discount rate, cost/LYG
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	review of literature experts
currency and year for cost data	EURO (1999)
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	well, meningitis, bacteremia, pneumonia, otitis media, and death
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 56,87
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	Markov cohort simulation, health state transition model
block diagram of the model (yes/no)	no
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	Infants: 4 doses (2,3,4,12-15m) € 78,235 per disc LYG Infants catch-up: all < 60 months € 99,773 per disc LYG
societal perspective	at € 48.56 per dose, universal PCV-7 vaccination program in Spain is cost saving for the societal perspective
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	multivariate sensitivity analysis
synthesis of the results	At an assumed cost of € 48.56 per dose, PCV-7 vaccination of Spanish children under the age of 5, followed over a 10-year period, is cost saving from the societal perspective and cost-effective from the payer perspective at € 22,500 per LYG. When future life-years saved was discounted at 3% per year, these CERs remained cost saving for the societal perspective and increased to €76,900 per LYG for the payer perspective.
comments	

Study information	
study identification (author) /year of publication	Lebel M 2003 [33]
conflict of interests / finance/sponsor	study sponsored by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	340 000 children less than 5 years
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	payer+society
country	Canada
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	10 years
sensitivity analysis/Variables	efficacy, disease incidence, cost/LYG
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	Canadian data
currency and year for cost data	Canadian Dollars (2000)
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	well, meningitis, bacteremia, pneumonia, otitis media, myringotomy and ventilation tube [MVT], and death
Vaccination costs per dose (price + administration)	Can \$67.50
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	health state transition model
block diagram of the model (yes/no)	yes
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	Infants: 4 doses (2,4,6,12-15m) Can\$ 154,591 per disc LYG
societal perspective	Can\$ 78,778 per discounted LYG
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	multivariate sensitivity analysis
synthesis of the results	Pneumococcal conjugate vaccination is a potentially cost-effective means of pneumococcal disease prevention.
comments	

Study information	
study identification (author) /year of publication	Claes 2008 [2]
conflict of interests / finance/sponsor	study partially sponsored by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	all newborn children in Germany (2005)
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	payer+society
country	Germany
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	5% per year
benefits	5% per year
time frame (runtime of model calculation)	99 years
sensitivity analysis/Variables	best - worse case
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	ESPED surveillance system, surveillance data from Nord-Rhine Westphalian hospitals reported by the German National Reference Centre for Streptococci (NRZ)
	registry
currency and year for cost data	EURO
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	pneumococcal meningitis, bacteremia, death, hearing difficulty, deafness, multiple disabilities, Otitis media (Finnish data of AOM were incorporated in the model)
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 72,09
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	Markov model
block diagram of the model (yes/no)	yes
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	Infants: 4 doses (2,3,4,12-15m) € 72866 per LYG
societal perspective	Savings
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	deterministic sensitivity analysis
	negative cost effectiveness ratio Costs per LYG: perspective of German health care payers - € 640; societal perspective - € 5189 costs per QALY: perspective of German health care payers - €576; societal perspective - € 4594
synthesis of the results	
comments	herd immunity effects considered

Study information	
study identification (author) /year of publication	Ray 2006 [34]
conflict of interests / finance/sponsor	study partially sponsored by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	children 2000-2004
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	payer+society
country	US
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	5 years
sensitivity analysis/Variables	1) reduction of IPD 2) potentiell herd effect 3) medical costs 4) vaccine effect on otitis media 5) QOL
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	registry
currency and year for cost data	USD 2004
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	\$52 + 9,15
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	decision analysis model
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported QALY
cost effects	reported
payers perspective	per life year saved \$112000, all persons (herdeffect \$ 7500) time related costs as work loss included
societal perspective	
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	multidimensional
synthesis of the results	evidence of the indirect effect of vaccine on nonvaccinated persons incorporated - vaccine even more cost - effective
comments	Included herdeffects Revision of previously published model Lieu

Study information	
study identification (author) /year of publication	Lieu 2000 [35]
conflict of interests / finance/sponsor	supported by a grant from Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics to the Kaiser Foundation Research Institute.
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	hypothetical US birth cohort of 3.8 million infants.
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	payer+society
country	US
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	not reported
sensitivity analysis/Variables	incidence of invasive disease ; (2) proportion of invasive disease (3) rates of OM-related use (outpatient visit rates; tympanostomy tube placement rates (4) vaccine efficacy (5) the cost of vaccine administration (6) the costs of clinic visits and hospitalizations (7) the discount rate both costs and benefits; (8) the coverage rate (9) potential costs of medical use and work loss due to vaccine adverse reactions
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	published studies, unpublished data from local and national sources, and expert panel consensus.
currency and year for cost data	USD
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	\$58
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	decision tree
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	\$176 000 (health care payer)
societal perspective	\$80 000 per life-year saved or \$160 per otitis media episode prevented (other estimated costs would be \$3200 per pneumonia case prevented, \$15 000 for bacteremia, and \$280 000 for meningitis).
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	Best-case, worst case
synthesis of the results	This study found that routine pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants is potentially costeffective, although its projected savings for society are more than double those for health care payers
comments	herd effects not included

Study information	
study identification (author) /year of publication	Marchetti 2005 [36]
conflict of interests / finance/sponsor	no
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	hypothetical birth cohort 538138 infants/Italy
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	hcs+society
country	Italy
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	lifetime
sensitivity analysis/Variables	IPD incidence, vaccine cost, input cost of pneumococcal disease, four dose program, no administration cost for vaccination, vaccine efficacy against IPD and coverage adjustment
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	EURO 2004
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 39 (includes a 50% discount rate imposed by Italian law) (instead of €88,40)
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	decision tree/ Monte Carlo Simulation
block diagram of the model (yes/no)	reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	NHS € 26,449 per life year saved
societal perspective	€ 38286 per life year saved
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	one way sensitivity analysis
synthesis of the results	universal vaccination cost effective
comments	herd effects not included

Study information	
study identification (author) /year of publication	Melegaro 2004 [37]
conflict of interests / finance/sponsor	no
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	imaginary cohort
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	health care system
country	E&W
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3,5% per year
benefits	1,5% per year
time frame (runtime of model calculation)	lifetime
sensitivity analysis/Variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	£ 2002
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG & QALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	£ 40 (30+10) exchange rate (£ to € 1,54) = 61,60 €
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	Cohort model
block diagramm of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported LYG, QALY
cost effects	reported
payers perspective	NHS; 1-3 doses; base case: cost per LYG £ 113.321, cost per QALY £ 59.945, high incidence scenario LYG £ 48.257 QALY £ 23.800, herdimmunity scenario LYG £ 12.814 QALY £ 5013
societal perspective	no
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	uni-, multivariate, herd immunity
synthesis of the results	under base case assumptions the programme is not cost effective
comments	herd immunity included and serotype replacement

Study information	
study identification (author) /year of publication	Giorgi-Rossi 2008 [38]
conflict of interests / finance/sponsor	no
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	infants in the region Lazio
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	health care system
country	Italy
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3,5% per year
benefits	0% und 3,5% per year
time frame (runtime of model calculation)	10years
sensitivity analysis/Variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	€ 2005
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	averted DALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ (40,18 + 0,8 + 6,16) = 47,14
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	decision model
block diagramm of the model (yes/no)	yes
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported DALY, LYG
cost effects	reported
payers perspective	€ 38729 LYG 0% discount for health benefits € 111990 3,5% discount for health benefits
societal perspective	not reported
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	uni-, multivariate,
synthesis of the results	major uncertainties surround the the case definition of IPD, high vaccine price, results are influenced by discount rate for health benefits, cost effectiveness compares favourably with estimates for other European countries
comments	herd immunity not considered

Study information	
study identification (author) /year of publication	DeWals 2003 [39]
conflict of interests / finance/sponsor	unrestricted funding by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	340.000 Candian cohort of newborns
study type (CMA, CEA, CUB, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	hcs+society
country	Canada
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	106 years
sensitivity analysis/Variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	Can \$ (2000)
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG & QALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	Can \$ (2000) 58+administrative costs (Page 3759 table 3)
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	simulation model/ Monte Carlo
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	LYG
cost effects	reported
payers perspective	4 doses, 1,2,3 for catch up
societal perspective	net cost per LYG 58000 \$ (1% discount rate) 213.000 \$ (5% discount rate), 125.000\$ in base model
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	
synthesis of the results	the benefit to cost ratio is not favourable for the health system. Results of treshold analysis from a societal perspective under the base case scenario indicates that the breakeven cost for purchasing the vaccine is Can \$ 30 per dose, for the hcs the breakeven purchasing cost is as low as Can \$ 6.
comments	vaccine price is by far the most important input variable

Study information	
study identification (author) /year of publication	Butler JR 2004 [40]
conflict of interests / finance/sponsor	not reported
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	hypothetical birth cohort 250.000
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CUA
perspective (health care system, payer, society, patients)	payer+society
country	Australia
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	5% per year
benefits	5% per year
time frame (runtime of model calculation)	5 years
sensitivity analysis/Variables	discount rate, unit cost per vaccine dose, pneumonia incidence, vaccine efficacy
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	Australian \$ 1997-1998
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	averted DALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	94,86 Australian \$
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	decision analytic model
block diagram of the model (yes/no)	yes
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	indirect costs not included, cost per DALY averted 121.100 Aust.\$, cost per LYS 230.130 Aust \$
societal perspective	not reported
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	one way for discount rate, vaccine price, pneumonia incidence, vaccine efficacy, two way for vaccine price, pneumonia incidence, vaccine efficacy
synthesis of the results	no net cost savings, important factors: vaccine price, efficacy of vaccine against non bacteraemic pneumonia, discount rate
comments	3,31 doses of vaccine per child

Study information	
study identification (author) /year of publication	Claes C 2003 [41]
conflict of interests / finance/sponsor	supported by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	700.000 newborns
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	health care system
country	Germany
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	5% per year
benefits	5% per year
time frame (runtime of model calculation)	10 years
sensitivity analysis/Variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	EURO 1998
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	72,09 first year, second year 68,49 (discounted)
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	Markov model
block diagram of the model (yes/no)	yes
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	€ 72866 LYS
societal perspective	not reported
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	best case - worst case
synthesis of the results	vaccination programme is not self sustaining from the healthcare payer's perspective, but it is from a societal perspective
comments	LYS are sensitive to discounting

Study information	
study identification (author) /year of publication	Ess SM 2003 [12]
conflict of interests / finance/sponsor	supported by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	5 birth cohorts of 30.000 newborns 2002-2006
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CUA
perspective (health care system, payer, society, patients)	hcs+society
country	Switzerland
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	not reported
time frame (runtime of model calculation)	5 years
sensitivity analysis/Variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	1991-2000 CHF
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	QALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	99 +10 CHF
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	decision tree
block diagramm of the model (yes/no)	yes
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	sickness fund 39.300 CHF per QALY
societal perspective	indirect costs not included; (Society=tax payer) 35.000 per QALY
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	univariate, two way, multivariate
synthesis of the results	first year: net costs vaccine implementation , 70% coverage 16 Mill CHF;
comments	

Study information	
study identification (author) /year of publication	McIntosh E D 2005 [42]
conflict of interests / finance/sponsor	Wyeth study
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	entire UK birth cohort 2002
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	health care system
country	UK
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	6% per year
benefits	0% per year
time frame (runtime of model calculation)	10 years
sensitivity analysis/Variables	yes, 6% discounting life years
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	£ 2002
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	£ 49,25
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	not reported
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	£ 4360 CLYG
societal perspective	not reported
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	yes with, without herdimmunity
synthesis of the results	universal pediatric use of PCV 7 highly cost effective in UK
comments	herdimmunity included, 4,3% all cause pediatric pneumonia vaccine efficacy, 13,4% of adult unspecified pneumonia due to pneumococcal infection, 23% effect for 20-39 years, 1% for 40-64 yrs, 11% for 65+

Study information	
study identification (author) /year of publication	McIntosh E D 2003 [13]
conflict of interests / finance/sponsor	Wyeth study
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	entire UK birth cohort 2002
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	health care system
country	UK
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	6% per year
benefits	not reported
time frame (runtime of model calculation)	10 years
sensitivity analysis/Variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	£ 2001
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	£ 49,25
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	not reported
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	£ 31.512 LYG
societal perspective	not reported
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	one way
synthesis of the results	one way to improve the cost effectiveness would be to reduce the cost of vaccination
comments	95% coverage in primary cohort (4 vaccine doses), 75% coverage for alternative vaccination schedule

Study information	
study identification (author) /year of publication	Wisloff T 2006 [43]
conflict of interests / finance/sponsor	in part funded by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	55000 birth cohort
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	hcs+society
country	Norway
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	100 years
sensitivity analysis/Variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	2004 Norwegian Crowns (€1=NOK 8,37)
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG & QALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	NOK 455 (= € 54,36)
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	Markov
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	not reported
societal perspective	4 doses, no Herdimmunity, no indirect costs: NOK 311.000 LYG = € 37.156 ; 4 doses, with Herdimmunity, no indirect costs: NOK 153.000 LYG = € 18279;
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	one way, probabilistic sensitivity
synthesis of the results	cost effectiveness depend on the price of the vaccine
comments	three or four doses vaccine scheme; herdimmunity included

Study information	
study identification (author) /year of publication	Hubben GA 2007 [44]
conflict of interests / finance/sponsor	not reported
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	193.789 newborns (2004)
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	hcs+society
country	Netherlands
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	4% per year
benefits	4% per year
time frame (runtime of model calculation)	10 years
sensitivity analysis/variables	seven additional scenarios
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	€ 2004
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG & QALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 50
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	decision tree
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	not reported
societal perspective	14.000 € per QALY, 15.600 € per LYG no herd: 42.600€ per QALY, 58.700 € per LYG
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	univariate, bivariate
synthesis of the results	inclusion of PCV in the National Vaccination Program of the Netherlands is considered cost effective
comments	update Bos 2003; herdimmunity included

Study information	
study identification (author) /year of publication	Bergman 2008 [45]
conflict of interests / finance/sponsor	Norwegian study was in part funded by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	95.000 hypothetical birth cohort
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	society
country	Sweden
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	lifelong (100years)
sensitivity analysis/Variables	variation in central variables, with € 2,0 admin costs per dose; incidence rate of AOM
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	SEK 2006 (1SEK= € 0,106643)
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	QALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 55,3 (no admin. costs)
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	Markov developed by Wisloff 2006
block diagramm of the model (yes/no)	structure of the model reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	not reported
societal perspective	without herdimmunity QALY € 29.200, LYG € 52.400; with herdimmunity QALY € 5500, LYG € 6.600
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	discount rate, indirect costs, vaccine efficacy against AOM, unit cost of vaccine
synthesis of the results	moderate cost per QALY gained, AOM least serious pneumococcal disease, major contributor to due to ist frequency
comments	herdimmunity included, 3 doses at 3,5,12 months, no direct effects after the age of 4 year; reduction in risk 9,3% 18-39y. 13,8% 40-64y, 18,7% > 64y

Study information	
study identification (author) /year of publication	Beutels P 2006/KCE Report [46]
conflict of interests / finance/sponsor	Conflict of interest: non declared
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	Belgian cohort
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	health care system
country	Belgium
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	1,5% per year
time frame (runtime of model calculation)	lifelong (100years)
sensitivity analysis/variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	Euro 2005
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	QALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 50
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	Markov model
block diagram of the model (yes/no)	Basic structure of the static cohort model reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	€ 155,619 per QALY of a 3+1 schedule (2,3,4, 15 months), € 9869 per QALY for a 2+1 schedule with injections at 2,3 and 15 months of age
societal perspective	not reported
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	multivariate probabilistic sensitivity analysis,
synthesis of the results	introduction of universal childhood vaccination with the seven-valent conjugated pneumococcal vaccine using a 2+1 vaccination schedule with injections at 2, 3 and 15 months is recommended
comments	indirect benefits (herd immunity effects)

Study information	
study identification (author) /year of publication	Moore D 2003 [47]
conflict of interests / finance/sponsor	not reported
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	5 year cumulative birth cohort 210.000
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	health care system
country	Canada
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	not reported
benefits	not reported
time frame (runtime of model calculation)	5 years
sensitivity analysis/Variables	not reported
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	\$ 2000
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	\$ 67.50
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	not reported
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	\$ 42.000 - \$ 91 LYS
societal perspective	not reported
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	not reported
synthesis of the results	not cost saving, cost effectiveness is in the range of other demonstrably cost effective health care interventions
comments	4 dose regimen, no herd immunity included

Study information	
study identification (author) /year of publication	Navas 2005 [48]
conflict of interests / finance/sponsor	not reported, study funded by RCESP
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	60000 children born in Catalonia
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	payer+society
country	Spain
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	5% per year
benefits	5% per year
time frame (runtime of model calculation)	10 years
sensitivity analysis/variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	study results
currency and year for cost data	€ 2000
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	averted DALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 56,99 (+ 5% of doses administered € 31,8 costs of side effects)
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	decision tree
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	€ 111,899 LYG, € 80,291 DALY
societal perspective	direct and indirect costs, € 61749 LYG, € 44307 DALY
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	yes, main parameter affecting the results were the variations in the price
synthesis of the results	cost effectiveness is reasonable
comments	4 dose regimen, no herd immunity included

Study information	
study identification (author) /year of publication	Salo H 2005 [49]
conflict of interests / finance/sponsor	not reported
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	75.574 hypothetical birth cohort 1999
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	hcs+society
country	Finland
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	5 years
sensitivity analysis/variables	yes
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	FIM 2004 (€= FIM 5.94573)
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	QALY
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 52,10
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	Markov model
block diagram of the model (yes/no)	simulation model reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	€ 210.792 LYG, € 45.038 QALY
societal perspective	€ 134.986 LYG, € 28841 QALY
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	one way
synthesis of the results	cost per LYG is substantially higher than other estimates, one reason is the very low incidence of deaths in Finland.
comments	no herd immunity included

Study information	
study identification (author) /year of publication	Silferdal 2009 [50]
conflict of interests / finance/sponsor	study support by Wyeth
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	birth cohort 2007 (Statistics Sweden)
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	hcs+society
country	Sweden
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3% per year
benefits	3% per year
time frame (runtime of model calculation)	10 years
sensitivity analysis/Variables	vaccine efficacy, incidence of diseases, treatment costs
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	combination of study results®istry
currency and year for cost data	SEK 2006
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	SEK 504,17
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	model, developed by Fourth Hurdle
block diagram of the model (yes/no)	structure of the model reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	not reported
societal perspective	net saving of 27,9 mill. SEK, cost per LYG is dominant (95% CI - 205, +160 SEK)
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	one-way sensitivity analysis, probabilistic sensitivity analysis
synthesis of the results	universal pneumococcal vaccination would be cost effective
comments	routine 3 dose vaccination, herd immunity effect included

Study information	
study identification (author) /year of publication	Tilson 2008 [51]
conflict of interests / finance/sponsor	funding from the National Immunisation Advisory Committee
Methodology	
explicit clinical problem/ biological rationale for the intervention/ rationale for review	yes
characteristics of study population/ setting	birth cohort of 61,000 infants
study type (CMA, CEA, CUA, CBA)	CEA
perspective (health care system, payer, society, patients)	health care system
country	Ireland
intervention	conjugate vaccine PnC7
comparator	no vaccination
discount rate	
costs	3,5% per year
benefits	3,5% per year
time frame (runtime of model calculation)	5-year period
sensitivity analysis/Variables	vaccine cost, Incidence of pneumococcal infection, case fatality rates, vaccine efficacy, cost of administering vaccine, duration of protection from vaccination
Outcomes (costs/health outcomes)	
Source of data	
source of clinical data (meta-analysis, single study, expert opinion)	AR-DRG data, National Casemix Unit, Dept. of Health & Children Ireland
currency and year for cost data	EURO 2005
assessment of costs and health outcomes (yes/no)	yes
parameters for health outcomes (LYG, QALY)	LYG
clinical outcome measurements (health states reported)	yes
Vaccination costs per dose (price + administration)	€ 63.18 plus administration fee €15/dose
type of model (Markov, decision tree, differential equations, microscopic methods, hybrid structures, ...)	model in MS Excel
block diagram of the model (yes/no)	not reported
Assessment of the quality of methodology	
health outcome results (reported/not reported)	reported
cost effects	reported
payers perspective	€249,591 per LYG €5997/LYG herd immunity included
societal perspective	not reported
sensitivity analysis (yes/no, respectively detailedness)	one-way sensitivity analysis
synthesis of the results	universal infant pneumococcal conjugate vaccination could be considered highly cost-effective in the Irish health-care setting from a health-care payers' perspective, if viewed in terms of the herd immunity effect
comments	herd immunity effect included

Literaturverzeichnis

- [1] C. Azzari and Massimo Resti. Reduction of Carriage and Transmission of Streptococcus pneumoniae: The Beneficial Side Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine. CID 2008:47.
- [2] Claes C, Reinert RR, von der Schulenburg JM. Cost effectiveness analysis of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Germany considering herd immunity effects. Eur J Health Econ. 2008 Apr 1.
- [3] European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment report – Prevenar. EMA/H/C/323, 2009.
- [4] Liselotte Högberg, 2007
- [5] D. Bogaert, R. H. Veenhoven, M. Sluijter, W. J. W. Wannet, G. T. Rijkers, T. J. Mitchell, S. C. Clarke, W. H. F. Goessens, A. G. Schilder, E. A. M. Sanders, R. de Groot, and P. W. M. Hermans. Molecular Epidemiology of Pneumococcal Colonization in Response to Pneumococcal Conjugate Vaccination in Children with Recurrent Acute Otitis Media. Journal of Clinical Microbiology, January 2005, p. 74-83, Vol. 43, No.1, 2005.
- [6] Paola Marchisio, Susanna Esposito, Gian Carlo Schito, Anna Marchese, Roberta Cavagna, Nicola Principi, and Hercules Project Collaborative Group. Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Healthy Children: Implications for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. Emerg Infect Dis. 2002 May; 8(5):479-484, 2002.
- [7] Dea M. Cardozo, Cristiana M. C. Nascimento-Carvalho, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Federal Fabiane R. Souza, and Nivea M. S. Silva. Nasopharyngeal Colonization and Penicillin Resistance Among Pneumococcal Strains: A Worldwide 2004 Update. Braz J Infect Dis. 2006 Aug;10(4):293-304, 2004.
- [8] Statistik Austria. Bevölkerungsstruktur in Österreich.
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstruktur/bevoelkerung_nach_alter_geschlecht/index.html
Stand: 18.4.2009
- [9] Statistik Austria .Sterbetafel.
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/demographische_masszahlen/sterbetafel/index.html
Stand: 18.4.2009
- [10] Statistik Austria. Geburtsziffern.
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstand_jahres-_und_quartalswerte/bevoelkerung_im_jahresdurchschnitt/index.html
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html
Stand: 18.4.2009
- [11] Statistik Austria. Bevölkerungsstand in Österreich
http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/bevoelkerungsstand_und_veraenderung/bevoelkerung_zu_jahres-_quartalsanfang/index.html
Stand: 10.1.2009

- [12]Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinosch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal conjugate immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine*. 2003 Jul 4;21(23):3273-81.
- [13]McIntosh E D, Conway P, Willingham J, Lloyd A The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine *Vaccine* 2003 Vol 21 19-20: 2564-2572
- [14]M. Haber, A. Barskey, W. Baughman, L. Barker, C. Whitney, M. Shaw, W. Orenstein, and D. Stephens. Herd immunity and pneumococcal conjugate vaccine: A quantitative model. *Vaccine*, Volume 25, Issue 29, 20 July 2007.
- [15]M. Paulke-Korinek, P. Rendi-Wagner, H. Burgmann, A. Georgopoulos, M. Kundi, I. Mutz, A. Vecsei, and H. Kollaritsch. Pneumococcal pneumonia in the UK – how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV). *Vaccine*, 2005 Feb 25;23(14):1739-45.
- [16]M. A. Bronsdon J Dallas R. Reid M. Santosham K. L. O'Brian E.V. Millar, J. P. Watt. Indirect Effect of 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Colonization among Unvaccinated Household Members. *CID* 2008:47.
- [17]Sergei V. Petrovskii, Horst Malchow and Ezio Venturino. *Spatiotemporal Patterns in Ecology and Epidemiology*. Chapman: Mathematical and Computational Biology Series.
- [18]Štefan Emrich. Comparison of Mathematical Models and Development of a Hybrid Approach for the Simulation and Forecast of Influenza Epidemics within Heterogeneous Populations. 2007.
- [19]Paola Marchisio and Susanna Esposito and Gian Carlo Schito and Anna Marchese and Roberta Cavagna and Nicola Principi and Hercules Project Collaborative Group. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children: Implications for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. 2002
- [20]Nigel Gilbert. *Agent-based social simulation: dealing with complexity*. 2004
- [21]Shah Jamal Alam, Ruth Meyer, and Emma Norling. *A Model for HIV Spread in a South African Village*. 2008
- [22]Z. Kobti, R.G. Reynolds, and T. Kohler. A multi-agent simulation using cultural algorithms: the effect of culture on the resilience of social systems *Evolutionary Computation*, 2003 CEC ,03. Vol.3, p 1988 – 1995. 2003
- [23]Emily M. Jin, Michelle Girvan, and M. E. J. Newman. Structure of growing social networks, *Physical Review E*, Volume 64, 046132. 2001
- [24]International Network of Agencies for Health Technology Assessment <http://www.inahta.org> aufgesucht am 2.6.2008
- [25]<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/Home.aspx?DB=HTA> aufgesucht am 2.6.2008
- [26]<http://www.healthinsite.gov.au> aufgesucht am 22.4.2008
- [27]<http://finohta.stakes.fi/EN/index.htm> aufgesucht am 2.6.2008
- [28]<http://www.inahta.org/Search2/?pub=1>

- [29]http://www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Medicinsk_teknologivurdering.aspx?lang=en
- [30]<http://www.cadth.ca/> aufgesucht am 2.6.2008
- [31]<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/search.aspx?SessionID=615920&SearchID=615920&SearchFor=pneumococcal&RPP=10&DB=&DefaultOr=Yes&D=41&E=100&H=12> aufgesucht am 2.6.2008
- [32]Asensi F, De Jose M, Lorente M, Moraga F, Ciuryla V, Arikian S, Casciano R, Vento M. A pharmaco-economic evaluation of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Spain. *Value Health*. 2004 Jan-Feb;7(1):36-51.
- [33]Lebel M H, Kellner J D, Ford-Jones E L, Hvidsten K, Wang E C, Ciuryla V, Arikian S, Casciano R A. Pharmaco-economic evaluation of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canada (Structured abstract). *Clinical Infectious Diseases* 2003 Vol.36, 3: 259-268
- [34]Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V, Black SB. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jun;25(6):494-501.
- [35]Lieu TA, Ray GT, Black SB, Butler JC, Klein JO, Breiman RF, Miller MA, Shinefield HR. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1460-8.
- [36]Marchetti M, Colombo GL. Cost-effectiveness of universal pneumococcal vaccination for infants in Italy. *Vaccine*. 2005 Aug 31;23(37):4565-76.
- [37]Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2004 Oct 22;22(31-32):4203-14
- [38]Giorgi-Rossi P, Merito M, Borgia P. Cost-effectiveness of introducing the conjugated pneumococcal vaccine to routine free immunizations for infants in Lazio, Italy. *Health Policy*. 2008 Jul 17
- [39]De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, Framarin A. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*. 2003 Sep 8;21(25-26):3757-64.
- [40]Butler JR, McIntyre P, MacIntyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. *Vaccine*. 2004 Mar 12;22(9-10):1138-49.
- [41]Claes C, Graf von der Schulenburg J M TI: Cost effectiveness of pneumococcal vaccination for infants and children with the conjugate vaccine PnC-7 in Germany (Provisional record) *Pharmacoeconomics*: 2003 VL: 21. 8:587-600

- [42]McIntosh E D, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R, Lloyd A Pneumococcal pneumonia in the UK: how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine *Vaccine* 2005 VOL:23(14) : 1739-1745
- [43]Wisloff T, Abrahamsen T G, Bergsaker M A, Lovoll O, Moller P, Pedersen M K, Kristiansen I S Cost effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination program *Vaccine* 2006 Vol 24 29-30:5690-5699
- [44]Hubben GA, Bos JM, Glynn DM, van der Ende A, van Alphen L, Postma MJ. Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models--illustrated with a cost-effectiveness *Vaccine*. 2007 May 4;25(18):3669-78.
- [45]Bergman A, Hjelmgren J, Orqvist A, Wisløff T, Kristiansen IS, Hogberg LD, Persson KM, Persson U. Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2008 Apr 8:1-9.
- [46]Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Pneumococcal vaccination of children in Belgium (Brief record). Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)
- [47]Moore D, Bigam M, Patrick D. Modelling the costs and effects of a universal infant immunization program using conjugated pneumococcal vaccine in British Columbia. *Can Commun Dis Rep*. 2003 Jun 1;29(11):97-104.
- [48]Navas E, Salleras L, Gisbert R, Domínguez A, Timoner E, Ibáñez D, Prat A. Cost-benefit and cost-effectiveness of the incorporation of the pneumococcal 7-valent conjugated vaccine in the routine vaccination schedule of Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2005 Mar 18;23(17-18):2342-8.
- [49]Salo H, Sintonen H, Nuorti JP, Linna M, Nohynek H, Verho J, Kilpi T. Economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(11-12):821-32.
- [50]Silfverdal SA, Berg S, Hemlin C, Jokinen I. The cost-burden of paediatric pneumococcal disease in Sweden and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal vaccine. *Vaccine*. 2009 Mar 4;27(10):1601-8.
- [51]Tilson L, Usher C, Butler K, Fitzsimons J, O'Hare F, Cotter S, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. Economic evaluation of a universal childhood pneumococcal conjugate vaccination strategy in Ireland. *Value Health*. 2008 Sep-Oct;11(5):898-903.
- [52]Lloyd A, Patel N, Scott DA, Runge C, Claes C, Rose M. Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects. *Eur J Health Econ*. 2008 Feb;9(1):7-15.
- [53]McIntosh ED. Cost-effectiveness studies of pneumococcal conjugate vaccines. *Expert Rev*

- Vaccines. 2004 Aug;3(4):433-42. Review
- [54]Armstrong EP. Economic benefits and costs associated with target vaccinations. *J Manag Care Pharm.* 2007 Sep;13(7 Suppl B):S12-5.
- [55]Petit G, De Wals P, Law B, Tam T, Erickson L J, Guay M, Framarin A Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian children (Provisional record) *Canadian Journal of Infectious Diseases* 2003 VL: 14 4: 215-22.
- [56]McClure C A, Ford M W, Wilson J B, Aramini J J Pneumococcal conjugate vaccination in Canadian infants and children younger than five years of age: recommendations and expected benefits (Brief record) *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2006 VL:1,: 1: 19-26
- [57]Straetemans M, Sanders EAM, Veenhoven RH, Schilder AGM, Damoiseaux RAMJ, Zielhuis GA Pneumococcal vaccines for preventing otitis media *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* John Wiley & Sons, Ltd 2004 VOL: Issue 1.
- [58]Health Council of the Netherlands Gezondheidsraad Universal vaccinations against meningococcal serogroup C and Pneumococcal disease - systematic review, expert panel. Den Haag: Health Council of the Netherlands Gezondheidsraad (GR) 2002 Report
- [59]Darkes M J M, Plosker G L Pneumococcal conjugate vaccine (Pneumovax 23; PNCRM7): A review of its use in the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infection (Brief record) *Paediatric Drugs* 2002 VL: 4 NO: 9: 609-630
- [60]Anthony K, Pichlbauer E, Sturzlinger H. Efficacy of pneumococcal vaccination (Brief record). German Agency for Health Technology Assessment at the German Institute for Medical Documentation and Information (DAHTA) (DIMDI) (DAHTA)
- [61]Sinha A, Levine O, Knoll MD, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet.* 2007 Feb 3;369(9559):389-96.
- [62]Claes C; Reinert RR; Vauth C; Greiner W Health Technology Assessment: Heptavalenter Pneumokokkenkonjugat-Impfstoff (PCV7) Health Technology Assessment: Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) DIMDI
- [63]Brown A Pneumovax(TM): a pneumococcal conjugate vaccine for infants and young children (Structured abstract). 2001 HTA-20010048 Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment
- [64]Bos JM, Rumke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic impact and cost-effectiveness of

- universal infant vaccination with a 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in the Netherlands *Clinical Therapeutics* 2003 VOL:25(10) 2614-30 *Clin Ther.* 2003 Oct;25(10):2614-30.
- [65]Black S, Lieu TA, Ray GT, Capra A, Shinefield HR. Assessing costs and cost effectiveness of pneumococcal disease and vaccination within Kaiser Permanente. *Vaccine*. 2000 Dec 8;19 Suppl 1:S83-6
- [66].Black S, Shinefield H Assessing the cost of pneumococcal disease and the cost-effectiveness of vaccination with PNCRM7 (Provisional record). *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental* 2002, 63, Supplement A 10-14
- [67]Ford M W, Grace E, Wang E C Y The clinical and economic impact of pneumococcal conjugate vaccine associated herd immunity in Canada (Structured abstract). *Journal of Medical Economics* 2004, Vol 1 85-92
- [68].Beutels P, Thiry N, Van Damme P Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination: a review (2002-2006) *Vaccine* 2007 Vol 25, 8: 1355-1367
- [69]Hutton J, Iglesias C, Jefferson T O. Assessing the potential cost effectiveness of pneumococcal vaccines in the US: methodological issues and current evidence (Brief record) *Drugs and Aging* 1999 VL: 15 NO: Supplement 1: 31-36
- [70]Jacobs R J, Meyerhoff A S Comparative cost effectiveness of varicella, hepatitis A and pneumococcal conjugate vaccines (Structured abstract) : *Preventive Medicine* 2001 VL: 33: 639-645
- [71]Baltussen R M, Ament A J, Leidl R M, Van Furth R Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in The Netherlands (Structured abstract) *European Journal of Public Health*, 1997 VL: 7 NO: 2: 153-161
- [72]De Graeve D, Beutels P Economic aspects of pneumococcal pneumonia: a review of the literature (Brief record) *Pharmacoeconomics* 2004 VL: 22,11: 719-740
- [73]Strutton D R, Stang P E Prophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV), varicella, and pneumococcal infections: economic-based decision-making (Structured abstract) *Journal of Pediatrics* 2003 VL: 143;5 Supplement S: S157-S162
- [74]Hueston WJ, Mainous AG 3rd, Brauer N. Predicting cost-benefits before programs are started: looking at conjugate vaccine for invasive pneumococcal infections *J Community Health*. 2000 Feb;25(1):23-33.
- [75]Weycker D, Richardson E, Oster G Childhood vaccination against pneumococcal otitis media

and pneumonia: an analysis of benefits and costs (Structured abstract) American Journal of Managed Care : 2000 VL: 6, 10 Supplement S: S526-S535

ANHANG A – AUSGESCHLOSSENE MEL

Die 10040 Operationen führen zu einem Ausschluss des Datensatzes:

MEL_CODE	Kurzbezeichnung	Anzahl
1199	sonstige Operation - Schädel, Gehirn	73
1399	sonstige Operation - Wirbelsäule, Rückenmark	54
1499	sonstige Operation - periphere Nerven	3
1549	sonstige Op. - Orbita, Augapfel, Augenmuskel, Tränenapparat	23
1599	sonstige Op. - Uvealtrakt, Linse, Retina, Nervus Opticus	47
1649	sonstige Operation - äusseres Ohr	28
1699	sonstige Operation - Mittelohr	28
1799	sonstige Operation - Nase, Nasennebenhöhlen	172
1849	sonstige Operation - Mundhöhle, Speicheldrüsen	264
1899	sonstige Operation - Pharynx, Tonsillen	178
1949	sonstige Operation - Gesicht, Gesichtsschädel	81
2099	sonstige Operation - Larynx, Trachea, Hals	2101
2149	sonstige Operation - Bronchien, Lunge, Pleura	978
2299	sonstige Operation - Mediastinum und Thorax	239
2499	sonstige Operation - Herz und herznahe Aorta	70
2599	sonstige Operation - Arterien	229
2649	sonstige Operation - Venen	539
2699	sonstige Operation - Lymphknoten, Lymphgefässe	32
2799	sonstige Operation - endokrine Drüsen	2
2849	sonstige Operation - Ösophagus	67
2899	sonst.Op. - Zwerchfell, Abdominalwand, Peritoneum, P.höhle	373
2999	sonstige Operation - Magen	148
3049	sonstige Operation - Pylorus, Duodenum	37
3149	sonstige Operation - Leber, Gallenblase, Gallenwege	91
3199	sonstige Operation - Pankreas, Milz	16
3249	sonstige Operation - Dünndarm	252
3299	sonstige Operation - Kolon	176
3349	sonstige Operation - Rektum	39
3399	sonstige Operation - Anus	23
3449	sonstige Operation - Nieren, Nierenbecken	29
3499	sonstige Operation - Ureter	42
3549	sonstige Operation - Harnblase	277
3599	sonstige Operation - Urethra	117
3649	sonstige Operation - Prostata	14
3699	sonstige Op. - Hoden, Nebenhoden, Samenwege, Penis, Skrotum	35
3749	sonstige Operation - Ovarien, Tuben, Adnexe	8
3799	sonstige Operation - Uterus (exkl.Cervix)	24
3849	sonstige Operation - Vagina, Vulva, Damm	42
3899	sonstige Operation - Gravidität	3
3949	sonstige Operation - Schultergürtel, Skapula, Klavikula	10
4049	sonstige Operation - Schulter, Schultergelenk, Oberarm	33
4099	sonstige Operation - Ellbogen, Ellbogengelenk, Unterarm	51
4149	sonstige Operation - Handgelenk, Handwurzel	8
4199	sonstige Operation - Hand, Mittelhand, Finger	49

4299	sonstige Op. - Becken, Hüftgelenk, proximaler Oberschenkel	255
4399	sonstige Operation - distaler Oberschenkel, Kniegelenk	79
4449	sonstige Operation - Unterschenkel	119
4499	sonstige Operation - Sprunggelenk	12
4549	sonstige Operation - Fuß, Mittelfuß, Zehen	310
4599	sonstige Operation - Bewegungsapparat	165
4649	sonstige Operation - Haut, Hautanhangsgebilde, Subkutis	2152
4950	Zirkumzision (Op. bei Phimose/Paraphimose) - kassenfrei	1
4956	Tubenligatur, abd. oder vaginal, eins./beids., kassenfrei	1
Gesamtanzahl:		10040

ANHANG B - DATENBANKAUFBEREITUNG

Detailbeschreibung der Datenbankaufbereitung für KH – Datensätze

Die folgenden Passagen befassen sich mit der detaillierten Durchführung der Datenaufbereitung der Einzelfalldaten der stationären Aufenthalte der Jahre 2001 bis 2007. Hierbei stellen Punkt 1 bis 5 die Bereinigung der Fallzahlen dar.

Im darauf folgenden Punkt werden die Zusammenführung der medizinischen Einzelleistungen und der Aufenthaltsdauern für Fälle mit Wiederaufnahme bzw. Transfer detailliert beschrieben. Erst durch diese Zusammenführung können maximale Aufenthaltsdauern im stationären Bereich und/oder intensivmedizinischer Betreuung fehlerfrei erkannt und bewertet werden.

1 Allgemeines & Vorgangsweise

1.1 Erfassen der zusammenpassenden Datensätze

Zunächst müssen Datensätze gesucht werden, die so gut zusammenpassen, dass man davon ausgehen kann, dass sie zu einem einzigen Patienten gehören.

Dazu werden folgende Bedingungen an die patientenbezogenen Daten gestellt:

- Gleiche Postleitzahl
- Gleiches Geschlecht
- Alter bei Entlassung : Entweder gleich oder im späteren Datensatz um 1 größer (falls der Patient während seines Krankenhausaufenthaltes Geburtstag hat)

1.2 Rekonstruktion der Abfolge

Im nächsten Schritt muss die Kette rekonstruiert werden, welche die zeitliche Abfolge der einzelnen Aufenthalte darstellt.

Datensatz 1 → Datensatz 2 → ... → Datensatz n

„A → B“ bedeutet: Die Datensätze A und B gehören demselben Patienten, die zu zwei aufeinanderfolgenden Krankenhaus-Aufenthalten gehören, wobei A der frühere und B der darauffolgende Aufenthalt ist.

Beim Vergleich von 2 Datensätzen wird daher auch folgende Bezeichnung verwendet:

„Früherer Datensatz → Späterer Datensatz“

Im Idealfall wird der Patient bei Datensatz 1 aufgenommen, dann zu Datensatz 2 transferiert und so weiter, bis er bei Datensatz n wieder entlassen wird.

Da in der vorhandenen Datenbank aber nur Datensätze mit Pneumokokken-Diagnosen vorhanden sind, kann es passieren, dass sich nur Teilstücke dieser Kette rekonstruieren lassen.

1.3 Speichern von Zusammenhängenden Datensätzen

2 in einer Kette aufeinanderfolgende Datensätze werden in einer Tabelle mit 4 Spalten gespeichert:

ENTLASSUNGS_NR..... AUFENTHALT_NR des früheren Datensatzes
 ENTLASSUNG_DATUM Entlassungsdatum des früheren Datensatzes
 AUFNAHME_NR..... AUFENTHALT_NR des späteren Datensatzes
 AUFNAHME_DATUM..... Aufnahmedatum des späteren Datensatzes

1.4 Zusammenfassen der Datensätze

Zusammenhängende Datensätze sollen nun zu einem einzigen Datensatz zusammengefasst werden. Dabei wird sukzessive der letzte Datensatz der Kette an den vorletzten Datensatz angehängt und dann gelöscht. Dieser Vorgang wird so lange durchgeführt, bis die Kette nur mehr aus Datensatz 1 besteht.

Also:

Hänge *Datensatz n* an *Datensatz (n-1)* → Lösche *Datensatz n* →
 hänge *Datensatz (n-1)* an *Datensatz (n-2)* → lösche *Datensatz (n-1)* →
 ... →
 hänge *Datensatz 2* an *Datensatz 1* → lösche *Datensatz 2*

Anhängen von späterem Datensatz an früheren (früherer) Datensatz, wenn „Früherer Datensatz → Späterer Datensatz“:

1.4.1 Zusammenhängen der Aufenthaltsdaten:

- 1) Addiere die Belagstage von späterem Datensatz zu den Belagstagen von früherem Datensatz
- 2) Addiere die Punkte (die die Kosten repräsentieren) von späterem Datensatz zu den Belagstagen von früherem Datensatz
- 3) Setze das Alter bei Entlassung bei früherem Datensatz auf das Alter bei Entlassung von späterem Datensatz
- 4) Setze das Entlassungsdatum und die Entlassungsart bei früherem Datensatz auf die Werte von späterem Datensatz
- 5) Lösche späteren Datensatz aus der Tabelle AUFENTHALTE

1.4.2 Zusammenhängen der Diagnosen:

Ändere die Aufenthaltsnummer der Diagnosen von späterem Datensatz auf die Aufenthaltsnummer von früherem Datensatz, wobei zu beachten ist:

- 1) Die Hauptdiagnose von späterem Datensatz wird...
 - ... gelöscht, falls sie gleich der Hauptdiagnose von früherem Datensatz ist
 - ... zur Hauptdiagnose von früherem Datensatz, falls sie stärker^{*)} ist als die aktuelle Hauptdiagnose von früherem Datensatz (welche dann zur Nebendiagnose wird, damit der Patient genau eine Hauptdiagnose hat)
 - ... zur Nebendiagnose von früherem Datensatz in allen anderen Fällen
- 2) Eine Nebendiagnose von späterem Datensatz wird gelöscht, falls sie bereits als Diagnose von früherem Datensatz existiert.
 Falls sie noch nicht existiert, ändere sie zu einer Nebendiagnose von früherem Datensatz

*) Die verwendete Reihung von Diagnosen sieht folgendermaßen aus (beginnend bei der „stärksten“ Diagnose): A40.3 – G00.1 – J13 – A40.9 – G00.9 – J15.9 – J18.0 – J18.9 – alle anderen Diagnosen

1.4.3 Zusammenhängen der Leistungen:

Ändere die Aufenthaltsnummer der Diagnosen von späterem Datensatz auf die Aufenthaltsnummer von früherem Datensatz. Existiert in der Tabelle LEISTUNGEN bereits ein Datensatz mit selber AUFENTHALTSNUMMER und MEL_CODE, dann bedeutet das, dass der Patient diese MEL bereits in Anspruch genommen hat. In diesem Fall addiere die ANZAHL_LEISTUNGEN des soeben geänderten Datensatzes zu ANZAHL_LEISTUNGEN des bereits existierenden Datensatzes und lösche den soeben geänderten Datensatz.

1.5 Rekonstruktion der Kette aus den gespeicherten Zusammenhängen

Um die Datensätze nach den Vorgaben in 1.4 zusammenzuhängen, muss die in 1.3 definierte Liste passend sortiert werden. Sonst könnte es passieren, dass man einen Datensatz an einen anderen Datensatz anhängen will, der bereits gelöscht ist.

Die Sortierungs-Reihenfolge sieht somit folgendermaßen aus:

- Nach AUFNAHME_DATUM absteigend
- Bei Gleichheit nach ENTLASSUNG_DATUM absteigend
- Bei Gleichheit nach ENTLASSUNG_DATUM der späteren Datensätze absteigend
- Bei Gleichheit nach AUFNAHME_DATUM der früheren Datensätze absteigend
- Bei Gleichheit nach AUFNAHME_NR absteigend

1.6 Ablauf

Zuerst müssen alle zusammenhängenden Datensätze anhand der originalen AUFENTHALTE- und DIAGNOSEN-Tabelle erstellt werden.

Dann werden zuerst die Datensätze der Transfers und danach die der Wiederaufnahmen zusammengehängt.

1.7 Verlorene Information

Folgende Informationen gehen beim Zusammenhängen von Datensätzen verloren:

- In welchen Folge-Krankenhäusern die Patienten gewesen sind
Gespeichert wird: Nur Erstaufnahme-Krankenhaus
- Wann Transfers stattgefunden haben
Gespeichert wird: Nur das Aufnahme-Datum des ersten und Entlassungs-Datum des letzten Datensatzes einer Kette gespeichert
- Informationen über verschiedene Hauptdiagnosen im Laufe eines zusammenhängenden Aufenthalts.
Gespeichert wird: Nur Information über die stärkste Hauptdiagnose, alle anderen Diagnosen bleiben als Nebendiagnosen erhalten
Bemerkung: Patienten, die in 2 Spitälern 2 komplett verschiedene Pneumokokken-Diagnosen haben, gibt es praktisch nicht.

Die Differenz aus Aufnahme- und Entlassungsdatum muss nicht mehr mit den Belagstagen übereinstimmen, da Patienten inzwischen auch Tage außerhalb von Krankenhäusern verbracht haben können

2 Transfers

Ein Transfer liegt vor, wenn ein Patient mit einem Rettungs- oder Krankentransportdienst direkt von einem Krankenhaus in ein anderes Krankenhaus transportiert wird.

Dabei wird im ersten Krankenhaus als Entlassungsart ‚T‘ eingetragen und im zweiten Krankenhaus als Aufnahmeart ‚T‘ oder ‚W‘. ‚W‘ als Aufnahmeart ist dann der Fall, wenn der Patient innerhalb der letzten 7 Tage bereits stationärer Patient in diesem Krankenhaus war.

2.1 Suche

Bei der Suche wird zusätzlich zu den personenbezogenen Daten aus 1.1 vorausgesetzt:

- 2 aufeinanderfolgende Aufenthalte müssen in verschiedenen (verschiedene) Krankenhäuser gewesen sein
- Der frühere Datensatz muss Entlassungsart ‚T‘, der spätere Datensatz Aufnahmeart ‚T‘ oder ‚W‘ haben
- Das Aufnahmedatum des späteren Datensatzes muss gleich dem Entlassungsdatum des früheren Datensatzes oder der darauffolgende Tag (bei Transfers über Mitternacht) sein
- Mögliche Transfers auf einen darauffolgenden Tag werden nur akzeptiert, falls sie keine Inkonsistenzen mit Transfers am selben Tag verursachen

2.2 Inkonsistenzen

In der Regel treten Inkonsistenzen auf, wenn ein Patient an einem Tag zwischen mehreren Krankenhäusern transferiert wird.

Selten entsteht diese Konstellation durch Zufall, sondern zum Beispiel durch:

2.2.1 Zu einem früheren Datensatz werden mehrere passende spätere Datensätze gefunden.

Abhilfe: Erstelle die gültige Kette von Datensätzen folgendermaßen, indem man nur den späteren Datensatz behält, der das früheste Entlassungsdatum hat. Sollten die Entlassungsdaten gleich sein, behalte den mit der höchsten Aufenthaltsnummer.

2.2.2 Es werden mehrere frühere Datensätze gefunden, die auf denselben späteren Datensatz passen.

Abhilfe: Erstelle die gültige Kette von Datensätzen folgendermaßen, indem man nur den früheren Datensatz behält, der das späteste Aufnahmedatum hat. Sollten die Aufnahmedaten gleich sein, behalte den mit der höchsten Aufenthaltsnummer.

2.3 Speichern der Wiederaufnahmen

Die gefundenen Transfers werden nach Vorschrift aus 1.3 in der Tabelle TRANSFERS gespeichert.

3 Wiederaufnahmen

Eine Wiederaufnahme liegt vor, wenn ein Patient in einem Krankenhaus stationär aufgenommen wird, in dem er bereits in den letzten 7 Tagen Patient war.

Da die geschlossenen Ketten bereits in Transfers gefunden wurden, fehlen noch all jene zusammenhängenden Krankenhausaufenthalte, zwischen denen der Patient eine gewisse Zeit außerhalb eines Krankenhauses verbracht hat.

Bei Wiederaufnahmen kann davon ausgegangen werden, dass es sich um die gleichen und nicht um neuerliche Krankheiten wie beim früheren Aufenthalt handelt.

Die hier gefundenen Ketten werden im Allgemeinen also eine Länge von 2 haben.

3.1 Suche

Bei der Suche wird zusätzlich zu den personenbezogenen Daten aus 1.1 folgendes vorausgesetzt:

- 2 aufeinanderfolgende Aufenthalte müssen im selben Krankenhaus stattfinden
- Der frühere Datensatz muss als Entlassungsart ‚T‘ oder ‚E‘ gekennzeichnet sein, sowie, der spätere Datensatz als Aufnahmeart ‚T‘ oder ‚W‘ haben
- (Aufnahmedatum des späteren Datensatzes) \geq (Entlassungsdatum des früheren Datensatzes)
- (Aufnahmedatum des späteren Datensatzes) \leq (Entlassungsdatum des früheren Datensatzes + 7 Tage)
- Mögliche zusammenhängende Datensätze werden nur akzeptiert, falls sie keine Inkonsistenzen mit Transfers verursachen: Ein späterer (bzw. früherer) Datensatz der Wiederaufnahme darf kein späterer (bzw. früherer) Datensatz in den Transfers sein

3.2 Inkonsistenzen

Auftretende Inkonsistenzen entstehen, wenn Datensätze von verschiedenen Patienten zufällig zusammenpassen.

3.2.1 Zu einem früheren Datensatz werden mehrere passende spätere Datensätze gefunden.

Abhilfe: Behalte den Datensatz mit dem frühesten Aufnahmedatum (das heißt, erachte den Datensatz als den richtigen, wo zwischen Entlassung und Wiederaufnahme der kleinste Zeitraum liegt). Bei Gleichheit von Aufnahmedaten behalte den Datensatz mit der niedrigsten Aufenthaltsnummer.

3.2.2 Es werden mehrere frühere Datensätze gefunden, die auf den selben späteren Datensatz passen.

Abhilfe: Behalte den Datensatz mit dem spätesten Entlassungsdatum (das heißt, erachte den Datensatz als den richtigen, wo zwischen Entlassung und Wiederaufnahme der kleinste Zeitraum liegt). Bei Gleichheit von Entlassungsdaten behalte den Datensatz mit der höchsten Aufenthaltsnummer.

3.3 Verweise auf gelöschte Datensätze

Durch die bisherige Abarbeitung tritt noch ein weiterer Problempunkt auf der gelöst werden muss. Wenn eine Wiederaufnahme gefunden wird, bei der der frühere Datensatz Teil einer Kette der Transfers ist, der spätere jedoch nicht.

Ein Beispiel für eine solche Situation:

Aufnahme in Krankenhaus 1 – Transfer ins Krankenhaus 2 – Entlassung aus Krankenhaus 2 – Patient verbringt 1-7 Tage zu Hause – Wiederaufnahme im Krankenhaus 2

Abhilfe: Ändere in den Wiederaufnahmen alle früheren Aufenthaltsnummern, die als spätere Aufenthaltsnummer in den Transfers vorkommen (also gelöscht werden), in die frühere Aufenthaltsnummer des Transfers.

Wichtig ist, diese Änderungen in derselben Reihenfolge abzarbeiten, in denen die Transfers zusammengehängt werden, um die Ketten in der richtigen Reihenfolge durchzulaufen, um schlussendlich die Aufenthaltsnummer des ersten Datensatzes der Kette zu erhalten.

3.4 Speichern der Wiederaufnahmen

Die gefundenen Wiederaufnahmen werden nach Vorschrift aus 1.3 in der Tabelle WIEDERAUFNAHMEN gespeichert.

4 Ergebnisse

Gefundene Transfers: 2580

Gefundene Wiederaufnahmen: 1706

5 Spezialfall

Im Jahr 2006 wurde im Otto-Wagner-Spital in Wien in den Monaten Mai bis August 62 Mal eine Person (männlich, 42 Jahre, 1010 Wien) mit Diagnose G00.1 mit K aufgenommen und am selben Tag mit E entlassen.

Da es sich um eine Aufnahme mit K handelt, wurden diese Datensätze nicht automatisch erkannt. Aufgrund der Übereinstimmungen wird davon ausgegangen, dass es sich um ein und dieselbe Person handelt, daher werden die 62 Datensätze nach Vorschrift zu einem einzigen vereinigt.

6 Zusammenführung von Leistungspunktekenzahlen und Aufenthaltsdauern - Bereinigung der Tabelle: VERLEGUNGEN

Die Zusammenführung der medizinischen Einzelleistungen und deren Aufsummierung sowie der Aufenthaltsdauern für Fälle mit Wiederaufnahme bzw. Transfer wird detailliert beschrieben.

Generell ist in der Datenbankstruktur ersichtlich: Es gibt ENTLASSUNGSNUMMER in TRANSFERS welche als AUFENTHALTSNUMMER in WIEDERAUFNAHMEN vorkommen aber nicht umgekehrt, also muss zuerst nach Transfers, anschließend nach Wiederaufnahmen bereinigt werden.

6.1 Transfers

Wurde ein Patient transferiert, gibt die ENTLASSUNGSNUMMER in der Tabelle TRANSFERS an, welche AUFENTHALTSNUMMER der Patient nach seinem Transfer erhält nachdem er vor seinem Transfer die Aufenthaltsnummer AUFNAHMENUMMER besessen hat. Ein Patient kann klarerweise mehrmals transferiert werden, in diesem Fall kommt eine ENTLASSUNGSNUMMER erneut als AUFNAHMENUMMER vor.

Detaillierter Bearbeitungsablauf:

- 1) Zuerst wird eine leere Tabelle VERLEGUNGENTRANSFERS erstellt.

- 2) Mit der Tabelle TRANSFERS werden alle Datensätze in VERLEGUNGEN gesucht welche nicht als AUFNAHMENUMMER in TRANSFERS vorkommen. Diese Datensätze werden offensichtlich nicht transferiert und daher in die Tabelle VERLEGUNGENTRANSFERS kopiert.
- 3) Die übrigen Datensätze werden in eine neue Tabelle TRANSFERHOCHx kopiert und die AUFENTHALTSNUMMER überschrieben mit der ENTLASSUNGSNUMMER welche dieser AUFENTHALTSNUMMER in TRANSFERS zugeordnet wird.
- 4) Mit der Tabelle TRANSFERS wurden alle Datensätze in TRANSFERHOCHx gesucht welche nicht als AUFNAHMENUMMER in TRANSFERS vorkommen und in die Tabelle VERLEGUNGENTRANSFERS kopiert.
- 5) Die Schritte 3) und 4) werden nun solange wiederholt bis keine Datensätze mehr übrig bleiben. In der Tabelle VERLEGUNGENTRANSFERS sind nun keine Datensätze mehr vorhanden welche (laut der Tabelle TRANSFERS) transferiert wurden.

6.2 Wiederaufnahmen

Wiederaufgenommene Patienten dürfen für die richtige Weiterverarbeitung nur eine Aufenthaltsnummer besitzen. In der Tabelle WIEDERAUFNAHMEN steht welche AUFENTHALTSNUMMER der Patient nach seiner Wiederaufnahme erhält nachdem er bei seinem letzten Aufenthalt die Aufenthaltsnummer AUFNAHMENUMMER besessen hat. Ein Patient kann mehrmals wiederaufgenommen werden. In diesem Fall kommt eine *Entlassungsnummer* erneut als AUFNAHMENUMMER vor.

Um die Forderung einer eindeutigen Aufenthaltsnummer zu gewährleisten wird folgende Detailarbeit durchgeführt:

- 1) Zuerst wird eine leere Tabelle VERLEGUNGENBEREINIGT erstellt.
- 2) Mit der Tabelle WIEDERAUFNAHMEN werden alle Datensätze in VERLEGUNGENTRANSFERS gesucht, welche nicht als AUFNAHMENUMMER in WIEDERAUFNAHMEN vorkommen. Diese Patienten werden nicht wiederaufgenommen und daher in die Tabelle VERLEGUNGENTRANSFERS kopiert.
- 3) Die übrigen Datensätze werden in eine neue Tabelle WIEDERAUFNAHMENHOCHx kopiert und die AUFENTHALTSNUMMER überschrieben mit der ENTLASSUNGSNUMMER, welche dieser AUFENTHALTSNUMMER in WIEDERAUFNAHMEN zugeordnet wurde.
- 4) Mit der Tabelle WIEDERAUFNAHMEN werden alle Datensätze in TABx gesucht, welche nicht als AUFNAHMENUMMER in WIEDERAUFNAHMEN vorkommen und in die Tabelle VERLEGUNGENBEREINIGT kopiert.
- 5) Die Schritte 3) und 4) werden nun solange wiederholt bis keine Datensätze mehr übrig bleiben. In der Tabelle VERLEGUNGENBEREINIGT sind nun keine Datensätze mehr vorhanden, bei denen Datensätze von wiederaufgenommenen Personen nicht zusammengeführt sind.

6.3 Intensivpunkte und Intensivstationen:

Es existieren 22793 Fälle welche Intensivpunkte laut der Tabelle AUFENTHALTE generieren, die jedoch laut der Tabelle VERLEGUNGEN nie auf einer Intensivstation waren. Das wird dadurch erklärt,

dass bestimmte Behandlungen nur mit Intensivpunkten verrechnet werden können auch wenn sie auf einer anderen Station durchgeführt werden. Besonders häufige Nichtintensivstationen welche diese Punkte generieren sind „innere Medizin – allgemein“ und „Herzüberwachung“. Diese Fälle werden bei den Auswertungen nicht durch die Abfrage nach der maximalen Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation herausgefiltert.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Darstellung der Gesamtmodellstruktur ausgehend von einer Impffrage für ein Realsystem, in dieser Darstellung bezeichnet DGL ein Differentialgleichungsmodell und AB einen Einzelpersonen basierten Ansatz, ein so genanntes Agenten basiertes Simulationsmodell.....	9
Abbildung 2	Gegenüberstellung von Trägerraten für klassische Markov - Modelle (in grün) und unterschiedliche Ausbaustufen eines Differentialgleichungsansatzes (in rot) in Abhängigkeit der Zeit nach Einführung des Impfprogramms in das österreichische Kinderimpfprogramm für 8-jährige Kinder.....	12
Abbildung 3	Trägerraten für 8-jährige Kinder im Zeitverlauf. In grün sind die konstanten Resultate für das Markovmodell dargestellt, in rot (DGL 1) die Ergebnisse der Differentialgleichung ohne Berücksichtigung der Herdenimmunität und in orange (DGL 2) ein möglichst realitätsnahes Konzept unter Beachtung aller dynamischer Effekte.	1
Abbildung 4	Grundstruktur der abgebildeten Sozialstruktur eines implementierten Agenten und der Interaktion.	14
Abbildung 5	Impfprogrammkosten in € pro Jahr im Laufe der Simulationszeit.....	15
Abbildung 6	Verlauf der erwarteten Trägerratenverteilung bezüglich des Alters der Personen.	20
Abbildung 7	Altersabhängige Erkrankungsinzidenzen auf Basis der Fallzahlen von 2001 bis 2007. Die linke Abbildung zeigt den Verlauf für Meningitis und Sepsis, die rechte den der Pneumonien und des Gesamtverlaufes die Aufgrund der Dominanz von Pneumoniefällen annähern identisch sind.	20
Abbildung 8	Aktuelle Bevölkerungsstruktur in Österreich.	32
Abbildung 9	Grundstruktur des Markov Modells mit Visualisierung der Flussmöglichkeiten zwischen den auftretenden Zuständen, wobei die Pfeile die Richtung festlegen.	39
Abbildung 10	Entscheidungsbaumstruktur die für jedes Zeitintervall als Basis für die Berechnung der Fallzahlinzidenzen dient; Die Krankheiten 1 bis 3 stellen die abstrahierten Krankheitsverläufe von Meningitis, Sepsis und Pneumonien dar.....	40
Abbildung 11	Fallzahlen im Markov Modell aus England: Jeder Punkt gibt an wie viele Fälle im letzten Intervall (seit dem letzten Punkt) aufgetreten sind – Reproduktion identer Ergebnisse auf Fallzahlbasis, die Kostenbasis ist in diesem Schritt noch ohne Einfluss.....	41
Abbildung 12	Fallzahlen in Österreich: Jeder Punkt gibt an wie viele Fälle im vorhergehenden Zeitintervall (seit dem letzten Punkt) aufgetreten sind. Die strichlierten Linien beschreiben die Ergebnisse nach Einführung der Impfung im Steady State.....	42
Abbildung 13	Summe der Fallzahlen über 7 Jahre mit Hauptdiagnose J15.9 für unterschiedliches Alter in Jahren. Man erkennt klar die Häufungen an Pneumonien für Kleinkinder und Personen über 60 Jahren.	51

Abbildung 14 Erklärung der Durchimpfungsrate im DGL-System mit Herdenimmunität: Die Pfeile geben die kontinuierlichen Flüsse in die Kompartments der immunisierten und sonstigen Kinder an.....	58
Abbildung 15 Teilausschnitt der Struktur des erzeugten DGL – Systems für eine Altersklasse. Diese Basisstruktur wird 14-mal parallel abgebildet und die einzelnen Kompartments haben über die Kontaktraten direkten Einfluss aufeinander.....	59
Abbildung 16 Trägerratenentwicklung von Personen jünger als 10 Jahre für einen Impfprogrammstart im Jahr 2010. Die strichlierten Linien stellen die Lösungen ohne Beachtung der Bevölkerungsdynamik dar, die voll gezogenen Linien inkludieren auch die erwartete Bevölkerungsentwicklung nach der Prognose der Statistik Austria.....	62
Abbildung 17 Trägerratenentwicklung von Personen älter als 10 Jahre.....	63
Abbildung 18 SII-Modell ohne Serotypenablöse: Flüsse innerhalb einer Altersklasse.....	64
Abbildung 19 Parametervariation der Erkrankungsraten: Es ist ersichtlich, dass auch bei diesem Modellierungsansatz eine Serotypengruppe, nämlich jene mit der geringeren Erkrankungsrate, ausstirbt. Das passiert sogar schneller als im Modell ohne Serotypenablöse, da die dominante Gruppe jederzeit eine Person infizieren kann und dabei keinen Unterschied zwischen Suszeptiblen und Personen mit einem Bakterienstamm aus der schwächeren Serotypengruppe macht. Daher kann auch dieser Ansatz nicht zur Beschreibung der Realität herangezogen werden.....	66
Abbildung 20 SII – Struktur einer Altersklasse: Die unterschiedlichen Stämme sind in zwei Klassen zusammengefasst und diese Vorgangsweise ist auch auf die Personengruppen, die Träger sind, angewandt.....	69
Abbildung 21 Fallzahlreduktion in der Gesamtbevölkerung mit Serotypenverschiebung nach einer ca. 10-jährigen Impfanlaufphase mit Berücksichtigung der demographischen Entwicklung bleiben die Anzahl der vermeidbaren Fälle stabil.....	71
Abbildung 22 Krankheitsfälle in Österreich gegliedert nach Alter. Es werden keine Unterscheidungen bezüglich gesichert durch Pneumokokken aufgetretener Erkrankungen und den zu einem gewissen unsicheren Prozentsatz durch Pneumokokken verursachten Fällen gemacht.	76
Abbildung 23 Visualisierung der Agenten als Einzelpersonen.....	79
Abbildung 24 Ergebnisse eines Basissimulationslauf mit vereinfachtem Einfluss der Altersabhängigkeiten für 5000 Agenten. Die angegebene Zeitachse stellt Wochen dar.	83
Abbildung 25 Modularer Modellaufbau in vier Ebenen mit übergeordneter Sensitivitätsanalyse.....	85
Abbildung 26 Grundstruktur der abgebildeten Sozialstruktur eines implementierten Agenten und der Interaktion.....	86
Abbildung 27 Betrachtung von Einzelsimulationen des Validierungsszenarios für unterschiedliche Serotypengruppen. Im Bild links ist nur die weniger verbreitete Serotypengruppe aktiv, das mittlere Bild zeigt den Konkurrenzfall und das rechte Bild ein alleiniges Auftreten der weiter verbreiteten Serotypengruppe.....	91

Abbildung 28 Darstellung der altersabhängigen Verteilung der Trägerraten und ihrer Aufspaltung in durch PCV 7 abgedeckte Serotypen und nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen für ein theoretisches Impfszenario. Die linke Abbildung zeigt die Serotypenverteilung vor Einführung der Impfung. Die rechte Abbildung zeigt das Ergebnis nach Einführung der Impfung und dem Auftritt von Herdenimmunität und Serotypenverschiebung.	94
Abbildung 29 Impfprogrammkosten in € pro Jahr im Laufe der Simulationszeit.....	98
Abbildung 30 Flowchart zur Literatuarbeit.....	107

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Durchschnittliche Tragedauer eines Trägers bis es zur vollständigen Abstoßung durch das Immunsystem kommt.....	21
Tabelle 2 Liste der untersuchten ICDs, die farblich dargestellten Abkürzungen bezeichnen gesicherte durch Pneumokokken indizierte Erkrankungen, die in schwarz dargestellten Abkürzungen stellen Erkrankungen dar, die durch Pneumokokken verursacht werden können.	22
Tabelle 3 Gesamtanzahl der erfassten Fälle für Österreich über die Jahre 2001 bis 2007, ohne Trennung zwischen Haupt- und Nebendiagnosefällen, Mehrfachdiagnosen werden nur als ein Fall bewertet.	25
Tabelle 4 Erkrankungsinzidenzen für Meningitis, Sepsis und Pneumonie in Erkrankte pro 100.000 Personen und Jahr.....	25
Tabelle 5 Sterbewahrscheinlichkeiten in Prozent nach Diagnosen und Altersgruppen aufgelistet. Es gibt keine Unterscheidung zwischen Haupt- und Nebendiagnosen.	26
Tabelle 6 Analyse der LDF – Punkte für Fälle mit Hauptdiagnose G00.1 die die in der Datenbankbereinigung beschriebenen Randbedingungen erfüllen.....	27
Tabelle 7 Analyse der LDF – Punkte für Fälle mit Hauptdiagnose A40.3 die die in der Datenbankbereinigung beschriebenen Randbedingungen erfüllen.....	28
Tabelle 8 Analyse der LDF – Punkte für Fälle mit Hauptdiagnose J13 die die in der Datenbankbereinigung beschriebenen Randbedingungen erfüllen.....	28
Tabelle 9 Belagstage zu den G00.1 Auswertungen.....	29
Tabelle 10 Belagstage zu den A40.3 Auswertungen.	30
Tabelle 11 Belagstage zu den J13 Auswertungen.....	30
Tabelle 12 Zusammenfassung der Bewertungsszenarien für die Krankheitslast von Meningitis, Sepsis und Pneumonie.	31
Tabelle 13 Fallpauschalen für Nachbehandlungen.	34
Tabelle 14 Hörschäden nach unterschiedlich starker Ausbildung, Behandlungsart und ökonomischer Bewertung der Behandlung.	35
Tabelle 15 Detailergebnisse für die Parametervariation von Sepsis- und Pneumonieinzidenzen.....	46
Tabelle 16 Gegenüberstellung der unterschiedlichen Modellbildungsansätze bezüglich Kerngrößen.	97
Tabelle 17 Gegenüberstellung des Basisszenarios mit und ohne Diskontierung.....	100
Tabelle 18 Ergebnisse der Parametervariationen für unterschiedliche Inzidenzen von Pneumonie und Sepsis.	101

Tabelle 19 Grundriss eines Formulars zur Datenextraktion für ökonomische Studien..... 104
