

**„KOSTENEFFEKTIVITÄT VON ANTIKÖRPERN GEGEN CYCLISCHE
CITRULLINIERTER PEPTIDE IN DER FRÜHEN DIAGNOSTIK DER
RHEUMATOIDEN ARTHRITIS“**

Abschlussbericht

Ansprechpartner:

Alexander Konnopka, Arzt

Prof. Dr. Hans-Helmut König

Universität Leipzig

Stiftungsprofessur für Gesundheitsökonomie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie

Johannisallee 20, D-04317 Leipzig

Telefon: +49 341 97-24540, Fax: +49 341 97-24569

E-Mail: alexander.konnopka@medizin.uni-leipzig.de

Abstract

Aims: This study aims to estimate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the use of antibodies against cyclic citrullinated peptides (aCCP) in the very early diagnosis of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: A published Markov model was used to model 10 year progression of RA in patients first diagnosed with undifferentiated arthritis (UA). Based on this model the incremental costs and quality adjusted life years (QALYs) of using aCCP additional to ACR criteria for diagnosis of RA were estimated. Effect of early diagnosis and treatment due to the use of aCCP was modelled as decreased HAQ-progression. Utilities were assigned to HAQ-states for calculating QALYs. Uncertainty was analysed using univariate as well as probabilistic sensitivity analyses (Monte-Carlo-Simulation).

Results: Baseline ICER was 1,383 Euro/QALY. Univariate sensitivity analyses identified the effect of early diagnosis on HAQ progression as major source of uncertainty resulting in an ICER ranging from “dominance” to 157,275 Euro/QALY, compared to a maximum ICER of 4,132 Euro/QALY for all other variables. Monte Carlo simulation of sampled parameters resulted in a 95%-uncertainty interval from -2,969 Euro/QALY (dominance) to 5,954 Euro/QALY.

Conclusions: Using aCCP-antibodies as additional diagnostic tool in the very early diagnosis of RA in patients diagnosed with UA is likely to be a cost-effective strategy compared to the use of ACR criteria alone. Nevertheless there is a clear need for more research relating to the protective effects of an early or very early diagnosis and treatment of RA on the long-term progression of RA and its resulting functional impairment.

Key words: rheumatoid arthritis, aCCP, undifferentiated arthritis, cost-effectiveness

Einleitung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung. Sie verursacht eine Synovialitis, die dauerhafte Schäden an Knorpeln und Gelenken hervorrufen kann. Diese können zu einer permanenten Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life - HRQL) führen. Obwohl die RA nicht heilbar ist, können Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) den Krankheitsverlauf der RA entscheidend beeinflussen. Sie verzögern den Krankheitsprogress und verringern das Ausmaß der Destruktion der Gelenke [1]. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass DMARDs die Progression der RA langfristig günstig beeinflussen können, wenn sie bereits in sehr frühen Phasen der Erkrankung eingesetzt werden [2;3]. Allerdings ist die Diagnosestellung der RA in sehr frühen Krankheitsstadien oft schwierig. Die Diagnose erfolgt anhand der Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR), die Gelenkschwellungen und Morgensteifigkeit, radiologische Veränderungen, Rheumaknoten sowie das Vorkommen des Rheumafaktors beurteilen [4]. Diese Kriterien werden jedoch in sehr frühen Krankheitsstadien oft nicht erfüllt, so dass bei ebenfalls erfolgloser Ausschlussdiagnostik oftmals eine „undifferenzierte Arthritis“ (UA) diagnostiziert wird. So ist beispielsweise der Rheumafaktor in präklinischen oder sehr frühen Stadien der RA nur in 20-45% der Fälle positiv [5-7]. Andere Laborparameter können in diesem Fall eine sinnvolle Ergänzung darstellen. Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (aCCP) sind hochspezifische Marker der RA, die in 19-31% der Fälle von Rheumafaktor-negativer früher RA nachweisbar sind [5-7]. Durch ihren zusätzlichen Einsatz in der frühen Diagnostik von RA könnten viele Fälle von RA, die heute oft bis zu mehrere Jahre als „undifferenzierte Arthritis“ (UA-RA) behandelt werden, bereits frühzeitig einer adäquaten Therapie zugeführt

werden. Dadurch könnten die langfristige Progression der RA verlangsamt, die HRQL verbessert und zukünftige Kosten vermieden werden.

Um den Effekt eines zusätzlichen Einsatzes von aCCP Antikörpern in der frühen Diagnostik von RA auf die Progression der RA und die damit verbundenen Kosten und gesundheitlichen Effekte zu untersuchen, eignen sich sogenannte Markov-Modelle. Markov-Modelle können genutzt werden, um den Verlauf einer Krankheit über die Zeit zu simulieren [8]. Mit ihnen können die langfristigen Auswirkungen verschiedener diagnostischer Strategien hinsichtlich ihrer Kosten und Effekte miteinander verglichen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER) ermittelt werden. IKER beschreiben das Verhältnis der zusätzlichen durchschnittlichen Kosten einer Strategie A gegenüber einer Strategie B zu den zusätzlichen durchschnittlichen Effekten von Strategie A gegenüber Strategie B [9].

Das Ziel dieser Studie war die Bestimmung der IKER des zusätzlichen Einsatzes von aCCP Antikörpern (Strategie A) im Vergleich zur alleinigen Nutzung der ACR-Kriterien (Strategie B) bei Patienten mit der Neudiagnose einer UA.

Methoden

Studiendesign

Es wurde eine Kosten-Nutzwert-Analyse auf Grundlage eines entscheidungsanalytischen Modells durchgeführt. Die Kosten wurden in Euro, der Nutzwert in qualitätsgewichteten Lebensjahren (quality adjusted life years - QALYs) gemessen. QALYs werden durch die Gewichtung von Lebenszeit mit einer präferenzbasierten Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berechnet, wobei Lebensqualität in Form eines Index angegeben wird, der von 0 (Tod) bis 1 (vollständige Gesundheit) reicht.

Ausgangspunkt des Entscheidungsanalyse-Modells war eine hypothetische Population von 40-jährigen Männern und Frauen (Verhältnis 1:3), die erstmals aufgrund arthritischer

Beschwerden einen Arzt aufsuchen. Dieser kann nach Durchführung der üblichen Diagnostik jedoch weder anhand der ACR-Kriterien eine RA, noch anhand der Ausschlussdiagnostik eine andere Arthritis diagnostizieren und stellt daher die Diagnose „undifferenzierte Arthritis“. Für diese hypothetische Population wurden zwei alternative diagnostische Strategien verglichen. Bei Strategie A wurde als zusätzliche diagnostische Maßnahme der aCCP-Antikörperstatus erhoben und bei einem positiven Testergebnis die Diagnose RA gestellt, während bei Strategie B keine weitere Diagnostik durchgeführt, sondern die Erhebung der ACR-Kriterien in jährlichem Abstand wiederholt wurde.

Die Haupt-Ziel-Größe der Untersuchung war die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation *IKER*, welche das Verhältnis der zusätzlichen durchschnittlichen Kosten $\Delta\bar{K}$ von Strategie A gegenüber Strategie B zu den zusätzlichen durchschnittlichen Effekten $\Delta\bar{E}$ von Strategie A gegenüber Strategie B beschreibt:

$$IKER = \frac{\Delta\bar{K}}{\Delta\bar{E}} = \frac{\bar{K}_{aCCP-Test} - \bar{K}_{kein_aCCP-Test}}{\bar{E}_{aCCP-Test} - \bar{E}_{kein_aCCP-Test}}$$

Entscheidungsanalytisches Modell

Das entscheidungsanalytische Modell besteht aus einem Entscheidungsbaum zur Modellierung der Entscheidungssituation (Abbildung 1), an dessen entständige Arme sich Markov-Prozesse zur Modellierung der Progression von Krankheit, Kosten und Effekten anschließen. Ausgehend von der Entscheidungssituation „undifferenzierte Arthritis“ bilden ein Arm die Strategie A (aCCP-Test) und ein Arm die Strategie B (kein aCCP-Test) ab. Bei beiden Strategien sind die UA-Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit, die der Prävalenz von RA-Patienten unter UA-Patienten entspricht (*Prävalenz*) an RA erkrankt, oder mit *1-Prävalenz* nicht an RA erkrankt. Bei Strategie A kann zusätzlich der aCCP-Test richtig positiv (*Sensitivität*), bzw. richtig negativ (*Spezifität*) oder falsch positiv (*1-Spezifität*) bzw.

falsch negativ (*1-Sensitivität*) ausfallen. Die Prävalenz von RA-Patienten unter UA-Patienten (UA-RA), sowie die diagnostische Sensitivität und Spezifität von aCCP Antikörpern bei UA-Patienten wurde einer Studie von van Gaalen et al. [10] entnommen.

An jeden Endpunkt des Entscheidungsbaumes schließt sich ein Markov-Modell an. Bei RA-Patienten wurde ein publiziertes Markov-Modell [11] genutzt. Dieses Markov-Modell verfügt über sechs, durch den Grad der Funktionsbeeinträchtigung definierte Gesundheitszustände, sowie über den absorbierenden Zustand „Tot“. Der Grad der Funktionsbeeinträchtigung wurde durch den Wert des „Health Assessment Questionnaire“ (HAQ) [12] definiert. Da die Anzahl von Personen in den beiden schlechtesten Gesundheitszuständen sehr klein war, wurden diese zu einem Gesundheitszustand zusammengefasst. Abbildung 2 zeigt das resultierende Markov-Modell. Die Patienten konnten am Ende eines jeden Markov-Zyklus (Zykluslänge 1 Jahr) von jedem Gesundheitszustand RA_state_n ($n = 1; 2; 3; 4; 5$) aus mit unterschiedlichen Übergangswahrscheinlichkeiten p_Trans in jeden anderen Zustand wechseln, oder in ihrem Zustand verbleiben. Die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden in der „Lund Study“ bei 183 schwedischen RA-Patienten erhoben [11]. Die Lund Studie war eine prospektive Studie bei mindestens 18-jährigen RA-Patienten mit einer Symptombdauer bei Studienbeginn von maximal 24 Monaten. Die Patienten wurden nach normaler klinischer Praxis behandelt, und es wurden jährliche Follow-up Untersuchungen zur Messung der Krankheitsprogression durchgeführt. Zu Beginn der Modelllaufzeit waren die Patienten gemäß der aus der Lund Studie abgeleiteten *Ausgangsverteilung* über die einzelnen Gesundheitszustände des Markov-Modells verteilt [11]. Da der Follow up der Lund Studie 10 Jahre betrug, wurde auch die Laufzeit des Modells auf 10 Jahre begrenzt.

Für Patienten, die nicht an rheumatoider Arthritis erkrankt waren, bestand das Markov-Modell aus den Zuständen „Lebend“ und „Tot“. Ausgehend vom Zustand „Lebend“ konnten

die Patienten in jedem Markov-Zyklus mit der normalen Sterbewahrscheinlichkeit in den absorbierenden Zustand „Tot“ wechseln, oder im Zustand „Lebend“ verbleiben.

Mortalität

Als *Sterbewahrscheinlichkeit* wurde die normale alters- und geschlechtsspezifische Sterbewahrscheinlichkeit der deutschen Bevölkerung [13] angenommen. Einerseits sind die Aussagen bzgl. einer erhöhten Mortalität bei RA-Patienten in der internationalen Literatur uneinheitlich [14;15]. Andererseits erfasst das Modell nur einen Zeithorizont von 10 Jahren - deutliche Auswirkungen von RA auf die Mortalität sind, so vorhanden, jedoch erst nach noch längeren Zeiträumen nach Erkrankungsbeginn zu erwarten [14].

Effekt früher Therapieeinleitung

Um die Auswirkung der früheren Diagnosestellung auf die Kosten und gesundheitlichen Effekte zu modellieren, war es erforderlich, den jährlichen Progress des HAQ bei spät als RA-Patienten diagnostizierten UA-RA-Patienten gegenüber früh als RA-Patienten diagnostizierten UA-RA-Patienten zu quantifizieren. Dies betraf alle UA-RA-Patienten in Strategie B (kein aCCP-Test) und UA-RA-Patienten mit falsch negativem aCCP-Test Ergebnis in Strategie A. Daten über den Progress des HAQ wurden Studien der internationalen Literatur entnommen, welche den Progress des HAQ entweder im Vergleich „DMARD-Therapie“ vs. „Placebo“ oder „frühe Therapie“ vs. „späte Therapie“ berichten. So berichten Scott et al. [1] in einem Vergleich verschiedener Studien mit Follow up Zeiten zwischen 6 und 24 Monaten einen durchschnittlichen Rückgang des HAQ unter DMARD-Therapie von 0,39 gegenüber 0,16 unter Placebo, entsprechend einem Unterschied von 0,23 HAQ-Punkten. Strand et al. [16] berichten bezogen auf ein Jahr einen Rückgang des HAQ von 0,45 unter Leflunomide und von 0,26 unter Methotrexate-Therapie gegenüber einem Anstieg des HAQ um 0,03 unter Placebo, entsprechend einem Unterschied von 0,48 bzw.

0,29 HAQ-Punkten. Nell et al. [2] berichten einen Vergleich von Patienten mit einem medianen Behandlungsbeginn von 3 bzw. 12 Monaten nach Symptombeginn, welche nach 36 Monaten einen HAQ-Rückgang von 0,7 bzw. 0,4 HAQ-Punkten zeigten, was einem Unterschied von 0,3 HAQ-Punkten entspricht. Basierend auf diesen Werten wurde für (noch) nicht als RA-Patienten diagnostizierte UA-RA-Patienten unterstellt, dass der Progress des HAQ pro Jahr ohne erfolgter RA-Diagnose um 0,1 HAQ Punkte über dem Progress von als RA-Patienten diagnostizierten UA-RA-Patienten liegt.

Um diesen Effekt eff in das Markov-Modell zu integrieren, wurden die Übergangswahrscheinlichkeiten p_Trans modifiziert. Zunächst wurden die einzelnen Gesundheitszustände RA_state_n ($n= 1; 2; 3; 4; 5$) in HAQ-Intervalle mit einer Breite von 0,1 unterteilt. Es wurde unterstellt, dass sich die Patienten innerhalb eines jeden Gesundheitszustandes gleich über diese Intervalle verteilen. Nun wurde angenommen, dass jeweils derjenige Anteil von Patienten, der zu Beginn eines neuen Markov-Zyklus in das jeweils „schlechteste“ Intervall innerhalb eines Gesundheitszustandes wechselt, nicht in diesen Gesundheitszustand, sondern in den jeweils nächst schlechteren Gesundheitszustand wechselt. Formell kann die Bildung der modifizierten Übergangswahrscheinlichkeiten p_Trans_m wie folgt dargestellt werden:

$$p_Trans_m_{state_n} = p_Trans_{state_n} + \frac{eff * p_Trans_{state_n-1}}{|HAQ_{state_n-1}|} - \frac{eff * p_Trans_{state_n}}{|HAQ_{state_n}|}$$

mit $n=(1; 2; 3; 4; 5)$

und $\frac{eff * p_Trans_{state_5}}{|HAQ_{state_5}|} = 0,$

wobei $|HAQ_{state_n}|$ der Breite der Gesundheitszustände in HAQ Punkten entspricht.

Um diese modifizierten Übergangswahrscheinlichkeiten in das Markov-Modell zu integrieren, wurden bei UA-RA-Patienten mit falsch negativem aCCP-Test Ergebnis unter Strategie A, sowie allen UA-RA-Patienten unter Strategie B fünf zusätzliche Gesundheitszustände UA_state_n ($n = 1; 2; 3; 4; 5$) in das Markov-Modell eingefügt (Abbildung 3). Diese Gesundheitszustände repräsentieren (noch) undiagnostizierte UA-RA-Patienten und nutzen die modifizierten Übergangswahrscheinlichkeiten p_Trans_m . Die UA-RA-Patienten befinden sich zu Beginn des Modells in diesen fünf zusätzlichen Gesundheitszuständen. Wenn UA-RA-Patienten nicht als RA-Patienten diagnostiziert werden, wechseln sie wieder in die Gesundheitszustände für UA-RA-Patienten UA_state_n . Wenn UA-RA-Patienten als RA-Patienten diagnostiziert werden, wechseln sie in die Gesundheitszustände für RA-Patienten RA_state_n , welche die unmodifizierten Übergangswahrscheinlichkeiten p_Trans nutzen. Die Wahrscheinlichkeiten für UA-RA-Patienten unter Strategie B bzw. UA-RA-Patienten mit falsch negativem aCCP-Test Ergebnis unter Strategie A 1 bzw. 2 Jahre nach Symptombeginn als RA-Patienten diagnostiziert zu werden, wurden anhand der Studie von van Gaalen et al. [10] berechnet. Für UA-RA-Patienten, welche nach 2 Jahren noch nicht als RA-Patienten diagnostiziert waren, wurde angenommen, dass die Diagnose „RA“ nach drei Jahren definitiv gestellt wird, so dass in dem Modell drei Jahre nach Symptombeginn alle UA-RA-Patienten als RA-Patienten diagnostiziert sind.

Kosten

Die mit den jeweiligen Strategien verbundenen Kosten wurden der Literatur entnommen. An Kosten wurden berücksichtigt: Kosten des aCCP-Tests [17] (Umrechnung CHFr.-Euro: 1,5 CHFr./Euro), Kosten durch ambulante und stationäre Behandlung [18], Rehabilitation [18], Kosten für DMARD- und Nicht-DMARD-Medikamente (incl. Kosten für Monitoring und side effects) [18] sowie „Out-of-Pocket“-Ausgaben [19]. Die Kosten für ambulante und

stationäre Behandlung sowie Rehabilitation waren in den zugrundeliegenden Publikationen bereits nach den HAQ-Bereichen der Gesundheitszustände des Modells stratifiziert. Die Kosten für Out-of-Pocket-Ausgaben waren für HAQ-Werte von $\leq 1,5$ und $>1,5$ angegeben. Für DMARD-Medikamente wurden zunächst aus den Kosten (incl. Monitoring und side effects) verschiedener Wirkstoffe durch Gewichtung mit ihrer jeweiligen Verschreibungshäufigkeit in Deutschland [20] gewichtete DMARD-Durchschnittskosten gebildet. Anschließend wurden mit Hilfe von Kostendaten einer Studie von Kobelt et al. [21] HAQ-abhängige Multiplikatoren für Medikamentenkosten gebildet, indem für die verschiedenen Gesundheitszustände die relativen Abweichungen der state-spezifischen Kosten von den durchschnittlichen Kosten berechnet wurden. Der so gebildete Multiplikator wurde auf die durchschnittlichen Kosten für DMARD- und nicht-DMARD-Medikamente in dieser Studie angewendet, um state-spezifische Kosten zu ermitteln. Ebenso wurden für alle direkten Kosten anhand einer Krankheitskostenstudie von Huscher et al. [22] Multiplikatoren für geschlechtsspezifische Kostenunterschiede gebildet.

Im Modell wurden RA-Patienten alle der genannten Kosten zugeordnet. Bei UA-RA-Patienten wurde angenommen, dass sie keine DMARD-Therapie erhalten, ansonsten aber die selben Kosten wie bei RA-Patienten entstehen. Für Patienten, die nicht an RA erkrankt sind, aber aufgrund eines falsch positiven aCCP-Test Ergebnisses als solche fehldiagnostiziert wurden, wurde angenommen, dass sie für ein Jahr (Zykluslänge des Modells) mit DMARD's behandelt werden, der diagnostische Fehler dann jedoch erkannt und die DMARD-Therapie eingestellt wird.

Zukünftige Kosten wurden entsprechend dem allgemein empfohlenen Vorgehen abdiskontiert [23], wobei eine Diskontrate von 5% [24] verwendet wurde.

Effekte

Als Effektmaß wurden sog. „Quality Adjusted Life Years“ (QALYs) verwendet. QALYs werden ermittelt, indem man Lebensjahre mit einer präferenzbasierten Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (utilities) gewichtet. Als Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben wir publizierte HAQ-abhängige EQ-5D Indexwerte genutzt [25]. Zukünftige Effekte wurden analog der Kosten mit einem Diskontsatz von 5% abgezinst.

Sensitivitätsanalyse

Da die Werte der einzelnen Modellparameter einer Unsicherheit bezüglich ihres „wahren“ Wertes unterliegen, wurden sie in einer univariaten Sensitivitätsanalyse getestet, um die Robustheit des Modells zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurden sinnvolle Intervalle um die verwendeten Basiswerte gebildet, innerhalb derer die Parameter variiert wurden (Tabelle 1). Da für den Effekt *eff* keine Werte für ein sinnvolles Intervall unmittelbar ableitbar waren, wurde er in einem nach unten relativ weiten Intervall von 0,01 bis 0,15 variiert. Für den Parameter „Kosten des aCCP-Tests“ wurde als Intervall „Basiswert \pm 50%“ festgelegt.

Für Parameter, denen eine sinnvolle Verteilung zugeordnet werden konnte, wurde darüber hinaus eine Monte Carlo Simulation durchgeführt. Für Parameter der Form $a/(a+b)$, welche auf ein Intervall von 0-1 beschränkt sind (Anteile bzw. Utilities) wurden Beta-Verteilungen [Beta (a, b)] festgelegt. Für Parameter, von denen ein Mittelwert \bar{x} sowie eine Obergrenze o und eine Untergrenze u bekannt waren (Kostendaten) wurde zunächst anhand folgender Formel der Standardfehler s geschätzt [26]:

$$s \approx \frac{o - u}{2 * 1,96}$$

Die Verteilung D der Werte wurde festgelegt durch:

$$D = \mu + s * N[0;1]$$

wobei $N[0;1]$ eine Standardnormalverteilung mit einem Mittelwert von 0 und einer Standardabweichung von 1 beschreibt.

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurde ebenfalls eine Analyse unter Berücksichtigung indirekter Kosten aufgrund krankheitsbedingt verringerter Produktivität durchgeführt. Die Produktivität ergab sich als Summe aus den alters- und geschlechtsabhängigen Bruttolöhnen [27] und den Arbeitgeberbeiträgen zur Sozialversicherung [28]. Die Produktivität wurde bei UA-RA-Patienten, als auch RA-Patienten mit einem HAQ-abhängigen Faktor [21] multipliziert, der den krankheitsbedingten Produktivitätsverlust widerspiegelt. Da von diesem Faktor nur ein Mittelwert ohne Streuwerte gegeben war, wurde, um ihn ebenfalls sensitivitätsanalytisch variieren zu können, als obere bzw. untere Intervallgrenze $\pm 50\%$ festgelegt. Für die Monte Carlo Simulation wurde für den Faktor eine Verteilung D festgelegt:

$$D = \mu * N[1;0,255]$$

wobei $N [1;0,255]$ eine Normalverteilung mit einem Mittelwert von 1 und einer Standardabweichung von 0,255 beschreibt, resultierend in einer Verteilung, bei der 95% der Werte in einem Bereich von $\pm 50\%$ liegen.

Ein weiterer sensitivitätsanalytisch relevanter Parameter war die Ausgangsverteilung der Personen über die Gesundheitszustände des Markov Modells. Im Basismodell wurde die Ausgangsverteilung der Lund-Studie entnommen [11]. Dies ist problematisch, da es sich bei den Personen dieser Studie um bereits diagnostizierte RA-Patienten handelte. Bereits diagnostizierte Patienten sind jedoch in der Regel im Krankheitsprozess weiter fortgeschritten als Patienten, bei denen eine RA anhand der ACR Kriterien noch nicht diagnostiziert werden

kann. Daher wurde auch eine Analyse durchgeführt, bei der sich alle Personen zu Beginn der Analyse im besten Gesundheitszustand des Markov Modells (state 1) befanden.

Sämtliche Berechnungen wurden mit den Programmen „DATA Pro“ (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA, USA) und „Excel 2000“ (Microsoft Corporation, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Basisergebnisse

Unter Basiseinstellung der Modellparameter ergaben sich für Strategie A (aCCP-Test durchführen) durchschnittliche Kosten von 15.110 Euro pro UA-Patient, gegenüber 15.088 Euro bei Strategie B (keinen aCCP-Test durchführen). Dies entsprach inkrementellen Kosten von 22,66 Euro pro UA-Patient bei Strategie A. Gleichzeitig ergaben sich für Strategie A Effekte von durchschnittlich 7,1237 QALYs pro UA-Patient, gegenüber 7,10731 QALYs bei Strategie B, was inkrementellen Effekten von 0,01639 QALYs entsprach. Aus diesen Inkrementen resultierte eine IKER von 1.383 Euro/QALY.

Univariate Sensitivitätsanalyse

Die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalyse sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Die untere Grenze der IKER bewegte sich je nach Parameter zwischen „Dominanz“ und 1.360 Euro/QALY. Die obere Grenze der IKER bewegte sich je nach Parameter zwischen 1.416 und 157.275 Euro/QALY. Dabei war auffällig, dass die obere Grenze der IKER ohne eine Variation des Effektes frühzeitiger Diagnose und Therapie auf die HAQ-Progression (*eff*) bei lediglich 4.132 Euro/QALY lag. Der Effekt *eff* war somit der einzige Parameter, dessen Variation erhebliche Schwankungen der IKER verursachte. Dieses Ergebnis zeigte sich abgeschwächt ebenfalls dann, wenn die vollständige Sensitivitätsanalyse entweder unter Berücksichtigung indirekter Kosten, oder mit der Ausgangsverteilung „alle Personen in state 1“ durchgeführt wurde. So lag die IKER bei Berücksichtigung indirekter Kosten für

Variationen des Effektes *eff* zwischen „Dominanz“ und 106.221 Euro/QALY, während bei Variationen aller anderen Variablen Strategie A stets dominant war. Wenn alle Personen das Markov-Modell in state 1 begannen, lag die IKER für Variationen des Effektes *eff* zwischen „Dominanz“ und 101.676 Euro/QALY, während sie für Variationen aller anderen Variablen zwischen „Dominanz“ und 118 Euro/QALY lag.

Abbildung 4 zeigt die IKER in Abhängigkeit von dem Effekt *eff*. Lag die IKER bei einem Effekt von 0,01 HAQ-Punkten noch bei 157.275 Euro/QALY, so lag sie bei einem Effekt von 0,027 HAQ-Punkten bereits unter einer Zahlungsbereitschaft von 50.000 Euro/QALY und bei einem Effekt von 0,05 (base value minus 50%) bei 18.719 Euro/QALY. Ab einem Effekt von 0,109 HAQ-Punkten war Strategie A (aCCP-Test Durchführen) dominant.

Monte Carlo Simulation

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der inkrementellen Kosten und Effekte nach 10.000 Simulationen in der Kosten-Effektivitäts-Ebene. Das 95%-Unsicherheitsintervall der inkrementellen Kosten lag zwischen -58,22 Euro und 100,74 Euro (Median 27,76 Euro). Das 95%-Unsicherheitsintervall der inkrementellen Effekte lag zwischen 0,0169 und 0,0196 QALYs (Median 0,0191 QALYs). Für die IKER war der Median 1.456 Euro/QALY und das 95%-Unsicherheitsintervall lag zwischen -2.969 Euro/QALY (Dominanz) und 5.954 Euro/QALY.

Abbildung 6 zeigt Kosten-Effektivitäts Akzeptanz Kurven für verschiedene Werte des erwarteten Effektes frühzeitiger Diagnose und Therapie auf die HAQ-Progression (*eff*). Dabei wurden für verschiedene Werte von *eff* Monte-Carlo-Simulationen der gesampelten Parameter durchgeführt. War *eff* 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,06; 0,075 bzw. 0,1, so lag die IKER in 95% der Fälle unterhalb von 83.007; 49.093; 32.572; 22.936; 16.700; 10.778; bzw. 5.231 Euro/QALY.

Diskussion

Diese Studie ist unseres Wissens die erste Studie, welche die Kosten-Effektivität von aCCP-Antikörpern in der Frühdiagnostik von RA untersuchte. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass der Einsatz von aCCP-Antikörpern mit einer IKER von 1.383 Euro/QALY eine vergleichsweise kosteneffektive diagnostische Strategie in der Frühdiagnostik rheumatoider Arthritis bei Patienten mit undifferenzierter Arthritis darstellt. Die Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalyse deuten darauf hin, dass das Ergebnis bezogen auf alle variierten Einflussgrößen außer den Effekt der Früherkennung auf die HAQ-Progression relativ stabil ist. So schwankte die IKER bei einer Vernachlässigung dieses Effektes in der univariaten Sensitivitätsanalyse zwischen Dominanz und einem Wert von 4.132 Euro/QALY. Variationen des Effektes von Früherkennung auf die HAQ-Progression führten hingegen zu erheblichen Schwankungen der IKER zwischen Dominanz und 157.275 Euro/QALY. Einschränkend ist allerdings zu sagen, dass dieser Effekt im Gegensatz zu den anderen Variablen in der univariaten Sensitivitätsanalyse einer erheblichen Variation von minus 90% bis plus 50% ausgesetzt wurde. Wäre der Effekt, wie andere Variablen, mit vergleichbar unsicherer Datengrundlage zwischen plus/minus 50% variiert worden, so hätte die IKER zwischen Dominanz und 18.719 Euro/QALY geschwankt. Eine größere Variation des Effektes erschien jedoch notwendig, da er einerseits in unserer Untersuchung die wichtigste Einflussgröße für das Ergebnis darstellte, und andererseits nur vergleichsweise grob bestimmt werden konnte. Insbesondere wurde er aus Studien abgeleitet, deren Ergebnisse aufgrund abweichender Studienpopulationen und Fragestellungen nur bedingt auf das Modell übertragbar waren. Scott et al. [1] und Strand et al. [16] berichteten Vergleiche von DMARD-Therapie vs. Placebo. Dies ähnelt durchaus der Situation des Modells, da für RA-Patienten eine Therapie mit DMARDs, für UA-RA-Patienten hingegen nur eine symptomatische Therapie unterstellt wurde. Allerdings kann auch eine symptomatische Therapie den HAQ bereits positiv

beeinflussen. Auch beziehen sich Scott et al. und Strand et al. ausdrücklich auf RA-Patienten. Diese sind in ihrer Krankheitsgeschichte jedoch in bereits fortgeschritteneren Stadien als die UA-Patienten, auf die das Modell angewendet wurde, so dass der Effekt einer frühzeitigen Diagnose und Therapie auf den HAQ durch diese Studien möglicherweise stark überschätzt wird. Die Ergebnisse der Studie von Nell et al. [2] scheinen daher geeigneter zu sein. Nell et al. untersuchten die Auswirkung des Therapiebeginns auf die HAQ-Progression bei früher RA. Allerdings ist selbst dieser Zeitpunkt verglichen mit dem Startzeitpunkt des Modells noch relativ spät gelegen. Problematisch ist ebenfalls, dass die Studie von Nell et al. eine vergleichsweise kleine Stichprobengröße aufwies und der zeitliche Unterschied zwischen früher und später Diagnose 9 Monate betrug, während er in unserem Modell 12 Monate beträgt.

Weitere Punkte unserer Untersuchung müssen kritisch betrachtet werden. So ist nicht sicher, ob das Markov-Modell und insbesondere die verwendeten Übergangswahrscheinlichkeiten – beides abgeleitet von Patienten mit manifester RA – auf die UA-RA-Patienten unserer Untersuchung übertragen werden können. Insbesondere die Anwendung der Übergangswahrscheinlichkeiten ist hier problematisch. Die Stichprobe bei der die Übergangswahrscheinlichkeiten ermittelt wurden, bestand zu 75% aus rheumafaktorpositiven RA-Patienten [11], wohingegen die hypothetische Kohorte unserer Analyse zu Beginn der Simulation per definitionem rheumafaktornegative UA-RA-Patienten enthielt. Dies ist in zweierlei Hinsicht problematisch. Einerseits sind Übergangswahrscheinlichkeiten von RA-Patienten vermutlich nur bedingt auf UA-RA-Patienten zu übertragen. Andererseits haben Studien gezeigt, dass rheumafaktornegative und gleichzeitig aCCP-positive RA-Patienten häufiger schwere Gelenkschäden entwickeln, als rheumafaktorpositive RA-Patienten [29], so dass der Krankheitsprogress insgesamt durch das Modell möglicherweise unterschätzt wird. Dieser Effekt ist jedoch in gewissem Maße vernachlässigbar, da er in beiden Strategien

auftritt, unsere Hauptzielgröße jedoch nur die Unterschiede zwischen beiden Strategien berücksichtigt.

Die Zykluslänge des Modells war auf ein Jahr festgelegt. Dies war erforderlich, da beinahe alle zeitabhängigen Variablen des Modells (incl. der Wahrscheinlichkeiten aCCP-negativer oder nicht aCCP-getesteter UA-RA-Patienten als RA-Patienten diagnostiziert zu werden) nur in Form von Jahreswerten vorlagen. Das hatte zur Folge, dass mit der Annahme gearbeitet werden musste, dass die ACR-Kriterien bei UA-RA-Patienten mit falsch negativem Testergebnis, bzw. in Strategie B (kein aCCP-Test) in jährlichen Abständen erhoben würden. Dieser Zeitraum ist gemessen an der klinischen Realität jedoch sehr lang.

Mangels geeigneter Daten für UA-RA-Patienten wurde als Ausgangsverteilung des Markov-Modells auf Daten der schwedischen Stichprobe, von der die Übergangswahrscheinlichkeiten abgeleitet wurden, zurückgegriffen. Da es sich bei diesen Personen um RA-Patienten handelte ist diese Verteilung möglicherweise zu negativ. Sie wurde dennoch verwendet, um die Analyse konservativ zu halten. So führte die Analyse des Modells unter der Annahme, dass sich zu Beginn der Simulation alle Patienten im besten Gesundheitszustand des Modells befinden, auch zu einem günstigeren Ergebnis (Dominanz von Strategie A (aCCP-Test) über Strategie B (kein aCCP-Test)), als unter Standardeinstellung.

Schlussfolgerung

Insgesamt scheinen aCCP-Antikörper unter den genannten Modelleinschränkungen eine kosteneffektive diagnostische Ergänzung in der Frühdiagnostik rheumatoider Arthritis bei Patienten mit undifferenzierter Arthritis zu sein. Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch darauf hin, dass die Kosteneffektivität von aCCP-Antikörpern in der Frühdiagnostik von RA entscheidend von dem Effekt einer frühen Diagnosestellung und Therapieeinleitung auf die

HAQ-Progression abhängt. Gerade dieser Effekt unterlag in unserer Untersuchung jedoch der größten Unsicherheit und sollte daher Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Literaturverzeichnis

1. Scott DL, Strand V: The effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs on the Health Assessment Questionnaire score. Lessons from the leflunomide clinical trials database. *Rheumatology (Oxford)* 41:899-909, 2002
2. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al: Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 43:906-14, 2004
3. Verstappen SM, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al: Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthritis Rheum* 48:1797-807, 2003
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:315-24, 1988
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 50:380-6, 2004
6. Ates A, Karaaslan Y, Aksaray S: Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol* 2006
7. Nielen MM, van der Horst AR, van Schaardenburg D, et al: Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Ann Rheum Dis* 64:1199-204, 2005
8. Briggs A, Sculpher M: An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 13:397-409, 1998
9. Chiba N, Gralnek IM, Moayyedi P, et al: A glossary of economic terms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:563-5, 2004
10. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 50:709-15, 2004

11. Kobelt G, Jonsson L, Lindgren P, et al: Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46:2310-9, 2002
12. Bruce B, Fries JF: The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 23:S14-8, 2005
13. Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 2004. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2004,
14. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al: Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 48:54-8, 2003
15. Lindqvist E, Eberhardt K: Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 58:11-4, 1999
16. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, et al: Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 42:1870-8, 1999
17. Eidgenössisches Departement des Inneren.: Analysenliste. Bern: Bundesamt für Bauten und Logistik BBL., 2006,
18. Schadlich PK, Zeidler H, Zink A, et al: [Contribution of leflunomide to the cost effectiveness of sequential DMARD therapy of rheumatoid arthritis in Germany]. *Z Rheumatol* 63:59-75, 2004
19. Westhoff G, Listing J, Zink A: [Out-of-pocket medical spending for care in patients with recent onset rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol* 63:414-24, 2004
20. Zink A, Listing J, Niewerth M, et al: The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: II. Treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 60:207-13, 2001
21. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, et al: Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 42:347-56, 1999
22. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al: Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and SLE in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006

23. Cairns J: Discounting in economic evaluation., in Drummond M MA (ed): Economic evaluation in health care, merging theory with practice. Oxford: Oxford University Press, 2001, pp 237-255
24. Hannoveraner Konsensus Gruppe: Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - Revidierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 4:A62-A65, 1999
25. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, et al: Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 64:1174-9, 2005
26. Briggs AH: Handling uncertainty in cost-effectiveness models. Pharmacoeconomics 17:479-500, 2000
27. Statistisches Bundesamt: Fachserie 16 Heft 1. Löhne und Gehälter, Gehalts- und Lohnstrukturerhebung 2001. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2004,
28. Statistisches Bundesamt: Löhne und Gehälter, Arbeitskostenerhebung, Ergebnisse der Arbeitskostenerhebung 2000 für Deutschland . Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2003,
29. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, et al: Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 63:1079-84, 2004

Abbildung 1: Entscheidungsbaum des entscheidungsanalytischen Modells

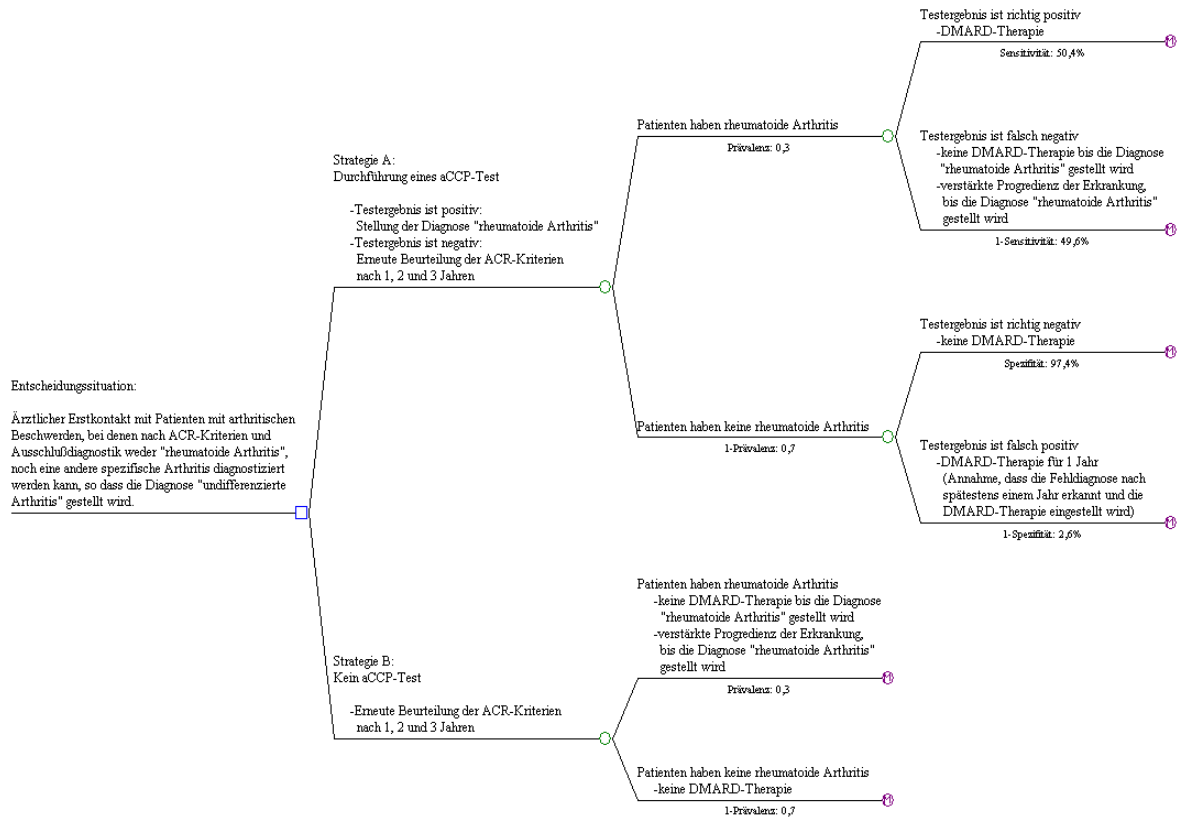


Abbildung 2: Struktur des Markov-Knotens für die Modellierung der HAQ-Progression von RA-Patienten, die zu Beginn des Modells diagnostiziert wurden

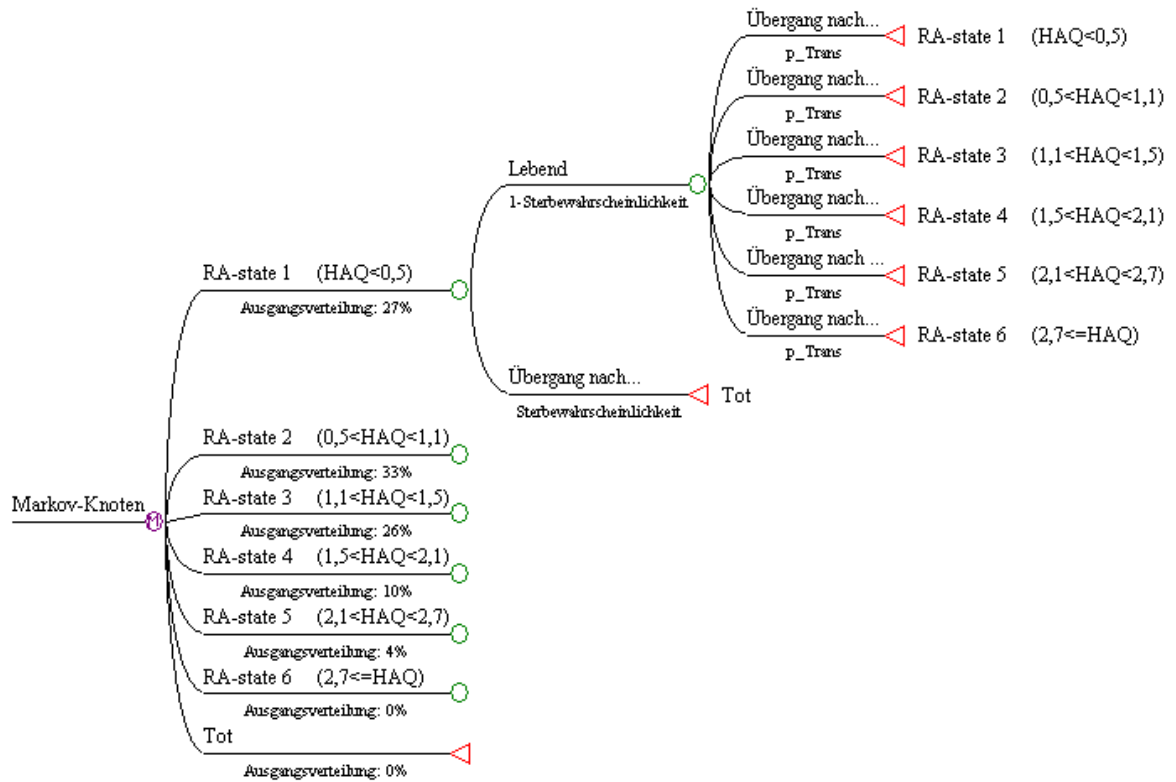


Abbildung 3: Struktur des Markov-Knotens für die Modellierung der HAQ-Progression von RA- Patienten, die 1 bis 3 Jahre nach Modellbeginn diagnostiziert wurden

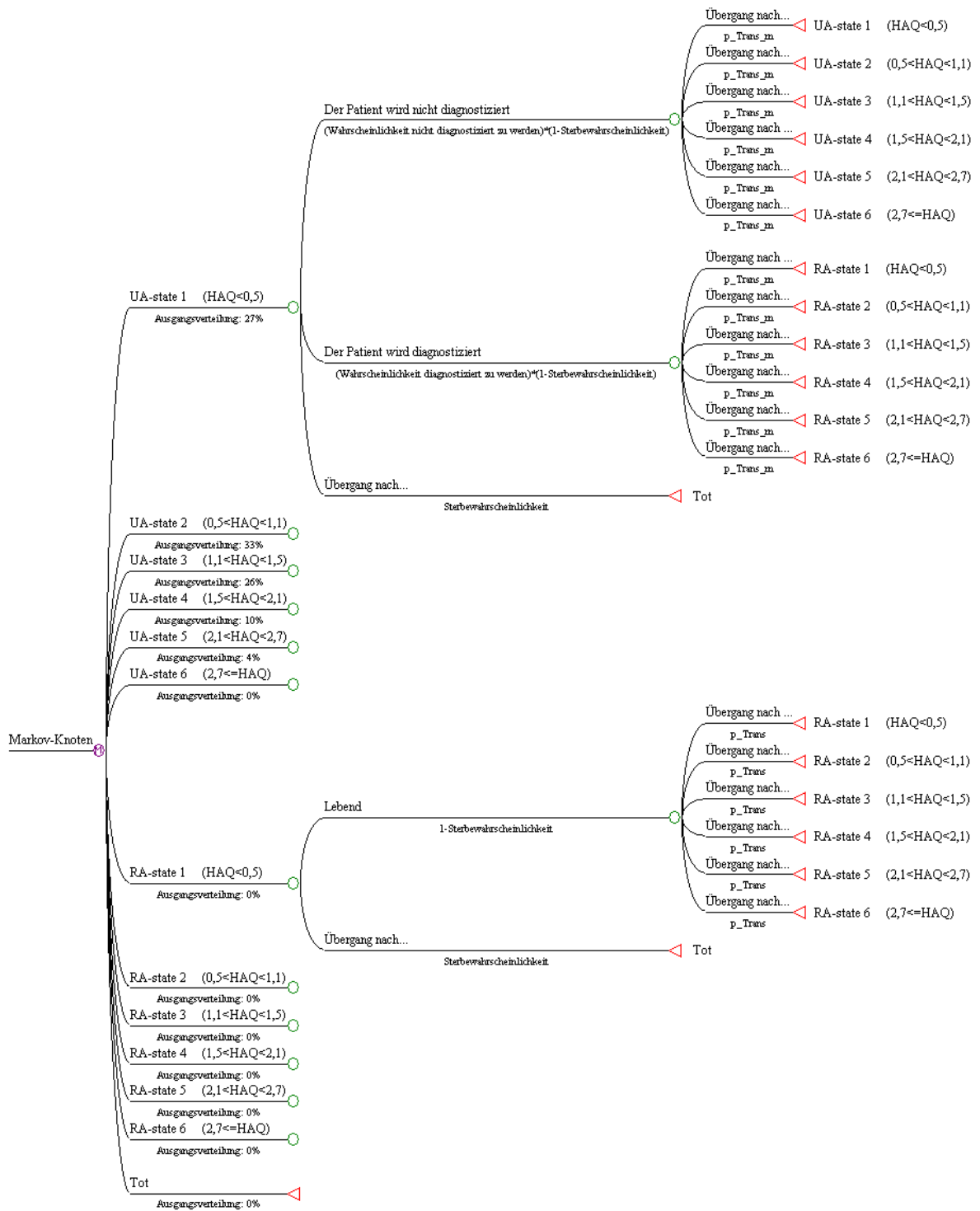


Abbildung 4: IKER in Abhängigkeit von dem Effekt früher Diagnose und Therapie auf die HAQ-Progression *eff*

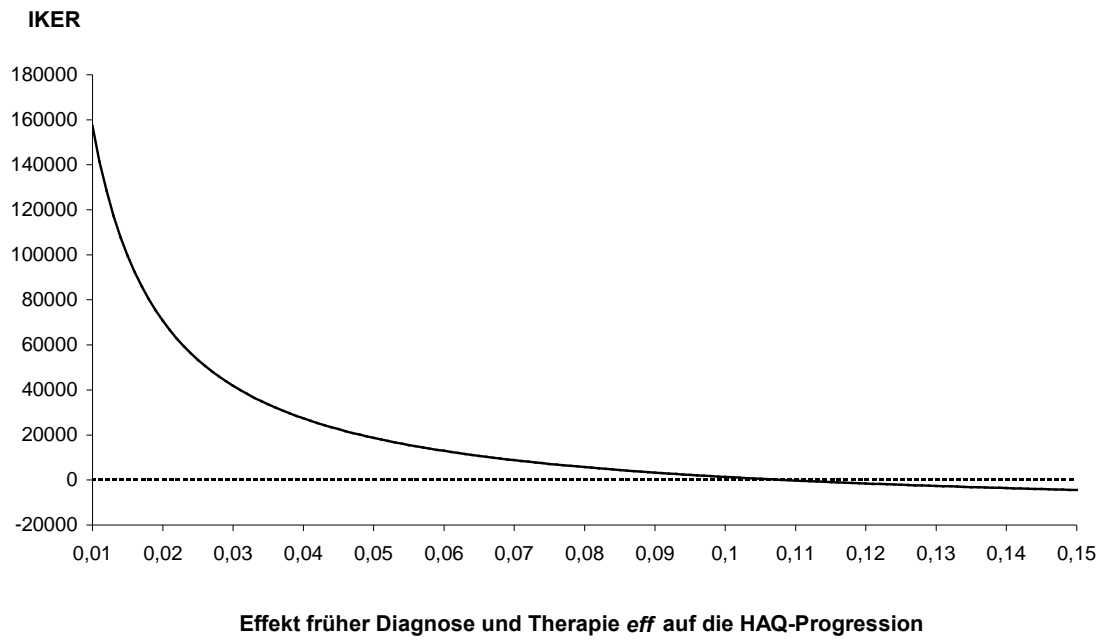


Abbildung 5: Verteilung inkrementeller Kosten und Effekte in der Kosten-Effektivitäts Ebene

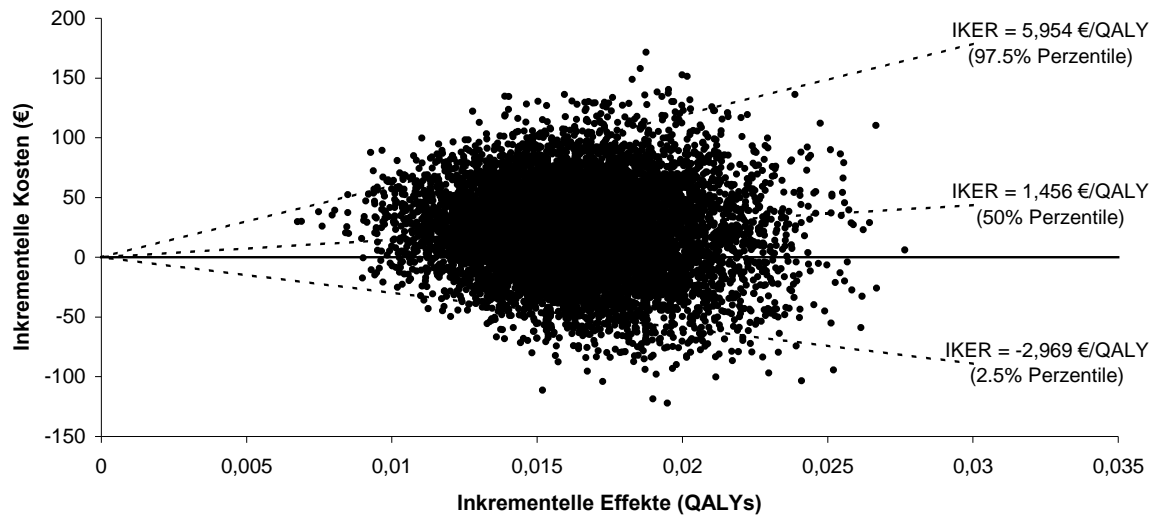


Abbildung 6: Kosten-Effektivitäts Akzeptanz Kurven für verschiedene Werte des Effektes früher Diagnose und Therapie auf die HAQ-Progression eff

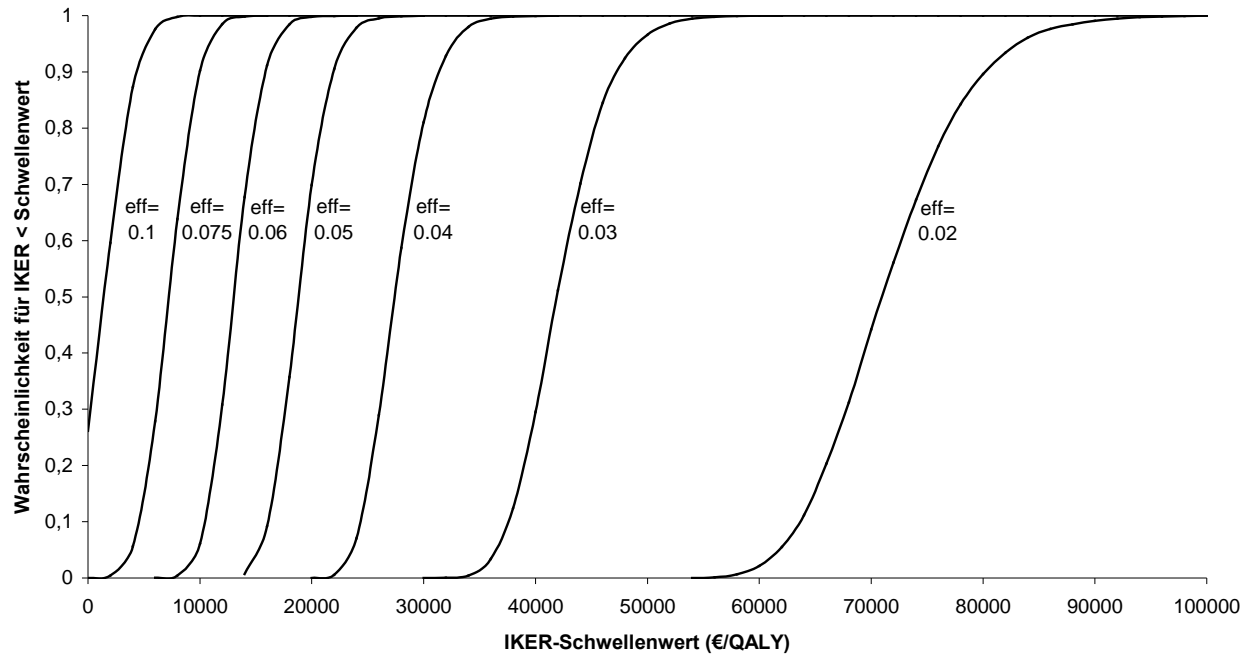


Tabelle 1: Parameter Werte des entscheidungsanalytischen Modells mit Wertebereichen der univariaten Sensitivitätsanalyse und Verteilungen der Monte-Carlo Simulation

Parameter	Quelle	Basis Wert	Wertebereich für univariate Sensitivitätsanalyse	Verteilung für Monte-Carlo Simulation
Allgemeine und Test Parameter				
Prävalenz von RA	10	0,4	0,346-0,453	Beta (127; 191)
Spezifität von aCCP	10	0,974	0,947-0,988	Beta (186; 5)
Sensitivität von aCCP	10	0,504	0,417-0,591	Beta (64; 63)
Anteil Männer	(Keine)	0,25	(Keine)	(Keine)
Anteil Frauen	(Keine)	0,75	(Keine)	(Keine)
Wahrscheinlichkeit für Diagnose nach :				
1 Jahr, aCCP-Test falsch negativ	10	0,730	0,621-0,840	Beta (46; 17)
2 Jahre, aCCP-Test falsch negativ	10	0,824	0,636-0,932	Beta (14; 3)
1 Jahr, kein aCCP-Test	10	0,811	0,743-0,879	Beta (103; 24)
2 Jahre, kein aCCP-Test	10	0,792	0,626-0,902	Beta (19; 5)
Effekt früher Diagnose auf die HAQ-Progression	1; 2; 16	0,1	0,01-0,15	(Keine)
Alter	(Keine)	40	30-60	(Keine)
Ausgangsverteilung des Markov Modells				
State 1	11	0,27	1*	(Keine)
State 2	11	0,33	0*	(Keine)
State 3	11	0,26	0*	(Keine)
State 4	11	0,10	0*	(Keine)
State 5	11	0,04	0*	(Keine)
Direkte Kosten, außer Kosten für aCCP-Test				
Diagnostizierte Männer state 1	18; 19	1.858	1.544-2.172	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Männer state 2	18; 19	3.589	2.795-4.383	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Männer state 3	18; 19	3.899	3.077-4.720	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Männer state 4	18; 19	5.846	4.440-7.252	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Männer state 5	18; 19	9.874	6.040-13.708	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Männer state 1	18; 19	1.230	997-1.463	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Männer state 2	18; 19	2.543	1.889-3.196	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Männer state 3	18; 19	2.768	2.096-3.441	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Männer state 4	18; 19	4.556	3.325-5.787	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Männer state 5	18; 19	8.561	4.912-12.209	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Frauen state 1	18; 19	2.193	1.823-2.563	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Frauen state 2	18; 19	4.120	3.209-5.031	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Frauen state 3	18; 19	4.450	3.513-5.388	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Frauen state 4	18; 19	6.871	5.218-8.523	Basiswert + s*N (0; 1)
Diagnostizierte Frauen state 5	18; 19	11.215	6.860-15.569	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Frauen state 1	18; 19	1.522	1.233-1.810	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Frauen state 2	18; 19	3.002	2.230-3.773	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Frauen state 3	18; 19	3.243	2.455-4.030	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Frauen state 4	18; 19	5.492	4.008-6.976	Basiswert + s*N (0; 1)
Undiagnostizierte Frauen state 5	18; 19	9.811	5.630-13.993	Basiswert + s*N (0; 1)
Kosten des aCCP-Tests	17	30	15-45	(Keine)
Indirekte Kosten				
Arbeitskapazität state 1	21	0,5	0,25-0,75	Basiswert *N (1; 0,255)
Arbeitskapazität state 2	21	0,377	0,189-0,566	Basiswert *N (1; 0,255)
Arbeitskapazität state 3	21	0,2345	0,117-0,352	Basiswert *N (1; 0,255)
Arbeitskapazität state 4	21	0,0547	0,027-0,082	Basiswert *N (1; 0,255)
Arbeitskapazität state 5	21	0,0317	0,016-0,048	Basiswert *N (1; 0,255)
Utilities				
Utility state 1	25	0,768	0,750-0,786	Beta (1568,65; 473,86)
Utility state 2	25	0,645	0,608-0,682	Beta (412,88; 227,25)
Utility state 3	25	0,539	0,494-0,584	Beta (258,5; 221,09)
Utility state 4	25	0,488	0,426-0,551	Beta (119,52; 125,4)
Utility state 5	25	0,239	0,176-0,302	Beta (41,85; 133,26)
Diskontsatz	(Keine)	0,05	0-0,1	(Keine)

* Werte definieren eine alternative Ausgangsverteilung, kein Intervall

Tabelle 2: Ergebnisse der univariaten Sensitivitätsanalyse

Variierter Parameter	IKER untere Grenze	IKER obere Grenze
Prävalenz von RA	976	1.925
Spezifität von aCCP	851	2.407
Sensitivität von aCCP	937	2.046
Wahrscheinlichkeit für Diagnose nach :		
1 Jahr, aCCP-Test falsch negativ	1212	1.590
2 Jahre, aCCP-Test falsch negativ	1.360	1.424
1 Jahr, kein aCCP-Test	1.172	1.656
2 Jahre, kein aCCP-Test	1.335	1.416
Effekt früher Diagnose auf die HAQ-Progression	Dominanz	157.275
Alter	1.234	2.382
Direkte Kosten, außer Kosten für aCCP-Test	1.256	1.510
Kosten des aCCP-Tests	467	2.298
Utilities	1.238	1.565
Diskontsatz	Dominanz	4.132