

Aus dem Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie

DISSERTATION

**Gesundheitsökonomische Analyse der Einführung einer
Herpes zoster Impfung im deutschen GKV System**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Bernhard A. Ultsch
aus München

Datum der Promotion: 12. September, 2014

“Essentially, all models are wrong, but some are useful.”

George Edward Pelham Box, 1987 [1]

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
1 ZUSAMMENFASSUNG DER PUBLIKATIONS DISSERTATION	4
1.1 Abstract (Deutsch).....	5
1.2 Abstract (English).....	6
1.3 Einleitung	7
1.4 Methodik	10
1.5 Ergebnisse	18
1.6 Diskussion	23
1.7 Schlussfolgerung	28
1.8 Literaturverzeichnis.....	29
2 ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL AN DEN PUBLIKATIONEN	36
3 AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN	38
3.1 Epidemiologie von Herpes zoster in Deutschland.....	38
3.2 Inzidenz und Kosten aufgrund von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie in der GKV-Bevölkerung in Deutschland	47
3.3 Gesundheitsökonomische Evaluation von Impfstrategien gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie in der GKV-Bevölkerung in Deutschland.....	60
4 LEBENS LAUF	79
5 KOMPLETTE PUBLIKATIONS LISTE.....	83
5.1 Akzeptierte und veröffentlichte Publikationen in Zeitschriften mit Peer-Review	83
5.2 Manuskripte für Zeitschriften mit Peer-Review (Einreichung anstehend).....	84
5.3 Kongressbeiträge mit Peer-Review Verfahren	84
6 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	87
DANKSAGUNG	88

1 Zusammenfassung der Publikationsdissertation

Abkürzungsverzeichnis¹

Al.	Altera
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASHIP	Association of Statutory Health Insurance Physicians
BCR	Benefit-Cost-Ratio
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
DRG	Diagnosis related groups
EMA	European Medicines Agency
etc.	et cetera
FHM	Federal Health Monitoring System
G-BA	Gemeinsamen Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung Bund
GKV	Gesetzlichen Krankenversicherung
HZ	Herpes zoster
ICD	International Statistical Classification of Diseases
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
KI	Konfidenzintervall
KKP	Kaufkraftparitäten
KV	Kassenärztlichen Vereinigungen
NNV	Number needed to vaccinate
OECD	Organization for economic cooperation and development
p.a.	Per annum
PHN	Postherpetische Neuralgie
PJ	Personen und Jahr
PY	Persons per year
QALY	Qualitäts-adjustiertes Lebensjahr
RKI	Robert Koch-Institut
SA	Sensitivitäts-Analyse
SHI	Statutory health insurance
STEERiNG	STandardization of Economic Evaluation of vaccINes in Germany
STIKO	Ständigen Impfkommision
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
VE	Vaccine efficacy
Vgl.	Vergleiche
VZV	Varizella-Zoster Virus
WR	Waning rate

¹ Gender-Klausel: In der vorliegenden Zusammenfassung der Dissertation wird bei der Bezeichnung von Personen- oder Berufsgruppen nur die männliche Form verwendet, dies schließt jedoch die weibliche Form mit ein. Die Verwendung der kürzeren männlichen Form dient lediglich der besseren Lesbarkeit, denn die Verwendung von geschlechtsspezifischen Bezeichnungen würde die Verständlichkeit und Klarheit des Textes erheblich einschränken. Grundsätzlich ist die sprachliche Gleichberechtigung der Geschlechter anzustreben.

1.1 Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Herpes Zoster (HZ) ist ein schmerzhafter Hautausschlag verursacht durch Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus. Die häufigste Komplikation ist die postherpetische Neuralgie (PHN), ein lang anhaltender Schmerz in der betroffenen Hautregion. In Europa erhielt 2006 ein Impfstoff zur Prävention von HZ und PHN bei Personen ≥ 50 Jahren die Zulassung, der aber erst Ende 2013 in Deutschland verfügbar wurde. Ziel dieser Dissertation war es, neben der Erhebung der HZ- und PHN-assoziierten epidemiologischen und ökonomischen Krankheitslast eine gesundheitsökonomische Evaluation der neuen Impfung im Kontext des gesetzlichen Krankenversicherungssystems (GKV) in Deutschland durchzuführen.

Methodik: Die Dissertation wurde in 3 aufeinander aufbauenden Publikationen bearbeitet. 1) Zur Erhebung der alters-spezifischen HZ Inzidenz und der HZ bedingten Sterblichkeit wurde eine Analyse von Abrechnungsdaten für die Jahre 2006-08 der kassenärztlichen Vereinigungen (KV) und der Gesundheitsberichterstattung des Bundes durchgeführt. HZ Patienten ≥ 50 Jahre wurden über die ICD-10 Diagnosecodes identifiziert. 2) Behandlungskosten des HZ einschließlich der PHN sowie der Anteil an PHN Fällen an HZ Patienten wurde für die Jahre 2004-09 mittels einer Stichprobe von 240.000 Personen aus Krankenkassenabrechnungsdaten erhoben. Alle relevanten Kostenfaktoren wurden berücksichtigt und getrennt nach der Perspektive der GKV und der gesellschaftlichen Perspektive ausgewertet. 3) Ein mathematisches Modell wurde entwickelt, mit dem die gesundheitsökonomischen Effekte der Impfung vorausberechnet und Impfstrategien miteinander verglichen werden konnten. Die Ergebnisse der 1. und 2. Publikation fungierten hierbei als Inputdaten.

Ergebnisse: Bei ≥ 50 -Jährigen wurde eine HZ Inzidenz von 9,6/1.000 Personen und Jahre (PJ) erhoben. Etwa 5% der HZ Fälle entwickeln eine PHN. Für die etwa 400.000 HZ- und 20.000 PHN-Fälle p.a. entstehen aus GKV- (gesellschaftlicher) Perspektive Kosten in Höhe von ca. 105 (180) Millionen Euro. Wenn 20% einer hypothetischen Kohorte von 1 Million 50-Jähriger im Alter von 60 Jahren geimpft würden, könnten in dieser Kohorte ca. 20.000 HZ-Fälle verhindert werden. Um ein qualitäts-adjustiertes Lebensjahr (QALY) zu gewinnen müssen 28.146 Euro (gesellschaftliche Perspektive) aufgewendet werden. Neben dem Impfstoff-Preis ist auch die Dauer des Impfschutzes ein kritischer Faktor. Verschiedene Sub-Analysen zeigten, dass das Impfen im Alter von 60 Jahren am kosten-effektivsten wäre.

Schlussfolgerung: Die medizinische und auch ökonomische Krankheitslast aufgrund von HZ und PHN ist in Deutschland hoch. Die HZ Impfung kann eine substantielle Zahl von Fällen verhindern, jedoch zu höheren Kosten im Vergleich zum Nicht-Impfen.

1.2 Abstract (English)

Background: Herpes zoster (HZ) is a painful skin-rash caused by a reactivation of the varicella-zoster-virus. The main complication of HZ is postherpetic neuralgia (PHN), a long-term persisting pain in the affected skin area. In 2006, a vaccine for the prevention of HZ and PHN got licensed in Europe for individuals aged ≥ 50 years but was not available on the German market before the end of 2013. Objective of this dissertation was the assessment of the HZ- and PHN-related epidemiological and economic burden in Germany and the health economic evaluation of the new vaccine in the context of the German statutory health insurance (SHI) system.

Methods: The dissertation consisted of three consecutive publications. 1) For the estimation of age-specific HZ incidence and HZ related mortality data from the Association of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP) and the Federal Health Monitoring System (FHM) for the years 2006-08 were analyzed. HZ cases were identified via ICD-10 codes. 2) Treatment costs for HZ and PHN cases were analyzed for the years 2004-09 from a study sample (240,000 individuals) of one SHI fund. All treatment sectors and patient co-payments were considered and evaluated separately according to the SHI- and the societal perspective (SP). 3): A mathematical model was developed to predict the health economic effects of the vaccination and to identify most critical and uncertain input factors. Results from 1st and 2nd publications served as input data for the mathematical model.

Results: HZ incidence in ≥ 50 year old individuals is 9.6/1,000 persons per year (PY). About 5% of HZ cases develop a PHN. Costs for the estimated total 400,000 HZ and 20,000 PHN cases p.a. range between 105 and 180 million Euros from SHI and societal perspective. If 20% of a cohort of 1 million individuals aged 50 years gets vaccinated at age 60, about 20,000 HZ cases can be prevented. To gain one quality-adjusted life year (QALY) 28,146 Euros have to be invested (SP). Besides vaccine price, the duration of vaccine induced immunity is a critical factor. Several analyses indicated 60 to be the most cost-effective age at vaccination.

Conclusion: The medical and economic burden caused by HZ/PHN in Germany is high. The vaccination can avoid a substantial number of cases, however, at higher costs compared to no vaccination.

1.3 Einleitung

1.3.1 Hintergrund

Das Varizella-Zoster Virus (VZV) verursacht die Varizellen-Erkrankung (Windpocken), die etwa drei Wochen dauert [2,3]. Die VZV-spezifische Durchseuchung lag vor der Einführung der routinemäßigen Varizellen-Impfung von Kindern im Jahr 2004 in Deutschland bei nahezu 100%, da aufgrund der hohen Transmission die Erkrankung überwiegend im Kindesalter auftrat [4-6]. Nach Infektion persistiert das VZV ein Leben lang in den Spinalganglien [3]. Es kann jedoch später zu einer Reaktivierung des Virus kommen, die sich klinisch als Gürtelrose (Herpes zoster, HZ) manifestieren [7,8]. Das sehr schmerzhaftes Exanthem, das hauptsächlich am Rumpf auftritt, besteht etwa 4 Wochen und kann die Lebensqualität der betroffenen Person stark einschränken [9,10]. Das HZ Exanthem besteht initial aus geröteten Flecken. Später entwickeln sich Bläschen, die in der Folge verkrusten und dann ablösen [11]. Die Bläschen befallen vorrangig das dem Ganglion entsprechenden Dermatom auf einer Rumpfhälfte, manchmal aber auch zwei, bzw. treten Überlappung auf. Nicht selten sind das Gesicht bzw. das Auge von HZ befallen [12]. Generell hängt die Ausbreitung des Exanthems mit dem Virusbefall im entsprechenden Spinalganglion zusammen [13]. Dem Hautausschlag geht darüber hinaus häufig eine Prodromalphase von wenigen Tagen voraus, in der es beispielsweise zu leichtem Fieber kommen kann [11,14].

Die Diagnose eines HZ ist aufgrund des typischen klinischen Bildes nach Ausbruch des Exanthems in der Regel einfach zu stellen, wodurch sich im klinischen Alltag eine Labordiagnostik normalerweise erübrigt [15]. Gründe für die Reaktivierung des Virus sind Immunsuppression und Stress [16]. Mit zunehmendem Alter nimmt jedoch auch die VZV-spezifische Immunabwehr ab, folglich steigt die Inzidenz ab der fünften Lebensdekade stark an [3,7,17,18]. Das Lebenszeitrisiko an HZ zu erkranken beträgt 20-30% [19]. Die häufigste Komplikation bei HZ ist die postherpetische Neuralgie (PHN), teils sehr lang anhaltende neuropathische Schmerzen, die auch noch lange nach Abklingen des Hautausschlages im entsprechenden Dermatom persistieren und die Lebensqualität der betroffenen limitieren [20,21].

Die Therapieoptionen bei HZ und PHN sind nach wie vor limitiert. Ziel der Therapie ist es, den Schmerz zu lindern, die Ausbreitung und Dauer des Ausschlages einzugrenzen und die Entwicklung einer PHN zu verhindern [22-24]. Lokal kann HZ mit feuchten Umschlägen und Zinkpaste behandelt werden, eine lokale Therapie mit antiviralen Substanzen gilt als ineffektiv [23]. Die systemische Therapie mit Virostatika kann jedoch bei einem Einsatz bis zu 72 Stunden nach Manifestation des Ausschlages noch effektiv sein [22,23]. Eine Schmerzlinderung kann durch

konsequente Gabe von Analgetika erreicht werden, jedoch ohne sichere Verhinderung der PHN [11,23].

Im Jahr 2006 wurde von der europäischen Arzneimittelzulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) ein Impfstoff zur Prävention von HZ und PHN für Personen ab dem 50. Lebensjahr in Europa zugelassen [25]. Der Impfstoff war jedoch bis Ende 2013 nicht in Deutschland verfügbar. Ein weiterer Impfstoff wird derzeit in klinischen Studien (Phase III) auf seine Effektivität hin getestet und wird möglicherweise in naher Zukunft die Zulassung erreichen. Aus diesem Grund waren während der Durchführung dieses Dissertationsprojekts zu diesem Impfstoff noch keine Daten zur (klinischen) Effektivität verfügbar [26]. Somit wurde der Fokus auf den bereits zugelassenen Impfstoff gerichtet. Die Impfung gegen HZ ist von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (RKI) bisher nicht empfohlen [27].

Aufgrund der Nicht-Verfügbarkeit des Impfstoffes fehlen Daten aus dem klinischen Alltag z.B. zur Fallreduktion und Verhinderung von Behandlungskosten durch die Impfung in Deutschland. Dies macht eine mathematisch-ökonomische Modellierung (Gesundheitsökonomische Evaluation), eine Art Projektion in die Zukunft, nötig, um die möglichen Auswirkungen einer Impfung in der Bevölkerung vorzuberechnen. Sie kann zudem dazu genutzt werden, die Effekte von verschiedenen (Impf-)Strategien darzustellen und die effizienteste Impfstrategie zu identifizieren. Dies bildet eine wichtige Säule für den Entscheidungsprozess bezüglich der Empfehlung einer Impfung. In vielen Ländern der Europäischen Union, in Australien und Nordamerika werden gesundheitsökonomische Evaluationen bereits routinemäßig bei der Erarbeitung einer Impfempfehlung herangezogen [28-38]. Auch die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt gesundheitsökonomische Evaluationen generell vor Einführung einer Impfung durchzuführen [39].

1.3.2 Ziel und Fragestellungen

1.3.2.1 Ziel

Ziel der Dissertation war eine umfassende Abschätzung und Beschreibung der epidemiologischen und ökonomischen Krankheitslast des HZ und die gesundheitsökonomische Evaluation einer HZ Impfung im System der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland, in dem etwa 85% (~70 Millionen) der deutschen Wohnbevölkerung versichert sind [40,41].

In einer gesundheitsökonomischen Evaluation werden die medizinischen und ökonomischen Auswirkungen einer HZ Impfung (Prävention) im Vergleich zum Status quo, der Behandlung (Therapie) von HZ und PHN, evaluiert. Die medizinische (Epidemiologie) und ökonomische (Behandlungskosten) Krankheitslast von HZ und PHN sollten vor Einführung einer HZ

Impfung bekannt sein, um einen Vergleich der Krankheitslast vor und nach Einführung der Impfung durchführen und eine Abschätzung ihres Effekts anstellen zu können. Die Analyse des Status quo ist somit Voraussetzung bzw. Evidenzbasis und damit notwendiger Teil dieser Dissertation.

1.3.2.2 Fragestellung

Für die Zielerreichung müssen mehrere relevante Fragestellungen bearbeitet werden. Bei der Analyse der *medizinischen* Krankheitslast stellen sich die Fragen nach

1. der altersspezifischen Neuerkrankungsrate (Inzidenz),
2. der HZ bedingten Sterberate,
3. dem Anteil der HZ Fälle die eine PHN entwickeln und
4. der Hospitalisierung aufgrund HZ und PHN in Deutschland.

Die *ökonomische* Krankheitslast aufgrund HZ und PHN wird mittels

5. der altersspezifischen direkten und indirekten Behandlungskosten pro Fall und
6. Gesamtkosten

in Deutschland dargestellt. Die Ergebnisse bzw. Antworten auf diese Fragestellungen fließen zusammen mit weiteren Daten (siehe Methodenteil Abschnitt 1.4.3) in die *gesundheitsökonomische Evaluation* ein.

Gesundheitsökonomische Fragestellungen zur Analyse der Effekte einer HZ Impfung im deutschen GKV-System sind

7. Wie viel HZ Fälle können durch Impfung insgesamt verhindert werden?
8. Wie viele Individuen müssen geimpft werden, um einen HZ bzw. PHN Fall zu verhindern oder um ein qualitäts-adjustiertes Lebensjahr (QALY) zu generieren („number needed to vaccinate“, NNV)
9. Wie viel kostet die Verhinderung eines HZ bzw. PHN Falles (inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, ICER)?
10. Wie viel kostet die Generierung eines QALY (inkrementelles Kosten-Nutzwert-Verhältnis, ICER)?
11. Welches Impfalter führt zum niedrigsten ICER und ist damit das effizienteste Impfalter?
12. Wie verändert eine potentielle Auffrischimpfungen die ICER?
13. Welche Inputfaktoren haben den größten Einfluss auf die Ergebnisse, wenn man sie in ihrer Größe variiert (Deskriptive und strukturelle Sensitivitätsanalysen)?

14. Wie streuen die Ergebnisse, wenn relevante Inputfaktoren gleichzeitig in ihrer Größe variieren (Probabilistische Sensitivitätsanalyse)?

1.4 Methodik

1.4.1 *Epidemiologie von Herpes zoster in Deutschland (1. Publikation)*

1.4.1.1 *Datenbasis und Analysezeitraum*

Abrechnungsdaten von Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) in Deutschland wurden für diese Dissertation genutzt, um die HZ Inzidenz im ambulanten Bereich zu erheben. Die insgesamt 17 KVen rechnen Behandlungskosten von GKV Versicherten ab und sind das Bindeglied zwischen niedergelassenen Vertragsärzten (Haus- und Fachärzte) und den gesetzlichen Krankenkassen. Es lagen anonymisierte patientenbezogene Daten zu Alter, Geschlecht, Quartal der Diagnose und Diagnose auf Basis der internationalen Klassifikation von Krankheiten (englisch: International Statistical Classification of Diseases, ICD-10), sowie Diagnoseverlässlichkeit („gesichert“, „Verdacht“, „Zustand nach“, „Ausschluss“ und „unbekannt“) und KV Region vor. Mittels einer nicht re-identifizierbaren Nummer können Patienten über die Zeit hinweg innerhalb derselben KV nachverfolgt werden. Die Analyse wurde für die Jahre 2007 und 2008 vorgenommen. Für das Analysejahr 2007 lagen Daten von 14 KVen vor, dies entspricht einer Abdeckung von 69% der deutschen Wohnbevölkerung. Im Jahr 2008 waren es 11 KVen mit einer Abdeckung von 52%. Eingeschlossen wurden ausschließlich akute HZ Fälle. So wurden Daten aus dem Jahr 2006 dazu verwendet, Fälle im Jahr 2007 auszuschließen, die bereits im Jahr zuvor eine HZ Diagnose hatten. Entsprechend wurden HZ Fälle im Jahr 2008 ausgeschlossen, sofern sie bereits 2007 eine HZ Diagnose hatten.

Die HZ Inzidenz im stationären Bereich und die HZ bedingte Mortalität wurden mittels Daten aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) erhoben [42]. Die GBE beinhaltet über 605 Millionen Datensätze aus über 100 Quellen und Datenbanken. Hierzu zählen Daten vom Statistischen Bundesamt und den Statistischen Landesämtern, vom Bundesgesundheitsministerium sowie von Krankenkassen und dem RKI. In der GBE liegen z.B. Daten aller Krankenhäuser über die Zahl der stationär behandelten Patienten nach Hauptdiagnosen auf Basis der ICD-10 Diagnoseklassifizierung sowie die Patienten-Charakteristika wie monatsgenaues Alter und Geschlecht vor. In den Daten zur Mortalität sind Informationen zum Geschlecht, der Altersgruppe und der nach ICD-10 klassifizierten Diagnose der primären Erkrankung der verstorbenen Person enthalten. Die Diagnosen werden vom Arzt, der den Tod feststellt, dokumentiert.

1.4.1.2 Endpunkte

Relevante Endpunkte in dieser Studie waren

- die altersspezifische HZ Inzidenz bei Personen ab einem Alter von 50 Jahren im ambulanten Bereich
- die altersspezifische HZ Inzidenz bei Personen ab einem Alter von 50 Jahren im stationären Bereich und
- die altersspezifische HZ bedingte Mortalität bei Personen ab einem Alter von 50 Jahren

in Deutschland.

1.4.1.3 Auswertung

Für die HZ Inzidenz im ambulanten Bereich wurden akute ambulante HZ Fälle mit einem ICD-10 Code „B02.*“ und einer Diagnoseverlässlichkeit „gesichert“ oder „Verdacht“ in die Analyse eingeschlossen [43]. Hinsichtlich der HZ Inzidenz im ambulanten und stationären Bereich wie auch der HZ bedingten Mortalität wurden die Fälle in 5-Jahres-Alterskohorten stratifiziert und auf die deutsche Wohnbevölkerung hochgerechnet. In einem weiteren Berechnungsschritt wurde ein gewichtetes Mittel der HZ Fallzahlen für die beiden Analysejahre errechnet.

Die hierbei verwendeten Computer-Programme waren PASW® 17 (SPSS, Somers, NY), Stata® 11 (Stata, College Station, TX), Microsoft Excel® 2003 und Microsoft SQL Server Management Studio® 2008 (Microsoft, Redmond, WA).

1.4.2 Inzidenz und Kosten aufgrund von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie in der GKV-Bevölkerung in Deutschland (2. Publikation)

1.4.2.1 Datenbasis und Analysezeitraum

Für diese Studie konnte die Versichertenstichprobe (anonymisiert) der AOK Hessen und KV Hessen genutzt werden [44]. Diese Datenbank umfasst etwa 240.000 Versicherte und beinhaltet die Behandlungsdokumentation der Ärzte für die KV sowie die Abrechnungsdaten der AOK in Hessen. Neben den Informationen zu Geschlecht, Alter und zum Berufsstatus (berufstätig, arbeitssuchend, berentet, etc.) der Versicherten wurden Patienten-spezifische Daten verschiedener Sektoren des Gesundheitssystems wie Medikation, Diagnosen, Heilmittel, Hospitalisierung, Krankengeld, Patienten-Zuzahlung und Arbeitsunfähigkeit genutzt. Überweisungen eines Patienten zwischen Haus- und Fachärzten aber auch Einweisungen in Krankenhäuser konn-

ten nachverfolgt werden, dadurch waren ganze Patientenkarrerien für dieses Analyse darstellbar. Für diese Studie wurden die Jahre 2004 bis 2009 herangezogen.

1.4.2.2 Endpunkte

In dieser Studie wurden

- die altersspezifische HZ Inzidenz,
- der altersspezifische Anteil an HZ Fällen die eine PHN entwickeln,
- die altersspezifische Hospitalisierung und
- die altersspezifische Behandlungskosten aufgrund von HZ und PHN

in Deutschland erhoben und analysiert.

1.4.2.3 Auswertung

Die Auswertung orientierte sich an der Richtlinie *Gute Praxis Sekundärdatenanalyse* [45]. Personen mit einer HZ/PHN Diagnose zwischen 2005 und 2008 wurden in die Auswertung eingeschlossen. Es wurden nur akute Fälle in die Analyse eingeschlossen, das heißt solche, für die keine entsprechende Diagnose bereits im Vorjahr vorlag. Das Folgejahr nach der ersten HZ Diagnosestellung wurde für die Auswertung der Behandlungskosten herangezogen. Für HZ/PHN Fälle im Jahr 2008 wurde dementsprechend das Jahr 2009 ausgewertet. Die einjährige Behandlungskostenauswertung nach der HZ Diagnose ist sinnvoll, da nach einer HZ Diagnose per Definition eine Periode von drei Monaten vergeht, bevor sich eine PHN (lang anhaltende Schmerzen) entwickelt, darüber hinaus dauert eine PHN im Durchschnitt neun Monate [9,46-58].

Diagnosen mit dem ICD-10 Code „B02.*“ bzw. „G53.0“ und einer „gesicherten“ oder „Verdachts-“ Diagnose (vgl. Abschnitt 1.4.1) wurden als *HZ Fälle* klassifiziert. Ein HZ Fall wurde zu einem *PHN Fall*, wenn mindestens drei Monate nach der HZ Diagnose eine Diagnose „B02.*“ plus „G53.0“ dokumentiert oder eine entsprechende Schmerzmedikation verordnet wurde [23,59]. Die Stratifizierung erfolgte nach 10-Jahres-Alterskohorten. Die Ergebnisse aus der Stichprobe wurden auf die GKV-Bevölkerung standardisiert, hochgerechnet und nach HZ und PHN getrennt ausgewertet.

Die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen der identifizierten Patienten wurde in allen Sektoren des Gesundheitssystems erhoben: Das *Krankengeld* (Transferleistung) zahlt die GKV an berufstätige Patienten, die länger als sechs Wochen arbeitsunfähig sind. In diesem Fall kommt die GKV für 70% des Bruttolohnes auf. Auf Basis der Abrechnungsdaten der niedergelassenen Ärzte wurden die *Behandlungskosten (ärztliche Leistung)* pro HZ/PHN Patient berech-

net. Die HZ/PHN relevanten *Medikationskosten* wurden auf Basis der Pharmazentralnummer erhoben [23,59]. Als *Heilmittel* bei HZ/PHN Fällen wurden Geräte zur „Transkutanen Elektrischen Nervenstimulation“ (TENS) definiert und in die Kostenberechnung mit eingeschlossen. Die *stationäre Behandlung* wurde mittels diagnosebezogener Eingruppierungen (Diagnosis related groups, DRG), die zur Kostenabrechnung der Krankenhäuser benutzt werden, bewertet. Auf der Grundlage von *Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen* bei berufstätigen und arbeitssuchenden Patienten wurde die Dauer (Tage) des HZ/PHN bedingten Arbeitsausfalls berechnet. Diese Tage wurden mit den durchschnittlichen alters- und geschlechtsspezifischen Personalkosten (Brutto Arbeitnehmerentgelt plus Arbeitgeberanteil an Sozialversicherungen) pro Tag in Deutschland multipliziert. Hierbei wurden Voll- und Teilzeitarbeitsverhältnisse berücksichtigt. Als *patienten-seitige Zuzahlungen* für Personen ab 18 Jahren wurden Zuzahlungen zu Medikamenten und Heilmitteln (10% des (Festbetrags-)Preises, mindestens 5 und maximal 10 Euro, aber niemals mehr als der Preis selbst), 10 Euro quartalsbezogene Praxisgebühr (bis Ende 2012) und 10 Euro pro Krankenhaustag definiert und in der Analyse berücksichtigt. Bei Medikamenten mit Festbetrag muss neben der Zuzahlung durch den Patienten auch eine *Aufzahlung* (Differenz von Festbetrag zu Apothekenverkaufspreis) geleistet werden und ebenfalls in der Auswertung berücksichtigt.

Kosten wie Krankengeld, Arbeitsunfähigkeit, stationäre Behandlung und diverse Zuzahlungen können im deutschen GKV Abrechnungssystem direkt einer (HZ oder PHN) Diagnose zugeordnet werden. Alle diagnoseunspezifischen Kosten, wie Praxisgebühr, Schmerzmedikation, Heilmittel und einzelne ambulante Leistungen wurden über einen Kontrollgruppenansatz berechnet. Kontrollen (ohne HZ/PHN Diagnose) wurden über Alter, Geschlecht, Behandlungskosten 12 Monate vor der HZ Diagnose und Arbeitsausfallanspruch (Status Berufstätigkeit oder Arbeitssuchend) den Fällen zugeordnet. Die Differenz in den Behandlungskosten im Jahr nach der HZ/PHN Diagnose wurde dem HZ bzw. der PHN zugeordnet.

Die durchschnittlichen Fallkosten von HZ und PHN wurden getrennt nach Krankenkassen-Perspektive (umfasst: Krankengeld (Transferleistung) und direkte Kosten (ambulante und stationäre Behandlung, Arzneimittelkosten und Heilmittel)) und nach der gesellschaftlichen Perspektive (Direkte Kosten plus indirekte Kosten (Arbeitsausfall und Patienten-Zuzahlung)) dargestellt.

Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden die Ergebnisse von Kostenstudien aus anderen Ländern jeweils auf das Jahr 2010 (das Kostenjahr der vorliegenden 2. Publikation [59]) inflationsadjustiert und mittels Kaufkraftparitäten (KKP) mit Deutschland als Referenzland in Euro (KKP-Euro) basierend auf Daten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwick-

lung (englisch OECD) umgerechnet [60,61]. Die verwendeten Computer-Programme waren SQL-Server 2000 Developer Edition 8.00.194 für Windows® 2000 professional (Microsoft, Redmond, WA), SAS® (SAS Institute, Cary, NC) für Windows® Release 8.2 und Microsoft Excel® 2010 (Microsoft Redmond, WA).

1.4.3 Gesundheitsökonomische Evaluation von Impfstrategien gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie in der GKV-Bevölkerung in Deutschland (3. Publikation)

1.4.3.1 Analysezeitraum und Modellstruktur

Im Zuge dieser Dissertation wurde ein statisches *Kohorten-Markov Modell* mit 5 Zuständen (Gesund, HZ, PHN, gesund nach Erkrankung und Tod) entwickelt und programmiert [62]. Eine Kohorte von 1 Million 50-jähriger Individuen trat gesund in das Modell ein und verblieb dort bis zum Tod. Die Markov-Zykluslänge betrug 3 Monate. Das Modell verglich, entsprechend der Zielsetzung dieser Dissertation, ein Szenario in dem die Impfung in Deutschland verfügbar und von der STIKO empfohlen ist und von den Krankenkassen erstattet wird und sich ein Anteil der Kohorte impfen lässt (Impf-Szenario) mit der heutigen Situation, in der die Impfung nicht verfügbar ist und somit niemand geimpft wird (Status-quo).

1.4.3.2 Endpunkte

Zur konsequenten Beantwortung der Fragestellungen dieser Dissertation wurden folgende Endpunkte mit Hilfe dieses Modells bearbeitet.

- Die *Gesamtkosten* und *Effekte* sowohl im Status-quo wie auch im Impfszenario wurden errechnet. Davon gesondert wurden
- die gesamten Kosten für die Impfung der Kohorte kalkuliert. Weiter wurde
- die *Gesamtzahl der HZ Fälle*, die in beiden Szenarien auftreten, erhoben. Daraus resultierte
- die Zahl der HZ Fälle, die durch die Impfung verhindert wurden. Weiter wurde analysiert,
- wie sich die Differenz aus gesamten Behandlungskosten im Status quo und im Impf-Szenario im Verhältnis zu den gesamten Impfkosten darstellt (vgl. *benefit-cost-ratio, BCR*),
- wie viele Personen geimpft werden müssen, um einen HZ oder PHN Fall zu verhindern bzw. um ein QALY zu generieren (vgl. *Number needed to vaccinate, NNV*).

- Ein weiterer Endpunkt war der *Impfstoffpreis*, bei dem die Impfung zu Kosteneinsparungen führt.
- Die *Inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen* (englisch *ICER*) aus der Krankensassen- und gesellschaftlichen Perspektive waren ebenfalls Endpunkte.
- Mittels dieser *ICER* wurden die Kosten berechnet, um einen HZ oder PHN Fall durch Impfen zu verhindern (inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analysen) bzw. ein QALY durch Impfen zu generieren (Kosten-Nutzwert-Analyse).
- Außerdem wurde das *effizienteste Impfalter identifiziert*. Das ist das *Impfalter*, bei dem die *ICER* (Euro pro verhindertem HZ oder PHN Fall) bzw. (Euro pro gewonnenem QALY) am geringsten sind.

1.4.3.3 Modellinputdaten

Die altersspezifische *Inzidenz* von HZ und PHN aus der 2. Publikation (vgl. Abschnitt 1.5.2.1) wurden als Parameter im Modell verwendet [59]. Die *Mortalität* aufgrund HZ wurde mit Daten aus der 1. Publikation (vgl. Abschnitt 1.5.1.2) abgebildet [43]. Die allgemeine Sterblichkeit in der deutschen Wohnbevölkerung, also die *Hintergrundmortalität*, wurde anhand von Daten des Statistischen Bundesamtes modelliert [63]. Des Weiteren wurde die Annahme zur *HZ Wiedererkrankungsrate* nach vorherigem HZ aus einer großen US-Studie übernommen [64].

Für die Kosten-Nutzwert-Analyse wurden *gesundheitsbezogene Lebensqualitätsdaten* für HZ und PHN herangezogen. Hierbei wurde eine Studie aus Kanada genutzt, die entsprechende Werte bei Individuen ab dem 50. Lebensjahr erhoben hat [65]. Die Lebensqualität jedes Impflings wurde darüber hinaus für zwei Tage von 1 (völlig gesund) auf 0,99 gesenkt, um die geringen und milden unerwünschten Wirkungen der Impfung – wie zum Beispiel Schmerzen an der Einstichstelle – ebenfalls im Modell abzubilden [46,66].

Daten zur klinisch bestätigten *Impfstoffeffektivität* (vgl. „vaccine efficacy“, VE) wurden aus der doppel-verblindeten klinischen Zulassungsstudie mit ca. 40.000 Probanden (im Alter ≥ 60 Jahre) übernommen. Darin wird eine altersunspezifische HZ VE von 51,3% und eine PHN VE von 66,5% berichtet [46]. Die HZ VE bei Individuen zwischen 50 und 59 Jahren liegt bei 69,8% [67]. Mangels Daten für die PHN VE für diese Altersgruppe wurden im Modell Werte aus der Altersgruppe 60-69 übernommen [46]. Eine detaillierte Auflistung der VE findet sich in der 3. Publikation (Tabelle 2). Eine Substudie dieser Zulassungsstudie hat den Verlauf der VE über 7 Jahre analysiert [68]. Eine statistisch nicht signifikante Abnahme der HZ VE und eine Variation der PHN VE konnte hierbei identifiziert werden. Um einen konservativen Modellansatz zu wahren

ren, d.h. das Potential der Impfung nicht zu überschätzen, wurde eine 10-Jährige konstante altersspezifische HZ und PHN VE angenommen. Nach diesen 10 Jahren wurde, wie in anderen Studien, eine jährliche relative *Impfschutzabnahme* von 8,3% (vgl. „waning rate“, WR) angenommen [57,69-71]. Die Impfquote wurde im Modell auf 20% festgelegt. Diese Annahme beruhte einerseits auf der Impfquote bei der Pneumokokken-Impfung bei Personen ab dem 60. Lebensjahr in Deutschland, die 10-29% betrug. Zum anderen darauf, dass die HZ Impfquote in den Vereinigten Staaten, wo die HZ Impfung bereits verfügbar ist, bei 15,8% liegt [72,73].

Altersspezifische *Behandlungskosten* von HZ und PHN in Deutschland sowohl aus gesellschaftlicher als auch aus Krankenkassen-Perspektive wurde aus der 2. Publikation (vgl. Abschnitt 1.5.2.3) übernommen [59]. Der HZ Impfstoffpreis betrug im Jahr 2010 (Kostenjahr der Studie) nach Abzug des Herstellerrabatts vom Apothekenverkaufspreis 140,48 Euro pro Dosis [74]. Das Impfhonorar für die HZ Impfung existierte zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht, darum wurde als Proxy das deutschlandweite durchschnittliche Impfhonorar für die Pneumokokken-Impfung bei über 60-Jährigen herangezogen. Dieses betrug im Jahr 2010 7 Euro (siehe 3. Publikation, Tabelle 2 [62]).

Kosten und Effekte wurden, entsprechend geltender Leitlinien, mit einer jährlichen Rate von 3% diskontiert [75]. Die epidemiologischen, demographischen und impfeffektivitäts-Inputdaten wurden in alters-spezifische Übergangswahrscheinlichkeiten und relative Risikoraten umgerechnet und an die Markov-Zykluslänge angepasst [76].

1.4.3.4 Auswertung

In gesundheitsökonomischen Evaluationen analysiert man zunächst einen Basisfall. Dieser stellt den am ehesten wahrscheinlichen Fall mit konservativen Annahmen dar, um dadurch möglichst verlässliche Ergebnisse zu errechnen.

Im *Basisfall* dieses gesundheitsökonomischen Modells trat eine Kohorte 50-Jähriger in das Modell ein, die im Alter von 60 Jahren entsprechend der definierten Impfquote zum Teil geimpft wurde. Die Punktschätzer aller Inputdaten wurden im Modell verwendet. Die Karenzzeit zwischen einer HZ Episode und einer Wiedererkrankung wurde mit mindestens drei Jahren festgelegt. Individuen, die eine PHN entwickelten, litten 9 Monate unter dieser. Alle Analysen wurden aus der gesellschaftlichen Perspektive berechnet.

Neben dem Basisfall wurden auch zahlreiche Sensitivitäts-Analysen (SA) ausgeführt. Mit diesen „*was-wäre-wenn-Analysen*“ können Unsicherheiten der Inputdaten mit unterschiedlichen

Annahmen abgebildet und ihre Auswirkungen auf die Ergebnisse und die Modellaussagen entsprechend eingeschätzt werden.

In *univariaten deterministischen Sensitivitätsanalysen* wurde der Einfluss der Variation bestimmter Inputparameter nacheinander auf die ICER berechnet. Relevante Inputdaten waren hierbei Inzidenz, Behandlungskosten, VE und Lebensqualitätsdaten, die entsprechend der berichteten 95% Konfidenzintervall-Angaben (KI) variiert wurden. Die HZ Wiedererkrankungsrate wurde einerseits ausgesetzt und andererseits berücksichtigt, indem die obere Grenze des 95% KIs der Inzidenzdaten herangezogen und die Karenzzeit entfernt wurde. Darüber hinaus wurden unterschiedliche Annahmen zu WR, Diskontierungsrate, Impfstoffpreis und Impfhonorar sowie der Einfluss des Impfalters durch Variation in 5-Jahresschritten analysiert (vgl. 3. Publikation, Tabelle 2 [62]). Diese Analysen wurden sowohl aus der gesellschaftlichen als auch aus der Krankenkassen-Perspektive durchgeführt.

In *strukturellen Sensitivitäts-Analysen* werden nicht nur einzelne Inputparameter in ihrer Größe variiert, sondern ganze Szenarien gestaltet, in denen gegebenenfalls mehrere relevante Inputdaten in ihrer Größe gleichzeitig verändert werden. Im *bestmöglichen Szenario* wurden die Werte der Inputdaten so gewählt, dass sie für die Impfung sprechen. Das waren hohe HZ und PHN Inzidenz, hohe Behandlungskosten, hohe Wiedererkrankungsrate, geringe HZ/PHN bedingte Lebensqualitätswerte, keine WR und ein geringer Impfstoffpreis und Honorar angenommen. Im *ungünstigsten Szenario* wurden die Werte der gleichen Inputdaten so verändert, dass sie eher gegen die Impfung sprachen. Die Annahme einer *konstanten Impfschutzdauer* von 10 Jahren wurde mit 0, 5, 15 bzw. 20 Jahre variiert. Weiter wurde eine kombinierte Analyse von unterschiedlichen WR pro Jahr (1%, 5%, 8,3% und 20%) mit der Modifikation der konstanten Impfschutzdauer (0, 5, 10 und 15 Jahre) und der Veränderung des Alters zum Zeitpunkt der Impfung vorgenommen, um das optimale Impfalter in Bezug auf Kosten pro gewonnenem QALY aus der SP zu identifizieren. Zur Analyse einer potentiellen Auffrischimpfung wurde das Modell so programmiert, dass 20 Jahre nach der ersten Impfung 50% der vormals geimpften und noch lebenden Individuen nochmals geimpft wurden. Neben zusätzlichen Impfkosten wurde nochmals die Lebensqualitätsreduktion aufgrund von Schmerzen an der Einstichstelle berücksichtigt. Zwei Szenarien wurden hierbei analysiert: Das *beste Auffrischimpfung-Szenario* beinhaltete, dass die VE nach der Auffrischimpfung wieder auf das Niveau nach erster Impfung stieg und wieder für 10 Jahre konstant blieb, bevor sie mit einer WR von 1% pro Jahr nachließ. Im *schlechtesten Auffrischimpfung-Szenario* stieg die VE nur auf das altersspezifische Niveau, das in den klinischen Studien berichtet wurde und nahm danach sofort mit einer jährlichen WR von 20% ab. Beide

Auffrischimpfung-Szenarien wurden zudem noch für verschiedene Impfalter (50, 70 und 80 Jahre) berechnet. Die Dauer der PHN wird in der Literatur mit etwa 9 Monaten (Basisfall) angegeben, allerdings kann sie zwischen wenigen Monaten und Jahren schwanken. Diese Unsicherheit wurde mittels einer Variation der PHN Länge (6, 15 und 36 Monate) dargestellt. Im Basisfall wurde bei gesunden Individuen eine Lebensqualität von 1 (1=völlig gesund; 0=Tod) angenommen. In einer weiteren SA wurde diese Lebensqualität entsprechend der alters-spezifischen Lebensqualitätsdaten bei Gesunden in Deutschland nach Hinz et al. reduziert, da ältere Menschen oftmals morbider sind und damit nicht mehr über eine vollständige Gesundheit verfügen [77].

Multivariate probabilistische Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der Basisfallannahmen zu prüfen, aber auch, um die Streuung von möglichen (extremen) ICER Ergebnissen abzubilden. Hierbei wurden die Inputparameter, die in der deterministischen Sensitivitätsanalyse nacheinander variiert wurden, entsprechend der Spannbreiten und ihrer Wahrscheinlichkeitsverteilungen zeitgleich variiert. Das Modell wurde daher nicht nur einmal sondern in dieser Studie 10.000 Mal durchgerechnet, um eine möglichst genaue und verlässliche Streuung der Ergebnisse zu erhalten.

Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden die Ergebnisse von gesundheitsökonomischen Modellen aus anderen Ländern jeweils auf das Jahr 2010 (das Kostenjahr der vorliegenden 3. Publikation [62]) inflationiert und mittels Kaufkraftparitäten (KKP) mit Deutschland als Referenzland in Euro (KKP-Euro) basierend auf Daten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (englisch OECD) umgerechnet [60,61,78]. Die verwendeten Computer-Programme waren TreeAge® Pro 2012 (TreeAge Software, Williamstown, MA), Microsoft® Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA) und STATA® 12.1 (StataCorp, College Station, TX).

1.5 Ergebnisse

1.5.1 Epidemiologie von Herpes zoster in Deutschland (1. Publikation)

1.5.1.1 HZ Inzidenz im ambulanten Bereich

In den Studienjahren 2007 und 2008 wurden 210.310 bzw. 164.335 ambulant diagnostizierte HZ Fälle in der Datenbank identifiziert [43]. Etwa 90% der HZ Fälle waren mit der Diagnoseverlässlichkeit „gesichert“ dokumentiert. Bei 77% der HZ Fälle wurde keine weitere Komplikation festgestellt. Hochgerechnet auf die deutsche Wohnbevölkerung (≥ 50 Jährige) und gemittelt auf die beiden Studienjahre ergaben sich 306.511 HZ Fälle pro Jahr, dies resultierte in

einer Inzidenz von 9,6 (95% KI 9,56-9,63) HZ Fälle pro 1.000 Personen und Jahr (PJ) bei Personen ab dem 50. Lebensjahr in Deutschland. Nach Alters-Stratifizierung stellte sich ein altersbedingter Inzidenzanstieg von 6,21 (95% KI 6,15-6,28) HZ Fälle pro 1.000 PJ in der Altersgruppe 50-54 Jahre bis zu 13,19 (95% KI 12,88-13,51) HZ Fälle pro 1.000 PJ in der höchsten Altersgruppe ≥ 90 Jahre. Frauen waren von HZ mit einer Inzidenz von 11,12 HZ (95% KI 11,07-11,17) Fälle pro 1.000 PJ stärker betroffen als Männer (7,8 (95% KI 7,75-7,84) HZ Fälle pro 1.000 PJ).

1.5.1.2 HZ Inzidenz im stationären Bereich und HZ bedingte Mortalität

Im stationären Bereich wurden im Jahr 2007 (2008) 14.181 (14.273) HZ Fälle diagnostiziert. Hochgerechnet und gemittelt ergaben sich 14.249 stationäre HZ Fälle pro Jahr in Deutschland. Dies resultierte in einer jährlichen Inzidenz von 0,45 (95% KI 0,44-0,45) HZ Hospitalisierungen pro 1.000 PJ. Die Inzidenz stieg ebenfalls mit zunehmendem Alter an und rangierte bei 50-54-Jährigen bei 0,13 (95% KI 0,12-0,14) und bei über 90-Jährigen bei 1,08 (95% KI 0,99-1,17) HZ Hospitalisierungen pro 1.000 PJ. Mit 0,51 (95% KI 0,50-0,52) HZ bedingter Hospitalisierungen pro 1.000 PJ waren Frauen stärker betroffen als Männer mit einem Wert von 0,38 (95% KI 0,37-0,39). Im Jahr 2007 gab es 69, in 2008 56 HZ bedingte Todesfälle in Deutschland. Bezogen auf die gesamte Bevölkerung und gemittelt für die beiden Studienjahre ergab sich eine Mortalität von 0,21 (95% KI 0,16-0,26) HZ bedingter Todesfälle pro 100.000 PJ bei Individuen ≥ 50 Jahre. Die Mortalität stieg mit dem Alter, 0,02 (95% KI 0,00-0,1) bei 50-54-Jährigen bis 3,86 (95% KI 2,36-5,96) HZ Todesfälle pro 100.000 PJ bei über 90-Jährigen, deutlich an und war bei Frauen (51 HZ Todesfälle) dreimal höher als bei Männern (15 HZ Todesfälle).

1.5.2 Inzidenz und Kosten aufgrund von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie in der GKV-Bevölkerung in Deutschland (2. Publikation)

1.5.2.1 HZ Inzidenz und PHN Anteil im ambulanten Bereich

Im Studienzeitraum von 2005 bis 2008 wurden 6.050 HZ Fälle in der Datenbank identifiziert. Davon hatten beinahe 90% (5.384) eine „gesicherte“ Diagnose. Standardisiert und hochgerechnet auf die GKV-Bevölkerung des Jahres 2010 in Deutschland errechnete sich eine altersunabhängige Inzidenz von 5,79 (95% KI 5,64-5,93) HZ Fälle pro 1.000 PJ. Dies ergab eine jährliche Gesamtzahl von 403.635 (95% KI 393.237-413.013) HZ Fällen. Etwa 70% der HZ Fälle waren mindestens 50 Jahre alt. In dieser Altersgruppe (≥ 50) wurde eine Inzidenz von 9,33 (95% KI 9,05-9,60) HZ Fälle pro 1.000 PJ errechnet. Hochgerechnet und standardisiert auf die GKV-Bevölkerung von 2010 ergaben sich 270.417 (95% KI 262.382-278.454) HZ Fälle pro Jahr die 50 Jahre oder älter waren. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die GKV-Bevölkerung

etwas über 85% der Gesamtbevölkerung entsprechen, korrespondiert dieses Ergebnis sehr gut mit denen aus der vorangegangenen Studie (vgl. Abschnitt 1.5.1.1).

Von den HZ Fällen aus der Stichprobe entwickelten 301 HZ Patienten die PHN. Es traten keine Fälle bei unter 30-Jährigen auf, 90% der PHN Fälle war jedoch 50 Jahre oder älter. Über alle Altersgruppen hinweg betrug der PHN Anteil an HZ Fällen 4,5% pro Jahr. In der Altersgruppe 50+ lag dieser Anteil bei 6,0% (95% KI 5,3-6,7). Hochgerechnet ergaben sich damit 18.160 (95% KI 16.144-20.176) PHN Fälle pro Jahr in der GKV-Bevölkerung. Sowohl die HZ Inzidenz als auch der PHN Anteil an HZ Fällen stieg mit zunehmendem Alter an [59].

1.5.2.2 Durchschnittliche Behandlungskosten pro Patient nach Sektor im Gesundheitssystem

Der Anteil der HZ Fälle, der Krankengeldzahlungen durch die Krankenkasse in Anspruch nehmen musste, lag bei etwa 0,2%. Pro Inanspruchnahme entstanden hierbei rund 380 Euro an Kosten aus Sicht der Krankenkasse. Bei PHN Fällen lag der Anteil bei knapp 2,7% und die Kosten beliefen sich auf 5.454 Euro pro Patient (siehe 2. Publikation [59]). Nahezu alle HZ und alle PHN Fälle wurden von einem niedergelassenen Haus- oder Facharzt behandelt. Die ambulanten Kosten eines HZ (PHN) Falles betragen 82 (182) Euro. Über 83% der HZ Fälle wurden medikamentös behandelt. Die Arzneimittelkosten lagen bei 52 Euro. Jedem PHN Fall wurden Medikamente verordnet. Aus Sicht der Krankenkassen entstanden hierbei Kosten von 211 Euro. Ein Prozent der HZ Fälle und mehr als 3% der PHN Fälle erhielten ein Heilmittel (TENS Gerät) zu Kosten von 58 Euro. Von den ambulant behandelten HZ Fällen wurden 3% ins Krankenhaus überwiesen, hierbei entstanden stationäre Kosten in Höhe von 2.984 Euro für einen durchschnittlichen Aufenthalt von 9,4 Tagen. Über 15% der PHN Fälle wurden stationär eingewiesen. Bei einem Krankenhausaufenthalt zwischen 14 bis 46 Tagen entstanden Kosten von 3.738 Euro. Jedem dritten angestellten bzw. arbeitssuchenden HZ Fall wurde eine Arbeitsunfähigkeit bescheinigt. Im Durchschnitt blieben HZ Patienten 12,5 Tage der Arbeit fern. Hierfür entstanden Kosten aus der gesellschaftlichen Perspektive von über 1.367 Euro. Mehr als jeder zweite (57%) angestellte bzw. arbeitssuchende PHN Fall wurde als arbeitsunfähig diagnostiziert, hierbei entstanden Kosten von über 6.530 Euro. Die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeitsperiode betrug bei PHN Patienten zwei Monate. Über 90% sowohl der HZ als auch der PHN Fälle (über 18 Jahre) musste Zuzahlungen leisten, die pro Patient 12 Euro bei HZ und 36 Euro bei PHN betragen.

1.5.2.3 Durchschnittliche Behandlungskosten pro Patient nach Perspektiven

Aus der Krankenkassen-Perspektive (Transferleistungen und direkte Kosten) kostet ein durchschnittlicher HZ Fall 210 Euro (95% KI 190-230). Entwickelt ein HZ Fall eine PHN entstehen zusätzliche Kosten von 1.123 Euro (95% KI 831-1.525).

Aus der gesellschaftlichen Perspektive (direkte und indirekte Kosten) entstehen für einen HZ Fall Kosten von 376 Euro (95% KI 350-403). Eine zusätzliche PHN verursacht weitere 1.645 Euro (95% KI 1.213-2.247).

1.5.2.4 Gesamtkosten für alle Fälle pro Jahr nach Perspektive

Multipliziert man die Fallkosten mit den hochgerechneten und standardisierten Fallzahlen müssen die Krankenkassen pro Jahr knapp 85 Millionen Euro für HZ und weitere 20 Millionen Euro für PHN aufwenden.

Aus gesellschaftlicher Perspektive belaufen sich die jährlichen Kosten aufgrund von HZ auf fast 152 Millionen und aufgrund PHN auf weitere 30 Millionen Euro. Insgesamt entstehen Kosten von 182 Millionen Euro pro Jahr.

1.5.3 Gesundheitsökonomische Evaluation von Impfstrategien gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie in der GKV-Bevölkerung in Deutschland (3. Publikation)

1.5.3.1 Basisfallergebnisse

Beinahe 30 Millionen Euro kostet es, wenn 20% einer Kohorte von 1 Million 50-Jähriger im Alter von 60 Jahren geimpft werden. Über die Modelllaufzeit hinweg traten im Status-quo-Szenario 284.768 HZ Fälle auf. Im Impfszenario hingegen 264.977. Damit wurden ca. 20.000 HZ Fälle durch die Impfung vermieden. Der Status quo verursachte insgesamt Kosten von knapp 128 Millionen Euro, das Impfszenario führte zu Kosten in Höhe von 147 Millionen Euro. Die Impfung hat demnach keinen kosteneinsparenden Effekt, die Benefit-Cost-Ratio (BCR) misst 0,34 (BCR >1 bedeutet Kosteneinsparung). Es müssen 10 Individuen geimpft werden, um einen HZ Fall bzw. 144 um einen PHN Fall zu verhindern (vgl. HZ NNV 10). Um einen QALY zu generieren müssen 195 Individuen geimpft werden. Würde man den Impfstoffpreis auf 26,50 Euro senken (dies entspricht einer 80%igen Reduktion des Preises), dann wäre die Impfung kosteneinsparend (BCR >1). Einen HZ Fall zu verhindern kostet unter Basisfallannahmen 1.419 Euro. Der PHN ICER beläuft sich auf 20.809 Euro pro vermiedenem PHN Fall. Es müssen 28.146 Euro investiert werden, um ein QALY zu generieren.

1.5.3.2 Univariate deterministische Sensitivitätsanalysen

Die Variation der Impfkosten (Impfstoffpreis und Impfhonorar) hat den größten Einfluss auf den HZ ICER. Werden diese Kosten um 50% gesenkt (erhöht), sinkt (steigt) der ICER um 63% (65%) auf 525 (2.338) Euro pro vermiedenem HZ Fall. Vergleichbaren Einfluss hat diese Variation auch auf die anderen ICER (PHN und QALY). Die Variation der Diskontierungsrate und der Wiedererkrankungsrate haben ebenfalls einen hohen Einfluss auf die Höhe der Ergebnisse. Die Variation der VE hat den größten Einfluss auf den PHN ICER. Hingegen hat die Variation der HZ Inzidenz und der Behandlungskosten einen geringeren Einfluss auf alle ICER (vgl. Abbildung 4, 3. Publikation [62]).

Es zeigt sich eine Art U-förmiger Verlauf der altersspezifischen ICER (unabhängig vom Endpunkt: HZ, PHN oder QALY), wenn das Impfalter variiert wird. Der Tiefpunkt liegt in etwa beim Impfalter von 60 Jahren. Das heißt, vor 60 sind die ICER höher (weniger kosten-effektiv) und auch beim Impfen nach dem Alter von 60 Jahren steigen die ICER wieder an. Impfen im Alter von 80 Jahren ist durchweg am wenigsten kosten-effektiv. Die ICER aus gesellschaftlicher Perspektive sind generell niedriger und damit kosten-effektiver als aus der Perspektive der Krankenkassen. Die Differenz nimmt jedoch mit zunehmendem Alter ab (vgl. Abbildung 3, 3. Publikation [62]).

1.5.3.3 Strukturelle Sensitivitäts-Analysen

Im *bestmöglichen Szenario* sinken die ICER von HZ, PHN und QALY auf 17 Euro, 163 Euro und 235 Euro im Vergleich zur Basisfallanalyse. Im *ungünstigsten Szenario* dagegen kostet die Vermeidung eines HZ (PHN) Falls 4.595 (327.691) Euro. Ein QALY zu generieren kostet hier 157.845 Euro. Die kombinierte Variation aus WR, konstanter Impfschutzdauer und Impfalter deutet darauf hin, dass das Impfen im Alter von 60 Jahren am kosten-effektivsten ist, wenn die jährliche WR $\geq 5\%$ (siehe 3. Publikation Abbildung 5 [62]) beträgt. Ist sie geringer, ist das Impfen im Alter von 50 Jahren wirtschaftlicher. Darüber hinaus bewirkt eine hohe WR ($>8,3\%$ p.a.) und eine kurze konstante Impfschutzdauer (<10 Jahre), dass das Impfalter von 70 Jahren kosten-effektiver ist als im Alter von 50. Das *beste Auffrischimpfung-Szenario* führt unabhängig vom Impfalter konsequenterweise zu niedrigeren ICER (ist damit kosten-effektiver) als das *schlechteste Auffrischimpfung-Szenario*. Die Impfalter-spezifischen Unterschiede zwischen beiden extremen Szenarien beziffern beim Impfalter von 50 Jahren 30-40% (30.241 vs. 52.628 Euro/QALY), wird die Impfung im Alter von 80 Jahren appliziert, ist der Unterschied zwischen beiden Szenarien mit $<0,1\%$ kaum existent (93.497 vs. 93.565 Euro/QALY). Die Senkung der

durchschnittlichen *PHN Länge* von 9 (Basisfall) auf 6 Monate erhöht die ICER um 10%, erhöht man die Dauer von 9 auf 15 Monate sinken die ICER um 20%. Eine extreme Verlängerung der PHN Dauer auf 36 Monate senkt die ICER um beinahe 85%. Eine längere PHN Dauer spräche damit auch aus gesundheitsökonomischer Sicht für die Impfung. Reduziert man die *Ausgangs-Lebensqualität* von gesunden Individuen, erhöht sich der ICER von 28.146 auf 36.629 Euro pro generiertem QALY (vgl. Tabelle 4, 3. Publikation [62]).

1.5.3.4 *Multivariate probabilistische Sensitivitätsanalysen*

Die Ergebnisse einer probabilistischen Sensitivitätsanalyse werden in der Regel als Streudiagramm präsentiert (vgl. Abbildung 6, 3. Publikation [62]). Beim Endpunkt Kosten pro vermiedenem HZ Fall, stellt sich die Streuung im Diagramm als sehr kompakt dar. Etwa 3% der Ergebnisse liegen unterhalb der x-Achse und repräsentieren damit kostensparende Ergebnisse. Der Median ICER liegt bei 1.277 (95% KI 1.260-1.296) Euro pro vermiedenem HZ Fall und ist damit 10% niedriger als der ICER im Basisfall. Die Streuung der ICER für Kosten pro vermiedenem PHN Fall ist weiter und nur 1% der Ergebnisse liegt im kostensparenden Bereich. Mit 19.625 (95% KI 19.350 – 19.889) Euro pro vermiedenem PHN Fall ist der Median ICER 6% geringer als der ICER im Basisfall. Die breiteste Streuung weisen die ICER in Euro pro generiertem QALY auf. Während 2,5% im kostensparenden Bereich liegen, gibt es auch Ergebnisse, die im weniger effektiven Bereich, links der y-Achse, liegen (<1%). Etwa 8% unterhalb des Basisfall ICERs liegt der Median mit 25.831 (95% KI 25.369 – 26.210) Euro pro generiertem QALY. Betrachtet man die Mittelwerte anstatt Mediane sind die Abweichungen von den Basisfall Ergebnissen geringer. Basierend auf diesen Ergebnissen kann das Modell und die errechneten Ergebnisse als robust angesehen werden. Weiter ist die Basisfallanalyse und die darin eingegangenen Annahmen und Inputparameter als konservativ anzusehen, da sie etwas höhere ICER produziert.

1.6 **Diskussion**

1.6.1 *Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse*

Die Fragestellungen aus Abschnitt 1.3.2.2 wurden in dieser Dissertation umfassend beantwortet. Die HZ Inzidenz liegt in Deutschland bei über 9 HZ Fälle pro 1.000 PJ und steigt mit dem Alter an [43,59]. Weiter wurde gezeigt, dass Frauen stärker betroffen sind [43]. Von allen ambulant behandelten HZ Fällen werden 3% ins Krankenhaus eingewiesen und verweilen dort im Durchschnitt über 9 Tage. Jeder dritte berufstätige oder arbeitssuchende HZ Fall wird als arbeitsunfähig diagnostiziert. Der PHN Anteil an HZ Fällen rangiert altersunabhängig bei 4,5%,

bei den über 50-Jährigen bei 6% [59]. Unter den ambulant behandelten PHN Fällen werden 15% in stationäre Einrichtungen eingewiesen [59]. Jeder zweite PHN Fall wurde als arbeitsunfähig diagnostiziert. Die HZ bedingte Mortalität ist in Deutschland mit 0,12 Todesfällen pro 100.000 PJ als eher gering einzustufen [43].

Aus der Krankenkassen-Perspektive kostet ein durchschnittlicher HZ Fall 210 Euro eine zusätzliche PHN verursacht weitere 1.123 Euro. Pro Jahr wenden Krankenkassen über 105 Millionen Euro für die Behandlung von HZ und PHN auf. Nimmt man die gesellschaftliche Perspektive ein, ergeben sich Fallkosten von 376 und 1.645 Euro für einen HZ bzw. einen PHN Fall. Daraus resultieren jährliche Gesamtausgaben aufgrund von HZ und PHN von beinahe 182 Millionen Euro [59].

Über die gesamte Modelllaufzeit hinweg lassen sich ca. 20.000 HZ Fälle verhindern, wenn 20% einer Kohorte von 1 Million 50-Jähriger im Alter von 60 Jahren zur Prävention von HZ geimpft werden. Dadurch werden ca. 10 Millionen Euro Behandlungskosten vermieden. Da die Impfung jedoch beinahe 30 Millionen Euro kostet hat sie unter Basisfallannahmen kein kostensparendes Potential. Eine Kosteneinsparung wäre durch die Impfung *ceteris paribus* realisierbar, wenn der Impfstoffpreis um 80% auf 26,50 Euro gesenkt werden würde. Das Impfen von Individuen im Alter von 60 Jahren erscheint am kosten-effektivsten, da sich sowohl ein früherer Zeitpunkt, als auch ein späterer durch höhere ICER (weniger kosten-effektiv) darstellen. In deterministischen Sensitivitätsanalysen zeigte sich, dass Variationen des Impfstoffpreises und der VE den größten Einfluss auf die Ergebnisse haben. Mittels probabilistischer Sensitivitätsanalysen konnte die Robustheit und Reliabilität des Modells und der errechneten Ergebnisse belegt werden.

1.6.2 Limitationen

Retrospektive Abrechnungsdaten, wie sie in den ersten beiden Studien dieser Dissertation verwendet wurden (vgl. Abschnitte 1.4.1 und 1.4.2), können aufgrund vereinzelter Falschabrechnungen bzw. durch systemimmanente Fehlkodierungen durch die behandelnden Ärzte zu Ergebnissen führen, die nicht der Realität entsprechen. Es ist aber anzunehmen, dass diese Abweichungen gering sind. Der enorme Vorteil solcher Datenbanken im Gegensatz zu prospektiven Studien ist jedoch ihr großer Umfang und die Informationstiefe, die für die vorliegenden Fragestellungen wichtig waren und darum verwendet wurden [41]. Die verwendete AOK Datenbank (vgl. Abschnitt 1.4.2) stammt aus einem Bundesland und muss nicht notwendigerweise repräsentativ für ganz Deutschland sein. Mittels Standardisierung auf die gesamte GKV-Bevölkerung wurde diese Limitation jedoch minimiert. Darüber hinaus orientierte sich die Kostenanalyse nach

allgemein gültigen Behandlungsleitlinien zu HZ und PHN [23]. Weiter besteht ein bundesweiter obligatorischer Leistungskatalog für alle Krankenkassen und Preisfestsetzungen für Medikamente und ärztliche Leistungen finden in der Regel ebenfalls auf Bundesebene statt. Somit ist diese Limitation als eher gering einzustufen.

Die Identifikation der PHN Fälle musste teils aufgrund von Fehlkodierungen in der Abrechnungsdatenbank über die Schmerztherapie und nicht über eine ICD-10 Diagnosedokumentation vorgenommen werden. Dies könnte zu Fehleinschätzungen des PHN Anteils geführt haben. Mittels eines vielgliedrigen Identifikationsansatzes wurden jedoch fehlerhaft identifizierte PHN Fälle größtenteils vermieden und somit eine realitätsnahe Erhebung von PHN Fällen erzielt. Behandlungskosten (Homöopathie, Akkupunktur, nicht rezeptpflichtige Arzneimittel), die von einem HZ bzw. PHN Patienten privat getragen (außer Zu- und Aufzahlungen) und nicht von der Krankenkasse erstattet wurden, konnten mittels der verwendeten Abrechnungsdatenbanken nicht abgebildet werden. Dies könnte zu einer Unterschätzung der tatsächlichen finanziellen Belastung aufgrund HZ und PHN aus der gesellschaftlichen Perspektive geführt haben. Diese Unterschätzung dürfte aber gering ausfallen, da die wesentlichen Therapieoptionen bei HZ und PHN von den Krankenkassen erstattet werden.

Im gesundheitsökonomischen Modell wurden keine HZ bedingten Lebensqualitätsdaten aus Deutschland verwendet, da derartige Daten nicht vorliegen und aufgrund der Vielschichtigkeit nicht im Rahmen dieses Promotionsprojekt zusätzlich erhoben werden konnten. Dies könnte die wahre Lebensqualitätseinschränkung aufgrund HZ und PHN in Deutschland möglicherweise inadäquat widerspiegelt haben. Die verwendeten Lebensqualitätsdaten bilden die HZ und PHN bedingte Belastung in Deutschland jedoch gut ab, da Kanada, wo die entsprechenden Daten generiert wurden, in seinem Standard als westliche Industrienation und in der Qualität des Gesundheitswesens Deutschland ähnlich ist. Langzeitdaten zu Aspekten wie impfinduzierte Schutzdauer und nachlassen des Impfschutzes („waning“) lagen zum Zeitpunkt der Modellentwicklung und auch bis dato noch nicht in ausreichendem Maße vor. Darum mussten hierfür im Modell Annahmen getroffen werden, die, wenn künftig entsprechende Daten vorliegen, gegebenenfalls angepasst werden müssten.

1.6.3 Stärken und Beitrag zur Wissenschaft

Die im Rahmen dieses Promotionsprojekts erhobenen epidemiologischen Ergebnisse basieren auf umfassenden Daten, die ca. 60% der deutschen Wohnbevölkerung umfassen. Somit ist von einer ausreichenden Repräsentativität der Ergebnisse auszugehen. Die vorliegenden HZ Inzidenz Studien in Deutschland ergaben Werte, die mit denen anderer industrialisierter Länder

übereinstimmen [79-83]. Die höhere HZ Inzidenz bei Frauen wird aus anderen Ländern ebenfalls berichtet [46,53,54,79,81,83-86]. Der PHN Anteil an HZ Fällen, der Anteil der Hospitalisierung von HZ Fällen und die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer bestätigen ebenfalls die Werte aus der internationalen Literatur [7,19,53,54,56,80,84,87-91]. Die epidemiologischen Ergebnisse aus dieser Dissertation und die verwendete Methodik werden damit von der internationalen Literatur bestätigt. Diese Dissertation schließt hierdurch eine Evidenzlücke indem sie aktuelle und valide Ergebnisse speziell für Deutschland generierte.

Die Stichprobe zur Behandlungskostenerhebung beinhaltet 240.000 Individuen, deren Leistungsanspruchnahme und Diagnosen detailgenau nachvollzogen werden konnten. Eine exakte und umfassende Erhebung der Kosten war dadurch möglich. Außerdem wurden in dieser Dissertation mehrere Analysejahre betrachtet. Dadurch wurden Schwankungen in den Abrechnungsdaten, wie z.B. aufgrund reformpolitischer Einflüsse, nivelliert. Die in dieser Dissertation erhobenen durchschnittlichen HZ Fallkosten passen zu entsprechenden Kosten aus anderen Industrieländern wo eine Spannweite von 190 bis 592 KKP-Euro berichtet wird [89,90,92,93]. Die Ergebnisse dieser Dissertation rangieren in der Größenordnung der Literatur und können durch den methodisch stichhaltigen Ansatz als sehr valide angesehen werden. Weiter leistet diese Dissertation einen wichtigen Beitrag zur Darstellung der HZ und PHN bedingten medizinischen und ökonomischen Krankheitslast in Deutschland. Die Ergebnisse ermöglichen einen genauen Einblick in die Behandlung von HZ und PHN Patienten und schließen damit eine Evidenzlücke im Bereich der Versorgungsforschung in Deutschland und erweitern damit den Wissensstand auf diesem Gebiet.

Bis dato (Stand Dezember 2013) ist kein anderes gesundheitsökonomisches Modell zur HZ Impfung in Deutschland publiziert. Weltweit gibt es 14 Studien (basierend auf etwa 8 verschiedenen Modellen), die ausschließlich die HZ Impfung analysieren [19,51,57,69,71,94-102]. In diesen Studien variieren die Ergebnisse aus der gesellschaftlichen Perspektive von „kostensparend“ über 40.000 bis 130.000 KKP-Euro pro gewonnenem QALY [51,71,94,98,100]. Einige Studien legen ebenfalls dar, dass die Ergebnisse stark von der Höhe des Impfstoffpreises abhängen [69,94,95,99]. Es bestehen jedoch Unterschiede (wie HZ Epidemiologie, Preisniveau, in Behandlungsleitlinien und Modellspezifika wie Struktur und diverse Annahmen) zwischen den Studien bzw. Modellen, die die volle Vergleichbarkeit einschränken [103]. Basierend auf verschiedenen Fallszenarien konnte die Strategie, Personen im Alter von 60 Jahren als Zielgruppe für die HZ Impfung zu wählen, als die effizienteste Impfstrategie für den deutschen Kontext identifiziert werden. Das gesundheitsökonomische Modell dieser Dissertation schließt somit für

Deutschland eine Evidenzlücke und fügt sich in die internationale Ergebnisse ein. Nachdem andere industrialisierte Länder bereits derartige Modellierungen zur HZ Impfung für Entscheidungsprozesse nützen, ist dies nun auch in Deutschland möglich.

Das gesundheitsökonomische Modell dieser Dissertation greift auf zahlreiche qualitativ hochwertige Inputparameter zurück, die teils speziell für dieses Modell (im Rahmen dieser Dissertation) in Deutschland erhoben wurden. Darum können die Modellergebnisse für den Kontext der Population in Deutschland als valide eingestuft werden. Die große Anzahl an durchgeführten Sensitivitätsanalysen (vgl. „was-wäre-wenn-Fragestellungen“) zeigt die Unsicherheiten und deren Einflüsse auf die Ergebnisse, die durch die Variation von Inputdaten hervorgerufen werden können. Darüber hinaus werden die Auswirkungen auf die Ergebnisse, die aufgrund einer potentiellen Auffrischimpfung entstehen könnten, dargestellt, noch bevor der Hersteller des Impfstoffes darlegen kann, ob und wann eine Auffrischimpfung nötig ist.

Diese Dissertation und das eigens hierfür entwickelte gesundheitsökonomische Modell, dienen künftig als wichtiges Entscheidungswerkzeug. Dabei handelt es sich um ein flexibles und dynamisches Werkzeug, das mit weiteren bzw. aktuelleren oder valideren Daten, sobald diese verfügbar sein sollten, befüllt werden kann, um noch genauere Ergebnisse zu generieren bzw. die vorliegenden zu bestätigen. Ein besonderer Nutzen dieses Modells besteht darin, dass ein weiterer möglicherweise in der Zukunft verfügbarer HZ Impfstoff in der Analyse berücksichtigt werden und mit dem bereits zugelassenen HZ Impfstoff verglichen werden kann. Dieses Modell dient ferner nicht nur der Wissenschaft, sondern auch den entsprechenden Institutionen im deutschen Gesundheitswesen wie der STIKO beim RKI und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), die sich mit einer potentiellen HZ Impfempfehlung bzw. einer Impfkostenübernahme durch die Krankenkassen beschäftigen werden. Als zusätzliche Informationssäule wird dieses Modell zu einer evidenzbasierten Entscheidungsfindung beitragen und dadurch einen unmittelbaren Nutzen für die Gesellschaft liefern.

Direkte Folge dieser Dissertation ist ein zweijähriges Forschungsprojekt zur Standardisierung von gesundheitsökonomischen Bewertungen von Impfstoffen in Deutschland (engl.: STandardization of Economic Evaluation of vaccINes in Germany, STEErING), das vom Bundesministerium für Gesundheit gefördert wird. Aufbauend auf diese Dissertation wird ein System entwickelt, damit Impfstoffe bei Bedarf künftig standardisiert einer gesundheitsökonomischen Bewertung unterzogen werden können. Dies gewährleistet in Zukunft eine medizinisch gebotene und auch effiziente Impfstoffversorgung im Gesundheitssystem in Deutschland.

Die Gesundheitsökonomie ist eine junge Disziplin mit noch relativ geringen Impact-Faktoren ihrer Fachjournale [104]. Gleichwohl bietet diese Disziplin mit der gesundheitsökonomischen Evaluation ein Instrument, das zu einer fundierten Entscheidungsfindung in verschiedenen Disziplinen der Medizin und Öffentlichen Gesundheit beitragen kann [105]. Gerade im Hinblick auf Impfungen, bei denen zum Zeitpunkt der Zulassung noch relativ wenig Wissen über deren Public-Health Potential und deren epidemiologische sowie ökonomische Langzeiteffekte besteht, leistet dieses Instrument mittels Modellierung einen entscheidenden Beitrag zur Entwicklung evidenzbasierter Impfeempfehlungen.

1.7 Schlussfolgerung

In dieser Dissertation wurden mit den Methoden der Epidemiologie, der Versorgungsforschung und der gesundheitsökonomischen Evaluation Erkenntnisse generiert, die den Entscheidungsprozess in Bezug auf eine potentielle Impfeempfehlung durch die STIKO entscheidend unterstützen werden. Nicht nur die beträchtliche medizinische und ökonomische Krankheitslast aufgrund von HZ und PHN wurde für Deutschland dargestellt, sondern auch, dass das Impfen zur Prävention von HZ und PHN eine substantielle Zahl von Erkrankungsfällen verhindert jedoch keinen kostensparenden Effekt hat sofern der Impfstoffpreis nicht deutlich sinkt. Mit dem gesundheitsökonomischen Modell konnte schließlich dargelegt werden, dass eine routinemäßige Impfung im Alter von 60 Jahren zu den kosteneffektivsten Ergebnissen führen würde. *“Far from institutionalising inequalities, economists have exposed the problems decision makers face, devised ways to measure the problem, and suggested ways to deal with it”* [106].

1.8 Literaturverzeichnis

1. Box GE, Draper NR: **Empirical model-building and response surfaces**: John Wiley & Sons; 1987.
2. Miller E, Marshall R, Vurdien J: **Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection**. *Reviews in Medical Microbiology* 1993, **4**(4):222-230.
3. Wittek M, Doerr HW, Allwinn R: [**Varicella and herpes zoster. Part 1: virology, epidemiology, clinical picture, laboratory diagnostics**]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)* 2010, **105**(5):334-338.
4. Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A: **Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population**. *Vaccine* 2001, **20**(1-2):121-124.
5. STIKO: **Epidemiologisches Bulletin**. In., vol. 30/2004, 23.07.2004 edn: Robert Koch Institute; 2004: 16.
6. Siedler A, Arndt U: **Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany**. *Euro surveillance : bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2010, **15**(13).
7. Hope-Simpson RE: **The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis**. *Proc R Soc Med* 1965, **58**:9-20.
8. Bennett GJ, Watson CP: **Herpes zoster and postherpetic neuralgia: past, present and future**. *Pain Res Manag* 2009, **14**(4):275-282.
9. Dworkin RH, Portenoy RK: **Pain and its persistence in herpes zoster**. *Pain* 1996, **67**(2-3):241-251.
10. Schmader KE, Sloane R, Pieper C, Coplan PM, Nikas A, Saddier P, Chan IS, Choo P, Levin MJ, Johnson G *et al*: **The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults**. *The Clinical journal of pain* 2007, **23**(6):490-496.
11. Gross G: [**Zoster. The manifestation forms in the skin, complications and therapy**]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1997, **122**(5):132-139.
12. Yawn BP, Wollan PC, St. Sauver JL, Butterfield LC: **Herpes zoster eye complications: Rates and trends**. *Mayo Clinic Proceedings* 2013, **88**(6):562-570.
13. Meier JL, Straus SE: **Comparative biology of latent varicella-zoster virus and herpes simplex virus infections**. *The Journal of infectious diseases* 1992, **166** Suppl 1:S13-23.
14. Zerngast WW, Paauw DS, O'Connor KM: **Varicella zoster with extended prodrome: a case series**. *The American journal of medicine* 2013, **126**(4):359-361.
15. Wutzler P, Doerr HW: [**Herpes zoster: a herpes non-simplex disease**]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1995, **120**(33):1133-1138.
16. Schmader K, Gnann JW, Jr., Watson CP: **The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine**. *The Journal of infectious diseases* 2008, **197** Suppl 2:S207-215.
17. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos L, De Serres G: **Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom**. *Epidemiology and infection* 2001, **127**(2):305-314.
18. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R: **The incidence of herpes zoster**. *Arch Intern Med* 1995, **155**(15):1605-1609.
19. Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD: **The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales**. *Vaccine* 2001, **19**(23-24):3076-3090.
20. Hope-Simpson RE: **Postherpetic neuralgia**. *J R Coll Gen Pract* 1975, **25**(157):571-575.

21. Dworkin RH, Malone DC, Panarites CJ, Armstrong EP, Pham SV: **Impact of postherpetic neuralgia and painful diabetic peripheral neuropathy on health care costs.** *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010, **11**(4):360-368.
22. Wittek M, Doerr HW, Allwinn R: [Varicella and herpes zoster. Part 2: therapy and prevention]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)* 2010, **105**(6):399-403.
23. Gross G, Schofer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, Pau HW, Malin JP, Wutzler P, Doerr HW: **Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG).** *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2003, **26**(3):277-289; discussion 291-273.
24. Cunningham AL, Dworkin RH: **The management of post-herpetic neuralgia.** *Bmj* 2000, **321**(7264):778-779.
25. **European Public Assessment Report (EPAR) for ZOSTAVAX summary of product characteristics** EMA 2006 (Accessed: March 18, 2011, at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf)
26. **Study to Evaluate GSK Biologicals' Herpes Zoster Vaccine GSK1437173A in Adults Aged >= 50 Years [ClinicalTrials.gov Identifier NCT01165177] last update February 7, 2013** *ClinicalTrials.gov* 2010 (Accessed: February 11, 2013, at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01165177?term=herpes+zoster&spons=GlaxosmithKline&age=12&hase=2&rank=1>)
27. **Impfkalender STIKO** 2012 (Accessed: May 15, 2013, at http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Aktuelles/Impfkalender.pdf?__blob=publicationFile)
28. **4.1 The National Immunisation Program** DoH 2012 (Accessed: November 22, 2012, at <http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/adverse-event-l-adverse-event-l-ch4>)
29. Houweling H, Verweij M, Ruitenbergh EJ: **Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes.** *Vaccine* 2010, **28**(17):2924-2931.
30. **Gutachten zur Verbesserung der Wirtschaftlichkeit von Impfstoffen in Deutschland im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit** Häusler B, Wasem J, Siebert U 2010 (Accessed: November 27, 2012, at http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Sonstiges/Bericht_Gutachten_zur_Verbesserung_der_Wirtschaftlichkeit_von_Impfstoffen_in_Deutschland.pdf)
31. **National institution for health and clinical excellence: Guide to the methods of technology appraisal** NICE 2008 (Accessed: November 22, 2012, at <http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf>)
32. **Joint committee on vaccination and immunization: Code of practice** JCVI 2010 (Accessed: November 22, 2012, at <http://www.dh.gov.uk/health/files/2012/07/JCVI-code-of-practice.pdf>)
33. **Scottish Medicines Consortium: Guidance for Submission** SMC 2012 (Accessed: November 22, 2012, at http://www.scottishmedicines.org.uk/Submission_Process/Submission_Guidance_and_Templates_for_Industry/Templates-Guidance-for-Submission/Templates-Guidance-for-Submission)
34. **Choice in methods for Economic Evaluation** HAS 2012 (Accessed: December 18, 2012, at http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/choices_in_methods_for_economic_evaluation.pdf)
35. **Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: 2nd edition – 183C** KCE 2012 (Accessed: December 18, 2012, at

- https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_183C_economic_evaluations_second_edition_0.pdf)
36. **Preparing a health economic evaluation to be attached to the application for reimbursement status and wholesale price for a medical product** *Lääkkeiden Hintalautakunta* 2011 (Accessed: at http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=71837&name=DLFE-15658.pdf)
 37. **Canadian Immunization Guide** PHAC 2007 (Accessed: November 27, 2012, at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-02-eng.php>)
 38. **CDC: General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)**. In: *MMWR*. Edited by (ACIP) ACoIP, vol. 60. Atlanta: Centers of Disease Control (USA); 2011.
 39. **WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes** WHO 2008 (Accessed: December 6, 2011, at http://whqlibdoc.who.int/hq/2008/WHO_IVB_08.14_eng.pdf)
 40. **Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Mai 2013** *BMG* 2013 (Accessed: at http://bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_Mai_2013.pdf)
 41. Schreyögg J, Stargardt T: **Gesundheitsökonomische Evaluation auf Grundlage von GKV-Routinedaten**. *Bundesgesundheitsbl* 2012, **55**(5):668-676.
 42. **Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes** *GBE-Bund* 2013 (Accessed: July 17, 2013, at <http://www.gbe-bund.de/>)
 43. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O: **Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease**. *BMC Infectious Diseases* 2011, **11**(1):173.
 44. Ihle P, Köster I, Herholz H, Rambow-Bertram P, Schardt T, Schubert I: **Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen – Konzeption und Umsetzung einer personenbezogenen Datenbasis aus der Gesetzlichen Krankenversicherung**. *Das Gesundheitswesen* 2005, **67**:638-645.
 45. Swart E, Ihle P, Geyer S, Grobe T, Hofmann W: **GPS--good practice secondary data analysis. Working Group for the Survey and Utilization of Secondary Data (AGENS) of the German Society for Social Medicine and Prevention (DGSM)**. *Gesundheitswesen* 2005, **67**(06):416-421.
 46. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE *et al*: **A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults**. *The New England journal of medicine* 2005, **352**(22):2271-2284.
 47. Drolet M, Brisson M, Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN, Johnson RW, Camden S, Mansi JA: **A prospective study of the herpes zoster severity of illness**. *The Clinical journal of pain* 2010, **26**(8):656-666.
 48. Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T: **Treatment of herpes zoster**. *Can Fam Physician* 2008, **54**(3):373-377.
 49. Forbes H, Thomas S, Langan S: **The Epidemiology and Prevention of Herpes Zoster**. *Current Dermatology Reports* 2012, **1**(1):39-47.
 50. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD: **Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey**. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2005, **6**(6):356-363.
 51. Annemans L, Bresse X, Gobbo C, Papageorgiou M: **Health economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia in adults in Belgium**. *Journal of medical economics* 2010, **13**(3):537-551.

52. Brisson M: **Estimating the number needed to vaccinate to prevent herpes zoster-related disease, health care resource use and mortality.** *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 2008, **99**(5):383-386.
53. Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V: **Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom.** *Epidemiology and infection* 2009, **137**(1):38-47.
54. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, Chosidow O, Blanchon T, Hanslik T: **Herpes zoster: Burden of disease in France.** *Vaccine* 2010, **28**(50):7933-7938.
55. Max M, Schafer S, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely R: **Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia.** *Neurology* 1988, **38**(9):1427.
56. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA: **Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database.** *Fam Pract* 2002, **19**(5):471-475.
57. van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ: **Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales.** *Vaccine* 2009, **27**(9):1454-1467.
58. Yawn BP: **Post-shingles neuralgia by any definition is painful, but is it PHN?** *Mayo Clinic Proceedings* 2011, **86**(12):1141-1142.
59. Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany.** *The European Journal of Health Economics* 2012:1-12.
60. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R: **A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries.** *PharmacoEconomics* 2004, **22**(13):857-876.
61. **Country statistical profiles OECD 2011** (Accessed: January 18, 2012 at <http://www.oecd.org/country/>)
62. Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O: **Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany.** *BMC Health Services Research* 2013, **13**(1):359.
63. **Bevölkerung und Erwerbstätigkeit - Sterbetafel Deutschland DESTATIS 2012** (Accessed: February 4, 2013, at https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbepfaelle/Tabellen/SterbetafelDeutschland.xls?__blob=publicationFile)
64. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P: **Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported.** *Mayo Clinic Proceedings* 2011, **86**(2):88-93.
65. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, Patrick D, Blanchette C, Mansi JA: **The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study.** *CMAJ* 2010, **182**(16):1731-1736.
66. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG: **Vaccines for preventing herpes zoster in older adults.** *Cochrane database of systematic reviews* 2012, **10**:CD008858.
67. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su S-C *et al*: **Efficacy, Safety, and Tolerability of Herpes Zoster Vaccine in Persons Aged 50–59 Years.** *Clinical Infectious Diseases* 2012.
68. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, Morrison VA, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R *et al*: **Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles Prevention Study and the Short-Term Persistence Substudy.** *Clinical Infectious Diseases* 2012.

69. Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B, Willem L, Hens N, Beutels P: **Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in adults aged over 60 years in Belgium.** *Vaccine* 2012, **30**(3):675-684.
70. Bilcke J, Ogunjimi B, Hulstaert F, Van Damme P, Hens N, Beutels P: **Estimating the age-specific duration of herpes zoster vaccine protection: a matter of model choice?** *Vaccine* 2012, **30**(17):2795-2800.
71. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ: **Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *Vaccine* 2007, **25**(49):8326-8337.
72. **Epidemiologisches Bulletin RKI 2002** (Accessed: March 13, 2013, at https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2002/Ausgabenlinks/16_02.pdf?__blob=publicationFile)
73. **MMWR: Noninfluenza Vaccination Coverage Among Adults — United States, 2011** CDC 2013 (Accessed: January 30, 2013, at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm62e0129.pdf>)
74. **Lauer-Taxe online - Preisinfo: ZOSTAVAX Lauer-Taxe 2010** (Accessed: July 7, 2011, at <http://www2.lauer-fischer.de/home/>)
75. **General Methods for Assessment of the Relation of Benefits to Costs IQWiG 2009** (Accessed: November 30, 2011, at https://www.iqwig.de/download/General_Methods_for_the_Assessment_of_the_Relation_of_Benefits_to_Costs.pdf)
76. Briggs A, Claxton K, Sculpher M: **Decision Modelling for Health Economic Evaluation.** Oxford: Oxford University Press; 2008.
77. Hinz A, Klaiberg A, Brahler E, Konig HH: **[The Quality of Life Questionnaire EQ-5D: modelling and norm values for the general population].** *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2006, **56**(2):42-48.
78. Jacobzone S: **Pharmaceutical Policies in OECD Countries: Reconciling Social and Industrial Goals.** In. Edited by 40 OLMaSOPN. Paris: OECD; 2000.
79. Pinchinat S, Cebrian-Cuenca A, Bricout H, Johnson R: **Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review.** *BMC Infectious Diseases* 2013, **13**(1):170.
80. Stein AN, Britt H, Harrison C, Conway EL, Cunningham A, Macintyre CR: **Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older.** *Vaccine* 2009, **27**(4):520-529.
81. Thomas SL, Hall AJ: **What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster?** *The Lancet infectious diseases* 2004, **4**(1):26-33.
82. Paul E, Thiel T: **Epidemiology of varicella zoster infection. Results of a prospective study in the Ansbach area.** *Hautarzt* 1996, **47**(8):604-609.
83. Schiffner-Rohe J, Jow S, Lilie HM, Köster I, Schubert I: **Herpes zoster in Deutschland - Eine retrospektive Analyse von GKV-Daten.** *MMW Fortschr Med Originalien* 2009, **IV/2009**(151):193-197.
84. Gialloreti L, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M, Serradell L, di Marzo R, Volpi A: **Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: A retrospective, population-based study.** *BMC Infectious Diseases* 2010, **10**(1):230.
85. Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Lepage A, El Hasnaoui A, de Labareyre C: **Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001, **33**(1):62-69.

86. Fleming DM, Cross KW, Cobb WA, Chapman RS: **Gender difference in the incidence of shingles.** *Epidemiology and infection* 2004, **132**(1):1-5.
87. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS: **A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction.** *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 2007, **82**(11):1341-1349.
88. Schmader KE: **Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy.** *The Clinical journal of pain* 2002, **18**(6):350-354.
89. Schiffner-Rohe J, Köster I, Beillat M, Lilie HM, Schubert I: **Ressourcenverbrauch und Kosten von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie in Deutschland.** *Gesundh ökon Qual manag* 2010(EFirst).
90. Cebrian-Cuenca A, Diez-Domingo J, San-Martin-Rodriguez M, Puig-Barbera J, Navarro-Perez J: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian Community of Spain.** *BMC Infectious Diseases* 2011, **11**(1):302.
91. MacIntyre CR, Chu CP, Burgess MA: **Use of hospitalization and pharmaceutical prescribing data to compare the prevaccination burden of varicella and herpes zoster in Australia.** *Epidemiology and infection* 2003, **131**(1):675-682.
92. Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, Davies E, Edmunds WJ, Breuer J: **The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study.** *Vaccine* 2006, **24**(9):1308-1314.
93. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM: **Acute/subacute herpes zoster: healthcare resource utilisation and costs in a group of US health plans.** *PharmacoEconomics* 2007, **25**(2):155-169.
94. van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot H, de Melker H: **Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands.** *BMC Health Services Research* 2010, **10**(1):237.
95. de Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ: **Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands.** *Vaccine* 2013.
96. Bresse X, Annemans L, Preaud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A: **Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis.** *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2013.
97. Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, Kempf W, Michel JP, Fendl A, Bresse X: **Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland.** *Human vaccines* 2011, **7**(7):749-756.
98. Hornberger J, Robertus K: **Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *Ann Intern Med* 2006, **145**(5):317-325.
99. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ: **Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007, **44**(10):1280-1288.
100. Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A: **A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK.** *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010, **8**(1):7.
101. Brisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De Wals P: **The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia.** *Human vaccines* 2008, **4**(3).
102. Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM: **Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada.** *PharmacoEconomics* 2009, **27**(12):991-1004.

103. Szucs TD, Pfeil AM: **A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination.** *Pharmacoeconomics* 2013, **31**(2):125-136.
104. Ulrich V: **Entwicklung der Gesundheitsökonomie in Deutschland.** *Bundesgesundheitsbl* 2012, **55**(5):604-613.
105. von der Schulenburg JM: **Entscheidungsunterstützung durch gesundheitsökonomische Evaluation in Deutschland aus Perspektive der Wissenschaft.** *Bundesgesundheitsbl* 2012, **55**(5):660-667.
106. Parkin D, Appleby J, Maynard A: **Economics: the biggest fraud ever perpetrated on the world?** *The Lancet* 2013(0).

2 Erklärung zum Eigenanteil an den Publikationen

Bernhard Ultsch hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O:

Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease.

BMC Infectious Diseases 2011, 11(1):173.

Anteil an der Publikation: 80%

- Eigenständige Planung des Studiendesigns
- Eigenständige Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Eigenständige Bereinigung und Analyse der Daten
- Federführung bei der Erstellung der Tabellen und Grafiken
- Federführung bei Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautoren
- Federführung bei der Erstellung der Publikation

Publikation 2:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O:

Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany.

The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Anteil an der Publikation: 60%

- Eigenständige Planung des Studiendesigns
- Eigenständige Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Mitarbeit bei Datenerhebung und -bereinigung
- Federführung bei der Analyse der Daten
- Federführung bei der Erstellung der Tabellen und Grafiken
- Federführung bei Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautoren
- Federführung bei der Erstellung der Publikation

Publikation 3:**Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O:****Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany.****BMC Health Services Research 2013, 13(1):359.****Anteil an der Publikation: 90%**

- Eigenständige Planung des Studien- bzw. Modelldesigns
- Eigenständige Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur
- Eigenständige Entwicklung und Programmierung des Modells
- Federführung bei der Erstellung der Tabellen und Grafiken
- Federführung bei der Interpretation der Ergebnisse in Zusammenarbeit mit den Koautoren
- Federführung bei der Erstellung der Publikation

3 Ausgewählte Publikationen

3.1 Epidemiologie von Herpes zoster in Deutschland

Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O: Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease. BMC Infectious Diseases 2011, 11(1):173.

Impact Factor (ISI Web of Knowledge: JCR 2012): 3,025

Seite 39-46

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease

Bernhard Ultsch^{1,2*}, Anette Siedler¹, Thorsten Rieck^{2,3}, Thomas Reinhold⁴, Gérard Krause⁵ and Ole Wichmann¹

Abstract

Background: Herpes zoster (HZ) is caused by a reactivation of the varicella-zoster-virus (VZV) and mainly affects individuals aged ≥ 50 years. Vaccines have been licensed or are under development that can protect against HZ and its main complication postherpetic neuralgia (PHN). In Germany, the burden of disease caused by HZ is not well known. To support the decision making process related to a potential vaccination recommendation, we estimated annual HZ disease burden in people aged ≥ 50 years in Germany by utilizing various data sources.

Methods: We assessed for 2007 and 2008 HZ-outpatient incidence (number of cases per 1,000 person-years, PY) by utilizing the Association of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP) database, which contains nationwide routine outpatient data. For the same time period annual number of HZ-inpatients and HZ-associated deaths were identified by using the Federal Health Monitoring System (FHM). PHN-incidence and loss of quality-adjusted life years (QALYs) caused by HZ were calculated by multiplying number of identified HZ-patients with upper and lower limit estimates for proportion of HZ-cases developing PHN and HZ-related QALY, respectively.

Results: For the study period we identified an annual average of 306,511 HZ-outpatients aged 50+, resulting in a HZ-incidence of 9.6/1,000 PY. A total 14,249 HZ-associated inpatients and 66 deaths were reported in both years on average. HZ-incidence increased by age from 6.21 in people 50-54 years to 13.19 per 1,000 PY in people aged ≥ 90 years. Females were significantly more frequently affected than males in terms of outpatient HZ-incidence (11.12 vs. 7.8 per 1,000 PY), inpatient HZ-incidence (0.51 vs. 0.38 per 1,000 PY) and mortality (0.29 vs. 0.10 per 100,000 PY). PHN-incidence was estimated to range between 0.43 and 1.33 per 1,000 PY. Based on these figures, there were between 3,065 to 24,094 QALYs lost due to HZ in persons aged ≥ 50 years in Germany per annum.

Conclusion: Our study provides important baseline estimates for HZ-related disease burden in Germany. HZ poses a considerable burden on the health care system in Germany both in terms of outpatient and inpatient services. Follow-up assessments of HZ disease burden are needed to monitor the impact of VZV-vaccinations in Germany.

Background

Infection with the varicella-zoster-virus (VZV) usually occurs in childhood and causes chickenpox [1]. The virus persists lifelong in the dorsal roots of the cranial and spinal ganglia of humans. Especially in the elderly, the virus can reactivate as herpes zoster (HZ) due to decreasing VZV-specific T-cell-immunity [2,3]. Besides a 20-30% risk of developing HZ over lifetime, the risk of HZ increases distinctly from the fifth decade in life [1,4-6]. The main complication of HZ is postherpetic neuralgia (PHN), a long-lasting and occasionally recurring pain [3,6,7]. Both HZ and PHN cause limitation of

the quality of life of affected individuals [8-11]. Thitherto the current treatment options of HZ and the prevention of PHN are not always optimal [12-14].

One vaccine for the protection against the manifestation of HZ and PHN is currently in late-stage development; another HZ vaccine has recently been licensed in the US and in Europe [15,16]. The licensed vaccine has demonstrated its efficacy in preventing HZ and PHN in a randomized double-blind, placebo-controlled trial involving almost 40,000 individuals 60 years of age and older. HZ and PHN-incidences were reduced in this study by approximately 51% and 67%, respectively [17]. As of yet the duration of protection was demonstrated to last at least 7 years [18]. Furthermore, the vaccine has demonstrated an acceptable safety profile in

* Correspondence: UltschB@rki.de

¹Immunization Unit, Robert Koch Institute, 13086 Berlin, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

individuals 50 years and above and was as immunogenic as in people 60 years and older [19]. Based on these findings, the European Medicine Agency approved the first HZ vaccine in 2006 for immune-competent individuals sixty years of age and older, which was later changed to 50 years of age and older [16].

Germany does not have a national surveillance system in place for HZ, and therefore country-level data on the epidemiology of HZ and PHN are scarce. To support the decision making process related to a potential HZ-vaccination recommendation in the elderly we aimed to estimate annual HZ and PHN disease burden in people aged ≥ 50 years in Germany by utilizing various data sources. Since routine childhood varicella vaccination has been carried out in Germany since 2004, baseline HZ disease burden data are also urgently needed to monitor the impact of varicella vaccination on HZ epidemiology [20,21].

Methods

Study design

We assessed HZ-incidence (number of cases per 1,000 person-years, PY) in Germany by utilizing different data bases containing routine patient-related diagnosis data. All individuals aged ≥ 50 years with a diagnosis of acute HZ in 2007 or 2008 identified in the data bases were included in the analysis and stratified by 5-year age-groups and gender. Since the immune status was not documented in any of the utilised data bases, immune-compromised individuals were not excluded from our analyses.

HZ disease burden in outpatients

The Association of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP) database contains nationwide routine outpatient data, documented by each of the 17 regional ASHIPs in Germany. The ASHIP covers all patients who are insured in the statutory health insurance (SHI) in Germany. In the SHI approximately 90% of all people living in Germany are insured. All practitioners send billing data for medical services to their regional ASHIP on a quarterly basis. These data were pseudonymized and imported into a SQL server database at the Robert Koch Institute (RKI). It contains the patients' age, gender, year and quarter of diagnosis, International Classification of Diseases (ICD)-10 codes, reliability of diagnosis as indicated by the physician (assured or suspected diagnosis, status after disease, disease excluded, or unknown), and ASHIP region. All patients with a HZ-related diagnosis code (ICD-10: B02.*) and with an 'assured' or 'suspected' reliability of diagnosis were included in the analysis (Table 1). Individuals with an undocumented gender were distributed proportionally to both genders according to the gender-proportion

Table 1 Number of cases and proportion of HZ diagnoses (ICD-10 codes^a) in the weighted study sample, 2007/2008

ICD-10 Code	Number of cases ^b	Proportion (%)	Description
B02.-	6	0.00	Zoster [herpes zoster] Includes: shingles/zona
B02.0	734	0.39	Zoster encephalitis/Zoster meningoencephalitis
B02.1	47	0.02	Zoster meningitis
B02.2	25,654	13.48	Zoster with other nervous system involvement
B02.3	8,181	4.30	Zoster ocular disease
B02.7	1,100	0.58	Zoster generalisatus
B02.8	7,122	3.74	Zoster with other complications
B02.9	147,514	77.49	Zoster without complication (e.g. Zoster NOS)
total	190,358	100.00	

NOS = not otherwise specified

^aWorld Health Organisation [46]

^bWeighted average from study samples 2007 and 2008 - without extrapolation

among individuals with available information in each age-group.

In our analysis we utilized a sample that covered in 2007 approximately 69% (14 ASHIPs) and in 2008 approximately 52% (eleven ASHIPs) of the total German population, respectively. For each of the two years we assessed the incidence of acute HZ treated as outpatients by using a cohort design: Since patients have a unique identifier in the ASHIP dataset they can be individually followed up over time. Therefore, to identify and exclude non-acute HZ-cases in 2007 we used the ASHIP dataset of 2006, and to identify non-acute outpatient HZ-cases in 2008 we used the 2007-dataset. Results from both years were extrapolated from the samples to the total population in Germany. Afterwards a weighted average was calculated for the incidence and number of HZ cases on a national level for the study period 2007-2008.

HZ-associated hospitalization and mortality

We used the information system of the Federal Health Monitoring System (FHM) to assess the annual number of HZ-associated deaths and HZ-inpatients and used these data to calculate the mortality and incidence of HZ leading to hospitalisation in people aged ≥ 50 years. The FHM contains more than 605 million data from over 100 sources provided by the statistical offices of the federal states and the federation as well as data from the federal ministry of health, statutory health insurances, and the Robert Koch Institute [22,23].

The federal statistic office supplies ICD-10 related main diagnosis hospital statistics and ICD-10 related statistics on the primary cause of death in Germany.

The hospital statistics relate to a broad base including data of all inpatients in all German hospitals. Among others, characteristics like gender, month and year of birth, date of hospitalization and discharge, and main diagnosis (ICD-10 code) are available for each patient [23]. For each death reported in the FHM system, information on gender, age group, and the ICD code of the primary disease of the deceased person (as documented by the physician who recorded the death) are documented [23].

We extracted number of hospitalized patients with a main diagnosis of HZ and the number of deaths, where the primary disease of the deceased person was HZ, in persons ≥ 50 years of age for 2007 and 2008, stratified by age and gender, and calculated a weighted average for our study period 2007-2008.

HZ-associated complications and quality of life loss

Since there was a lack of patient-related information on PHN in the available data sources, we estimated the total number of PHN patients in Germany by applying a PHN-proportion (i.e. the average proportion of HZ-patients developing PHN) to the estimated total number of HZ-outpatients in 2007-2008. For each age-group (50-54, 55-59, etc.) we used a minimum and maximum estimate of the PHN-proportion based on available literature. Since there is no unique definition of PHN, we defined PHN as pain lasting at least three months after HZ rash onset (PHN₃), which is commonly used in literature [17,24-30]. We identified three publications indicating the proportion of HZ-cases developing PHN₃: Opstelten et al. found a proportion of 0.8% in 50-54 year-olds, which increased to 9% in HZ-patients aged ≥ 90 year [27]. Schiffner-Rohe et al. presented a proportion of 4.4% among 50-54 year-old HZ-patients which increased to 7.7% in patients 90 years and older [28]. Finally, Gauthier et al. found a range in HZ-patients

from 8% (50-54 year-olds) to 19% (90 years and older) [25]. Based on these figures we calculated an upper and lower limit estimate of PHN disease burden in Germany. Other HZ-associated complications (e.g. HZ meningitis or ocular disease) were identified by the respective ICD-10 codes in the ASHIP database (Table 1).

For Germany, HZ-related quality of life (QoL) data are missing. To calculate the loss of quality-adjusted life years (QALY) caused by HZ in Germany, we multiplied the QALY loss per HZ-case found in studies from Canada, the United Kingdom, and Wales with the number of HZ-outpatients, which we identified in our ASHIP database and extrapolated to the total population in Germany [24,29,31]. Edmunds et al. found in the United Kingdom and Wales a QALY loss per HZ case of 0.01 for all age-groups 50 years and above [31]. In the other two studies, QALYs lost per HZ case increased by age from 0.01 to 0.11 and from 0.026 to 0.200 in the age-groups 50-54 to ≥ 90 years, respectively [24,29]. Based on these values, an upper and lower limit estimate for QALY loss per age-group due to HZ was calculated for the population in Germany.

Statistical methods

We used PASW 17 (SPSS, Somers, NY), Stata 11 (Stata, College Station, TX), Microsoft Excel 2003 and Microsoft SQL Server Management Studio 2008 (Microsoft, Redmond, WA) for data management and analysis, and calculated 95% Poisson confidence intervals for all values except QALYs.

Results

HZ in outpatients in the study sample and country-level estimates

A total of 210,310 and 164,335 outpatients aged ≥ 50 years with an acute HZ diagnosis were identified in the ASHIP sample in 2007 and 2008 respectively (Table 2).

Table 2 Number of Herpes Zoster (HZ) outpatient cases and HZ-incidence in the study sample, 2007 and 2008

Age-group (years)	Outpatient HZ cases (study sample) 2007				Outpatient HZ cases (study sample) 2008			
	Population	Cases	Incidence ^a	CI (95%)	Population	Cases	Incidence ^a	CI (95%)
50 - 54	3,751,003	23,285	6.21	6.13 - 6.29	2,881,754	18,396	6.38	6.29 - 6.48
55 - 59	3,435,593	26,224	7.63	7.54 - 7.73	2,671,483	20,655	7.73	7.63 - 7.84
60 - 64	2,799,252	25,341	9.05	8.94 - 9.17	2,136,220	19,224	9.00	8.87 - 9.13
65 - 69	3,673,692	39,190	10.67	10.56 - 10.77	2,688,120	29,172	10.85	10.73 - 10.98
70 - 74	3,010,534	33,776	11.22	11.10 - 11.34	2,430,392	27,943	11.50	11.36 - 11.63
75 - 79	2,229,980	26,820	12.03	11.88 - 12.17	1,644,341	20,252	12.32	12.15 - 12.49
80 - 84	1,598,890	19,912	12.45	12.28 - 12.63	1,233,658	15,603	12.65	12.45 - 12.85
85 - 89	889,002	10,935	12.30	12.07 - 12.53	731,191	9,375	12.82	12.56 - 13.08
90+	376,927	4,827	12.81	12.45 - 13.17	269,752	3,715	13.77	13.33 - 14.22
total	21,764,873	210,310	9.66	9.62 - 9.70	16,686,911	164,335	9.85	9.80 - 9.90

CI = confidence interval

^acases per 1,000 person-years

Over all age-groups the proportion of HZ-cases with a diagnose reliability “confirmed” was about 90% (with the remaining 10% being “suspected”). Among identified HZ-cases, the proportion of individuals with an undocumented gender remained in both years below 6%. The most frequently coded ICD-10 with approximately 77% was B02.9 (HZ without complication) followed by B02.2 (HZ with other nervous system involvement) with almost 13%. HZ with ocular involvement (B02.3) was coded in approximately 4% of HZ-cases (Table 1).

Extrapolating results of the study sample to the total German population aged ≥ 50 years revealed 300,511 cases and 312,002 HZ outpatient cases for 2007 and 2008, respectively. These figures result in a weighted annual average of 306,511 patients or 9.60 per 1,000 PY treated for acute HZ in an outpatient facility in Germany 2007-2008 (Table 3). HZ-incidence increased with age: In the age-group 50-54 years average HZ outpatients incidence was 6.21 per 1,000 PY and increased to 13.19 in persons 90 years and older. Comparing individuals in their 70s with people between 50 and 54 years of age the incidence almost doubled within two decades (Table 3).

Females were significantly more frequently affected by HZ. Of all HZ-cases identified in the ASHIP samples approximately 65% were females. Overall HZ-incidence in females and males was estimated at 11.12 and 7.80 per 1,000 PY, respectively. The age-dependency of the incidence existed in both genders (Table 3).

Hospitalization and mortality due to HZ

The FHM data base contained 14,181 and 14,273 inpatient HZ-cases in 2007 and 2008, respectively. This results in a weighted average of 14,249 HZ-related inpatients in the study period 2007-2008. Between age-group

50-54 and 90+ years, incidence of HZ-associated hospitalization increased from 0.13 to 1.08 per 1,000 PY (Table 4). Of hospitalized HZ-cases aged ≥ 50 years 62% were female. The incidence of HZ leading to hospitalisation was 0.51 per 1,000 PY in females and 0.38 in males. An age-dependent increase in hospitalization incidence was identified in both males and females (Table 4).

For 2007 and 2008, in total 69 and 56 deaths were reported to be caused by HZ, respectively. The weighted average was 66 individuals aged ≥ 50 years, who were reported as deaths due to HZ in 2007-2008, which translated in a mortality of 0.21 per 100,000 PY. Forty-eight (73%) of the deceased HZ-patients were ≥ 80 years of age, and mortality increased with age from 0.02/100,000 (age-group 50-54) to 3.86/100,000 (age-group ≥ 90 years) (Table 5). The number of deaths was more than 3-times higher in females, with a weighted average of 51 compared to 15 in males.

Complication and quality of life loss

When applying upper and lower limit estimates for the proportion of HZ-cases developing PHN by age-group, the overall PHN-incidence for Germany was estimated to range between 0.43 and 1.33 per 1,000 PY in individuals aged ≥ 50 years (Table 5). The annual QALY loss due to HZ in individuals 50 years and older in Germany was estimated to range between 3,065 and 24,094 (Table 5).

Discussion

Our study provides the first nationwide estimates of annual disease burden caused by HZ and PHN in Germany. We derived these estimates from a comprehensive physician database that covers approximately 60% of the total German population 50 years of age and

Table 3 Weighted annual average HZ-incidence extrapolated on the total German population^a, 2007/2008

age group (years)	Population	Total			Male		Female	
		Cases	Incidence ^b	CI (95%)	Incidence ^c	CI (95%)	Incidence ^d	CI (95%)
50 - 54	5,831,377	36,220	6.21	6.15 - 6.28	4.64	4.57 - 4.72	7.80	7.70 - 7.90
55 - 59	5,305,382	40,274	7.59	7.52 - 7.67	5.84	5.75 - 5.94	9.31	9.19 - 9.43
60 - 64	4,225,970	37,769	8.94	8.85 - 9.03	7.22	7.11 - 7.34	10.59	10.46 - 10.73
65 - 69	5,218,814	55,816	10.70	10.61 - 10.78	8.95	8.84 - 9.07	12.30	12.17 - 12.43
70 - 74	4,362,971	49,473	11.34	11.24 - 11.44	9.87	9.74 - 10.01	12.59	12.44 - 12.73
75 - 79	3,014,860	36,633	12.15	12.03 - 12.28	10.96	10.78 - 11.15	13.02	12.85 - 13.19
80 - 84	2,219,495	27,810	12.53	12.38 - 12.68	11.35	11.11 - 11.59	13.15	12.96 - 13.33
85 - 89	1,247,016	15,684	12.58	12.38 - 12.78	11.65	11.29 - 12.03	12.91	12.68 - 13.15
90+	518,045	6,832	13.19	12.88 - 13.51	11.99	11.39 - 12.61	13.58	13.21 - 13.96
total	31,943,930	306,511	9.60	9.56 - 9.63	7.80	7.75 - 7.84	11.12	11.07 - 11.17

CI = confidence interval

^aweighted average based on extrapolated study samples 2007 and 2008

^bcases per 1,000 person-years

^ccases per 1,000 males and year

^dcases per 1,000 females and year

Table 4 Weighted annual average of total number of cases and incidence of Herpes Zoster (HZ) leading to hospitalization, Germany, 2007/2008

age group (years)	Population	Total			Male		Female	
		Cases	Incidence ^a	CI (95%)	Incidence ^b	CI (95%)	Incidence ^c	CI (95%)
50 - 54	5,831,377	754	0.13	0.12 - 0.14	0.11	0.10 - 0.18	0.14	0.13 - 0.16
55 - 59	5,305,382	1,040	0.20	0.18 - 0.21	0.16	0.15 - 0.18	0.23	0.21 - 0.25
60 - 64	4,225,970	1,296	0.31	0.29 - 0.32	0.28	0.25 - 0.30	0.34	0.31 - 0.36
65 - 69	5,218,814	2,299	0.44	0.42 - 0.46	0.41	0.38 - 0.43	0.47	0.45 - 0.50
70 - 74	4,362,971	2,394	0.55	0.53 - 0.57	0.52	0.49 - 0.56	0.57	0.54 - 0.60
75 - 79	3,014,860	2,381	0.79	0.76 - 0.82	0.76	0.71 - 0.81	0.81	0.77 - 0.86
80 - 84	2,219,495	2,196	0.99	0.95 - 1.03	0.92	0.85 - 0.99	1.03	0.98 - 1.08
85 - 89	1,247,016	1,330	1.07	1.01 - 1.13	1.00	0.89 - 1.11	1.09	1.03 - 1.16
90+	518,045	559	1.08	0.99 - 1.17	0.90	0.74 - 1.08	1.14	1.04 - 1.25
Total	31,943,930	14,249	0.45	0.44 - 0.45	0.38	0.37 - 0.39	0.51	0.50 - 0.52

CI = confidence interval

^acases per 1,000 person-years^bcases per 1,000 males and year^ccases per 1,000 females and year

older. With an annual incidence of almost 1% in persons aged ≥ 50 years, HZ poses a considerable burden to the health care system in Germany both in terms of outpatient and inpatient services. The increase in disease incidence and HZ-associated mortality with age reconfirms the remarkable affection of the elderly. And due to the demographic aging in Germany it is likely that HZ disease burden will further increase in the future.

The magnitude of incidence observed in our study is consistent with previously published reports from Germany and other European countries. In 1992/93, HZ-incidence in the district of Ansbach, Germany, was

found to be 3.41 per 1,000 PY in people ≥ 50 years, and a study conducted in the German federal state of Hesse revealed an incidence of 9.40 per 1,000 PY in 2004 [28,32]. Studies from other European countries demonstrated incidences ranging from 5.23 to 8.93 per 1,000 in the same age-group [25,26,31,33,34]. In Australia, an incidence range of 9.70 to 10.10 HZ-cases per 1,000 PY in people 50 years and over was reported [35]. A randomised clinical trial, conducted 1998-2001 in the US to assess the efficacy of a HZ candidate vaccine, revealed an incidence of 11.12 per 1,000 PY but including only individuals aged ≥ 60 years [17]. A systematic literature

Table 5 Annual deaths, PHN^a incidence and QALY^b loss due to Herpes Zoster (HZ) in Germany^c, 2007/2008

age group (years)	Deaths			PHN incidence based on different szenarios ^d				QALY loss due to HZ	
	Deaths	mortality rate ^e	CI (95%)	Min		Max		Min ^g	Max ^g
				Incidence ^f	CI (95%)	Incidence ^f	CI (95%)		
50 - 54	1	0.02	0.00 - 0.10	0.05	0.04 - 0.06	0.50	0.48 - 0.52	362	942
55 - 59	0	0.00	NA	0.22	0.21 - 0.23	0.76	0.74 - 0.78	403	1,047
60 - 64	1	0.02	0.00 - 0.13	0.26	0.24 - 0.28	0.98	0.95 - 1.01	378	2,531
65 - 69	3	0.06	0.01 - 0.17	0.35	0.34 - 0.37	1.39	1.36 - 1.42	558	3,740
70 - 74	5	0.11	0.04 - 0.27	0.37	0.36 - 0.39	1.70	1.66 - 1.74	495	5,442
75 - 79	9	0.30	0.14 - 0.57	0.78	0.75 - 0.81	2.19	2.14 - 2.24	366	4,030
80 - 84	12	0.54	0.28 - 0.94	0.96	0.92 - 1.01	2.63	2.56 - 2.70	278	5,562
85 - 89	15	1.20	0.67 - 1.98	0.97	0.92 - 1.03	2.39	2.31 - 2.48	157	3,137
90+	20	3.86	2.36 - 5.96	1.02	0.93 - 1.11	2.51	2.37 - 2.65	68	1,366
total	66	0.21	0.16 - 0.26	0.43	0.43 - 0.44	1.33	1.32 - 1.34	3,065	24,094

CI = confidence interval; NA = not applicable

^apostherpetic neuralgia lasting over three months after HZ diagnosis.^bquality-adjusted life year.^cextrapolation on living population in Germany based on study sample^ddata based on Schiffner-Rohe et al. 2010 [28], Gauthier et al. 2009 [25], Opstelten et al. 2002 [27].^edeaths per 100,000 person-years.^fcases per 1,000 person-years.^gdata based on van Hoek et al. 2009 [29], Brisson et al. 2008 [24], Edmunds et al. 2001 [31].

review concerning HZ incidence in people 60 years and over identified an incidence range of 3.6 to 14.2 per 1,000 PY [36]. Even though the incidences observed in different study settings were in a rather similar magnitude, the burden posed to the healthcare systems in the individual countries might vary considerably due to difference in the systems.

The remarkable increase in HZ-incidence by age can be explained with waning VZV-immunity [2,3]. The observed difference in sex-distribution remains, however, unclear. Several other studies reported in accordance to our assessment a higher incidence in females, e.g. in France, Germany, Italy, and the US [17,25,26,28,34,37,38]. It has been suggested, that there might be a difference in the immune response to latent viral infection among women and men, but the exact mechanisms are unknown [38].

An average annual 66 deaths due to HZ was reported within the FHM database we utilized, resulting in a mortality of 0.02 deaths per 100,000 PY (age-group 50-54) to 3.86 deaths per 100,000 PY (in 90 years and over), which is lower than estimated in France, where mortality ranges from 0.072 (age-group 55-64 years) to 19.48 deaths per 100,000 PY in people over the age of 94 [26]. Differences in the reporting system might be a reason for this discrepancy.

Our assessment of QALYs is limited by the fact that HZ-related QoL estimates for Germany were not available. However, the countries from where the QoL estimates were derived seem fairly similar to Germany as far as demographics and health care standard are concerned [24,29,31]. Values concerning QALY loss may differ intensely as they depend on epidemiology, population, evaluation technique, and the general setting in which those values were surveyed [39]. We accounted for the resulting uncertainty by calculating a range consisting of lower and upper limit estimates. Annual QALY losses caused by other major diseases in Germany have been published previously. For example, osteoporosis-attributable hip fractures were estimated to cause more than 66,000 QALYs lost in Germany in 2002, and obesity almost 370,000 QALYs [40,41]. Due to the fact that high disease incidence leading to considerable QALY loss, HZ can be regarded - even without considering QALY loss caused by PHN - as a relevant public health problem in Germany.

The use of the ASHIP and FHM databases may, however, cause some limitations. None of the two databases provided information on PHN, which is the most important complication of HZ and therefore crucial for estimating HZ disease burden [6,31]. By utilizing published literature we compensated this data gap. The true PHN₃-incidence for the population in Germany is likely to be within the range identified by using the results of

the published studies. Since ASHIP-data were also available for 2006 and patients can be tracked by unique identifier, we were able to identify and include only acute HZ cases in 2007 to prevent overestimation of HZ-incidence. However, for 28% of HZ-cases in 2008 the classification as an acute case was not possible as we were not able to track them in 2007 due to the different regional datasets being available. This could cause a slight overestimation of HZ-incidence in 2008. Finally, the inpatient incidence might be slightly overestimated when using the FHM database, since we were not able to exclude non-acute HZ cases. An underestimation might have occurred on the other hand, since inpatients with HZ as a secondary diagnosis were not included in our analysis, but still can contribute to prolonged hospitalizations and additional costs. However, the strength of our study lies within the data sources we used. The ASHIP database provides high-quality outpatient information from a considerable proportion of the German population and can be utilized in a cohort-design fashion; the FHM-System provides data from a number of databases in the German health care system.

Germany is one of the few countries worldwide where routine childhood varicella vaccination is recommended, with its initiation in 2004 and a change from a recommended one-dose to a two-dose vaccination schedule in 2009 [42]. Mathematical modelling suggests that routine childhood varicella vaccination will reduce VZV-circulation in nature, which will decrease the number of natural boosters of VZV-immunity in the population. According to mathematical models, this might lead to a substantial increase in HZ-incidence in the population for 40 to 50 years after the initiation of routine varicella vaccination [43,44]. Since mathematical models are based on many assumptions, it is important to closely observe whether this phenomenon will occur in nature. Since 2005 a physician sentinel-system is in place in Germany to monitor the effects of the current varicella vaccination recommendation [42]. As of today no clear increase in reported HZ-cases per doctors' practices has been observed. But due to the lack of a proper denominator, HZ incidences can not be determined [42]. In the United States, where a varicella vaccination program is in place since 1995, various studies have as of yet also not shown a clear effect of the program on HZ-incidence, even though the incidence of varicella declined rapidly [21,45].

To monitor potential changes in HZ-epidemiology, countries with routine varicella vaccination should assess HZ-incidence on a periodical basis. HZ incidence and disease burden data presented in this manuscript will serve as important baseline data, and subsequent follow-up incidence data will not only be of critical importance to the German health system, but also for

other countries who have recently introduced or are currently considering the introduction of routine childhood varicella vaccination.

Conclusions

Our study confirms the considerable disease burden that HZ and PHN place on the German health care system. With an aging population it is likely that HZ disease burden will continue to increase in Germany, and the implemented routine childhood varicella vaccination program might contribute to an increase in disease burden in the future as well. Our study provides important baseline estimates of HZ-incidence in different age-groups in Germany, which will be important also for the development of a HZ vaccination recommendation. Follow-up periodical analyses of ASHIP-data will be performed to monitor the impact of varicella and herpes zoster vaccination in Germany.

Acknowledgements

The authors would like to thank Marcel Feig for preparing the data and the Associations of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP) for data provision.

Author details

¹Immunization Unit, Robert Koch Institute, 13086 Berlin, Germany. ²Charité - University Medical Center, 10117 Berlin, Germany. ³Surveillance Unit, Robert Koch Institute, 13086 Berlin, Germany. ⁴Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité - University Medical Center, 10117 Berlin, Germany. ⁵Department for Infectious Disease Epidemiology, Robert Koch Institute, 13086 Berlin, Germany.

Authors' contributions

BU participated in the study design, analysis of data, and drafted the manuscript. TRi participated in the data preparation and manuscript review. AS, TRe and GK participated in the study design and reviewed the manuscript. OW participated in study design, analysis of data, and review of the manuscript. All authors validated the design and final results of the study. All authors read and approved the final draft manuscript.

Competing interests

Potential conflicts of interest: Before initiation of this research, BU was an intern at GlaxoSmithKline from October 2006 to September 2007 and an employee of Sanofi Pasteur MSD (provider of a herpes zoster vaccine) from April 2008 to May 2010. For all other authors: No competing interests. The study was conducted without financial support.

Received: 13 April 2011 Accepted: 16 June 2011

Published: 16 June 2011

References

- Miller E, Marshall R, Vurdien J: **Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection.** *Reviews in Medical Microbiology* 1993, **4**(4):222-230.
- Hope-Simpson RE: **The Nature of Herpes Zoster: A Long-Term Study and a New Hypothesis.** *Proc R Soc Med* 1965, **58**:9-20.
- Wittek M, Doerr HW, Allwinn R: **[Varicella and herpes zoster. Part 1: virology, epidemiology, clinical picture, laboratory diagnostics].** *Med Klin (Munich)* 2010, **105**(5):334-338.
- Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos L, De Serres G: **Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom.** *Epidemiol Infect* 2001, **127**(2):305-314.
- Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R: **The incidence of herpes zoster.** *Arch Intern Med* 1995, **155**(15):1605-1609.
- Hope-Simpson RE: **Postherpetic neuralgia.** *J R Coll Gen Pract* 1975, **25**(157):571-575.
- Dworkin RH, Portenoy RK: **Pain and its persistence in herpes zoster.** *Pain* 1996, **67**(2-3):241-251.
- Schmader KE: **Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy.** *Clin J Pain* 2002, **18**(6):350-354.
- Schmader KE, Sloane R, Pieper C, Coplan PM, Nikas A, Saddier P, Chan IS, Choo P, Levin MJ, Johnson G, Williams HM, Oxman MN: **The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults.** *Clin J Pain* 2007, **23**(6):490-496.
- Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH: **Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life.** *Clin Infect Dis* 2004, **39**(3):342-348.
- Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD: **Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey.** *J Pain* 2005, **6**(6):356-363.
- Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW: **Current management of herpes zoster: the European view.** *Am J Clin Dermatol* 2005, **6**(5):317-325.
- Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R: **Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient.** *Drugs Aging* 2008, **25**(12):991-1006.
- Alper BS, Lewis PR: **Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia?** *J Fam Pract* 2000, **49**(3):255-264.
- ClinicalTrials.gov: **Study to Evaluate GSK Biologicals' Herpes Zoster Vaccine GSK1437173A in Adults Aged >= 50 Years.** [<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01165177?term=herpes+zoster&spons=GlaxosmithKline&age=12&phase=2&rank=1>].
- European Public Assessment Report (EPAR) for ZOSTAVAX summary of product characteristics. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf].
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, et al: **A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *N Engl J Med* 2005, **352**(22):2271-2284.
- Sanford M, Keating GM: **Zoster vaccine (Zostavax): a review of its use in preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *Drugs Aging* 2010, **27**(2):159-176.
- Gilderan LI, Lawless JF, Nolen TM, Sterling T, Rutledge RZ, Fernsler DA, Azrolan N, Sutradhar SC, Wang WW, Chan IS, Schlienger K, Schödel F, Silber JL, Zostavax Protocol 010 Study G: **A double-blind, randomized, controlled, multicenter safety and immunogenicity study of a refrigerator-stable formulation of Zostavax.** *Clinical and vaccine immunology: CVI* 2008, **314**:319.
- Wiese-Posselt M, Hellenbrand W: **Changes to the varicella and pertussis immunisation schedule in Germany 2009: background, rationale and implementation.** *Euro Surveill* 2010, **15**(16).
- Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF: **The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review.** *J Infect Dis* 2008, **197**(Suppl 2):S224-227.
- Böhm K, Taubmann D: **[Information system of the Federal Health Monitoring System. An online database offering a wide range of health information].** *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2004, **47**(5):457-463.
- The Information System of the Federal Health Monitoring. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=37873708&p_sprache=E&p_knoten=TR51310].
- Brisson M: **Estimating the number needed to vaccinate to prevent herpes zoster-related disease, health care resource use and mortality.** *Can J Public Health* 2008, **99**(5):383-386.
- Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V: **Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom.** *Epidemiol Infect* 2009, **137**(1):38-47.
- Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, Chosidow O, Blanchon T, Hanslik T: **Herpes zoster: Burden of disease in France.** *Vaccine* 2010, **28**(50):7933-7938.

27. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA: **Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database.** *Fam Pract* 2002, **19**(5):471-475.
28. Schiffrer-Rohe J, Jow S, Lilie HM, Köster I, Schubert I: **Herpes zoster in Deutschland - Eine retrospektive Analyse von GKV-Daten.** *MMW Fortschr Med Originalien* 2009, **IV/2009**(151):193-197.
29. van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ: **Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales.** *Vaccine* 2009, **27**(9):1454-1467.
30. Max M, Schafer S, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely R: **Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia.** *Neurology* 1988, **38**(9):1427.
31. Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD: **The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales.** *Vaccine* 2001, **19**(23-24):3076-3090.
32. Paul E, Thiel T: **Epidemiology of varicella zoster infection. Results of a prospective study in the Ansbach area.** *Hautarzt* 1996, **47**(8):604-609.
33. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS: **A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction.** *Mayo Clin Proc* 2007, **82**(11):1341-1349.
34. Gialloreti L, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M, Serradell L, di Marzo R, Volpi A: **Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: A retrospective, population-based study.** *BMC Infectious Diseases* 2010, **10**(1):230.
35. Stein AN, Britt H, Harrison C, Conway EL, Cunningham A, Macintyre CR: **Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older.** *Vaccine* 2009, **27**(4):520-529.
36. Thomas SL, Hall AJ: **What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster?** *Lancet Infect Dis* 2004, **4**(1):26-33.
37. Chidiac C, Bruxelles J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplege A, El Hasnaoui A, de Labareyre C: **Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France.** *Clin Infect Dis* 2001, **33**(1):62-69.
38. Fleming DM, Cross KW, Cobb WA, Chapman RS: **Gender difference in the incidence of shingles.** *Epidemiol Infect* 2004, **132**(1):1-5.
39. Briggs A, Claxton K, Sculpher M: **Decision Modelling for Health Economic Evaluation.** Oxford: Oxford University Press; 2008.
40. Konnopka A, Bödemann M, König HH: **Health burden and costs of obesity and overweight in Germany.** *The European Journal of Health Economics* 2010, 1-8.
41. Konnopka A, Jerusel N, König HH: **The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050.** *Osteoporosis International* 2009, **20**(7):1117-1129.
42. Siedler A, Arndt U: **Impact of the routine varicella vaccination programme on varicella epidemiology in Germany.** *Euro Surveill* 2010, **15**(13).
43. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ: **Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox.** *Vaccine* 2002, **20**(19-20):2500-2507.
44. van Hoek AJ, Melegaro A, Zagheni E, Edmunds WJ, Gay N: **Modelling the impact of a combined varicella and zoster vaccination programme on the epidemiology of varicella zoster virus in England.** *Vaccine* 2011, Uncorrected Proof(29):2411-2420.
45. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, Maupin TJ, Goldman GS, Tabony LJ, Brodovicz KG, Jumaan AO, Wharton M: **Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000.** *JAMA* 2002, **287**(5):606-611.
46. **List of ICD-10 classifications.** [<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>].

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/173/prepub>

doi:10.1186/1471-2334-11-173

Cite this article as: Ultsch et al.: Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease. *BMC Infectious Diseases* 2011 **11**:173.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



3.2 Inzidenz und Kosten aufgrund von Herpes zoster und postherpetischer Neuralgie in der GKV-Bevölkerung in Deutschland

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *The European Journal of Health Economics* 2012:1-12.

Impact Factor (ISI Web of Knowledge: JCR 2012): 2,095

Seite 48-59

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

Die Publikationsrechte liegen beim Verlag. Dieser hat eine Veröffentlichung an dieser Stelle abgelehnt, somit kann hier lediglich auf die Referenz und den Internetlink verwiesen werden:

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany**. The European Journal of Health Economics 2012:1-12.

Abruflink: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-012-0452-1>

3.3 Gesundheitsökonomische Evaluation von Impfstrategien gegen Herpes zoster und postherpetische Neuralgie in der GKV-Bevölkerung in Deutschland

Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O: Health-Economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. BMC Health Services Research 2013, 13 (1): 359

Impact Factor (ISI Web of Knowledge: JCR 2012): 1,773

Seite 61-78

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany

Bernhard Ultsch^{1,2*}, Felix Weidemann¹, Thomas Reinhold³, Anette Siedler¹, Gérard Krause^{4,5} and Ole Wichmann¹

Abstract

Background: Herpes zoster (HZ) is a self-limiting painful skin rash affecting mostly individuals from 50 years of age. The main complication is postherpetic neuralgia (PHN), a long-lasting pain after rash has resolved. A HZ-vaccine has recently been licensed in Europe for individuals older than 50 years. To support an informed decision-making for a potential vaccination recommendation, we conducted a health economic evaluation to identify the most cost-effective vaccination strategy.

Methods: We developed a static Markov-cohort model, which compared a vaccine-scenario with no vaccination. The cohort entering the model was 50 years of age, vaccinated at age 60, and stayed over life-time in the model. Transition probabilities were based on HZ/PHN-epidemiology and demographic data from Germany, as well as vaccine efficacy (VE) data from clinical trials. Costs for vaccination and HZ/PHN-treatment (in Euros; 2010), as well as outcomes were discounted equally with 3% p.a. We accounted results from both, payer and societal perspective. We calculated benefit-cost-ratio (BCR), number-needed-to-vaccinate (NNV), and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) for costs per HZ-case avoided, per PHN-case avoided, and per quality-adjusted life-year (QALY) gained. Different target age-groups were compared to identify the most cost-effective vaccination strategy. Base-case-analysis as well as structural, descriptive-, and probabilistic-sensitivity-analyses (DSA, PSA) were performed.

Results: When vaccinating 20% of a cohort of 1 million 50 year old individuals at the age of 60 years, approximately 20,000 HZ-cases will be avoided over life-time. The NNV to avoid one HZ (PHN)-case was 10 (144). However, with a BCR of 0.34 this vaccination-strategy did not save costs. The base-case-analysis yielded an ICER of 1,419 (20,809) Euros per avoided HZ (PHN)-case and 28,146 Euros per QALY gained. Vaccination at the age of 60 was identified in most (sensitivity) analyses to be the most cost-effective vaccination strategy. In DSA, vaccine price and VE were shown to be the most critical input-data.

Conclusions: According to our evaluation, HZ-vaccination is expected to avoid HZ/PHN-cases and gain QALYs to higher costs. However, the vaccine price had the highest impact on the ICERs. Among different scenarios, targeting individuals aged 60 years seems to represent the most cost-effective vaccination-strategy.

Keywords: Herpes zoster, Postherpetic neuralgia, Vaccine, Cost-effectiveness, QALY, Markov

* Correspondence: UltschB@rki.de

¹Immunisation Unit, Robert Koch Institute, Berlin, Germany

²Charité University Medical Centre, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Before implementation of routine childhood varicella vaccination in 2004, the lifetime risk of acquiring a varicella-zoster-virus (VZV) infection in Germany was almost 100% [1,2]. Children under 10 years of age were predominantly affected by the infection, which clinically manifests as chickenpox (varicella). After recovery from varicella, the virus remains latent life-long in individual's dorsal root ganglia [3]. Later in life, the VZV can reactivate and manifest as shingles (herpes zoster, HZ) as a result of decreasing VZV-specific T-cell-immunity [4,5]. Natural waning immunity and other causes like psychological stress or immunosuppression can contribute to a VZV-reactivation, too [6].

HZ is a painful and self-limiting skin-rash that lasts approximately four weeks [7-9]. The main complication of HZ is postherpetic neuralgia (PHN) a long-lasting pain in the formerly HZ-affected skin region after rash has resolved [5,10-12]. Both, HZ and PHN cause limitations on quality of life (QoL) [13-16]. Approximately 20-30% of individuals experience at least one HZ-episode in their life [17]. The risk and burden of HZ increase with age, most cases being 50 years and older [4,18-21]. In Germany, the risk in this age-group is estimated at 9 per 1,000 persons per year (PY), which is comparable to other industrialized countries [21-23]. Estimates for the proportion of HZ-patients developing PHN range between 6 and 7% [21,23]. The options for therapy and prevention of HZ and PHN are limited [24-28].

In 2006, the first vaccine for the prevention of HZ and PHN for people 50 years of age and older was licensed in Europe [12]. This live-attenuated vaccine demonstrated its efficacy in two double-blinded, placebo-controlled randomized trials (RCT), which included healthy individuals aged >50 years [29,30]. Another HZ-vaccine candidate is currently tested in clinical phase III trials and might be available in the near future [31]. As of June 2013, the licensed vaccine was not yet available on the market in most European countries. However, the market launch in Germany might be expected soon. To support an informed decision-making of a potential vaccine-recommendation by relevant authorities, we performed a health economic evaluation of routine HZ-vaccination among the elderly and compared various vaccination strategies.

Methods

Model design

We developed a static Markov-cohort model, since no transmission dynamics like herd protection after implementation of HZ-vaccination can be expected [32]. In the model, a scenario with routine HZ-vaccination in the German statutory health insurance (SHI) system ('vaccine-scenario') was compared with the current

situation without HZ-vaccination ('status quo'). The SHI system covers approximately 85% (70 million individuals) of the German living population [33]. According to the disease course, we modeled five Markov-states: 'Healthy', 'Herpes zoster', 'PHN', 'Healthy after Disease', and 'Death' (Figure 1). States were connected by transition probabilities (confer arrows and respective Greek letters shown in Figure 1 and Table 1). The state 'Death' was an absorbing state and 'PHN' as well as 'Healthy after Disease' were 'tunnel'-states such that individuals stayed a fixed time in these states. We defined the Markov-cycle length to be three months, since HZ usually lasts about one month and a potential PHN occurs proximately three months after rash onset and lasts nine months by average [7-9,12,13,34-41]. The model started with a cohort of 1 million individuals at 50 years of age with a life-long time-horizon. For each scenario we calculated the number of HZ-cases and PHN-cases, as well as quality-adjusted life-years (QALYs). Based on the accounted costs we calculated the benefit-cost ratio (BCR) comparing the two scenarios. In addition, we calculated the number-needed-to-vaccinate (NNV) and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) accounting for costs per HZ- and PHN-case avoided and per QALY gained. We modeled the payer perspective (PP), which includes only direct costs from the view of the SHI as well as the societal perspective (SP), which includes direct plus indirect costs: sick leave and patient's co-payments [42,43].

Input-data

Epidemiology

When considering a new vaccine in health economic evaluations, the epidemiology of the target disease is one of the most critical input factors. For our model, HZ- and PHN-related incidence data specific for the German context were derived from a recent retrospective data analysis in Germany [21]. The anonymized data set of AOK Hesse (SHI funds) contained about 240,000 insured individuals including their diagnoses- and service utilization-data for the year 2004 to 2009. Acute outpatient HZ-cases were identified via 'International Statistical Classification of Diseases' (ICD-10) B02.*/G53.0 with an additional diagnosis reliability 'assured' or 'conjectured'. Inpatient HZ-cases were identified via German diagnoses-related groups (G-DRG). PHN was in accordance to other studies defined as pain persisting at least three month after HZ-onset [12,29,35-41]. Besides respective ICD-10 codes, HZ-cases that developed PHN were identified via PHN-specific pain medication based on German guidelines [28]. About 5.79 HZ-cases per 1,000 person-years (PY) were observed annually. Of these HZ-cases about 5 % developed PHN [21]. Exact HZ-incidence and PHN-proportion figures were provided in Table 2.

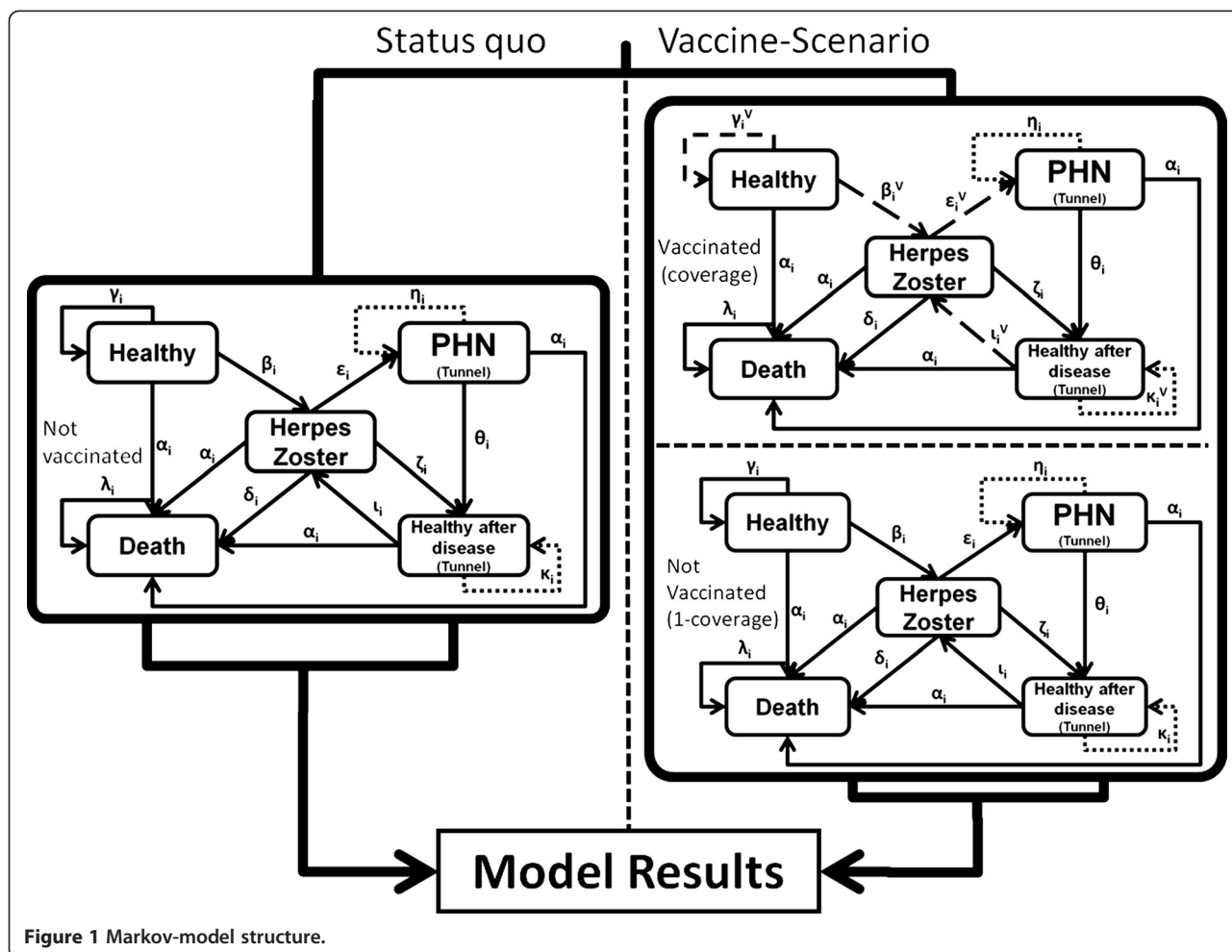


Figure 1 Markov-model structure.

Several studies have assessed the risk of HZ-recurrence, i.e. the occurrence of a subsequent HZ-episode [4,20,44-47]. There are discrepant findings on the frequency of this phenomenon in the literature. However, studies suggesting that the risk of HZ-recurrence is low have a rather short follow-up time and/or a low number of HZ-patients included [20,44,46]. In contrast, studies with a follow-up period of several years conclude consistently that the risk of a subsequent HZ-episode is a critical factor when considering HZ-related disease burden [4,45,47]. A large study addressing specifically the risk of HZ-recurrence, which involved 1,669 HZ-cases with an average follow-up of 7.3 years, suggests that the incidence of HZ-recurrence is similar to the incidence of a first HZ-episode [47]. We have accounted for this risk by using same input-data for HZ-incidence and HZ-recurrence (see Sections 'Base-case analysis' and 'Structural sensitivity analysis' for further exemplifications). Incidence of HZ-associated death was available from a retrospective data-analysis in Germany [22]. The probability of death due to all causes by age ('background mortality') in the general population

living in Germany was derived from public statistics of the federal statistical office in Germany [48] (Table 2).

Utility data

For cost-utility analyses, quality of life (QoL) data were considered. Since HZ-related QoL and pain intensity data among HZ- or PHN-patients is lacking for Germany, we used data from a study by Drolet and colleagues, which was conducted in a Canadian population of individuals 50 years of age and older without stratification by HZ severity [14]. This fitted well to our input-data (incidence and costs), which were derived from all patients without specification of pain intensity. We informed our model with the corresponding 'EQ-5D scores' (utilities). We fitted the data by calculating the age-specific average utilities based on values of day 0 and day 30 as HZ-related utilities, and the age-specific average based on values of day 90 and day 180 as PHN-related utilities, as defined by Drolet et al. [14]. For individuals located in the states 'Healthy' and 'healthy after disease' we chose 1 as a value for baseline utility in the base-case. To account for vaccine-related adverse reactions on the QoL, we assumed a utility of 0.99

Table 1 Transition probabilities

State (From state → To state)	Variable	Formula
Death		
Death → Death	λ_i	=1
Any state → Death	α_i	= $p_i^{\text{Background Mortality}}$
Status quo [no vaccination]		
Healthy		
Healthy → Herpes zoster	β_i	= $(1 - \alpha_i) * (1 - e^{-l_i^{\text{Healthy} \rightarrow \text{HZ}}})$
Healthy → Healthy	γ_i	= $1 - \alpha_i - \beta_i$
Herpes zoster		
Herpes Zoster → Death	δ_i	= $(1 - \alpha_i) * (1 - e^{-l_i^{\text{HZ} \rightarrow \text{Death}}})$
Herpes Zoster → PHN	ϵ_i	= $(1 - \alpha_i) * (1 - e^{-l_i^{\text{HZ} \rightarrow \text{PHN}}})$
Herpes Zoster → Healthy after disease	ζ_i	= $1 - \alpha_i - \delta_i - \epsilon_i$
PHN		
PHN → PHN	η_i	= $\chi_{[1, D^{\text{PHN}}]}(\sigma) * (1 - \alpha_i)$
PHN → Healthy after disease	θ_i	= $1 - \alpha_i - \eta_i$
Healthy after disease		
Healthy after disease → Healthy after disease	κ_i	= $\chi_{[1, D^{\text{Rec}}]}(\sigma) * (1 - \alpha_i) + \chi_{[D^{\text{Rec}}, \infty)}(\sigma) * \gamma_i$
Healthy after disease → Herpes zoster	l_i	= $1 - \alpha_i - \kappa_i$
Vaccine-Scenario [adapted transition probability due to vaccine efficacy (VE)]		
Healthy		
Healthy → Herpes zoster	β_i^V	= $\beta_i * (1 - VE_i^{\text{HZ}})$
	VE_i^{HZ}	= $\chi_{[j, \mu]}(i) * IVE_j^{\text{HZ}} + \chi_{[\mu, \infty)}(i) * IVE_j^{\text{HZ}} * e^{-\pi * (i - \mu)}$
Healthy → Healthy	γ_i^V	= $1 - \alpha_i - \beta_i^V$
HZ		
Herpes zoster → PHN	ϵ_i^V	= $\epsilon_i * (1 - VE_i^{\text{PHN}})$
	VE_i^{PHN}	= $\chi_{[j, \mu]}(i) * IVE_j^{\text{PHN}} + \chi_{[\mu, \infty)}(i) * IVE_j^{\text{PHN}} * e^{-\pi * (i - \mu)}$
Healthy after disease		
Healthy after Disease → Healthy after disease	κ_i^V	= $\chi_{[1, D^{\text{Rec}}]}(\sigma) * (1 - \alpha_i) + \chi_{[D^{\text{Rec}}, \infty)}(\sigma) * \gamma_i^V$
Healthy after Disease → Herpes zoster	l_i^V	= $1 - \alpha_i - \kappa_i^V$

p = probability of death with respect to cycle-length; i = age = Start_Age + (n_cycles); $\chi_A(x)$ = Indicator function; σ = Tunnel (counter for cycles staying in state); D^{PHN} = Duration of PHN; D^{Rec} = Duration until Recurrence is possible; v = indicating the vaccine scenario; j = Age at Vaccination; μ = Age at Vaccination plus n years; l = Age-group specific Incidence_{from_state→to_state} with respect to cycle-length; VE_i^{HZ} = Vaccine efficacy protecting against HZ; IVE_j^{HZ} = Initial Vaccine efficacy protecting against HZ by age at vaccination; VE_i^{PHN} = Vaccine efficacy protecting against PHN by certain age in model; IVE_j^{PHN} = Initial Vaccine efficacy protecting against PHN by age at vaccination; π = Waning rate with respect to cycle-length.

for two days per vaccinee, since the vaccine seems to be generally well tolerated [29,49].

Vaccine characteristics

Vaccine efficacy (VE) as another key factor in this health economic analysis was utilized carefully. Published data from the currently licensed live-attenuated vaccine were considered for VE: data for preventing HZ and PHN in elderly was derived from the RCT 'shingles prevention study' (SPS) involving almost 40,000 individuals 60 years of age and older [29]. In this study, the average VE in preventing HZ was 51.3% and in preventing PHN 66.5% [29,50]. For HZ-related VE stratified by more precise age-groups, we considered information from the clinical

briefing document of the US Food and Drug Administration (FDA) [51] as well as a recent RCT in individuals aged 50–59, where HZ-related VE was 69.8% [30]. As this RCT did not measure the PHN-related VE, we adopted this value from the age-group 60–69 years from SPS (Table 2). A sub-study of the SPS re-enrolled over 14,000 subjects (7,320 vaccine and 6,950 placebo recipients) in the short-term persistence sub-study (STPS) in order to assess the persistence of VE over time since vaccination [52,53]. VE for HZ and PHN was assessed for the combined SPS and STPS populations as well as for each year through year 7 after vaccination. The overall HZ (PHN)-VE in the SPS+STPS population was 48.7% (64.9%). However, during the 7 year follow-up, a

Table 2 Model input-data

	Base-case		DSA		PSA				
	HZ	PHN	HZ	PHN					
Epidemiology [21]									
Age-group	Cases/1,000 PY	% of HZ-cases	95% CI (Cases/1,000 PY)	95% CI (% of HZ-cases)	Triangular				
50–59	6.56	3.38	6.12–7.01	2.15–4.61					
60–69	9.19	4.92	8.68–9.71	3.73–6.11					
70–79	11.24	7.85	11.66–11.82	6.48–9.23					
>80	12.76	7.8	11.92–13.61	6.05–9.55					
Vaccine efficacy (%) [29,30,50,51]									
Age-group			95% CI	95% CI	Beta				
50–59	69.8	65.7*	54.1–80.6	20.4*–86.7*					
60–64	65.4	65.7	55–70.9	20.4–86.7					
65–69	62.58	65.7	55–70.9	20.4–86.7					
70–74	43.74	66.8	25–48.1	43.3–81.3					
75–79	36.51	66.8	25–48.1	43.3–81.3					
80–84	20.09	66.8	25–48.1	43.3–81.3					
>85	13.22	66.8	25–48.1	43.3–81.3					
EQ-5D utilities^a [14]									
Age-group			95% CI	95% CI	Beta				
50–60	0.68	0.725	0.61–0.745	0.63–0.815					
61–70	0.6	0.68	0.525–0.67	0.605–0.76					
>70	0.62	0.64	0.550.69	0.57–0.705					
Treatment costs per case (€) [21]									
Perspectives/Age-group	Payer	Societal	Payer	Societal	Payer 95% CI	Societal 95% CI	Payer 95% CI	Societal 95% CI	Gamma
50–59	193	570	872	1,339	148–245	495–651	289–1,940	436–3,065	
60–69	226	338	1,349	2,137	179–270	281–397	714–2,125	975–3,625	
70–79	203	214	1,172	1,218	159–252	169–263	717–1,785	750–1,863	
>80	320	331	642	676	249–394	259–408	251–1,157	270–1,207	
Background mortality [probability (%) p.a.]*** [48]						HZ related mortality [deaths/100,000 PY]*** [22]			
Age-group									
50–59			0.7				0.02		
60–69			1.5				0.09		
70–79			3.9				0.42		
80–89			11				2.53		
90–99			26.2				3.86		
100+			56.8				3.86		
Other input parameter									
	Base-case		DSA [lower/higher value]		PSA				
Vaccine Price/dose (€) [59]	140.48		70.24		210.72		Normal		
Vaccine administration costs (€)**	7		5.20		10.81		Normal		
Discount rate (% p.a.)	3		0		10				
Waning immunity rate (% p.a.) [56]	8.3		0		20		Beta		

Table 2 Model input-data (Continued)

Coverage (%) assumption	20	-	-
HZ susceptibility**** (%) [2]	100	-	-
EQ-5D utilities for healthy individuals (age in years)	1(all ages)	0.859 ^b (41–60)	0.7684 ^b (61+)

DSA Deterministic Sensitivity Analysis, PSA Probabilistic Sensitivity Analysis displays the age related probability distribution of respective input-data used in Monte Carlo simulations, CI confidence interval, *value adopted from age 60; **vaccine administration costs adopted from pneumococcal vaccination (adjusted from different regional values); ***Values adjusted to table's age-groups; ****All individuals in the model were susceptible for developing HZ due to high seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population; ^aAdjusted from Drolet et al. [14]; ^bGender unspecific values adjusted from linear model in Hinz et al. [61]; €, Euro in 2010 price levels; PY persons per year.

certain decline in HZ-related VE and a variation in VE concerning PHN were observed. HZ-related VE ranged through years between 62 and 30.6%; PHN-related VE alternated between 83.4 and 32% [53]. Yet, these results were not statistically significant since confidence intervals overlapped. Thus, we assumed a stable VE for 10 years following vaccination. However, to use conservative assumptions, we considered in our model a 'waning' of vaccine induced immunity as done elsewhere [40,54,55]. After 10 years of stable VE, HZ- and PHN-related VE decreased exponentially by 8.3% per year (Table 1, Table 2, and Figure 2) [56]. Coverage was assumed to be 20% since pneumococcal vaccination coverage among elderly in Germany is with 10-29% relatively low, and since the HZ-vaccine coverage in the US was 15.8% in 2011 [57,58].

Cost data

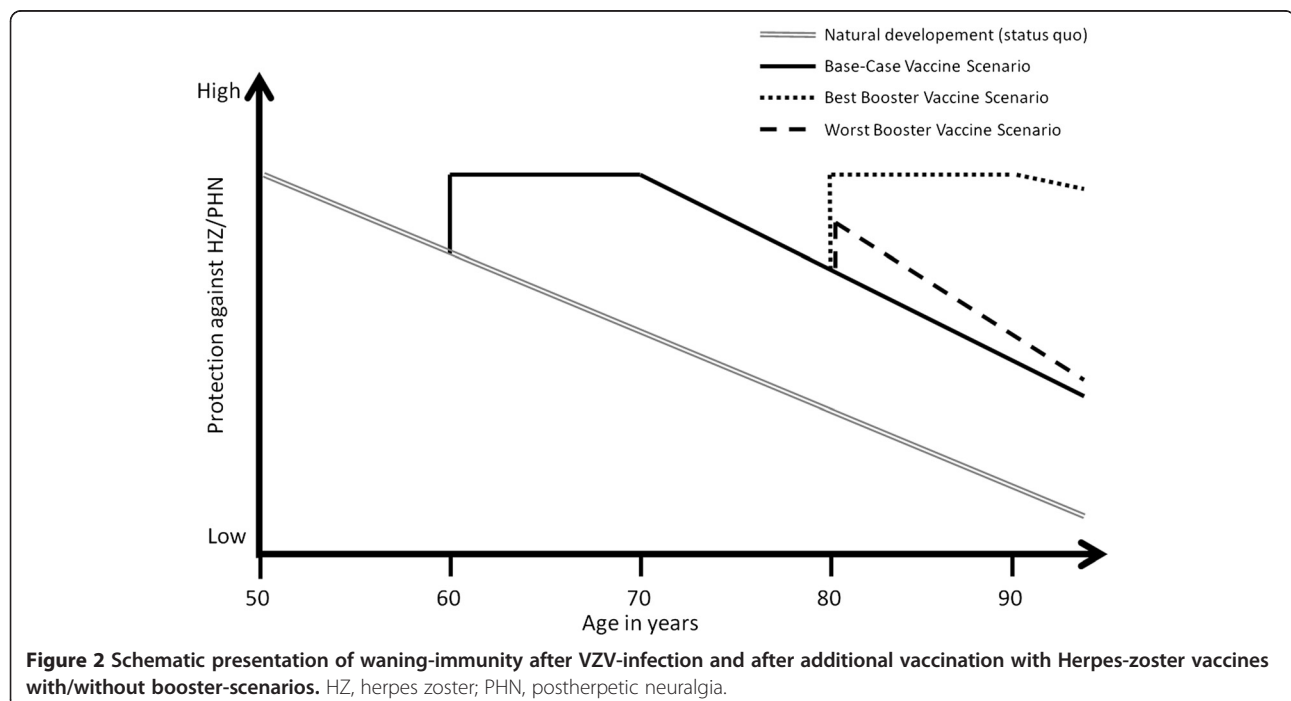
Cost data was derived from the same study where the incidence data was utilized. Data was stratified by HZ and PHN, by age-groups, and by perspectives (Table 2).

As all cost values in our model were at Euro 2010 price levels, we considered the German pharmacy retail price of HZ-vaccine for the same year reduced by the obligatory pharmacy and manufacturer discounts. Thus, the HZ-vaccine price per dose in our model was set to 140.48 Euros [59]. We used the mean administration costs per pneumococcal vaccine dose in Germany in 2010 (7 Euros) as a proxy for HZ-vaccine administration in the base-case assumption and considered the regional minimum and maximum values for sensitivity analyses (SA, Table 2).

All epidemiological, demographic, and VE data were, if necessary, converted into age-group specific probabilities or relative risks with respect to the model's cycle-length (see Table 1 and Figure 1) [60].

Base-case analysis

In base-case analysis, the model's start age was set to 50 years and the age of vaccination to 60 years. For incidence and recurrence rates as well as for treatment costs per case we used the respective point estimators from



studies as presented in 'Input data' section and Table 2. For the tunnel state 'Healthy after Disease', we defined that a recurrence cannot occur within three years (12 cycles) after preceding the first HZ-episode [47]. Furthermore we adjusted the tunnel state 'PHN' to keep individuals three cycles, since the average duration of PHN is 9 month (confer 'Model design' section). The utility values, waning rate, vaccine price, and vaccine honorary were set as described in 'Input data' section. For ICER calculation, costs and outcomes were discounted equally with 3% per annum as suggested in Germany [42] (Table 2). Additionally we conducted a 'Break-even' analysis. For this we used the base-case conditions to identify the vaccine price at which the ICERs represent cost-savings.

Univariate deterministic sensitivity analyses

With univariate deterministic sensitivity analyses (DSA) we investigated the impact of different age-specific incidences and treatment costs, VE, waning immunity rates, discount rates, and vaccine prices as well as administration costs and utility values (Table 2). For measuring the impact of an absent HZ-recurrence we set the respective value to zero. To measure the impact of a high HZ-recurrence, we used the upper limit 95% confidence interval (CI) of HZ-incidence values and removed the 'tunnel'-state condition. Hence, in the latter scenario a HZ-episode was theoretically possible right after the previous one. Since in a static model a change in coverage would not affect the ICERs, we neglected this variation in the SA. In contrast to the base-case we changed the age of vaccination from 60 years to 50, 55, 65, 70, 75, and 80 years and stratified the analyses by outcome and perspective.

Structural sensitivity analysis

In a 'Best Case Scenario' we assumed a situation in favor of the new HZ-vaccine and changed input-data accordingly. We used the higher values of 95% CI of the HZ and PHN disease-incidences and costs per case. Furthermore, we set the recurrence rate as high as described before and used the lower utilities for HZ and PHN, respectively. Higher 95% CI values were taken for VE whereas the waning rate was set to zero. Vaccine administration costs were lowered to 5.20 Euros and the vaccine price by 50%.

The 'Worst case Scenario' represented possible least preferable results. In terms of epidemiology we used the lower 95% CI estimates of the HZ- and PHN-incidence. For HZ and PHN-treatment costs we took the lower 95% CI values and neglected recurrence by setting its probability to zero. We considered higher utilities, an annual waning rate of 20% and the lower 95% CI values of the VE. We increased the vaccine price by

50% and set the administration costs to 10.81 Euros per vaccination.

The variation of 'Duration of stable VE' aims to reduce the potential uncertainty associated with the model's base-case that considers 10 years of stable VE following vaccination. Since this is an assumption based on trial data (see section 'Vaccine characteristics') we conducted analyses where we changed the period of stable VE following vaccination from 0, 5, 15, to 20 years.

A combined analysis of the impact of different annual waning immunity rates (1%, 5%, 8.3%, and 20%), duration of stable VE (0, 5, 10, and 15 years), and the age at vaccination (50, 60, and 70 years) on the costs per QALY gained was performed to identify the optimal age at vaccination.

Furthermore, we implemented different 'booster scenarios' into the model. Therefore, HZ-vaccinated individuals were administrated a second dose 20 years after first HZ-vaccination. This booster was given to 50% of these formerly HZ-vaccinated individuals located in the states 'Healthy' or 'Healthy after disease' within the vaccine-scenario (Figure 1). Besides additional costs due to vaccination and a two day reduction of individual's QoL because of vaccine related adverse reactions the booster shot increased the vaccine-induced immunity. We modeled two oppositional booster scenarios: In favor for the HZ-vaccine and its booster we assumed in the 'Best Case Booster Scenario' an increase of the vaccine-induced immunity to the same level as after the first vaccination (Table 2), and a constant VE for 10 years before the waning with a rate of 1% p.a. began (Figure 2). In the 'Worst Case Booster Scenario' the booster increased the vaccine induced immunity only to the respective level of the actual age as presented in RCTs considering VE (Table 2) and this immunity diminished immediately by the annual waning rate of 20%. In order to account for the influence of age at vaccination on the ICERs, we modeled both booster scenarios not only for the base-case (60 years of age at vaccination) but also for 50, 70, and 80 years at vaccination.

To measure the impact of varying 'duration of PHN' on ICER (cost per QALY gained), we changed PHN duration from 9 months (base-case) to 6, 15, and 36 month, respectively.

In order to assess the impact of a 'change in baseline utility' values for healthy individuals, we used data from a study conducted in Germany [61]. In this study 2,022 healthy individuals between 16 and 93 years of age were interviewed using the EQ-5D questionnaire. Furthermore three different accounting models (sum model, linear model, and a multiplicative model) were used to calculate values resulting from EQ-5D items. For this SA we used the age-specific utilities from the linear

model [61]. Since our model uses throughout gender unspecific input-data, we calculated age-specific average values from both gender (Table 2).

Multivariate probabilistic sensitivity analyses

To identify the robustness of the base-case and the probability of extreme favorable or unfavorable results and to get more insights into uncertainties, we performed multivariate probabilistic sensitivity analyses (PSA) [62]. We conducted a Monte Carlo simulation with 10,000 runs for each outcome (HZ- and PHN-cases avoided, QALY gained). The respective input-data were drawn simultaneously (multivariate) from probability distributions within the ranges considered in DSA (Table 2). For guidance purposes four thresholds (20,000, 30,000, 50,000, and 100,000 Euros per QALY gained) representing different fictitious willingness to pay (WTP) levels were implemented within the scatter plot of the PSA considering costs per QALY gained.

External comparison and software

For a proper external comparison of our model results we considered findings from other international health economic evaluations. For a better comparison, we inflated the cost data from other studies to price levels of 2010 (reference year) within each study's country using consumer prices indices and converted these respective amounts by the gross domestic product purchasing power parity (GDP PPP) into Euro amounts with Germany as reference country based on data from the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) [63,64]. Hence, amounts were presented in PPP-Euros. Furthermore, we considered those

analyses in respective studies that were similar to our base-case. Thus, we did not necessarily refer to base-case results from the other studies in the 'Discussion' section.

Software used was: TreeAge[®] Pro 2012 (TreeAge Software, Williamstown, MA), Microsoft[®] Excel 2010 (Microsoft, Redmond, WA), and STATA[®] 12.1 (StataCorp, College Station, TX).

Results

Base-case results

Vaccinating 20% of individuals in a cohort of 1 million 50 year old persons at the age of 60 years costs almost 30 million Euros. Over the cohort's lifetime approximately 20,000 HZ-cases can be avoided, which results into a reduction of treatment costs by over 10 million Euros. These figures translate in a BCR of 0.34, which indicates that HZ-vaccination is not a cost-saving measure (Table 3a). Ten individuals need to get vaccinated to avoid one HZ-case and 144 to avoid one PHN-case. In terms of gaining one QALY, 195 people need to receive a shot (Table 3b). As indicated by the BCR costs in the vaccine scenario are higher than in status quo. This is because besides costs for vaccination, costs for treatment (however, with a lower probability and therefore proportion) do occur in vaccination scenario, too. The QALY gain is also higher in the vaccination scenario (Table 3c). Considering the ICERs, the vaccination of 60 year old individuals yield costs of 1,419 Euros per HZ-case avoided, 20,809 Euros per PHN-case avoided, and 28,146 Euros per QALY gained (Figure 3 and Table 4). As indicated by the 'Break-even' analysis, a price per

Table 3 Results from base-case analyses

a: Overall effects [cohort of 1 million individuals not discounted]					
	Number of HZ-cases	Costs of treatment (€)	Costs of vaccination (€)	Total costs (€)	BCR*
Status quo	284,768	127,978,000	-	127,978,000	
Vaccination scenario	264,977	117,948,913	29,496,000	147,444,913	0.34
b: Number needed to vaccinate (NNV)					
Avoiding one HZ-case		10			
Avoiding one PHN-case		144			
Gaining one QALY		195			
c: Costs and effects in both scenarios of the model					
	Not discounted	Costs (€)	Effects [QALY]	Costs/Effects	ICER
Status quo		127.98	29.2747	4.3716	
Vaccination scenario		147.44	29.2757	5.0364	19,002
	Discounted	Costs (€)	Effects [QALY]	Costs/Effects	ICER
Status quo		82.80	18.8569	4.3911	
Vaccination scenario		98.64	18.8574	5.2307	28,146

*Benefit-Cost ratio; €, Euro in 2010 price levels.

ICER, incremental cost-effectiveness ratio; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia; QALY, quality adjusted life-year.

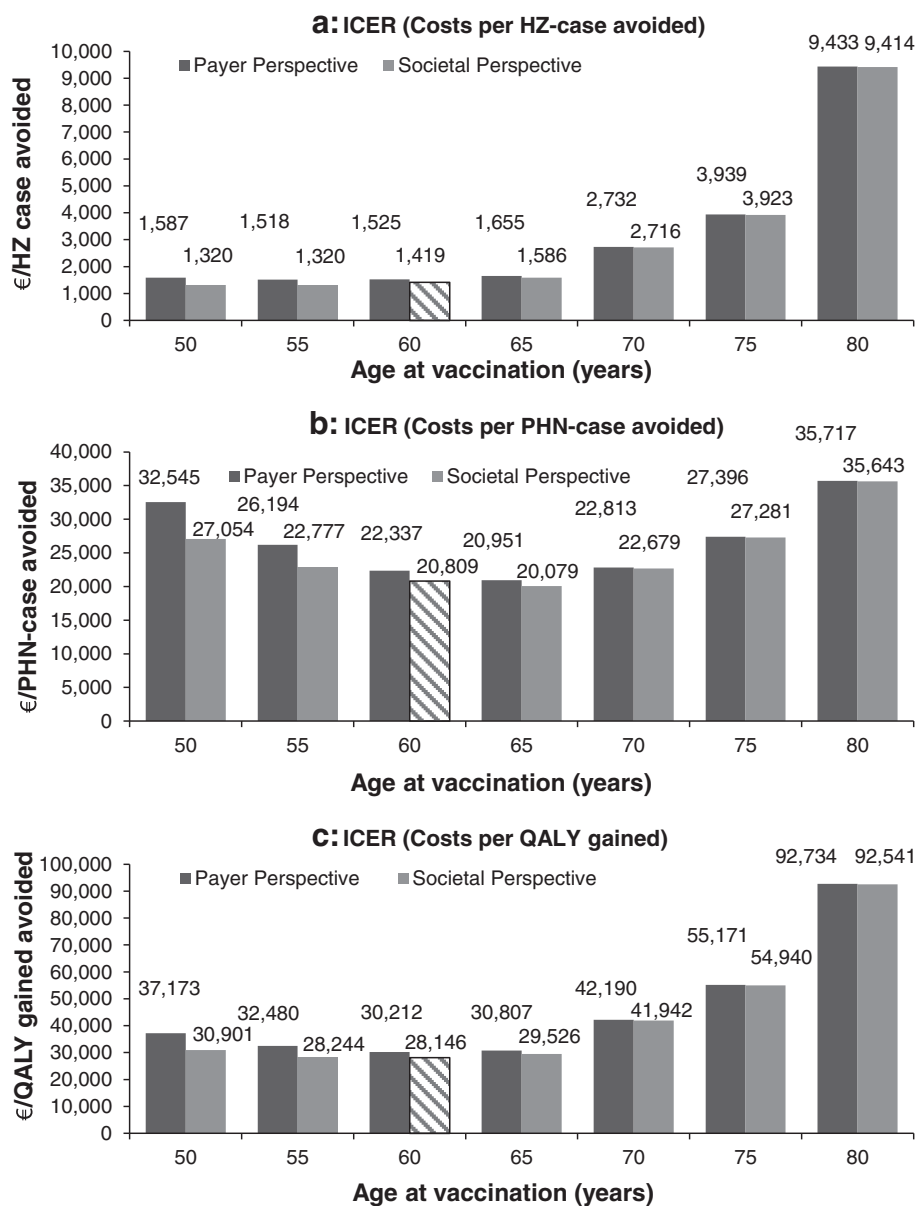


Figure 3 Base-case-analyses and variation of age and perspective - ICERs by outcome and age. ICER, incremental cost-effectiveness ratio; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia; QALY, quality adjusted life-year. NOTE: Hatched bars represent base-case analyses.

vaccine dose below 26.50 Euros (i.e. >80% below base-case assumption) would result in potential cost-savings.

Univariate deterministic sensitivity analyses

Considering the age at vaccination, cost-effectiveness is decreasing (indicated by higher ICERs) between the age of 55 and 75 years. Due to low VE, vaccination of 80 year old individuals seems least cost-effective, especially when considering costs per HZ-case avoided (Figure 3a). In terms of PHN-cases avoided the most cost-effective age at vaccination is 65 years. However, the base-case results are only slightly higher (hatched bar in Figure 3b).

The lowest ICER with respect to QALYs gained is represented by the base-case (hatched bar in Figure 3c). Due to indirect costs occurring in the working population, the difference between PP and SP is higher between 50 to 60 year old individuals and decreases with increasing age.

The costs of vaccination have the highest impact on the costs per HZ-case avoided in the DSA (Figure 4a). A decrease in costs of vaccination, e.g. by 50% per vaccine dose and to 5.20 Euros administration costs, lowers the ICER by 63%. In addition, varying the annual discount rate and annual HZ-recurrence influenced considerably the ICER (Figure 4a). The low PHN-related VE has a

Table 4 Results from structural sensitivity analyses (discounted)**a: Extreme scenarios and variations in the duration of stable VE**

	Base-case	Extreme scenario	
		Best case	Worst case
ICER by outcome			
€/HZ-case avoided	1,419	17	4,595
€/PHN-case avoided	20,809	163	327,691
€/QALY gained	28,146	235	157,845

b: Duration of stable VE [years]

	0	5	10 (base-case)	15	20
ICER by outcome					
€/HZ-case avoided	2,633	1,800	1,419	1,225	1,123
€/PHN-case avoided	40,300	27,057	20,809	17,708	16,128
€/QALY gained	53,702	36,211	28,146	24,060	21,931

c: Booster scenarios [by age at vaccination in years]

	Base-case	Best case			
		50	60	70	80
ICER by outcome					
€/HZ-case avoided	1,419	1,080	1,361	2,701	9,372
€/PHN-case avoided	20,809	19,001	19,632	22,931	35,604
€/QALY gained	28,146	30,241	32,173	46,126	93,497

	Base-case	Worst case			
		50	60	70	80
ICER by outcome					
€/HZ-case avoided	1,419	1,580	1,621	2,792	9,384
€/PHN-case avoided	20,809	29,095	22,643	23,345	35,619
€/QALY gained	28,146	52,628	39,604	47,559	93,565

d: Variations in the length of PHN [month]

	6	9 (base-case)	15	36
ICER by outcome				
€/QALY gained	31,741	28,146	23,048	4,149

€, Euro in 2010 price level.

ICER, incremental cost-effectiveness ratio; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia; QALY, quality adjusted life-year; VE, vaccine efficacy.

great impact on the costs per PHN-case avoided and increases the respective ICER by factor 4, which represents the general high impact of variations in PHN-related VE in health economic analyses (Figure 4b). Whereas costs of vaccination, annual discounting, and HZ-recurrence have the highest impact on ICERs related to PHN-case avoided and costs per QALY gained, HZ-incidence and treatment costs have only little impact on ICERs (Figure 4).

Structural sensitivity analysis

In the best-case scenario cost-saving levels are almost reached. In contrast, the scenario least in favor for the vaccine accounts for very high ICERs (Table 4a). The variation of the period of stable VE following vaccination shows the logical negative correlation between duration

of stable VE and ICERs. The lower the duration of stable VE following vaccination, the higher the ICERs are. ICERs decrease by factor 2.5 when increasing the duration from 0 to 20 years (Table 4b). Considering a variety of duration of vaccine induced protection and waning immunity rates, the analysis suggests that age 60 is most likely the optimal age at vaccination if the annual waning immunity rate is $\geq 5\%$ (Figure 5). If the waning immunity rate is below 5%, age 50 seems to be the optimal age at vaccination. Furthermore, a high waning rate ($\geq 8.3\%$) and a low duration of stable VE (< 10 years) causes lower ICERs when vaccinating at age 70 when compared to vaccinating at age 50 (Figure 5a and 5b). With a higher duration of stable VE the impact of a varying waning immunity rate on ICERs by age at vaccination (Figure 5d).

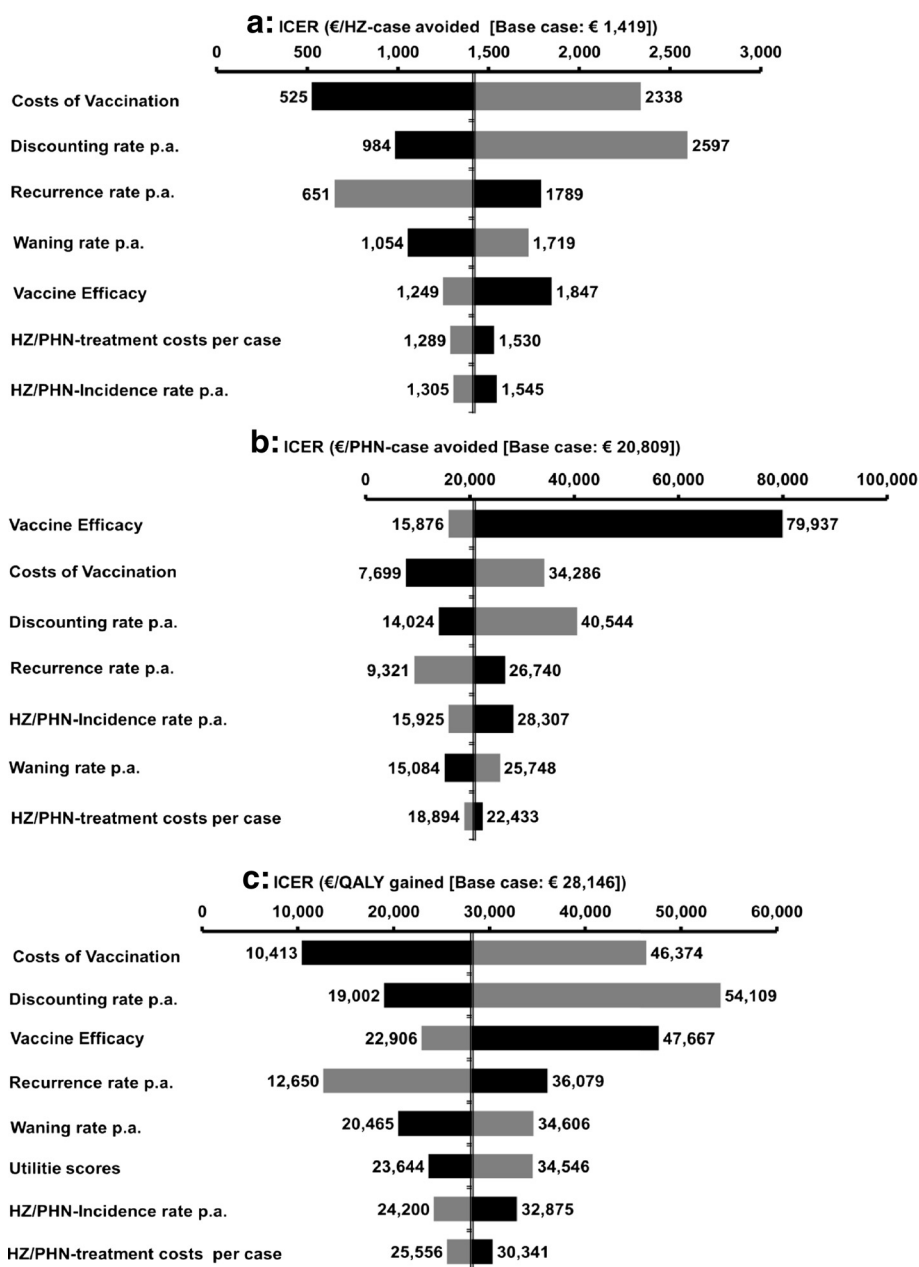


Figure 4 Deterministic sensitivity analysis by outcomes from societal perspective. ICER, incremental cost-effectiveness ratio; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia; QALY, quality adjusted life-year; p.a., per annum. NOTE: Black bars represent lower input values.

The best case booster scenario is more cost-effective than the worst-case scenario independently from age at vaccination. However, the age-specific differences between both scenarios become smaller with increasing age: While ICERs at age 50 at vaccination differ between 30 to over 40% between both scenarios, the ICERs at age 80 at vaccination are almost equal (<0.1%, Table 4c). In Table 4d ICERs are shown by different duration of PHN. An increase from 6 to 9 month reduces ICERs by over 10%; an increase from 9 to 15 month causes a reduction

by almost 20%. A PHN-duration of 3 years instead of 9 month decreases the ICER by almost 85% (Table 4d). Using age-specific baseline utility values causes an increase of about 30% compared to base-case figures. The ICER results in 36,629 Euros per QALY gained.

Multivariate probabilistic sensitivity analyses

The distributions of costs and respective outcome are presented in Figure 6. In the situation of HZ-cases avoided the scatter plot is compact (Figure 6a). The

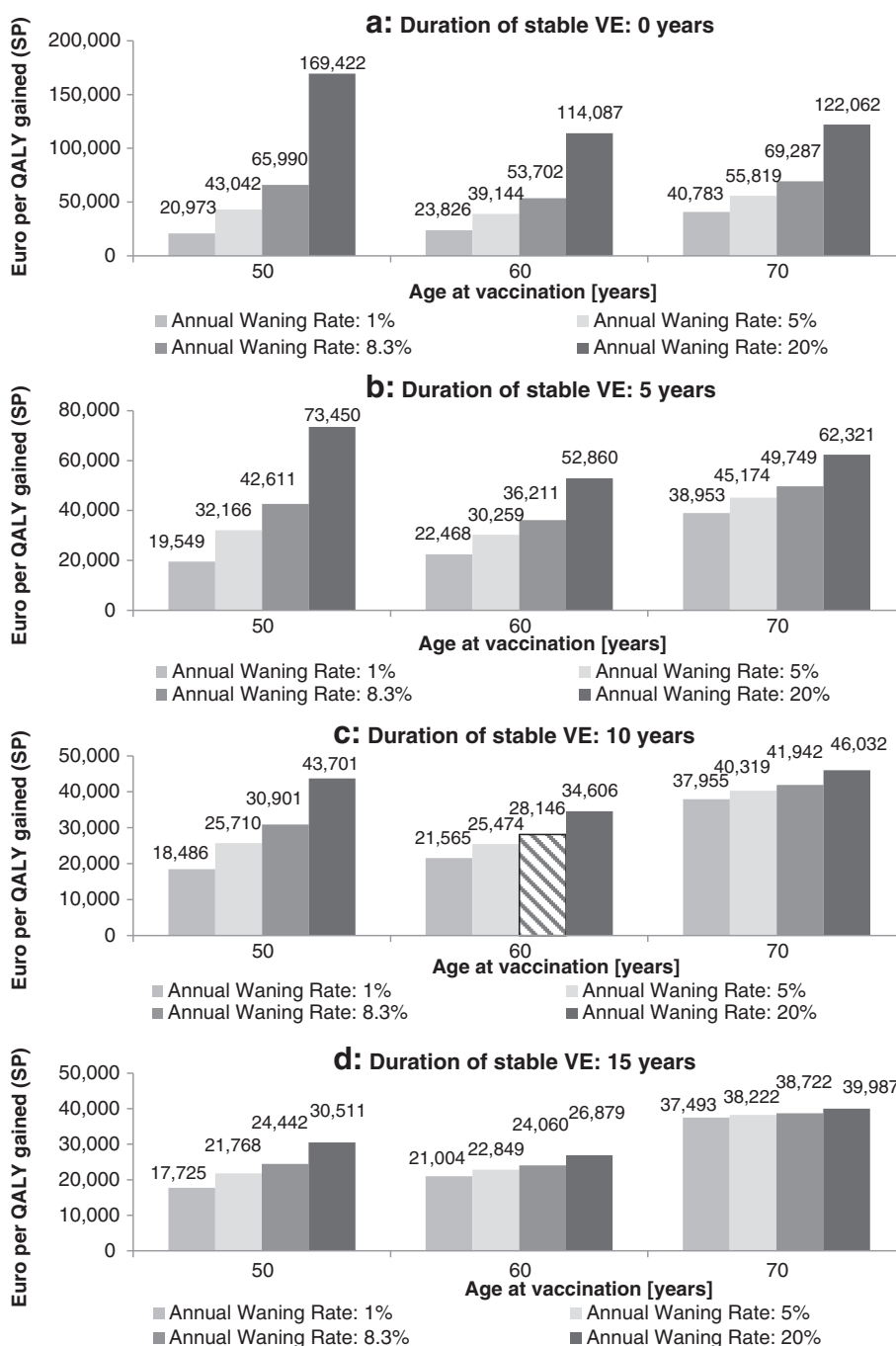


Figure 5 Structural sensitivity analysis: impact of duration of stable vaccine efficacy (VE), annual waning of immunity and age at vaccination on cost per QALY gained. QALY, quality adjusted life-year; SP, societal perspective. NOTE: Hatched bars represent base-case analyses.

median ICER of 1,277 (95% CI 1,260 - 1,296) €/HZ-case avoided is about 10% lower than the respective base-case ICER. Approximately 3% of results are under the x-axis, representing cost-saving figures. In terms of costs per PHN-case avoided the results are distributed more widely with 1% in the cost-saving area. Compared to the PHN-related base-case the ICER of PSA is about 6%

lower and resulted in 19,625 (95% CI 19,350 – 19,889) €/PHN-case avoided (Figure 6b). The scope of variation in cost per QALY gained reaches from cost-saving (2.5%) to less effective (<1%). Considering the costs per QALY gained, the calculated median ICER of 25,831 (95% CI 25,369 – 26,210) is about 8% lower than the ICER in base-case analysis (Figure 6c). The threshold 20,000

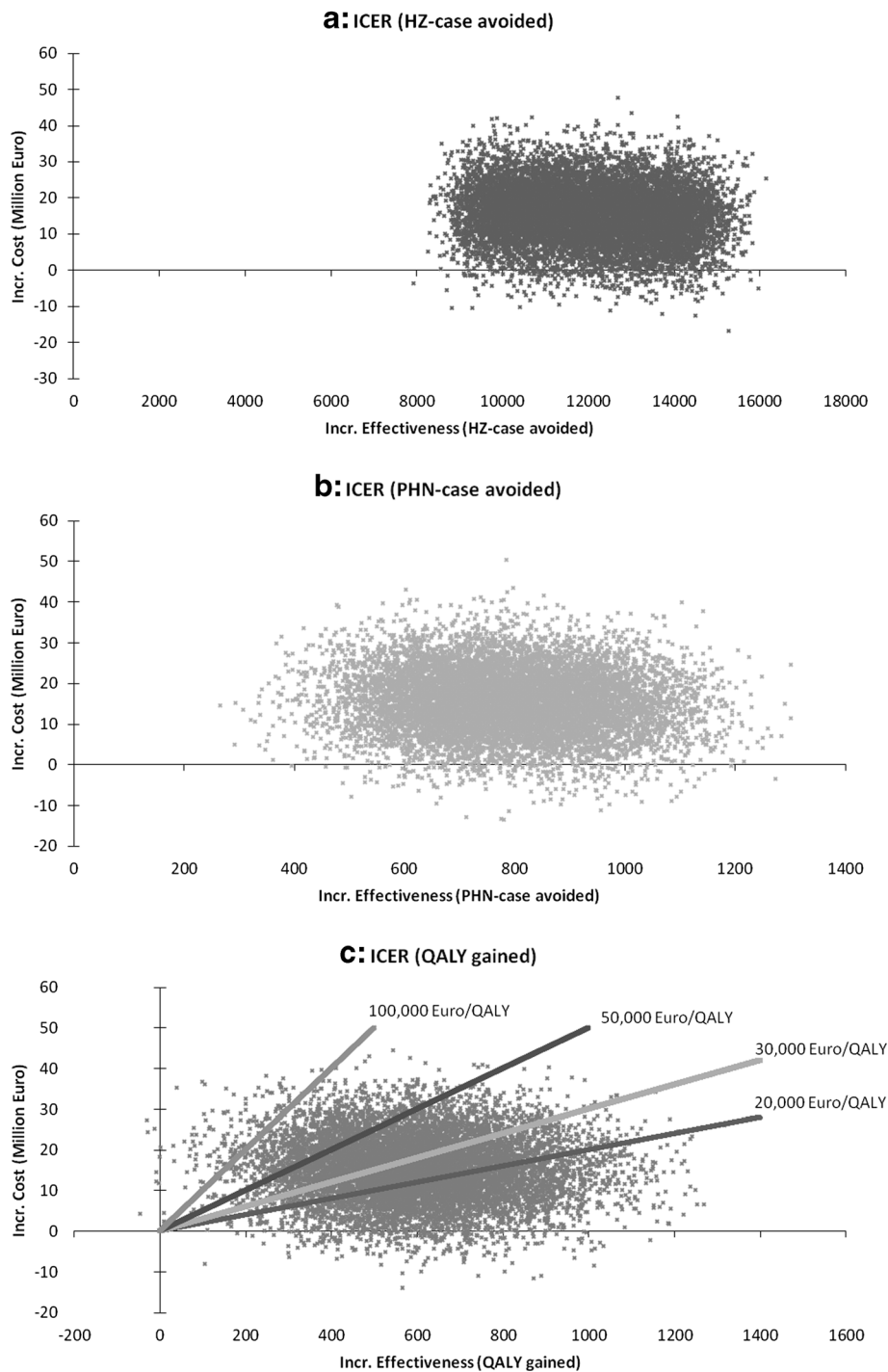


Figure 6 Scatter plot: probabilistic sensitivity analysis by outcome. ICER, incremental cost-effectiveness ratio; HZ, herpes zoster; PHN, postherpetic neuralgia; QALY, quality adjusted life-year; incr., incremental. NOTE: societal perspective; 10,000 Monte Carlo simulations.

(30,000) Euro per QALY gained indicates that about 36% (60%) of all PSA results in Figure 6c are below the threshold. The higher WTP of 50,000 and 100,000 Euros/QALY gained, respectively, increases the proportion (87% and 99%) of PSA results located below the fictive thresholds

(Figure 6c). When considering means instead of median values, the deviations between the respective PSA ICERs and the base-case ICERs are lower. Since the PSA ICERs are lower, our base-case assumptions as well as the base-case results are rather conservative.

Discussion

We developed a static Markov-model and conducted various SA to assess the cost-effectiveness of routine HZ-vaccination in Germany and to identify the most cost-effective strategy when targeting specific age-groups for vaccination. HZ-vaccination of 20% individuals of a cohort of 1 million 50 year old persons at age 60 would avoid 20,000 HZ-cases and reduce the overall HZ-treatment costs by 10 million Euros. However, with a BCR of 0.34 for the base-case, our results show that vaccination against HZ and PHN is not a cost-saving measure. Univariate analyses revealed that the price had the greatest impact on ICERs in the DSA. In the break-even analysis with all other variable set at base-case scenario, a price per vaccine dose of <26.50 Euros caused cost-savings.

Varying several variables in favor for the vaccine (including a 50% reduction in the price per vaccine dose to 70 Euros) the intervention becomes almost cost-saving. However, under least favorable conditions (low estimates for HZ/PHN-related incidence and treatment costs, low HZ-recurrence rate, high utilities, low VE, a high waning immunity rate, high vaccine administration costs, and a high vaccine dose price) the model accounts very high ICERs. In general, health economic evaluations of new vaccines are often impacted by two important input factors: incidence of the target disease and VE. However, since the incidence data are rather reliable and range within narrow CIs, the wide ranges of VE (especially for the protection against PHN), which are based on trial data, mainly force the differences of these two extreme scenarios. Furthermore, the variation of the vaccine price (-50% vs. +50%) and the variation of disease recurrence seem to influence the ICERs, too. However, these two extreme scenarios of varying several input parameter either in favor for the vaccine or under least favorable conditions, can be seen as unlikely outer boundaries of the whole SA's scope.

Due to decreasing VE by age, an increasing age at vaccination usually leads to higher ICERs indicating a lower cost-effectiveness. However, before the age of 60 the ICERs are not necessarily more favorable, due to lower HZ and PHN-related incidence and assumed waning immunity. Hence, targeting persons aged 60 years is likely the most cost-effective vaccination strategy. The variation in the annual waning rate of vaccine-induced immunity had rather limited impact on the ICERs. Altering the period of stable VE following vaccination from 0 to 20 years produces a relative wide array of ICERs. The combined analysis of varying waning immunity rates and durations of stable VE has a rather high impact on ICERs by age at vaccination. However, this analysis confirms that age 60 seems to be the optimal age at vaccination if the annual waning rate is $\geq 5\%$. The booster

scenarios showed an increasing similarity between best and worst booster scenario with increasing age at vaccination. This confirms the assumption that independently from how a fictitious booster scenario is designed age of vaccination is one of the most relevant factors. The most cost-effective age of vaccination changes from 50 to 60, when moving from best to worst booster scenario. A variation of PHN-duration (6–15 month) had a moderate impact in ICERs. Whereas an extreme extension of PHN-duration up to 3 years downsizes the costs per QALY gained enormously. However, since recent studies confirm an average PHN-duration of several month, our base-case assumption of 9 month seems to be justified [29,65,66].

In terms of internal validity, we compared the epidemiology reported in the literature for Germany (used as model input parameter) and the model results. The model slightly overestimated HZ and accounted less than one percent more HZ-cases per age-group than represented by input-data. Regarding PHN-cases, the model calculated 4% more PHN-cases in age-groups 50 to 60 years. In older age-groups the overestimation was less than 1%. When implementing vaccination into the model, the accounted cases were reduced according to the VE implemented into the model. Thus, the model's internal validity can be considered as good.

To date there is no other health economic evaluation of the HZ-vaccine from Germany. However, we identified 14 studies from other European countries [17,34,40,54,67-71] and North-America [56,72-75]. We found a wide range in vaccine prices from 43.85 to 438.5 PPP-Euros in one US study [72] and 81 to 147.32 PPP-Euros in the other studies. From SP for vaccination of individuals of 60 years results ranged from cost-savings [72] to 130,097 PPP-Euros per QALY gained [73]. From PP ICERs ranged from 6,809 [34], 1,200–46,968 [54] to 40,050 PPP-Euros per QALY gained [68]. Our base-case results range well within these international findings. However country-specific issues like vaccine-price, disease epidemiology, price levels, and treatment pathways as well as model-specific issues like model structure, specific assumptions, and dealing with uncertainty hinder a full comparability. Hence, more uniform methods in studies are needed to make results more comparable [76].

One limitation of our health economic model is the absence of utility-data considering the impact on health related QoL caused by HZ and PHN specific for Germany. Instead, we used data derived from a Canadian study without country-specific adaptation, which might not necessarily represent the real impact of HZ/PHN on QoL in Germany [14]. Other studies have reported a higher limitation on QoL caused by PHN [13,77]. Thus, the utilized values in our model might underestimate the impact on QoL due to PHN, whereas the HZ utilities used in our model might overestimate the impact of HZ on

QoL [29,35,78]. However, we reduced this uncertainty by varying respective utility values within SAs. Furthermore, we set the baseline utility value for healthy individuals in base-case to 1. Thus, the impact of HZ and PHN and therefore the effect of the vaccine might be overestimated, since age-specific utilities among elderly tend to be lower than 1. Even though for health economic evaluation the utilization of accurate utility data for QoL assessments is critical, in Germany age-specific utility data for healthy but also for the most indications are scarce since cost-utility analyses do not have the relevance in decision-making in Germany as in other countries. We identified in a literature search in total five studies evaluating the QoL among healthy individuals in Germany [61,79-82]. Since all studies have certain limitations (e.g. only visual analog scale values was reported, no age-specific values reported, small study sample) we decided against using values of one of these studies for baseline utility values within the base-case analysis. However, by considering age-specific baseline utility values in SA we provided insights into this factor. The cost data used in the model were derived from a database from one large regional SHI in Germany and might not necessarily be representative for the whole population living in Germany. However, since countrywide treatment guidelines for HZ and PHN exist and since prices are mandatory for all SHIs in Germany, we believe that the utilization of these input-data is justified and representative. Furthermore our incidence data included both immune-competent and incompetent individuals. Since the live-attenuated vaccine is licensed for immune-competent individuals only, the incidence figures used in the model might be slightly overestimated. Our treatment cost input-data did not include privately covered expenditures for health-care services and over the counter drugs. Hence, costs from SP might be underestimated. However, since HZ and PHN-treatments are usually covered by the SHI, we suspect that the level of underestimation is low. As evidence was lacking concerning the duration and waning of vaccine-induced immunity, we had to make a few assumptions but included them in the SA. Finally, a real cost-effectiveness threshold concerning the WTP does not exist for the German health-care system. Therefore especially the ICERs and PSA results on costs per QALY gained have to be interpreted with caution. However, when comparing different age-groups to be targeted by routine HZ-vaccination and when comparing different scenarios (e.g. with and without booster vaccination), the lack of a cost-effectiveness threshold for Germany does not constitute a relevant limitation.

Our model provides valuable analyses and insights when considering the implementation of an efficient strategy for the prevention of HZ and PHN, and it will guide decision-making when developing a vaccination

recommendation for Germany. First, this model reflects the efficacy of the vaccine quite well, since the HZ- and PHN-definitions as well as age-strata used in this model were similar to those used in the clinical-trials [21,29]. HZ-cases with a clinical diagnosis but also with a 'suspected' diagnosis were included in both data-sets. Second, the definition of PHN in the clinical trial was pain persisting more than 90 days after rash onset. This matches exactly with the definition in our input-data, in which HZ-cases became PHN-cases when they were diagnosed or received a PHN-specific medication at least three month after HZ-diagnosis. Second, a further strength of our analysis is the intensive parameterization during modeling. The base-case and the SAs demonstrate that on the one side a careful selection of reliable input-data is important, but on the other side a wide range of SAs has to be conducted to reduce uncertainty within model results. Especially HZ- and PHN-related incidence and VE have to be incorporated with caution, since these factors influence the analyses considerably. However, for our model incidence data were utilized from a large study recently conducted in Germany. These data correspond well with results from a nationwide incidence study in Germany and another retrospective data analysis in Germany, but also with study results from other countries [17,20,21,23,36,37,83-85]. Thus, this incidence input-data can be regarded as rather robust. SAs with variations of these data within the respective CIs have little impact on our results. However, vaccine characteristics are based on a less rich data fundament. While data on the VE in individuals from the age of 50 years is available, data on the duration of vaccine-induced protection and waning rates of vaccine-induced immunity is lacking and assumptions had to be made. Therefore, VE data were analyzed in SAs to assess the associated uncertainty. Based on one clinical-trial we assumed the period of stable VE following vaccination to be ten years. Since this assumption carries some uncertainty, we conducted a structural SA in which we varied the period of stable VE in order to assess the associated impact on results. Furthermore, evidence on the exact relative annual waning rate was utilized from literature. To analyze the impact of waning on ICERs we neglected the existence of a waning rate in one scenario and then subsequently increased it within SAs. A combined sensitivity analysis of varying waning immunity rates and durations of stable VE illuminated their combined impact on the optimal age at vaccination. Going one step beyond, we analyzed also the potential impact of differently designed fictitious booster scenarios on the results. This enables to assess booster scenarios way before evidence on the potential need for booster is established [86]. Finally, the SA in respect to HZ-recurrence shows a considerable impact of this

parameter on the results. However neglecting HZ-recurrence has a lower impact than considering a high HZ-recurrence. This analysis shows that there is an urgent need to establish more evidence on HZ-recurrence on the long term view. Since HZ-recurrence but also HZ-booster vaccination are important parameters when conducting a health economic evaluation of HZ-vaccination in a given country, we believe that our results are also of high interest to other countries that consider the introduction of routine HZ-vaccination in their health-care systems. For our study we were able to use numerous country-specific input-data of high quality.

Conclusion

Routine HZ-vaccination in the elderly is estimated to avoid a substantial number of HZ- and PHN-cases in Germany. However, under base-case assumptions the costs of vaccination are unlikely to be compensated by lower treatment costs. The vaccine price was identified to be crucial when considering overall cost and ICERs. In view of these findings, a responsible pricing seems needed. Targeting individuals aged 60 years is likely to be the most cost-effective vaccination strategy for the prevention of HZ and PHN in Germany. If another HZ-vaccine product becomes available on the market in the future, a comparative health-economic evaluation can be conducted by utilizing our model. However, results from head-to-head VE comparisons would be desirable for such an analysis.

Competing interests

Potential conflicts of interest: Before initiation of this research, BU was an employee of Sanofi Pasteur MSD (provider of the Herpes zoster vaccine) from April 2008 to May 2010. For all other authors: No competing interests. The study was financially supported by the PhD funding program of the Robert Koch Institute.

Authors' contributions

BU initiated in the model design, developed the model, and drafted the manuscript. OW and FW participated in the model design, model validation and manuscript review. AS, TR and GK participated in the model design and reviewed the manuscript. All authors validated the design and final results of the model. All authors read and approved the final version manuscript.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the supporting consultancy of Oliver Damm [University of Bielefeld, Germany].

Author details

¹Immunisation Unit, Robert Koch Institute, Berlin, Germany. ²Charité University Medical Centre, Berlin, Germany. ³Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité - University Medical Centre, Berlin, Germany. ⁴Department for Infectious Disease Epidemiology, Robert Koch Institute, Berlin, Germany. ⁵Department for Epidemiology, Helmholtz Centre for Infection Research, Brunswick, Germany.

Received: 15 April 2013 Accepted: 18 September 2013
Published: 26 September 2013

References

- Klein S, Schöneberg I, Krause G: Vom Zwang zur Pockenschutzimpfung zum Nationalen Impfplan. *Bundesgesundheitsbl* 2012, **55**(11–12):1512–1523.
- Wutzler P, Färber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A: Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine* 2001, **20**(1–2):121–124.
- Breuer J, Whitley R: Varicella zoster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. *Herpes* 2007, **14**(Suppl 2):25–29.
- Hope-Simpson RE: The nature of Herpes Zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965, **58**:9–20.
- Wittek M, Doerr HW, Allwinn R: Varicella and herpes zoster. Part 1: virology, epidemiology, clinical picture, laboratory diagnostics. *Med Klin (Munich)* 2010, **105**(5):334–338.
- Schmader K, Gnann JW Jr, Watson CP: The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2008, **197**(Suppl 2):S207–S215.
- Drolet M, Brisson M, Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN, Johnson RW, Camden S, Mansi JA: A prospective study of the herpes zoster severity of illness. *Clin J Pain* 2010, **26**(8):656–666.
- Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T: Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician* 2008, **54**(3):373–377.
- Forbes H, Thomas S, Langan S: The Epidemiology and Prevention of Herpes Zoster. *Curr Dermat Rep* 2012, **1**(1):39–47.
- Hope-Simpson RE: Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract* 1975, **25**(157):571–575.
- Jericho BG: Postherpetic neuralgia: a review. *Internet Journal of Pain, Symptom Control and Palliative Care* 2010, **8**(1).
- Dworkin RH, Portenoy RK: Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain* 1996, **67**(2–3):241–251.
- Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD: Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain* 2005, **6**(6):356–363.
- Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, Patrick D, Blanchette C, Mansi JA: The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ* 2010, **182**(16):1731–1736.
- Schmader KE, Sloane R, Pieper C, Coplan PM, Nikas A, Saddier P, Chan IS, Choo P, Levin MJ, Johnson G, et al: The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults. *Clin J Pain* 2007, **23**(6):490–496.
- Katz J, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH: Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life. *Clin Infect Dis* 2004, **39**(3):342–348.
- Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD: The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2001, **19**(23–24):3076–3090.
- Miller E, Marshall R, Vurdien J: Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Rev Med Microbiol* 1993, **4**(4):222–230.
- Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos L, De Serres G: Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001, **127**(2):305–314.
- Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R: The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995, **155**(15):1605–1609.
- Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ* 2012:1–12.
- Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O: Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011, **11**(1):173.
- Schiffner-Rohe J, Jow S, Lilie HM, Köster I, Schubert I: Herpes zoster in Deutschland - Eine retrospektive Analyse von GKV-Daten. *MMW Fortschr Med (Originalien)* 2009, **151**:193–197.
- Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW: Current management of herpes zoster: the European view. *Am J Clin Dermatol* 2005, **6**(5):317–325.
- Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R: Herpes zoster and postherpetic neuralgia: optimizing management in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008, **25**(12):991–1006.
- Alper BS, Lewis PR: Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract* 2000, **49**(3):255–264.

27. Wittek M, Doerr HW, Allwinn R: **Varicella and herpes zoster. Part 2: therapy and prevention.** *Med Klin (Munich)* 2010, **105**(6):399–403.
28. Gross G, Schofer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, Pau HW, Malin JP, Wutzler P, Doerr HW: **Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG).** *J Clin Virol* 2003, **26**(3):277–289. discussion 291–273.
29. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, et al: **A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *N Engl J Med* 2005, **352**(22):2271–2284.
30. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, Keay S, Stek JE, Bundick ND, Su S-C: **Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50–59 years.** *Clin Infect Dis* 2012, **54**(7):922–928.
31. *Study to Evaluate GSK Biologicals' Herpes Zoster Vaccine GSK1437173A in Adults Aged >= 50 Years [ClinicalTrials.gov Identifier NCT01165177] last update February 7, 2013.* ; 2013. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01165177?term=herpes+zoster&spons=GlaxosmithKline&age=12&phase=2&rank=1>.
32. Drummond M, Chevat C, Lothgren M: **Do we fully understand the economic value of vaccines?** *Vaccine* 2007, **25**(32):5945–5957.
33. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Mai 2013;* 2013. http://bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_Mai_2013.pdf.
34. Annemans L, Bresse X, Gobbo C, Papageorgiou M: **Health economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia in adults in Belgium.** *J Med Econ* 2010, **13**(3):537–551.
35. Brisson M: **Estimating the number needed to vaccinate to prevent herpes zoster-related disease, health care resource use and mortality.** *Can J Public Health* 2008, **99**(5):383–386.
36. Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V: **Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom.** *Epidemiol Infect* 2009, **137**(1):38–47.
37. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, Lasserre A, Pelat C, Bonmarin I, Chosidow O, Blanchon T, Hanslik T: **Herpes zoster: burden of disease in France.** *Vaccine* 2010, **28**(50):7933–7938.
38. Max M, Schafer S, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely R: **Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia.** *Neurology* 1988, **38**(9):1427.
39. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA: **Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database.** *Fam Pract* 2002, **19**(5):471–475.
40. van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ: **Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales.** *Vaccine* 2009, **27**(9):1454–1467.
41. Yawn BP: **Post-shingles neuralgia by any definition is painful, but is it PHN?** *Mayo Clin Proc* 2011, **86**(12):1141–1142.
42. *General Methods for Assessment of the Relation of Benefits to Costs.* https://www.iqwig.de/download/General_Methods_for_the_Assessment_of_the_Relation_of_Benefits_to_Costs.pdf.
43. *Cost estimation - working paper, Version 1.0.* https://www.iqwig.de/download/Working_Paper_Cost_Estimation.pdf.
44. Gnann JW Jr, Whitley RJ: **Clinical practice. Herpes zoster.** *N Engl J Med* 2002, **347**(5):340–346.
45. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, Chu CP, Perry HO: **Population-based study of herpes zoster and its sequelae.** *Medicine (Baltimore)* 1982, **61**(5):310–316.
46. Tseng HF, Chi M, Smith N, Marcy SM, Sy LS, Jacobsen SJ: **Herpes zoster vaccine and the incidence of Recurrent Herpes Zoster in an immunocompetent elderly population.** *J Infect Dis* 2012, **55**(10):1320–1328.
47. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P: **Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported.** *Mayo Clin Proc* 2011, **86**(2):88–93.
48. *Bevölkerung und Erwerbstätigkeit - Sterbetafel Deutschland.* https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Sterbetaefel/Tabellen/SterbetafelDeutschland.xls?__blob=publicationFile.
49. Gagliardi AM, Gomes Silva BN, Torloni MR, Soares BG: **Vaccines for preventing herpes zoster in older adults.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **10**:CD008858.
50. Oxman MN, Levin MJ: **Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia.** *J Infect Dis* 2008, **197**(Suppl 2):S228–S236.
51. FDA: **FDA Clinical Briefing Document for Merck & Co., Inc. Zoster vaccine live (Oka/Merck) Zostavax™.** In *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee.* Edited by US-Food-and-Drug-Administration. ; 2005.
52. Schmader K, Oxman M, Levin M, Betts R, Morrison V, Gelb L, Johnson G, Zhang J, Li X, Annunziato P: **Persistence of Zoster Vaccine Efficacy.** In *ICAAC/IDSA: 2008; Durham;* 2008.
53. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, Morrison VA, Gelb L, Guatelli JC, Harbecke R, et al: **Persistence of the Efficacy of Zoster Vaccine in the Shingles prevention study and the short-term persistence substudy.** *Clin Infect Dis* 2012.
54. Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B, Willem L, Hens N, Beutels P: **Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in adults aged over 60 years in Belgium.** *Vaccine* 2012, **30**(3):675–684.
55. Bilcke J, Ogunjimi B, Hulstaert F, Van Damme P, Hens N, Beutels P: **Estimating the age-specific duration of herpes zoster vaccine protection: a matter of model choice?** *Vaccine* 2012, **30**(17):2795–2800.
56. Pellissier JM, Brisson M, Levin MJ: **Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *Vaccine* 2007, **25**(49):8326–8337.
57. MMWR: *Noninfluenza Vaccination Coverage Among Adults — United States;* 2011. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm62e0129.pdf>.
58. *Epidemiologisches Bulletin.* https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2002/Ausgabenlinks/16_02.pdf?__blob=publicationFile.
59. *Lauer-Taxe online - Preisinfo: ZOSTAVAX;* 2010. <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
60. Briggs A, Claxton K, Sculpher M: *Decision modelling for health economic evaluation.* Oxford: Oxford University Press; 2008.
61. Hinz A, Klaiberg A, Braehler E, Konig HH: **[The quality of life questionnaire EQ-5D: modelling and norm values for the general population].** *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006, **56**(2):42–48.
62. Claxton K, Sculpher M, McCabe C, Briggs A, Akehurst R, Buxton M, Brazier J, O'Hagan T: **Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra.** *Health Econ* 2005, **14**(4):339–347.
63. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R: **A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries.** *Pharmacoeconomics* 2004, **22**(13):857–876.
64. Jacobzone S: **Pharmaceutical Policies in OECD Countries.** In *Reconciling Social and Industrial Goals.* Edited by 40 OLMaSPOPN. Paris: OECD; 2000.
65. Mick G, Hans G: **Postherpetic neuralgia in Europe: The scale of the problem and outlook for the future.** *J Clin Gerontol Geriatr* 2013.
66. Reda H, Greene K, Rice FL, Rowbotham MC, Petersen KL: **Natural History of Herpes Zoster: Late follow-up 3.9 yrs (n= 43) and 7.7 yrs (n= 10).** *PAIN* 2013, **10**:2227–2233.
67. van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot H, de Melker H: **Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands.** *BMC Health Serv Res* 2010, **10**(1):237.
68. De Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ: **Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands.** *Vaccine* 2013, **31**(9):1276–1283.
69. Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, Kempf W, Michel JP, Fendl A, Bresse X: **Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland.** *Hum Vaccin* 2011, **7**(7):749–756.
70. Bresse X, Annemans L, Preaud E, Bloch K, Duru G, Gauthier A: **Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost-effectiveness analysis.** *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2013, **13**(3):393–406.
71. Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A: **A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK.** *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2010, **8**(1):7.
72. Hornberger J, Robertus K: **Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *Ann Intern Med* 2006, **145**(5):317–325.
73. Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ: **Cost-effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults.** *Clin Infect Dis* 2007, **44**(10):1280–1288.

74. Brisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De Wals P: **The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia.** *Hum Vaccin* 2008, **4**(3):238–245.
75. Najafzadeh M, Marra CA, Galanis E, Patrick DM: **Cost effectiveness of herpes zoster vaccine in Canada.** *Pharmacoeconomics* 2009, **27**(12):991–1004.
76. Szucs TD, Pfeil AM: **A systematic review of the cost effectiveness of herpes zoster vaccination.** *Pharmacoeconomics* 2013, **31**(2):125–136.
77. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, Johnson G, Bauer M, Williams HM, Kaplan KM, *et al*: **Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory.** *J Pain* 2004, **5**(6):344–356.
78. Bala MV, Wood LL, Zarkin GA, Norton EC, Gafni A, O'Brien B: **Valuing outcomes in health care: a comparison of willingness to pay and quality-adjusted life-years.** *Journal of clinical epidemiology* 1998, **51**(8):667–676.
79. Graf Von Der Schulenburg JM, Claes C, Greiner W, *et al*: **Die deutsche Version des EuroQol-Fragebogens.** *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1998, **6**:3–20.
80. Hoebel J, Kuntz B, Muters S, Lampert T: **Subjective Social Status and Health-Related Quality of Life among Adults in Germany.** *Gesundheitswesen* 2013.
81. König HH, Bernert S, Angermeyer MC: **Health status of the German population: results of a representative survey using the EuroQol questionnaire.** *Gesundheitswesen* 2005, **67**(3):173–182.
82. Mielck A, Vogelmann M, Schweikert B, Leidl R: **Health status of adults in Germany: results from a representative survey using the EuroQol 5D (EQ-5D).** *Gesundheitswesen* 2010, **72**(8–9):476–486.
83. Pierik J, Gumbs P, Fortanier S, Van Steenwijk P, Postma M: **Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands.** *BMC Infect Dis* 2012, **12**(1):110.
84. Gialloreti L, Merito M, Pezzotti P, Naldi L, Gatti A, Beillat M, Serradell L, di Marzo R, Volpi A: **Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study.** *BMC Infect Dis* 2010, **10**(1):230.
85. Cebrian-Cuenca A, Diez-Domingo J, San-Martin-Rodriguez M, Puig-Barbera J, Navarro-Perez J: **Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian community of Spain.** *BMC Infect Dis* 2011, **11**(1):302.
86. Vesikari T, Hardt R, Rümke HC, Icardi G, Montero J, Thomas S, Sadrige C, Fiquet A: **Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years: a randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules.** *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013, **9**(4):854–860.

doi:10.1186/1472-6963-13-359

Cite this article as: Ultsch *et al.*: Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Services Research* 2013 **13**:359.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



4 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

5 Komplette Publikationsliste

5.1 Akzeptierte und veröffentlichte Publikationen in Zeitschriften mit Peer-Review

Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O: Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11(1):173.

Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A: Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104: H4 outbreak in Germany. *New England Journal of Medicine* 2011, 365(19):1771-1780.
[HUS investigation team]

Frank C, Faber MS, Askar M, Bernard H, Fruth A, Gilsdorf A, Hohle M, Karch H, Krause G, Prager R et al: Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011. *Euro surveillance: bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2011, 16(21) **[HUS investigation team]**

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O: Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *The European Journal of Health Economics* 2012:1-12.

Wichmann O, **Ultsch B**: Effektivität, Populationseffekte und Gesundheitsökonomie der Impfungen gegen Masern und Röteln. *Bundesgesundheitsbl* 2013, 56(9):1260-1269.

Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O: Health economic evaluation of vaccination strategies for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *BMC Health Services Research* 2013, 13(1):359

5.2 Manuskripte für Zeitschriften mit Peer-Review (Einreichung anstehend)

Aidelsburger P, Grabein K, Böhm K, Dietl M, Wasem J, Koch J, **Ultsch B**, Weidemann F, Wichmann O: Cost-effectiveness of Childhood Rotavirus Vaccination in Germany.

Damm O., **Ultsch B**, Horn J, Mikolajczyk R, Greiner W, Wichmann O: Systematic review of models estimating the cost-effectiveness of routine varicella and herpes zoster vaccination in high-income countries.

5.3 Kongressbeiträge mit Peer-Review Verfahren

Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O; Estimating Herpes Zoster Disease Burden in Germany; Poster; 14th Annual European Congress of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Madrid (Spain); 5-8th, Nov; 2011

Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O (2011) PIH15 Estimating Herpes Zoster Disease Burden in Germany. Value in Health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 14:A400
<http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2811%2902481-8/fulltext>

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Schubert I, Siedler A, Krause G, Wichmann O; Importance of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Germany - A SHI billing data analysis; oral presentation; 4th Annual Meeting of German Society for Health Economics (DGGÖ); Konstanz (Germany); 26-27th, Mar; 2012

Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O; (2012) Bedeutung von Herpes Zoster und Postherpetischer Neuralgie in Deutschland - Eine GKV-Abrechnungsdatenanalyse In: 4. Jahrestagung der DGGÖ. Konstanz Page 47
http://file.dggoe.de/jahrestagung_2012/Tagungsband-Konstanz-2012.pdf

Ultsch B, Weidemann F, Siedler A, Reinhold T, Krause G, Wichmann O; Health Economic Evaluation of the Vaccine against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Germany; Poster; 15th Annual European Congress of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Berlin (Germany); 3-7th, Nov; 2012

Ultsch B, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O (2012) PIN51 Health Economic Evaluation of the Vaccination Against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Germany. Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15:A394

<http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2812%2902831-8/fulltext>

Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O; Health economic evaluation of vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany; oral presentation; 5th Annual Meeting of German Society for Health Economics (DGGÖ); Essen (Germany); 11-12th, Mar; 2013

Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O (2013) Gesundheitsökonomische Evaluation der Impfung gegen Herpes Zoster und postherpetische Neuralgie in Deutschland. In: 5. Jahrestagung der DGGÖ. Essen, Page 147

http://file.dggoe.de/jahrestagung_2013/Tagungsprogramm.pdf

Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O; Too early or too late? Impact of different Herpes zoster vaccine's waning rates on age-specific incremental cost-effectiveness ratio; Poster; 16th Annual European Congress of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Dublin (Ireland); 2-6th, Nov; 2013

Ultsch B, Weidemann F, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Wichmann O: Too Early or Too Late? Impact of Different Herpes Zoster Vaccine's Waning Rates on Age-Specific Incremental Cost-Effectiveness Ratio. Value in Health 2013, 16(7):A357-A357.

<http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2813%2902107-4/abstract>

Aidelsburger P; Grabein K; Boehm K; Helbig AK; Dietl M; Wasem J; Koch J; **Ultsch B**; Weidemann F, Wichmann Cost-effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany, Poster; 16th Annual European Congress of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Dublin (Ireland); 2-6th, Nov; 2013

Aidelsburger P, Grabein K, Boehm K, Helbig A, Dietl M, Wasem J, Koch J, **Ultsch B**, Weidemann F, Wichmann O: Cost-Effectiveness of Childhood Rotavirus Vaccination in Germany. Value in Health 2013, 16(7):A351-A351.

<http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2813%2902077-9/abstract>

Damm O; **Ultsch B**; Horn J; Mikolajczyk R; Wichmann O, Greiner W; Economic evaluation of varicella and herpes zoster vaccination programmes: a systematic review, Poster; 16th Annual European Congress of International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); Dublin (Ireland); 2-6th, Nov; 2013

Damm O, **Ultsch B**, Horn J, Mikolajczyk R, Wichmann O, Greiner W: Economic Evaluations of Varicella and Herpes Zoster Vaccination Programmes: A Systematic Review. Value in Health 2013, 16(7):A358-A358.

<http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2813%2902112-8/abstract>

6 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Bernhard Ultsch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Gesundheitsökonomische Analyse der Einführung einer Herpes zoster Impfung im deutschen GKV System“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, die in Abschnitt 2 angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Danksagung

Ich bedanke mich bei der Promotionskommission der Charité, dass sie mein Thema für wichtig erachtet hat und meinen Antrag zur Promotion zuließ. Weiter gilt mein Dank dem Robert Koch-Institut (RKI), das für dieses Forschungsprojekt eine Doktorandenstelle eingerichtet hat und ich somit die Ressourcen des RKI nutzen konnte.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med Gérard Krause (Medizinische Hochschule Hannover und Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig) für die hervorragende Betreuung meiner Promotion. Seine wissenschaftlich-kritische Sichtweise hat mich stets angespornt sämtliche Fragestellungen akribisch zu erarbeiten und Ergebnisse beharrlich zu hinterfragen.

Nicht weniger zu danken gilt es meinem Vorgesetzten PD Dr. med. Ole Wichmann (RKI). Er hat dieses Promotionsprojekt initiiert, die Einrichtung der Doktorandenstelle forciert und eine Kooperation mit der Charité in die Wege geleitet. Vor allem aber hat er nicht nur meine Dissertation ausgezeichnet begleitet und durch kritische Fachdiskussionen bereichert, sondern fördert mich auch in meiner persönlichen und beruflichen Weiterentwicklung fortwährend.

Gleichermaßen danke ich Dr. rer. medic. Diplom-Gesundheitsökonom Thomas Reinhold (Charité) und Frau Dr. oec. Anette Siedler (RKI), beide Mitbetreuer meiner Dissertation. Ihre Expertise und vor allem auch ihre Erfahrung und Gelassenheit halfen mir sehr bei dieser Arbeit.

Ich danke auch meinen Kollegen Thorsten Rieck, Felix Weidemann und dem gesamten Fachgebiet Impfprävention des RKI für den anregenden und konstruktiven wissenschaftlichen Austausch. In diesem Zusammenhang möchte ich auch allen Ko-Autoren dafür danken, dass die hier vorgestellten Publikationen diese hohe Qualität erreicht haben.

Neben meinem verständnisvollen Freundeskreis danke ich besonders meiner Lebensgefährtin Greilig Alexandra Gonzalez Castillo. Ihren liebevollen Beistand, nicht nur in emotional herausfordernden Phasen dieser Promotion, werde ich niemals vergessen.

Nicht zu Letzt danke ich in besonderem Maße meiner Familie allen voran meinen geliebten Eltern, Luise und Prof. Dr. med. Bernd Ultsch. Sie haben mir den Weg zur Promotion überhaupt erst ermöglicht. Ihre grenzenlose und liebenswürdige Unterstützung gab und gibt mir stets Halt im Leben. Ihnen sei diese Arbeit von ganzem Herzen gewidmet.