

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Medizinischer Versorgungsaufwand durch Diagnostik und
Hospitalisierung bei Patienten mit
chronischer Lebererkrankung in Abhängigkeit des klinischen Stadiums
und gegebener krankheitsspezifischer Komplikationen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friedrich Dettmann

aus Wismar

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abstrakt	6
Abstract	8
1 Einleitung	9
1.1 Allgemeines zur Leberzirrhose	9
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie	9
1.1.2 Diagnose	10
1.1.3 Prävention, Therapie und Verlauf	11
1.1.4 Stadieneinteilung der Leberzirrhose mit dem Child-Pugh- und MELD-Score	12
1.2 Ökonomische Aspekte der Leberzirrhose und ihrer Folgen	14
1.2.1 Relevanz der Gesundheitsökonomie für die Gesellschaft	14
1.2.2 Die Entwicklung der Gesundheitsausgaben	14
1.2.3 Aktuelle Studienlage zu gesundheitsökonomischen Betrachtungen der Leberzirrhose	15
1.3. Gesundheitsökonomische Evaluation.....	17
1.3.1 Studientypen.....	17
1.3.2 Kostenarten.....	19
1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	19
2 Methoden.....	21
2.1 Aufbau der Studie.....	21
2.2 Patientenkollektiv	22
2.3 Eingrenzung der vorliegenden Arbeit	23
2.4 Durchführung der Krankheitskostenanalyse	24
2.5 Statistik.....	25
2.6 Leistung des Doktoranden	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Demographische und klinische Parameter	26
3.2 Übersicht über den erhobenen medizinischen Versorgungsaufwand.....	29
3.2.1. Hospitalisation.....	29
3.2.2 Ambulante Besuche.....	33
3.2.3 Medizinische Untersuchungen	33
3.2.4 Unterscheidung zwischen stationären und ambulanten Patienten hinsichtlich des Versorgungsaufwandes	39

3.3 Aufstellung der Kostenschätzung.....	41
3.3.1 Übersicht der Kosten an der Charité	41
3.3.2 Analyse der Gesundheitskosten nach krankheitsassoziierten Komplikationen.....	41
3.3.3 Analyse der Gesundheitskosten nach Schweregraden der chronischen Lebererkrankung.....	44
3.3.4 Einfache Hochrechnung auf deutschlandweite Patientenpopulation.....	45
4. Diskussion	46
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	46
4.2 Kontext der Ergebnisse mit vorhandenen Studien	47
4.3. Konsequenzen/Ausblick.....	49
4.3.1. Potential langfristiger Kosteneinsparungen durch frühzeitige Therapie am Beispiel des Wirkstoffes Sofosbuvir.....	50
4.3.2. Das d-LIVER Projekt	51
4.4. Limitationen	52
4.5. Fazit.....	53
<i>Literaturverzeichnis</i>	54
Abbildungsverzeichnis	58
Tabellenverzeichnis.....	59
<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	60
<i>Lebenslauf</i>	61
<i>Danksagung</i>	63

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CPS	Child-Pugh-Score
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen
GGT	Gammaglutamyltransferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Leberzellkarzinom/Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	hepatischen Enzephalopathie
HESA	Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm
ICD	International Statistical Classification of Diseases
ICG-PDR	Indozyaningrün- Plasmaverschwinderate
INR	International Normalized Ratio
i.v.-	intravenös
LiMAx	maximum liver function capacity
LTX	Lebertransplantation
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MW	Mittelwert
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettleber

NCT	Number Connection Test
NYHA	New York Heart Association
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OR	Odds ratio
QUALY	Quality-Adjusted Life Year
RNA	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
Sig.	Signifikanz
TIPS	transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
USD	US-Dollar
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organisation/Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

Abstrakt

Einleitung: Die Leberzirrhose gewinnt in Deutschland als Volkskrankheit eine größer werdende Relevanz, nicht zuletzt aufgrund der steigenden Prävalenz langzeitinfizierter Hepatitis-Patienten. Ihr Stellenwert hinsichtlich des medizinischen Versorgungsaufwandes betroffener Patienten und die damit einhergehende ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem ist trotz jährlich steigender Gesundheitsausgaben und allgemeiner Ressourcenknappheit bislang nicht hinlänglich erforscht. Ziel dieser Arbeit war es, den klinischen Versorgungsaufwand für Patienten mit Leberzirrhose zu ermitteln, besonders betreuungsintensive Patientengruppen zu identifizieren und mit Hilfe einer partiellen Krankheitskostenanalyse die Grundlage für zukünftige Vergleichsanalysen zu schaffen.

Methoden: 137 ambulante und stationäre Patienten der Charité-Universitätsmedizin Berlin mit nachgewiesener Leberzirrhose wurden gebeten, ihre in Anspruch genommenen Versorgungsleistungen aus dem stationären und ambulanten Sektor mit Hilfe eines Patiententagebuches rückwirkend auf die letzten 2 Monate zu beziffern. Mittels Chi²- und Mann-Whitney-U-Tests wurde untersucht, ob Patientengruppen mit einer bestimmten Zirrhose-assoziierten Komplikation einen signifikant höheren Versorgungsaufwand benötigten als Patientengruppen ohne diese Komplikation. Abschließend sollte eine partielle Krankheitskostenanalyse klären, inwieweit ein zunehmender Schweregrad der Erkrankung oder das Vorliegen einer Komplikation mit höheren Gesundheitskosten einhergehen.

Ergebnisse: Insgesamt waren alle Patienten im Beobachtungszeitraum durchschnittlich $7,05 \pm 11,45$ Tage hospitalisiert. Ein Viertel aller Patienten und fast jeder zweite Patient mit Aszites wurde dabei mindestens einmal notfallmäßig hospitalisiert. Es zeigt sich, dass mit dem Schweregrad der Erkrankung oder dem Vorhandensein von Komplikationen die Hospitalisierungsdauer zunahm. Die Präsenz von Aszites, Ösophagusvarizen oder hepatischer Enzephalopathie ging generell mit höheren Hospitalisierungsraten einher als deren Abwesenheit. Dabei fiel dem Faktor Aszites der größte Einfluss auf den Versorgungsaufwand der Patienten und die damit verbundene Kostenentstehung zu. Im Durchschnitt fielen für jeden Patienten im Beobachtungszeitraum mittlere Kosten in Höhe von $2645,29 \text{ €} \pm 4154,40 \text{ €}$ an. Mit zunehmender Schwere der Erkrankung - eingeteilt nach Child-Pugh- ($5674,77 \text{ €}$ je Child-C-Patient), als auch

nach dem MELD-Score (8612,60 € je Patient mit MELD >25) - zeigte die Analyse außerdem eine deutliche Steigerung der mittleren Versorgungskosten für Diagnostik und Hospitalisation.

Diskussion: Die vorgelegten Daten legen nahe, dass die Leberzirrhose verglichen mit anderen gesellschaftlich relevanten Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus oder der Herzinsuffizienz einen höheren medizinischen Versorgungsaufwand pro Patient benötigt. Um langfristig die Lebensqualität der Patienten mit Leberzirrhose zu verbessern, Morbidität und Mortalität zu senken und gleichzeitig Kosten für das Gesundheitssystem reduzieren zu können, müssen Dekompensationstendenzen vorgebeugt oder frühzeitig erkannt und therapiert werden, beispielsweise mit dem Einsatz neuartiger telemedizinischer Lösungen wie einem „Home Monitoring System“.

Abstract

Introduction: In Germany, liver cirrhosis is gaining increasing relevance as a widespread disease, due to an increasing prevalence of long-term infected hepatitis patients and other reasons. There is few data about medical care expenditure for affected patients and the associated economic burden on the health system despite annually increasing health care expenditure and general shortage of resources. The aim was to determine the clinical care expenditure for patients with liver cirrhosis, to identify patient groups that require even more care and to form the basis for future comparative analyzes by creating a partial analysis of the costs of illness.

Methods: We asked 137 inpatients and outpatients with liver cirrhosis to quantify the diagnostics and treatment they had received retrospectively for the last 2 months using a patient diary. Chi²- and Mann-Whitney-U-Tests were performed to analyze whether groups of patients with a complication associated with liver cirrhosis required more medical care than groups without that complication. Finally, a partial analysis of the costs of disease was performed to clarify if the severity of the disease or the presence of a complication are associated with higher health care expenditure.

Results: Overall, patients were hospitalized for an average of 7.05 ± 11.45 days during the observation period. Every fourth patient and almost every second patient with ascites was admitted at least once to hospital as an emergency. The duration of hospitalization increased with the presence of a certain complication or the severity of the disease. The presence of ascites, esophageal varices or hepatic encephalopathy was accompanied with higher rates of hospitalization than their absence. The single factor “ascites” proved to have the greatest influence on the clinical care expenditure and the costs. On average every patient caused expenses of 2645 € \pm 4154.40 €. With an increasing severity of the disease, analysis showed a clear increase of costs for diagnostics and hospitalization both according to MELD- as to Child-Pugh-Score (5674.77 € per Child-C-Patient and 8612.60 € per patient with MELD >25).

Discussion: Presented data suggest that liver cirrhosis is associated with a higher medical care expenditure per patient than other socially relevant diseases like diabetes mellitus. To improve quality of life in patients with liver cirrhosis, to reduce morbidity, mortality and costs for the health system, it is necessary to prevent signs of decompensation and to identify and treat them early, for example by using telemedical solutions such as home monitoring systems.

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zur Leberzirrhose

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die Leberzirrhose bezeichnet die Endstrecke einer chronisch progredient verlaufenden Lebererkrankung, an der Patienten über Jahre bis Jahrzehnte hinweg leiden.

Die Ursachen für die Ausbildung einer Leberzirrhose sind vielfältig. Am häufigsten sind in Deutschland die alkoholische und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, sowie die viralen Hepatitiden B und C. Auch die primär sklerosierende Cholangitis und die primär biliäre Zirrhose können als cholestatische Lebererkrankungen zum Vollbild einer Leberzirrhose führen. Daneben existieren mit verschiedenen chemisch-toxischen, allergischen, infektiösen und autoimmun bedingten Grunderkrankungen, sowie vereinzelt auch seltenen Stoffwechselerkrankungen wie dem Morbus Wilson oder der Hämochromatose, weitere Ätiologien für die Entstehung einer Zirrhose (1).

Als Volkskrankheit wird die Leberzirrhose immer relevanter. Die Prävalenz in der Bevölkerung wird nach einer französischen Studie auf 0,7 bis 1 Prozent geschätzt (2). Im Vereinigten Königreich lag die Prävalenz im Jahr 2001 bei 76,3 von 100.000 Einwohnern (3). Genaue Prävalenzdaten für Deutschland liegen aktuell nicht vor. Im Jahr 2013 verstarben Angaben des Statistischen Bundesamtes zufolge 13.389 Menschen in Deutschland an einer Leberzirrhose, die damit zu den 20 häufigsten Todesursachen zählt. Hinzu kamen noch 4026 weitere Patienten, bei denen das oft in Folge der Zirrhose auftretende Leberzellkarzinom (HCC) todesursächlich war (4).

Die Prävalenz der Patienten, welche 20 Jahre oder mehr mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert sind, fängt 20 Jahre nach den höchsten Neuinfektionsraten (Mitte der 1980er Jahre) an zu steigen. Sie wird einer Hochrechnung in den USA aus dem Jahre 2000 zufolge ihren Höhepunkt im Jahr 2015 mit bis zu drei Millionen Langzeitinfizierten weltweit gehabt haben (5). Da das Risiko eine HCV-induzierte Leberzirrhose zu entwickeln mit der Dauer der Infektion ansteigt, wird mit steigenden Inzidenzzahlen von HCV-bedingten chronischen Lebererkrankungen in den nächsten Jahren zu rechnen sein. Bereits zwischen den Jahren 1998 und 2003 vervierfachten sich die Hospitalisierungskosten für HCV-Patienten in den USA von 147 auf 526 Millionen USD (6). Mittlerweile gibt es jedoch mit den seit 2014 in der Europäischen Union zugelassenen RNA-Polymerase-Inhibitoren Ledipasvir und Sofosbuvir (als Kombinationspräparat Harvoni®) neue

antivirale Medikamente, die eine Heilung der Hepatitis C und damit einen Progressionsstopp für den Übergang in die Leberzirrhose ermöglichen. (7)

1.1.2 Diagnose

Die Diagnose der Leberzirrhose wird sowohl klinisch als auch histologisch gestellt. Wichtig ist zunächst, Risikopatienten mit Hilfe einer gezielten Anamnese zu identifizieren. Relevant könnten hierbei Hinweise auf das Vorliegen von vermehrtem Alkoholkonsum, die mögliche Exposition mit Hepatitis-Viren, z.B. durch Erhalt einer Bluttransfusion bis Ende der 1980er Jahre, die langfristige Einnahme hepatotoxischer Medikamente, oder auch ein bestehendes metabolisches Syndrom sein (8). Da chronische Lebererkrankungen in der Regel asymptomatisch verlaufen, stellen in der allgemeinärztlichen Praxis die Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) als Leberentzündungswert (liver injury marker) und der Gammaglutamyltransferase (GGT) als cholestatisch-metabolischer Parameter in Kombination mit einer Oberbauchsonographie und Palpation der Leber wichtige Screening-Methoden dar (9). Im späteren Verlauf der Krankheit nimmt die diagnostische Bedeutung der Transaminasen ab und Zeichen der mangelnden Lebersynthesefunktion, z.B. durch Erniedrigung von Albumin, Cholinesterase und des Quick-Wertes, sowie der schlechter werdenden hepatischen Entgiftungsfunktion, durch Reduktion der Biotransformationsprozesse nach Umbau der Hepatozyten (messbar an erhöhten Bilirubin-Werten), kommen hinzu. Außerdem ist eine Thrombozytopenie Ausdruck einer in das Stadium der Zirrhose übergehenden Lebererkrankung. Zur klassischen apparativen Diagnostik gehören die Sonographie (auch zum Nachweis von ersten Komplikationssymptomen wie Aszites) und die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD), die im Rahmen einer Erstdiagnostik zum Nachweis und zur Schweregradeinschätzung von Ösophagusvarizen durchgeführt wird (8). Des Weiteren stehen mittlerweile diverse nicht- beziehungsweise minimalinvasive Methoden zur Diagnostik zur Verfügung. Die transiente Elastographie (FibroScan®) ermittelt den Fibrosegrad der Leber anhand der mittels Ultraschall festgestellten Steifigkeit des Organs. Sie hat sich mittlerweile in Bezug auf das Fibrorestaging etabliert und eignet sich aufgrund der recht einfachen, ambulant durchzuführenden und wiederholbaren Untersuchungstechnik auch als Screeninginstrument (10). Gemessene Werte von >8kPa zeugen dabei auch bei asymptomatischen Patienten schon von einer chronischen Lebererkrankung (2). Ein auf die aktuelle Leberfunktion abzielender Atemtest, der an der Charité entwickelte LiMAx-Test, bei dem die Metabolisierung von ¹³C-Methacetin (einem Substrat von Cytochrom P450 1A2) über das dabei entstehende ¹³CO₂:¹²CO₂-Verhältnis durch die Ausatemluft gemessen werden kann, ist eine weitere Methode zur Abschätzung des

Erkrankungsgrades und kommt aktuell noch primär in der Leber- und Transplantationschirurgie zum Einsatz (11).

Aufgrund der oben genannten Maßnahmen ist die Durchführung einer Leberbiopsie heutzutage nur noch bei spezifischen Fragestellungen wie zum Beispiel zu der histologischen Architektur, dem Ausmaß der Verfettung der Hepatozyten, oder bei unklarer Ätiologie indiziert, aus der therapeutische Konsequenzen resultieren könnten (12).

1.1.3 Prävention, Therapie und Verlauf

Klassische Instrumente der Prävention wie Früherkennung und Überwachung, Impfung oder Aufklärung über Risikoverhalten stehen auch bei der Leberzirrhose zur Verfügung.

Eine Möglichkeit liegt z.B. in der Immunisierung gegen Hepatitis B, die seit den 1990er Jahren von der WHO empfohlen wird. Die HBV-Inzidenz in Ländern, in denen die verbreitete HBV-Impfung durchgesetzt wurde, ist signifikant zurück gegangen (13). Debattiert wird allerdings noch über die gesundheitsökonomische Effektivität dieser Präventionsmaßnahme (14).

Da es für Hepatitis C bisher keinen verfügbaren Impfstoff gibt, beschränkt sich deren Prävention auf das Ausschalten von Risikofaktoren wie dem i.v.-Drogenabusus oder nosokomialer Infektionen (Primärprävention), sowie einer Sekundärprävention mittels o.a. neuer antiviraler Medikamente. (15).

Das Risiko aus einer Leberfibrose eine -zirrhose zu entwickeln, ist individuell schwer abschätzbar, da es sich hierbei um einen nicht linear voranschreitenden Prozess handelt, der von verschiedenen krankheitsmodulierenden Faktoren begleitet wird. Priorität hat die Früherkennung der chronischen Lebererkrankung anhand oben aufgeführter Testmethoden und die anschließende engmaschige Überwachung und rechtzeitige Therapie durch einen Gastroenterologen beziehungsweise Hepatologen. Entgegen früherer Paradigmen gilt die Zirrhose heute nicht mehr als irreversibler Endzustand einer chronischen Lebererkrankung, sondern wird vielmehr als ein Stadium im Rahmen eines dynamischen Prozesses angesehen (1). Ein Progressionsstopp oder gar eine Rückbildung der Zirrhose ist in frühen Stadien möglich, wenn die Grundkrankheit, wie anhand folgender Beispielen aufgezeigt, konsequent therapiert wird:

- antivirale Therapie bei HCV-, beziehungsweise HBV-induzierter Zirrhose zur Senkung der Viruslast und damit Reduktion der Krankheitsprogression (16-18)
- die Behandlung der Kupfer-, oder Eisen-Überladung bei Morbus Wilson beziehungsweise Hämochromatose (19, 20)
- immunsuppressive Therapie z.B. mit Prednisolon und/oder Azathioprin bei Autoimmunhepatitis (21)
- strikte Alkoholkarenz bei alkoholischer Lebererkrankung (22)

Auch bei nicht alkohol-toxischen Grunderkrankungen soll der Genuss von Alkohol konsequent vermieden werden, da er sich nach der aktuellen Studienlage z.B. bei HCV-Patienten nicht nur additiv, sondern multiplikativ auf die Zirrhoseprogression auswirkt (17). Ebenso angeraten ist ein Nikotinverzicht, da sich das Rauchen verstärkend auf den Fibrosierungsgrad auswirken kann (23). Andere Studien zeigen, dass der Konsum von Kaffee eine Assoziation mit einer geringeren Fibroseprogression zeigt (24).

Der Verlauf der chronischen Lebererkrankung ohne Therapie präsentiert sich durch die weiteren Stadien Leberfibrose, kompensierte Leberzirrhose und dekomensierte Leberzirrhose. Letztere grenzt sich durch klinische Komplikationen wie Aszites, Ikterus, Ösophagusvarizen und damit einhergehend auftretende Blutungen oder der hepatischen Enzephalopathie (HE) von der kompensierten Zirrhose ab. Bei erfolgreicher Therapie sind ein Progressionsstopp und eine Reversion in ein vorheriges Stadium prinzipiell möglich. Durch die chronische Schädigung der parenchymalen Organmasse sowie den hieraus resultierenden chronischen Entzündungszustand steigt zudem das Risiko einer zellulären Entartung und somit das Risiko ein HCC auszubilden, weshalb die Prävention der Zirrhose auch einer Prävention des HCC gleichkommt. (1).

1.1.4 Stadieneinteilung der Leberzirrhose mit dem Child-Pugh- und MELD-Score

Um die Schweregradeinteilung der Leberzirrhose vorzunehmen, werden in der Klinik der Child-Pugh-Score (CPS) oder der MELD-Score verwendet. Ersterer wurde 1964 von C. G. Child und J. G. Turcotte an der Universität von Michigan entwickelt und 1972 von R. N. Pugh et al. modifiziert (25). Er teilt leberkranke Patienten anhand von fünf Kriterien (drei Labor- und zwei klinischen Parametern) in drei Kategorien ein und dient der Prognosebestimmung (Tabelle 1).

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Leberzirrhose nach Child-Pugh*

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (Serum)	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3 mg/dl
Albumin (Serum)	> 3,5 mg/dl	3-3,5 mg/dl	< 3 mg/dl
INR (Quick)	<1,7 (>70%)	1,7-2,3 (40-70%)	> 2,3 (< 40%)
Aszites	nein	gering (nur sonographisch nachweisbar)	ausgeprägt (klinisch nachweisbar)
hepatische Enzephalopathie	keine	leicht (Stadium I-II)	Präkoma, Koma (Stadium III-IV)

*Child A: 5-6 Punkte (1-Jahres-Überleben fast 100%; Child B: 7-9 Punkte (1-Jahres-Überleben ca. 80%); Child C: 10-15 Punkte (1-Jahres-Überleben ca. 45%)

Eine neuere Methode stellt der im Jahr 2000 publizierte "Model for End-Stage Liver Disease"-Score (MELD-Score) dar (26). Er wurde ursprünglich zur Prognosestellung hinsichtlich des Sterblichkeitsrisikos nach der Anlage von elektiven transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) entwickelt und wird heute für die Allokation von Lebern in der Transplantationschirurgie verwendet (27).

Mit der folgenden Formel berechnet man den MELD-Score:

$$\text{MELD} = 9.57 \times \ln(\text{Kreatinin}) + 3.78 \times \ln(\text{Bilirubin gesamt}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 0.643 \quad (28).$$

Der MELD-Score ist Studien zufolge dem Child-Pugh-Score in der Vorhersage von Mortalität leicht überlegen, frei von subjektiv zu bestimmenden Parametern wie hepatischer Enzephalopathie oder Aszites und daher für eine objektive Allokation von Spenderorganen besser geeignet (29, 30). Mit höherem MELD-Score geht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko einher. So lag in einer 2003 veröffentlichten Studie die 3-Monats-Mortalität bei Patienten mit MELD-Score < 9 bei 1,9 %, mit MELD-Score 20-29 bei 19,6 % und mit MELD-Score > 40 bei 71,3 % (29).

1.2 Ökonomische Aspekte der Leberzirrhose und ihrer Folgen

1.2.1 Relevanz der Gesundheitsökonomie für die Gesellschaft

Gesundheitsökonomie ist die Analyse der wirtschaftlichen Aspekte des Gesundheitswesens unter Verwendung von theoretisch-ökonomischen Konzepten (31). Hierbei wird das Problem der sogenannten Ressourcenallokation in den Vordergrund gestellt. Es geht also hauptsächlich um die Frage, wie die knappen Ressourcen eingesetzt werden sollen, damit der Nutzen möglichst groß ist. Dabei konkurriert das Gesundheitssystem nicht nur nach außen mit anderen gesellschaftlichen Sektoren wie Bildung, Sicherheit und Kultur. Auch innerhalb des Gesundheitssystems müssen sich verschiedene Bereiche in der Allokationsfrage einer Kosten-Nutzen-Abwägung unterziehen. Denn prinzipiell gilt, dass jeder Euro, der für eine Maßnahme (z.B. den Bau eines neuen OP-Traktes) eingesetzt wird, für eine alternative Verwendung innerhalb und außerhalb des Gesundheitssystems nicht mehr zur Verfügung steht. Im Gegensatz zu klassischen marktwirtschaftlichen Regeln unterliegt die Preisbildung im Gesundheitssystem staatlicher Regulierung. Durch das Krankenversicherungssystem beteiligen sich alle Beitragszahler an den stetig steigenden Kosten für Gesundheit, weshalb der Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen von verstärkter gesellschaftlicher Relevanz ist (31).

1.2.2 Die Entwicklung der Gesundheitsausgaben

Die jährlichen Gesundheitsausgaben sind in den vergangenen Jahren in Deutschland kontinuierlich gewachsen. Laut Statistischem Bundesamt sind die Ausgaben pro Kopf seit 2005 um ca. 1100 € auf 4050 € im Jahr 2014 gestiegen und betragen somit insgesamt 328 Milliarden Euro (32). Dies machte einen Anteil am Bruttoinlandsprodukt von 11,2 %. Allein im Vergleich zum Vorjahr sind die Gesundheitsausgaben somit um 4,2 % gestiegen (32). Folgende Gründe werden als Hauptursachen für steigende Gesundheitsausgaben identifiziert:

Einerseits lassen sich die steigenden Gesundheitsausgaben durch den sogenannten „doppelten Alterungsprozess“ erklären. Dieser beschreibt den relativen und absoluten Zuwachs älterer Menschen durch die anhaltend niedrigen Geburtenraten sowie die weiterhin steigende Lebenserwartung (33).

Andererseits sind weitere Einflussfaktoren wie Ausgestaltung des medizinischen Leistungskataloges, Neuzulassungen von Leistungsträgern und die Einführung neuer Gesundheitstechnologien für diese Entwicklung verantwortlich (33).

1.2.3 Aktuelle Studienlage zu gesundheitsökonomischen Betrachtungen der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose entwickelte in den letzten Jahren sowohl in Deutschland, als auch nicht zuletzt durch ansteigende Zahlen langzeitinfizierter HCV-Patienten in anderen Teilen der Welt, zunehmende Relevanz. Die Studienlage in Bezug auf Ressourcenverbrauch und anfallende Kosten in Deutschland ist schwach. International jedoch wurden in den letzten Jahren diverse Studien hierzu veröffentlicht.

Eine im Iran angefertigte Krankheitskosten-Analyse mit Daten aus den Jahren 2011 und 2012 bezifferte die absoluten gesamtgesellschaftlichen Kosten, die durch die Behandlung von Patienten mit Leberzirrhose pro Jahr anfielen, auf insgesamt 164,32 Millionen US-Dollar (USD) (34). Diese umfassten die direkten und indirekten Kosten, die sich mit ungefähr 2/3 beziehungsweise 1/3 in den Gesamtkosten widerspiegeln. 97,15% der Kosten entstanden im ambulanten Sektor (z.B. für Medikamente, Diagnostik und ambulante Arztbesuche). Auf die individuelle Ebene herunter gerechnet ergaben sich jährliche Behandlungskosten von 1.023 USD pro Patient (34). Daten aus den USA zeigen dagegen, dass dort allein die dekompensierte Zirrhose im Jahr 2003 Krankenhauskosten in Höhe von 2,1 Milliarden USD verursachte (6). Eine Erklärung für diese großen Unterschiede könnte in dem Alkoholverbot, das im Iran gilt, liegen und somit in der geringeren Zahl von Patienten mit nutritiv-toxischer Leberzirrhose, jedoch auch in den unterschiedlichen Gesundheitssystemen und der unterschiedlichen Kostenstruktur.

Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass ein erhöhter Schweregrad einer Erkrankung mit steigendem Ressourcen-Verbrauch und somit auch steigenden Kosten verbunden ist. Im Vordergrund steht dabei die Frage, ob eine frühzeitige Behandlung der Erkrankung mit insgesamt geringeren Kosten verbunden wäre, als die Behandlung der Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium. Eine retrospektive Studie aus den USA untersuchte daher die Daten von über 50.000 HCV-infizierten Patienten und teilte diese in Nicht-Zirrhotiker, kompensierte und dekompensierte Zirrhotiker ein (35). Die monatlichen Kosten für kompensierte Zirrhotiker waren 1,32-fach, die der dekompensierten Zirrhotiker sogar fast 3,5-fach höher, als die der Nicht-Zirrhotiker (1.420± 4.689 USD vs. 1.870± 4.448 USD vs. 4.931± 11.911 USD monatliche Kosten pro Patient). Auf das Jahr gerechnet belaufen sich demzufolge die Kosten für jeden Patienten mit dekompensierter

Leberzirrhose auf durchschnittlich 59.172 USD. Auch stellte sich heraus, dass der stationäre Sektor mit 62% den größten Anteil der Kosten in der Gruppe der Patienten mit dekompenzierter Zirrhose beansprucht und der ambulante Sektor mit 56% bei den Patienten mit kompensierter Zirrhose den größten Kostenfaktor darstellt (35).

Eine wichtige Rolle in der gesundheitsökonomischen Betrachtung der Leberzirrhose spielen Präventionsmaßnahmen, die den Ausbruch der Erkrankung oder die Progression verhindern sollen, sowie das Monitoring. Studien zeigten, dass ein ökonomischer Nutzen prinzipiell darin besteht, die Hepatitis-B- und -C-Infektionen in ihrer Progression durch Therapien rechtzeitig aufzuhalten, anstatt sie zum Stadium der Leberzirrhose voranschreiten zu lassen (36, 37). In den USA haben sich allerdings in einer Studie von 2009 nur 4 von 7 zugelassenen HBV-Medikamenten (Adefovir, Entecavir, Peginterferon α -2a und Tenofovir) als kosten-effektiv erwiesen (36). Bestätigt wird dies in einer 2017 veröffentlichten Studie, die ebenfalls zeigt, dass eine antivirale Therapie mit Peginterferon gefolgt von Tenofovir oder Entecavir durch die reduzierten Komplikationsraten sowohl kosten-effektiv als auch durch die Zunahme der QALYs lebensqualitätsverbessernd und lebensverlängernd ist (38). Vergleichbare Daten zur neuen Therapie mit RNA-Polymerase-Inhibitoren liegen derzeit noch nicht vor. Als anschauliches Beispiel für die Kosten-Nutzen-Frage einer Therapie bei einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung eignet sich die Lebertransplantation. Sie gilt als die einzige kurative Maßnahme der dekompenzierten Leberzirrhose und hat gute Überlebensraten. Doch die damit verbundenen hohen Kosten und der nur für eine kleine Gruppe von Patienten erreichbare Nutzen stellt die Kosten-Effektivität dieser Behandlung in Frage (39).

Den medizinischen Ressourcen-Verbrauch von fast 22.000 Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung in den Jahren 2005-2009 untersuchte eine 2015 veröffentlichte Studie aus den USA (40). Neben der ambulanten Versorgung und 1-Jahres-Mortalität befasste sie sich hauptsächlich mit Hospitalisierungszahlen und -kosten und offenbarte einen Trend steigender Pro-Kopf-Ausgaben sowohl im stationären, als auch im ambulanten Sektor über einen Zeitraum von vier Jahren.

Bei Patienten, die nur stationär, nicht aber ambulant versorgt wurden, erhöhten sich die durchschnittlichen Kosten für den stationären Aufenthalt von ca. 24.000 USD in 2005 auf ca. 30.000 USD in 2009 ($p < 0,0001$), obwohl die durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 7,55 Tagen beziehungsweise 7,44 Tagen eines Patienten pro Jahr nicht bedeutend geschwankt hat. Auch die ambulanten Kosten sind bei Patienten, die sowohl ambulant als auch stationär versorgt wurden,

von ca. 4.200 USD auf ca. 6.500 USD in jenem Zeitraum gestiegen ($p < 0,0001$). Die Rate der Patienten, die innerhalb eines Jahres gestorben sind, ist dabei von 64% auf 36% gesunken ($p < 0,0001$). Die mit den höchsten Kosten verbundenen Variablen waren die Aufnahme auf eine Intensivstation, Anlage eines transjugulären intrahepatischen porto-systemischen Shunts (TIPS) oder eine Diagnose mit HCC (40).

Ein besonderes Augenmerk hinsichtlich der Kosten und des Ressourcenverbrauches gilt den Zirrhose-assoziierten Komplikationen als möglichen kostensteigernden Faktoren.

So ergab eine 2012 erschienene Studie, dass Zirrhotiker mit Thrombozytopenie 3,5-mal so hohe Kosten verursachten, wie Zirrhotiker ohne diese Komplikation (41). Die mit hepatischer Enzephalopathie verbundenen Ausgaben erhöhten sich in den USA zwischen 2005 und 2009 um 55% auf 7,2 Milliarden USD (42). Eine australische Untersuchung kam zu dem Schluss, dass Aszites mit einer verhältnismäßig großen Anzahl von Krankenhausaufnahmen und ungeplanten Krankenhauswiederaufnahmen verbunden ist (43).

1.3. Gesundheitsökonomische Evaluation

1.3.1 Studientypen

Für eine gesundheitsökonomische Analyse kommen verschiedene vergleichende und nicht-vergleichende Studientypen in Frage.

Vergleichende Analysen werden eingesetzt, um zu evaluieren, ob eine Handlungsmöglichkeit einer anderen hinsichtlich expliziter Kriterien über- oder unterlegen ist. Zu diesen Analysen gehören vier Typen, die im Folgenden kurz erläutert werden (44):

a) Der *Kosten-Minimierungs-Analyse* zugrunde liegt die Annahme, dass der (medizinische) Nutzen zweier Handlungs-Alternativen identisch sei. Hierbei wird ein reiner Kosten-Vergleich aufgestellt, um die günstigere Alternative zu identifizieren.

b) Die *Kosten-Effektivitäts-Analyse* vergleicht zwei Handlungs-Alternativen, indem sie für jede einen Kosten/Nutzen-Quotienten errechnet und diese dann gegenüberstellt. Der Nutzen wird dabei

in "natürlichen", messbaren und für beide Alternativen gleichen Einheiten ausgedrückt (z.B. Blutdrucksenkung in mmHg).

c) Die *Kosten-Nutzwert-Analyse* stellt die Kosten einem Nutzwert gegenüber. Dieser wird durch die virtuelle Einheit QUALY ("Quality-Adjusted Life Year") dargestellt. Diese fasst die Wirkung von gesundheitsbezogenen Maßnahmen auf Lebensqualität und Lebenslänge zusammen und stellt damit den Nutzen aus Sicht der Patienten in den Fokus. Dieser Analysetyp lässt Vergleiche zwischen ganz unterschiedlichen Behandlungsarten zu.

d) Bei der *Kosten-Nutzen-Analyse* wird neben den Kosten auch der Nutzen-Effekt durch diverse Verfahren in geldwerten Beträgen ausgedrückt. Als einziger lässt dieser Analyse-Typ so die Errechnung eines "Netto-Nutzen" in monetären Einheiten zu. Die Monetarisierung von Gesundheit und Lebenszeit wird allerdings kontrovers diskutiert (44).

Des Weiteren gibt es Studien mit *nicht-vergleichendem* Charakter, die im Folgenden definiert werden sollen:

e) Die *Kosten-Analyse* betrachtet nur die durch eine medizinische Maßnahme anfallenden Kosten und stellt damit die einfachste Form einer ökonomischen Evaluation dar.

f) Die *Krankheitskosten-Analyse* ist ein relativ häufig durchgeführter Spezialfall der Kostenanalyse, um die gesamtgesellschaftliche Bedeutung einer Krankheit zu ermitteln. Hierbei werden alle im Zusammenhang mit dieser Krankheit entstehenden Kosten als Ganzes evaluiert, um mit Hilfe der gewonnenen quantitativen Relationen eine Grundlage für rationalere gesundheitspolitische Allokationsdiskussionen zu schaffen (31).

Die *Krankheitskosten-Analyse* ist der in dieser Arbeit verfolgte Studien-Ansatz.

Verwendung findet der sogenannte *Prävalenzansatz*, nach dem die Kosten für eine Erkrankung innerhalb eines fixierten Betrachtungszeitraums gemessen werden (45). Der Zeithorizont der erhobenen Daten schließt 2 Monate ein.

1.3.2 Kostenarten

Bei allen gesundheitsökonomischen Analysen werden zuerst alle relevanten Ressourcen-Verbräuche aufgezählt und anschließend mit den entsprechenden Kosten hinterlegt. Der Ressourcenverbrauch ist in der Gesundheitsökonomie als breiter Begriff angelegt und beinhaltet Bereiche wie Investitionen, Personal, Verwaltung, und Sachmittel, die wiederum in Arzneimittel, Untersuchungsmaterialien, Implantate etc. aufgeteilt werden. Man unterscheidet drei Arten von Kosten.

Direkte Kosten sind in unmittelbarem Zusammenhang mit der Diagnostik und Therapie der Erkrankung anfallende Kosten.

Im Gegensatz dazu stehen die *indirekten Kosten* einer Erkrankung. Sie quantifizieren die Produktivitätsverluste, die in Folge temporärer oder dauerhafter Arbeitsunfähigkeit beziehungsweise des Todes des Patienten entstehen. Eine dritte, allerdings nicht in einem Geldwert ausdrückbare Kostenart stellen die *intangiblen Kosten* dar. Dies sind z.B. mit einer Krankheit oder Behandlung verbundene Stigmata oder Ängste. Da sie nicht gut objektivierbar sind, finden sie in gesundheitsökonomischen Evaluationen keine quantitative Berücksichtigung (44).

Direkte Kosten lassen sich nach Entstehung beziehungsweise nach der Art der verbrauchten Güter und Dienstleistungen gliedern und setzen sich aus Material-, Personal-, Kapital-, Sachanlagen- und Fremdleistungskosten zusammen. Zu den direkten Kosten werden die Kosten für Diagnostik und Hospitalisierung gezählt, die im Rahmen einer bestimmten Erkrankung und der dadurch induzierten Komplikationen anfallen und die in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden sollen.

In dieser Arbeit werden folglich nur aus Diagnostik und Hospitalisierung entstehende *direkte Kosten* der Leberzirrhose und der dadurch induzierten Komplikationen berücksichtigt.

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Aufgrund der oben beschriebenen alternden Bevölkerung und der zunehmenden gesamtgesellschaftlichen Relevanz der Leberzirrhose ist es notwendig, sich mit dem durch diese Erkrankung verursachten klinischen Versorgungsaufwand und den dadurch entstehenden Belastungen des Gesundheitssystems auseinander zu setzen. Dennoch ist die Studienlage zum

Versorgungsaufwand, der durch die Leberzirrhose in Deutschland verursacht wird, nicht ausreichend, um konkrete Aussagen treffen zu können.

Bei der in dieser Arbeit dargestellten Studie handelt es sich um eine konfirmatorische partielle Krankheitskostenanalyse [vgl. Kapitel 1.3.1]. Einbezogen werden hierfür Maßnahmen, die aus der Diagnostik der Leberzirrhose im Krankenhaus und dem Krankenhausaufenthalt selbst entstehen.

Solch eine Analyse gehört zu den nicht-vergleichenden Studien und liefert deshalb im Gegensatz zu einer Kosten-Nutzen-Analyse keine konkrete Handlungsempfehlung (siehe Kapitel 1.3.1) (31). Durch das Bereitstellen von Daten liegt ihr Wert insbesondere im Aufzeigen des von der Leberzirrhose ausgehenden klinischen Versorgungsaufwandes und in der Bildung einer Grundlage für spätere vergleichende Analysen. Mit Hilfe von Subgruppenanalysen kann außerdem festgestellt werden, ob verschiedene Stadien der Krankheit, eingeteilt nach den Child-Pugh- und den MELD-Kriterien, oder krankheitsassoziierte Komplikationen wie Aszites, hepatische Enzephalopathie und Ösophagusvarizen, Einfluss auf den Versorgungsaufwand haben, um besonders betreuungs- und damit kostenintensive Patientengruppen zu identifizieren.

2 Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Im Rahmen des von der Europäischen Union geförderten "d-LIVER"-Projektes (<https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/d-liver-eu-project-designs-home-care-system-liver-patients>), an dem sich Universitätskliniken aus England (Newcastle upon Tyne), Italien (Mailand) und Deutschland (Berlin) beteiligten, wurde in den Jahren 2013 und 2014 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Transplantationsmedizin im Virchow-Klinikum der Charité eine prospektive Studie zur Erfassung der Lebensqualität und von Aspekten des klinischen Versorgungsaufwandes durch Diagnostik und Hospitalisierung bei Patienten mit Leberzirrhose durchgeführt.

Das Studienprotokoll der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie wurde von der Ethik-Kommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin unter der Ethikvotum-Nummer EA 1/111/13 positiv beschieden und vor Studienstart dem Deutschen Register klinischer Studien gemeldet (DRKS-ID: DRKS00005308). Alle beteiligten Patienten wurden umfassend aufgeklärt und haben ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und der Veröffentlichung der Ergebnisse durch ihre Unterschrift gegeben.

Bei Einschluss wurde eine ausführliche Anamnese der Patienten erhoben. Neben Ursache der Lebererkrankung wurden unter anderem Nebenerkrankungen, leber-assoziierte Komplikationen wie Ösophagusvarizen und soziale Aspekte wie der Familienstand abgefragt. In der körperlichen Untersuchung wurde gezielt auf leber-assoziierte Erscheinungen wie Aszites, periphere Ödeme und Ikterus geachtet. Die aktuelle Leberfunktion wurde mit Hilfe spezifischer Leberfunktionstests (LiMAX, ICG-PDR) quantifiziert. Zur Diagnosestellung der hepatischen Enzephalopathie (HE) fanden basale psychometrische Aufgaben nach dem "Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm" (HESA) sowie ein Zahlenverbindungstest (NCT) Anwendung. Des Weiteren wurde eine umfangreiche Blutuntersuchung durchgeführt, die unter anderem die geläufigen Leberenzyme ALT, AST, Gamma-GT, AP und GLDH, ein kleines Blutbild, Proteine und Elektrolyte ermittelte.

Zusätzlich dazu fand bei Einschluss eine umfangreiche Erfassung in den letzten zwei Monaten in Anspruch genommener Leistungen der gesundheitlichen Versorgung mit Hilfe eines sogenannten Patienten-Tagebuches statt.

Nach Einschluss wurden die Patienten über 12 Monate von an der Studie mitarbeitenden Doktoranden betreut und waren aufgefordert, alle zwei Monate einen Umschlag mit fünf Fragebögen auszufüllen und an die Klinik zurück zu schicken. Dadurch ergaben sich bis zu 7 Beobachtungszeitpunkte ("Follow-Up 0-6"). Gefragt wurde dabei nach verschiedenen Aspekten der Lebensqualität. Endpunkte der Untersuchung stellten hierbei die Rücksendung des letzten Umschlages nach 12 Monaten, eine Lebertransplantation oder der eingetretene Todesfall dar.

Longitudinale Daten zur Lebensqualität wurden für den Zeitraum von 12 Monaten erhoben und sind Teil einer anderen Dissertation. In dieser Arbeit erfolgt die Beschreibung des Versorgungsaufwandes der Patienten zum Zeitpunkt 0, also bei Studieneinschluss rückblickend auf die letzten 2 Monate, da die Response-Rate nach 6 Monaten lediglich bei 56,9% lag.

2.2 Patientenkollektiv

An der Studie nahmen sowohl Patienten teil, die aus Akten der drei Leberambulanzen der Charité gescreent und als geeignet identifiziert wurden, als auch Patienten, die sich im Rahmen einer Evaluation zur Lebertransplantation bereits im Virchow-Klinikum der Charité stationär aufhielten. Die Einschlusskriterien waren entweder eine durch Biopsie histologisch gesicherte Leberzirrhose oder das Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden klinischen Kriterien:

- Thrombozytenzahl $<120.000/\text{ml}$
- Anzeichen einer Leberzirrhose in der Bildgebung, d.h. inhomogene Leberzeichnung und/oder Splenomegalie ($>12\text{cm}$)
- aktuelle oder vorrausgegangene enzephalopathische Episode(n)
- endoskopisch diagnostizierte Varizen des oberen Gastrointestinaltraktes und/oder eine portal-hypertensive Gastropathie

Ausschlusskriterien waren:

- aktuelle maligne Nebenerkrankung (inklusive hepatozellulärem Karzinom)
- aktuelle antivirale Therapie mit Interferon

Auch wurde darauf geachtet, möglichst keine Patienten einzuschließen, welche affektive Nebenerkrankungen wie Depression angaben, da sich eine Depression als möglicher negativer Einflussfaktor auf die Erhebung der Lebensqualität auswirken kann.

2.3 Eingrenzung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den aus dem Patienten-Gesundheitstagebuch erhobenen Daten bei Einschluss. Die Patienten wurden zu verschiedenen Aspekten ihrer eigenen Beanspruchung von medizinischen und gesundheitsberuflichen Leistungen und zu eventuell stattgefundenen Zirrhose-assoziierten Komplikationen im Zeitraum der letzten zwei Monate befragt. Neben der Darstellung der Daten für das gesamte Patientenkollektiv werden in dieser Arbeit verschiedene Gruppen miteinander verglichen, um darlegen zu können, ob und in welchem Ausmaß die Schwere der Krankheit oder einzelne aufgrund der chronischen Lebererkrankung existierende Komplikationen einen Einfluss auf den medizinischen Versorgungsaufwand haben.

Um die Schwere der Krankheit zu klassifizieren, werden die Patienten nach den klinisch relevanten Child-Pugh- (A, B, C) und MELD-Scores eingeteilt. Im Gegensatz zum Child-Pugh-Score, handelt es sich beim MELD lediglich um einen fortlaufend aufsteigenden numerischen Score ohne international festgelegte kategoriale Klassifizierung. Zur besseren Auswertbarkeit werden die Patienten in dieser Arbeit daher entsprechend der Dringlichkeitsstufen in den „Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation“ der Bundesärztekammer in vier verschiedene MELD-Klassen eingeteilt: MELD I: <10, MELD II: 10-18, MELD III: 19-24, MELD IV >25 (46).

Des Weiteren wurden weiterführende Analysen innerhalb unterschiedlicher Subgruppen (Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen, hepatischer Enzephalopathie beziehungsweise Aszites) durchgeführt. Letztere Komplikation wurde außerdem in die Kategorien "kein-milder Aszites", "moderater Aszites" und "schwerer Aszites" eingeteilt. Derartige Differenzierungen sind aufgrund der Datenlage bei den Patienten mit vorhandenen Varizen und stattgehabter hepatischer Enzephalopathie nicht möglich.

Das Bestehen der jeweiligen Komplikation bei Krankenhausaufnahme ist nicht zwangsläufig gleichzusetzen mit dem Grund für die Hospitalisierung. Dieser wurde nicht erfasst.

2.4 Durchführung der Krankheitskostenanalyse

Zur Durchführung einer Krankheitskosten-Analyse gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten. Beim *top down-Ansatz (macro-costing)* verwendet man hoch aggregierte volkswirtschaftliche Daten, die z.B. vom statistischen Bundesamt oder den Krankenkassen zur Verfügung gestellt werden. Nachdem man die volkswirtschaftlichen Kosten dieser Krankheit errechnet hat, kann man diese Zahl durch Division mit der Anzahl der Betroffenen auf den einzelnen Patienten herunter rechnen.

Der *bottom up-Ansatz (micro-costing)* hingegen betrachtet zunächst den einzelnen Patienten. Durch die Multiplikation der Kosten mit der Anzahl der Betroffenen, lässt er Rückschlüsse auf die volkswirtschaftliche Relevanz zu. Zunächst werden dafür die durchschnittlichen Behandlungskosten für eine Studienkohorte ermittelt und somit der "Durchschnittspatient" definiert. Dies ist der Ansatz, der in dieser Arbeit verfolgt wird (31).

Im ersten Teil der Ergebnisse soll deskriptiv beschrieben werden, wie viele medizinische Leistungen, eingeteilt nach diagnostischen Aufwendungen, Hospitalisierungen und ambulanten Besuchen im Bemessungszeitraum von zwei Monaten in Anspruch genommen wurden und wie sich diese Zahlen in den einzelnen Subgruppen unterscheiden beziehungsweise ob und wo es signifikante Unterschiede gibt [vgl. Kapitel 1.4].

Der zweite Teil soll einen Ansatz bieten, wie man Teilaspekte dieser erbrachten Leistungen in konkrete monetäre Einheiten im Sinne einer partiellen Krankheitskostenanalyse umwandelt. Dabei wird in dieser Arbeit ausschließlich auf Aspekte aus dem stationären Sektor Bezug genommen (stationäre Diagnostik und Krankenhaustage). Um für die jeweilige erbrachte Leistung einen monetären Gegenwert in Euro zu identifizieren, werden Daten aus dem Controlling der Charité-Universitätsmedizin Berlin herangezogen. Die einzelnen Posten werden dann mit dem angegebenen medizinischen Versorgungsaufwand jedes Patienten multipliziert und diese Beträge addiert, um so für jeden Patienten anhand seines individuellen Versorgungsaufwandes einen Gesamtbetrag in € zu ermitteln.

2.5 Statistik

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Programm SPSS (IMB Inc.), Version 22.

Alle Werte sind als Mittelwerte (\pm Standardabweichung) oder prozentuale Anteile (%) aufgeführt. Obwohl in dieser Analyse nicht-parametrische Daten vorliegen, wurde hier Mittelwerten gegenüber Medianen der Vorzug gegeben, da die Studie nicht die typische Erfahrung von chronisch leberkranken Patienten, sondern die gesundheitsökonomischen Auswirkungen von chronischer Lebererkrankung auf die Gesellschaft in den Vordergrund stellt. Daher waren auch Ausreißer, also z.B. Patienten mit einer besonders hohen Belastung für das Gesundheitssystem, für die Analyse von großer Bedeutung.

Der Vergleich zweier Gruppen bei Fragen, die mit "ja" oder "nein" zu beantworten waren, wurden mit Chi²-Tests vollzogen.

Nachdem durch einen Kolmogorow-Smirnow-Test formal festgestellt wurde, dass bei den Fragestellungen, bei denen die Patienten eine Anzahl erbrachter Leistungen schätzen sollten, keine Normalverteilung vorliegt, wurden die Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz überprüft.

Als signifikant werden Ergebnisse gewertet, bei denen gilt: $p < 0,05$. Bei diesen Ergebnissen beträgt also die Wahrscheinlichkeit einen Fehler 1. Art zu begehen $< 5\%$. Wir waren uns bewusst, dass die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art durch das multiple Testen erhöht wird, und der p-Wert dementsprechend adjustiert werden müsste. Wir entschieden uns dennoch aufgrund des explorativen Settings bewusst gegen eine Adjustierung des Signifikanzniveaus.

2.6 Leistung des Doktoranden

Die Aufgaben des Doktoranden bestanden anfänglich darin, als Teil des Studienteams die Patientenrekrutierung und den Patienteneinschluss mit Hilfe der oben genannten klinischen Tests und Untersuchungen eigenständig durchzuführen. Des Weiteren betreute er mit den anderen Doktoranden zusammen die Patienten über das eine Jahr der Folgezeitpunkte und war an der Eingabe der Daten in die Datenbank, sowie an deren Validierung beteiligt.

Sowohl die statistischen Analysen als auch die vorgelegte Promotionsarbeit hat er selbstständig erstellt (siehe Eidesstattliche Erklärung im Anhang).

3 Ergebnisse

3.1 Demographische und klinische Parameter

Von März 2013 bis Juli 2015 wurden insgesamt 137 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon werden 125 (92,24%) Patienten in dieser Arbeit berücksichtigt, da die restlichen 12 Patienten bereits zum Zeitpunkt 0 aus verschiedenen Gründen keinen Fragebogen ausgefüllt haben. Diese wurden als „Drop outs“ definiert. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie befanden sich 76 (60,80%) Patienten stationär im Virchow-Klinikum der Charité. Von diesen waren 60 (48%) Patienten aufgrund einer Evaluation zur Lebertransplantation (LTX) und 16 (12,8%) Patienten aufgrund von aktuellen mit der Leberzirrhose assoziierten Dekompensationen beziehungsweise aus anderen Gründen stationär aufgenommen worden (wobei der Einschluss erst nach klinischer Rekompensation erfolgte). 49 (39,2%) Patienten wurden aus den drei Leberambulanzen der Charité-Universitätsmedizin Berlin akquiriert.

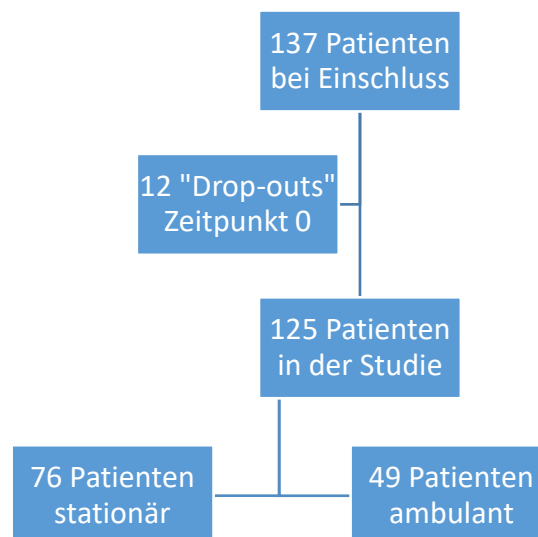


Abbildung 1: Aufteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten nach ambulant und stationär, sowie „Drop-outs“

Die demografischen und klinischen Parameter des Patientenkollektivs sind in Tabelle 2 aufgelistet. Von den 76 stationären Patienten wurde jene Subgruppe von Patienten, welche zur Evaluation einer Lebertransplantation stationär waren, gesondert betrachtet. Die Patienten waren insgesamt durch ein mittleres Alter von fast 58 Jahren gekennzeichnet und überwiegend männlich. 55 (40%) waren bereits berentet und 26 (20,8%) krankheitsbedingt als arbeitsunfähig eingestuft worden.

Sowohl der Child-Pugh-Score (n=117), als auch der MELD-Score (n=119) konnten aufgrund unvollständiger Labor-Ergebnisse bei Einschluss nicht für alle 125 Patienten ermittelt werden.

Augenscheinlich ist, dass ambulant eingeschlossene Patienten niedrigere Child-Pugh-beziehungsweise MELD-Scores aufwiesen, als Patienten, die für eine Lebertransplantation evaluiert wurden. Außerdem war der LiMAx-Wert der LTX-Evaluationspatienten um durchschnittlich mehr als 100 Einheiten niedriger, als der Wert der ambulanten Patienten.

Insgesamt wiesen bei Einschluss 43 (34,4%) Patienten eine hepatische Enzephalopathie und 50 (40%) Patienten Aszites auf. Ösophagusvarizen fanden sich bei 85 (68%) der Patienten und stellten somit die häufigste Komplikation im Patientenkollektiv dar.

Tabelle 2: Demografische und klinische Parameter, eingeteilt nach Patientenstatus zum Zeitpunkt der Aufnahme.

	ambulant (n= 49)	stationär (n=16)	LTX-Evaluation (n=60)	Gesamt (n=125)
Alter (Jahre)	60,92 ± 10,69	62,01 ± 12,28	54,11 ± 8,33	57,79 ± 10,4
männliches Geschlecht	26 (53,1%)	6 (37,5%)	38 (63,3%)	70 (56%)
Beschäftigungsstatus				
Vollzeit arbeitend	10 (20,4%)	3 (18,8%)	10 (16,7%)	23 (18,4%)
Teilzeit arbeitend	4 (8,2%)	1 (6,3%)	2 (3,3%)	7 (5,6%)
In Rente	26 (53,1%)	10 (62,5%)	19 (31,7%)	55 (44,0%)
arbeitslos	7 (14,3%)	2 (12,5%)	5 (8,3%)	14 (11,2%)
krankheitsbedingt arbeitsunfähig	2 (4,1%)	0 (0,0%)	24 (40,0%)	26 (20,8%)
Familienstand				
verheiratet	32 (65,3%)	10 (62,5%)	37 (61,7%)	79 (63,2%)
alleinstehend	4 (8,2%)	4 (25,0%)	4 (6,7%)	12 (9,6%)
zusammenlebend mit Partner	7 (14,3%)	1 (6,3%)	12 (20,0%)	20 (16,0%)
getrennt/geschieden	4 (8,2%)	0 (0,0%)	5 (8,3%)	9 (7,2%)
verwitwet	2 (4,1%)	1 (6,3%)	2 (3,3%)	5 (4,0%)
BMI (in kg/m²)	29,20 ± 5,59	27,86 ± 4,96	26,29 ± 4,48	27,62 ± 5,15
Ätiologie der Zirrhose				
viral	13 (26,5%)	3 (18,8%)	1 (1,7%)	17 (13,6%)
alkoholisch	14 (28,6%)	3 (18,8%)	42 (70,0%)	59 (47,2%)
NAFLD	4 (8,2%)	3 (18,8%)	2 (3,3%)	9 (7,2%)
cholestatisch	5 (10,2%)	4 (25,0%)	6 (10,0%)	15 (12,0%)
sonstige**	13 (26,5%)	3 (18,8%)	9 (15,0%)	25 (20,0%)
Anzahl täglich eingenommener Medikamente	4,56 ± 3,10	6,34 ± 2,83	6,34 ± 2,83 (n=59)*	5,31 ± 2,89
Child-Pugh-Score (gerundet)	6 ± 0,79	7 ± 1,88	9 ± 2,18	7 ± 2,23
Child-Pugh-Klasse	n=42 (100%)*	n=15 (100%)*		n=117 (100%)*
Child A	36 (85,7%)	9 (60,0%)	13 (21,7%)	58 (49,6%)
Child B	6 (14,3%)	3 (20,0%)	28 (46,7%)	37 (31,6%)
Child C	0 (0,0%)	3 (20,0%)	19 (31,7%)	22 (18,8%)
MELD-Score	n=43 (100%)*			n=119 (100%)*
MELD <10 (I)	28 (65,1%)	8 (50,0%)	10 (16,7%)	46 (38,7%)
MELD 11-18 (II)	15 (34,9%)	7 (43,8%)	29 (48,3%)	51 (42,9%)
MELD 19-24 (III)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	16 (26,7%)	17 (14,3%)
MELD >25 (IV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (8,3%)	5 (4,2%)

LiMAx (µg/kg/h-gerundet)	255 ± 169,13	250 ± 174,08	145 ± 128,74	202 ± 160,01
NCT (s)	41,98 ± 17,26	42,5 ± 12,93	53,70 ± 34,29 (n=57)*	47,52 ± 26,76 (n=122)*
Vorhandensein von hepatischer Enzephalopathie	10 (20,4%)	4 (25,0%)	29 (48,3%)	43 (34,4%)
Vorhandensein von Aszites	7 (14,3%)	4 (25,0%)	39 (65,0%)	50 (40,0%)
Aszites-Grade				
kein-mild	47 (95,9%)	12 (75,0%)	34 (56,7%)	93 (74,4%)
moderat	2 (4,1%)	0 (0,0%)	9 (15,0%)	11 (8,8%)
schwer	0 (0,0%)	4 (25,0%)	17 (28,3%)	21 (16,8%)
Vorhandensein von Ösophagusvarizen	32 (65,3%)	10 (62,5%)	43 (71,7%)	85 (68,0%)

Kategoriale Variablen sind in absoluten und prozentualen Zahlen aufgeführt, stetige Variablen durch (gerundete) Mittelwerte ± Standardabweichung dargestellt.

Durch * gekennzeichnete Variablen konnten nicht für alle 125 Studienteilnehmer erfasst werden.

** : die Gruppe "sonstige" beinhaltet die Ätiologien M. Wilson und Hämochromatose sowie kryptogene Ursachen

3.2 Übersicht über den erhobenen medizinischen Versorgungsaufwand

3.2.1. Hospitalisation

Insgesamt waren alle Patienten im Beobachtungszeitraum durchschnittlich $7,05 \pm 11,45$ Tage hospitalisiert. Im Folgenden wird zwischen notfallmäßiger und geplanter Hospitalisation differenziert. Notfallmäßig eingeleitete Hospitalisationen können z.B. aufgrund von akuter Vigilanzstörung, gastrointestinalen Blutungen oder ausgeprägtem Aszites erfolgen. Die genaue Ursache für die notfallmäßigen Aufnahmen wurden nicht erhoben.

Notfallmäßige Hospitalisation

Die Verteilung der notfallmäßigen Hospitalisationsszahlen der Patienten im Untersuchungszeitraum ist in Tabelle 3 aufgelistet. Ein Viertel aller 125 befragten Patienten war in den vergangenen zwei Monaten vor Einschluss notfallmäßig hospitalisiert. Bei den Patienten, die bei Einschluss in die Studie an Aszites litten, war es sogar fast jeder Zweite (dabei war Aszites wie oben bereits aufgeführt nicht zwangsläufig gleichzeitig ursächlich für die Krankenhausaufnahme). Im Durchschnitt verbrachten alle Patienten $3,46 \pm 7,68$ Nächte im Anschluss an eine notfallbedingte Aufnahme im Krankenhaus (KI: [2,09;4,83]). Dabei stieg die Aufenthaltsdauer mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung, beziehungsweise bei Vorhandensein der jeweiligen Komplikation an. Es zeigten sich zu erwartende statistisch signifikante Unterschiede in der Anzahl der notfallmäßig eingeleiteten Krankenhaustage bei den Vergleichsgruppen der Komplikationen hepatische Enzephalopathie ($p=0,023$) und Aszites ($p<0,001$), nicht jedoch bei Varizen ($p=0,394$).

Tabelle 3: Notfallmäßige Hospitalisation und Anzahl notfallbedingter Nächte

	notfallmäßig hospitalisiert = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	31 24,80%		n=124	3,46	± 7,68	2,09; 4,83	
Aszites ja (n=50)	23 46,00%]***	n=49	6,88	± 9,89	4,04; 9,72]***
Aszites nein (n=75)	8 10,70%		n=75	1,23	± 4,67	0,15; 2,30	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	16 17,20%]n.s.]**	n=93	2,4	± 6,42	1,07; 3,72]n.s.]**
moderat (n=11)	4 36,40%		n=11	5,91	±11,2	-1,62;13,43	
schwer (n=21)	11 52,40%		n=20	7,05	± 9,67	2,53;11,57	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	7 12,10%]**n.s.]***	n=58	1,43	± 5,13	0,08; 2,78]**n.s.]***
Child B (n=37)	13 35,10%		n=37	5,62	± 9,06	2,60; 8,64	
Child C (n=22)	11 50,00%		n=11	6,57	±10,22	1,92;11,22	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	4 8,70%]**n.s.]**	n=46	1,09	± 4,71	-0,31; 2,49]**n.s.]**
II (n=51)	17 33,30%		n=50	4,1	± 7,94	1,84; 6,36	
III (n=17)	7 41,20%		n=17	6,59	± 9,88	1,51;11,67	
IV (n=5)	3 60,00%		n=5	12,4	±13,16	-3,95;28,75	
HE ja (n=42)	16 37,20%]*	n=42	5,21	± 8,96	2,42; 8,01]*
HE nein (n=82)	15 18,30%		n=82	2,56	± 6,82	1,06; 4,06	
Varizen ja (n=85)	23 27,10%]n.s.	n=84	3,94	± 8,27	2,14; 5,74]n.s.
Varizen nein (n=40)	8 20,00%		n=40	2,45	± 6,23	0,46; 4,44	

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; n.s. nicht signifikant

Krankenhausnächte (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standartabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

Geplante Hospitalisation

Die Verteilung der geplanten Hospitalisationszahlen der Patienten im Untersuchungszeitraum ist in Tabelle 4 aufgelistet. Von allen 125 befragten Patienten gaben 60 (48%) an, in den letzten 2 Monaten einmal oder öfter geplant stationär im Krankenhaus gewesen zu sein. Gründe hierfür könnten z.B. geplante Aszitespunktionen oder Ösophagogastroskopien sein. Eine genaue Erhebung der Gründe fand hierbei ebenfalls nicht statt. Die Patienten verbrachten so im Durchschnitt $3,72 \pm 7,31$ Nächte stationär (KI: [2,39;5,05]). Es zeigte sich, dass mit dem Schweregrad der Erkrankung beziehungsweise dem Vorhandensein einer Komplikation die Hospitalisierungsdauer eher zunahm. Von Child A zu Child C verdoppelte sich die relative Häufigkeit der Patienten, mit mindestens einer stationären Aufnahme von ca. 36% auf ca. 72%

(OR=5,49; p=0,006). Der Unterschied in der mittleren Aufenthaltsdauer zwischen diesen beiden Gruppen lag zwischen $1,32 \pm 2,75$ und $10,58 \pm 11,87$ Tagen ($p < 0,001$).

Insgesamt waren alle Patienten im Beobachtungszeitraum durchschnittlich $7,05 \pm 11,45$ Tage hospitalisiert.

Tabelle 4: Geplante Hospitalisation und Anzahl geplanter Nächte

	geplant hospitalisiert = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	60 48,00%		n=118	3,72	±7,31	2,39; 5,05	
Aszites ja (n=50)	28 56,00%] n.s.	n=46	6,11	±9,22	3,37; 8,85] *
Aszites nein (n=75)	32 42,70%		n=72	2,19	±5,31	0,95; 3,44	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	41 44,10%] n.s.] n.s.	n=88	2,47	±5,78	1,24; 3,69] n.s.] **
moderat (n=11)	5 45,50%		n=11	5,91	±8,03	0,51; 11,30	
schwer (n=21)	14 66,70%		n=19	8,26	±10,86	3,03; 13,50	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	21 36,20%] *] n.s.	n=56	1,32	±2,75	0,58; 2,06] **] n.s.] ***
Child B (n=37)	23 62,20%		n=35	5,62	±7,56	2,09; 7,28	
Child C (n=22)	16 72,70%		n=19	10,58	±11,87	4,86; 16,30	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	17 37,00%] n.s.] n.s.] n.s.] *	n=44	1,36	±2,9	0,48; 2,25] n.s.] **] n.s.] ***
II (n=51)	25 49,00%		n=49	3,24	±5,78	1,58; 4,91	
III (n=17)	13 76,50%		n=15	11,07	±12,93	3,91; 18,22	
IV (n=5)	5 100,00%		n=4	13,5	±11,79	-5,26; 32,26	
HE ja (n=42)	26 60,50%] **	n=39	5,85	±9,28	2,84; 8,85] **
HE nein (n=82)	34 41,50%		n=79	2,67	±5,9	1,35; 3,99	
Varizen ja (n=85)	44 51,80%] n.s.	n=79	3,58	±7,08	2,00; 5,17] n.s.
Varizen nein (n=40)	16 40,00%		n=39	4,0	±7,85	1,45; 6,55	

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; n.s. nicht signifikant

Die Verteilung der geplanten Hospitalisationen und die Anzahl der daraus folgenden Nächte (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standardabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

3.2.2 Ambulante Besuche

Die Verteilung der ambulanten Besuche im Untersuchungszeitraum ist in Tabelle 5 aufgelistet. Von den 125 befragten Patienten gaben 78 (62,4%) an, im Untersuchungszeitraum mindestens einen ambulanten Arztbesuch in einer Klinik gehabt zu haben (z.B. Sprechstunde und Ultraschalluntersuchung in der Leberambulanz). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen fielen allerdings gering aus. Statistisch signifikante Unterschiede zeichneten sich nicht ab.

Tabelle 5: Ambulante Besuche und Anzahl ambulanter Besuche

	ambulanter Besuch = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	78 62,40%		n=119	1,53	±2,73	1,03; 2,02	
Aszites ja (n=50)	31 62,00%] n.s.	n=48	1,69	±3,56	0,65; 2,72] n.s.
Aszites nein (n=75)	47 62,70%		n=71	1,42	±2,01	0,95; 1,90	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	62 66,70%] n.s.] n.s.] n.s.	n=88	1,44	±1,89	1,04; 1,84] n.s.] n.s.] n.s.
moderat (n=11)	6 54,50%		n=11	1,36	±1,5	0,35; 2,37	
schwer (n=21)	10 47,60%		n=20	2,0	±5,32	-0,49; 4,49	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	35 60,30%] n.s.] n.s.] n.s.	n=55	1,18	±1,36	0,81; 1,55] n.s.] n.s.] n.s.
Child B (n=37)	24 64,90%		n=36	2,08	±4,35	0,61; 3,56	
Child C (n=22)	12 54,40%		n=20	1,05	±1,47	0,36; 1,74	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	30 65,20%] n.s.] n.s.] n.s.] n.s.	n=42	1,21	±1,26	0,82; 1,61] n.s.] n.s.] n.s.] n.s.
II (n=51)	29 56,90%		n=50	1,02	±1,19	0,68; 1,36	
III (n=17)	10 58,80%		n=16	2,94	±6,36	-0,45; 6,33	
IV (n=5)	4 80,00%		n=5	3,0	±2,55	-0,17; 6,17	
HE ja (n=42)	23 53,50%] n.s.	n=40	1,05	±1,41	0,60; 1,50] n.s.
HE nein (n=82)	55 67,10%		n=79	1,77	±3,17	1,06; 2,48	
Varizen ja (n=85)	52 61,20%] n.s.	n=81	1,22	±1,54	0,88; 1,56] n.s.
Varizen nein (n=40)	26 65,00%		n=38	2,18	±4,24	0,79; 3,58	

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; n.s. nicht signifikant

Die Verteilung der ambulanten Besuche und deren mittlere Anzahl (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standardabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

Blutuntersuchungen

Die erhobenen Daten zur Blutuntersuchung werden in Tabelle 6 zusammengefasst. Insgesamt gaben 111 (88,8%) Patienten an, mindestens eine Blutuntersuchung in den vergangenen 2 Monaten gehabt zu haben. Die mittlere Anzahl an Blutuntersuchungen betrug $4,54 \pm 11,47$ (KI: [2,05;7,03]). Es fällt auf, dass Child-B-Patienten statistisch signifikant mehr Blutentnahmen bekamen als Child-A-Patienten ($p=0,001$), aber auch mehr als Child-C-Patienten.

Tabelle 6: Blutuntersuchungen und Anzahl der Blutuntersuchungen

	Blutunter- suchung = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	111 88,80%		n=84	4,54	$\pm 11,47$	2,05; 7,03	
Aszites ja (n=50)	46 92,00%] n.s.	n=27	7,63	$\pm 19,02$	0,11; 15,15] n.s.
Aszites nein (n=75)	65 86,70%		n=57	3,07	$\pm 4,16$	1,87; 4,27	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	81 87,10%] n.s.] n.s.	n=68	4,4	$\pm 12,52$	1,37; 7,43] n.s.] n.s.
moderat (n=11)	11 100,0%		n=5	8,4	$\pm 7,34$	-0,71; 17,51	
schwer (n=21)	19 90,5%		n=11	3,64	$\pm 3,56$	1,25; 6,03	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	50 86,20%] n.s.] n.s.	n=41	2,2	$\pm 2,87$	1,29; 3,10] **] n.s.
Child B (n=37)	36 97,30%		n=26	9,81	$\pm 19,44$	1,95; 17,66	
Child C (n=22)	19 86,40%		n=10	2,5	$\pm 2,95$	0,39; 4,61	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	40 87,00%] n.s.] n.s.] n.s.	n=34	2,29	$\pm 2,78$	1,32; 3,26] n.s.] n.s.] n.s.] **
II (n=51)	40 87,00 %		n=34	6,18	$\pm 17,08$	0,22; 12,14	
III (n=17)	47 92,00 %		n=8	6,5	$\pm 8,55$	-0,65; 13,65	
IV (n=5)	5 100,0%		n=3	11,67	$\pm 2,89$	4,50; 18,84	
HE ja (n=42)	38 88,40%] n.s.	n=26	7,04	$\pm 7,04$	-0,80; 14,88] n.s.
HE nein (n=82)	73 89,00%		n=58	3,41	$\pm 3,41$	2,17; 4,66	
Varizen ja (n=85)	75 88,20%] n.s.	n=60	4,75	$\pm 13,18$	1,35; 8,15] n.s.
Varizen nein (n=40)	36 90,00%		n=24	4,0	$\pm 5,42$	1,71; 6,29	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; n.s. nicht signifikant

Die Verteilung der Blutabnahmen und deren mittlere Anzahl (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standardabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

Röntgenuntersuchungen

Tabelle 7 zeigt die Daten zu den Röntgenuntersuchungen. Es gaben 41 (32,8%) Patienten an, mindestens eine Röntgenuntersuchung in den letzten 2 Monaten gehabt zu haben. Der Mittelwert betrug $0,73 \pm 2,15$. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich unter anderem in der Häufigkeit der Röntgenuntersuchungen bei Patienten mit und ohne Aszites ($p=0,017$).

Tabelle 7: Röntgenuntersuchungen und Anzahl der Röntgenuntersuchungen

	Röntgen- untersuchung = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	41 32,80%		n=109	0,73	$\pm 2,15$	0,33; 1,14	
Aszites ja (n=50)	26 52,00%]***	n=38	1,24	$\pm 2,93$	0,27; 2,20]*
Aszites nein (n=75)	15 20,00%		n=71	0,46	$\pm 1,54$	0,20; 0,83	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	24 25,80%]n.s.] *]n.s.]	n=84	0,74	$\pm 2,38$	0,22; 1,25]n.s.] *]n.s.]
moderat (n=11)	5 45,50%		n=9	0,67	$\pm 1,0$	-0,10; 1,44	
schwer (n=21)	12 57,10%		n=16	0,75	$\pm 1,13$	0,15; 1,35	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	8 13,80%]**]]n.s.] ***	n=55	0,27	$\pm 1,06$	-0,01; 0,56]**]]n.s.] **
Child B (n=37)	17 45,90%		n=33	1,61	$\pm 3,44$	0,39; 2,82	
Child C (n=22)	15 68,20%		n=13	0,85	$\pm 1,21$	0,11; 1,58	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	6 13,00%]n.s.] *]**]n.s.]	n=44	0,34	$\pm 1,2$	-0,02; 0,71]n.s.]]**]n.s.] n.s.
II (n=51)	17 33,30%		n=44	0,89	$\pm 2,73$	0,06; 1,72	
III (n=17)	13 76,50%		n=12	1,83	$\pm 2,82$	0,04; 3,63	
IV (n=5)	4 80,00%		n=3	1,0	$\pm 1,0$	-1,48; 3,48	
HE ja (n=42)	17 39,50%]n.s.]	n=33	0,79	$\pm 2,04$	0,06; 1,51]n.s.]
HE nein (n=82)	24 29,30%		n=76	0,71	$\pm 2,2$	0,21; 1,21	
Varizen ja (n=85)	31 36,50%]n.s.]	n=75	0,97	$\pm 2,53$	0,39; 1,56]n.s.]
Varizen nein (n=40)	10 25,00%		n=34	0,21	$\pm 0,54$	0,02; 0,39	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; n.s. nicht signifikant

Die Verteilung der Röntgenuntersuchungen und deren mittlere Anzahl (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standardabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

Ultraschalluntersuchungen

Die erhobenen Daten zu erfolgten Ultraschalluntersuchungen sind in Tabelle 8 aufgeführt. Von allen befragten Patienten gaben 65,6% an, mindestens eine Ultraschalluntersuchung gehabt zu

haben. Die durchschnittliche Anzahl an diesen Untersuchungen betrug $1,13 \pm 1,35$. Statistisch signifikante Unterschiede in der Anzahl der Ultraschalluntersuchungen fanden sich unter anderem bei Patienten mit und ohne Aszites ($p=0,015$).

Tabelle 8: Ultraschalluntersuchungen und Anzahl der Ultraschalluntersuchungen

	Ultraschall- untersuchung = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	82 65,60%		n=98	1,13	$\pm 1,35$	0,86; 1,40	
Aszites ja (n=50)	39 78,00%]*	n=32	1,72	$\pm 1,65$	1,12; 2,31]*
Aszites nein (n=75)	43 57,30%		n=66	0,85	$\pm 1,09$	0,58; 1,12	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	58 62,40%]n.s.]]n.s.]]n.s.]	n=78	1,03	$\pm 1,30$	0,73; 1,32]n.s.]]n.s.]]n.s.]
moderat (n=11)	8 72,70%		n=7	1,43	$\pm 1,40$	0,14; 2,72	
schwer (n=21)	16 76,20%		n=13	1,62	$\pm 1,61$	-1,31; 2,98	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	31 53,40%]n.s.]]n.s.]]n.s.]	n=49	0,76	$\pm 1,07$	0,45; 1,06]**]]n.s.]]n.s.]
Child B (n=37)	30 81,10%		n=32	1,78	$\pm 1,58$	1,21; 2,35	
Child C (n=22)	18 81,80%		n=10	1,30	$\pm 1,25$	0,40; 2,20	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	24 52,20%]n.s.]]**]]n.s.]]n.s.]	n=41	0,78	$\pm 1,08$	0,44; 1,12]n.s.]]**]]n.s.]]n.s.]
II (n=51)	34 66,70%		n=39	1,13	$\pm 1,42$	0,67; 1,59	
III (n=17)	16 94,10%		n=10	2,40	$\pm 1,51$	1,32; 3,48	
IV (n=5)	5 100,0%		n=3	2,33	$\pm 0,58$	0,90; 3,77	
HE ja (n=42)	29 67,40%]n.s.]	n=30	1,23	$\pm 1,52$	0,66; 1,80]n.s.]
HE nein (n=82)	53 64,60%		n=68	1,09	$\pm 1,28$	0,78; 1,40	
Varizen ja (n=85)	59 69,40%]n.s.]	n=68	1,22	$\pm 1,34$	0,90; 1,54]n.s.]
Varizen nein (n=40)	23 57,50%		n=30	0,93	$\pm 1,39$	0,42; 1,45	

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; n.s. nicht signifikant

Die Verteilung der Ultraschalluntersuchungen und deren mittlere Anzahl (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standardabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

CT-Aufnahmen

Die erhobenen Daten zu CT-Aufnahmen sind in Tabelle 9 aufgeführt. Insgesamt gaben 38 (30,4%) aller Befragten an, mindestens eine CT-Untersuchung in den vergangenen zwei Monaten erhalten zu haben. Der Mittelwert betrug $0,23 \pm 0,51$. Tendenziell war jede Komplikation mit mehr CT-Aufnahmen verbunden. Allerdings waren diese Unterschiede statistisch nicht signifikant.

Tabelle 9: CT-Aufnahmen und Anzahl der CT-Aufnahmen

	CT-Aufnahme = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	38 30,40%		n=107	0,23	±0,51	0,14; 0,33	
Aszites ja (n=50)	22 44,00%] *	n=37	0,32	±0,63	0,12; 0,53] n.s.
Aszites nein (n=75)	16 21,30%		n=70	0,19	±0,43	0,08; 0,29	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	22 23,70%] n.s.] *	n=85	0,21	±0,49	0,11; 0,32] n.s.] n.s.
moderat (n=11)	5 45,50%		n=9	0,44	±0,41	-0,26; 0,60	
schwer (n=21)	11 52,40%		n=13	0,23	±0,44	-0,03; 0,50	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	10 17,20%] **] ***] n.s.]	n=54	0,13	±0,34	0,04; 0,22] *] n.s.]
Child B (n=37)	14 37,80%		n=34	0,41	±0,66	0,18; 0,64	
Child C (n=22)	14 63,60%		n=11	0,36	±0,67	-0,09; 0,82	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	8 17,40%] *] n.s.] *] n.s.]	n=43	0,14	±0,35	0,03; 0,25] n.s.] *] n.s.]
II (n=51)	19 37,30%		n=42	0,29	±0,55	0,11; 0,46	
III (n=17)	7 41,20%		n=13	0,38	±0,77	-0,08; 0,85	
IV (n=5)	4 80,00%		n=3	0,67	±0,58	-0,77; 2,10	
HE ja (n=42)	17 39,50%] n.s.]	n=32	0,25	±0,51	0,07; 0,43] n.s.]
HE nein (n=82)	21 25,60%		n=75	0,23	±0,51	0,11; 0,34	
Varizen ja (n=85)	27 31,80%] n.s.]	n=74	0,27	±0,56	0,14; 0,40] n.s.]
Varizen nein (n=40)	11 27,50%		n=33	0,15	±0,36	0,02; 0,28	

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; n.s. nicht signifikant

Die Verteilung der CT-Aufnahmen und deren mittlere Anzahl (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standardabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

MRT-Aufnahmen

Tabelle 10 zeigt die erhobenen Daten zu den in den letzten 2 Monaten stattgefundenen MRT-Untersuchungen. Insgesamt wurde von 24 (14,3%) der befragten Patienten mindestens eine MRT-Aufnahme gemacht. Durchschnittlich wurde jeder Patient $0,15 \pm 0,43$ mal magnetresonanztomografisch untersucht. Die verschiedenen Subgruppen wiesen nur minimale und statistisch nicht signifikante Unterschiede auf.

Tabelle 10: MRT-Aufnahmen und Anzahl der MRT-Aufnahmen

	MRT-Aufnahme = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	24 14,30%		n=114	0,15	±0,43	0,07; 0,23	
Aszites ja (n=50)	11 22,00%] n.s.	n=44	0,16	±0,48	0,01; 0,30] n.s.
Aszites nein (n=75)	13 17,30%		n=70	0,14	±0,39	0,05; 0,24	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	17 18,30%] n.s.] n.s.] n.s.	n=86	0,15	±0,42	0,06; 0,24] n.s.] n.s.] n.s.
moderat (n=11)	3 27,30%		n=10	0,30	±0,68	-0,18; 0,78	
schwer (n=21)	4 19,00%		n=18	0,06	±0,24	-0,06; 0,17	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	8 13,80%] n.s.] n.s.] n.s.	n=54	0,11	±0,37	0,01; 0,21] n.s.] n.s.] n.s.
Child B (n=37)	9 24,30%		n=36	0,25	±0,50	0,08; 0,42	
Child C (n=22)	7 31,80%		n=16	0,13	±0,50	-0,14; 0,39	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	4 8,70%] n.s.] n.s.] n.s.] n.s.	n=43	0,05	±0,21	-0,02; 0,11] n.s.] n.s.] n.s.] n.s.
II (n=51)	11 21,60%		n=47	0,19	±0,50	0,05; 0,34	
III (n=17)	7 41,20%		n=15	0,40	±0,63	0,05; 0,75	
IV (n=5)	2 40,00%		n=3	-	-	-	
HE ja (n=42)	9 20,90%] n.s.	n=36	0,11	±0,40	-0,02; 0,25] n.s.
HE nein (n=82)	15 18,30%		n=78	0,17	±0,44	0,07; 0,27	
Varizen ja (n=85)	13 15,30%] n.s.	n=81	0,14	±0,41	0,04; 0,23] n.s.
Varizen nein (n=40)	11 27,50%		n=33	0,18	±0,47	0,02; 0,35	

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; n.s. nicht signifikant

Die Verteilung der MRT-Aufnahmen und deren mittlere Anzahl (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standardabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

Endoskopien

Die erhobenen Daten zur Endoskopie werden in Tabelle 11 dargestellt. Von allen Befragten gaben 51 (40,8%) an in den letzten 2 Monaten mindestens eine Endoskopie bekommen zu haben, der Mittelwert lag hier bei $0,48 \pm 0,8$ Untersuchungen. Patienten mit Ösophagusvarizen (MW= $0,59 \pm 0,88$) wurden statistisch signifikant häufiger endoskopierte als Patienten ohne diese Komplikation (MW= $0,24 \pm 0,55$; p=0,025).

Tabelle 11: Endoskopien und Anzahl der Endoskopien

	Endoskopie = ja	Sig.		MW	SD	95%-CI	Sig.
Gesamt (n=125)	51 40,80%		n=108	0,48	±0,80	0,33; 0,63	
Aszites ja (n=50)	25 50,00%] n.s.	n=40	0,58	±0,90	0,29; 0,86] n.s.
Aszites nein (n=75)	26 34,70%		n=68	0,43	±0,74	0,25; 0,61	
Aszites-Grade:							
kein-mild (n=93)	37 39,80%] n.s.] n.s.] n.s.	n=82	0,51	±0,85	0,33; 0,70] n.s.] n.s.] n.s.
moderat (n=11)	5 45,50%		n=8	0,25	±0,46	-0,14; 0,64	
schwer (n=21)	9 42,90%		n=18	0,44	±0,71	0,09; 0,79	
Child-Pugh-Klassen:							
Child A (n=58)	18 31,00%] n.s.] n.s.] n.s.	n=52	0,29	±0,54	0,14; 0,44] *] n.s.
Child B (n=37)	19 51,40%		n=33	0,85	±1,09	0,46; 1,24	
Child C (n=22)	14 63,60%		n=15	0,60	±0,74	0,19; 1,01	
MELD-Klassen:							
I (n=46)	11 23,90%] *] n.s.] n.s.] n.s.	n=43	0,26	±0,54	0,09; 0,42] n.s.] n.s.] n.s.
II (n=51)	24 47,10%		n=43	0,60	±0,96	0,31; 0,90	
III (n=17)	11 64,70%		n=13	0,77	±0,83	0,27; 1,27	
IV (n=5)	5 100,0%		n=3	1,67	±0,58	0,23; 3,10	
HE ja (n=42)	21 48,80%] n.s.	n=33	0,61	±0,93	0,28; 0,94] n.s.
HE nein (n=82)	30 36,60%		n=75	0,43	±0,74	0,26; 0,60	
Varizen ja (n=85)	40 47,10%] n.s.	n=74	0,59	±0,88	0,39; 0,80] *
Varizen nein (n=40)	11 27,50%		n=34	0,24	±0,55	0,04; 0,43	

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; n.s. nicht signifikant

Die Verteilung der Endoskopien und deren mittlere Anzahl (MW), aufgeteilt auf die jeweiligen Komplikationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie mit Standardabweichungen (SD), 95%-Konfidenzintervall (95%-CI) und Signifikanztest (Sig.) für die Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (jeweils durch die Klammern dargestellt)

3.2.4 Unterscheidung zwischen stationären und ambulanten Patienten hinsichtlich des Versorgungsaufwandes

Um eine weitere Einschätzung hinsichtlich des unterschiedlichen Versorgungsaufwandes zu bekommen, erfolgte eine weitere deskriptive Subgruppenanalyse zwischen den stationären und ambulant eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 12: Anzahl der durchgeführten Untersuchungen eingeteilt nach Aufenthaltsart bei Studieneinschluss (stetige Variablen sind durch (gerundete) Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt).

	ambulant	stationär	LTX-Evaluation	Gesamt
Anzahl Blutuntersuchungen	n=38 1,76 \pm 1,82	n=10 2,7 \pm 4,19	n=36 7,97 \pm 16,81	n=84 4,54 \pm 11,47
Anzahl Röntgenuntersuchungen	n=49 0,02 \pm 0,14	n=15 0,47 \pm 1,55	n=45 1,60 \pm 3,03	n=109 0,73 \pm 2,15
Anzahl Ultraschalluntersuchungen	n=43 0,58 \pm 0,76	n=12 0,67 \pm 1,16	n=43 1,81 \pm 1,56	n=98 1,13 \pm 1,35
Anzahl CT-Aufnahmen	n=49 0,02 \pm 0,14	n=14 0,14 \pm 0,36	n=44 0,5 \pm 0,67	n=107 0,23 \pm 0,51
Anzahl MRT-Aufnahmen	n=49 0,02 \pm 0,14	n=15 0,27 \pm 0,59	n=50 0,24 \pm 0,52	n=114 0,15 \pm 0,43
Anzahl Endoskopien	n=44 0,25 \pm 0,58	n=15 0,27 \pm 0,46	n=49 0,76 \pm 0,97	n=108 0,48 \pm 0,80

Es zeigt sich, dass stationäre Patienten in der Tendenz durchschnittlich mehr bildgebende Untersuchungen erhielten, als ambulante Patienten, die zur Lebertransplantation evaluiert wurden, erhielten tendenziell mehr Untersuchungen als die anderen stationären Patienten (außer MRT-Bildgebung).

3.3 Aufstellung der Kostenschätzung

3.3.1 Übersicht der Kosten an der Charité

Tabelle 13: Angaben über mittlere Kosten für Diagnostik und Hospitalisierung aus dem Bereich Klinikumscontrolling für Fallkostenkalkulation der Charité- Universitätsmedizin Berlin (Stand Oktober 2016)

	Kosten (Schätzwerte) in €
Krankenhaustag einer Normalstation	370
Blutuntersuchung	1
Röntgen	18
Ultraschall	8
Computertomographie (Abdomen/Becken)	104
Magnetresonanztomographie (Abdomen)	176
Endoskopie (ÖGD)	190

3.3.2 Analyse der Gesundheitskosten nach krankheitsassoziierten Komplikationen

Das gesamte beobachtete Kollektiv (n=125) verursachte in der Kostenaufstellung im Beobachtungszeitraum von zwei Monaten durch die oben aufgeführten Leistungen mittlere Kosten von 2645,29 € ± 4154,40 € pro Patient. Davon entfielen alleine 2608,81 ± 4236,60 € (98,62%) auf Kosten durch Hospitalisierungen. Nachfolgend sind die einzelnen Subgruppenanalysen im Diagramm dargestellt.

Durchschnittlich verursachte ein Patient mit Aszites im Vergleich zu einem Patienten ohne Aszites Mehrkosten in Höhe von 3.285,25 € (Abbildung 2). Dieser 3,5-fache Kostenunterschied ist statistisch signifikant (p=0,001).

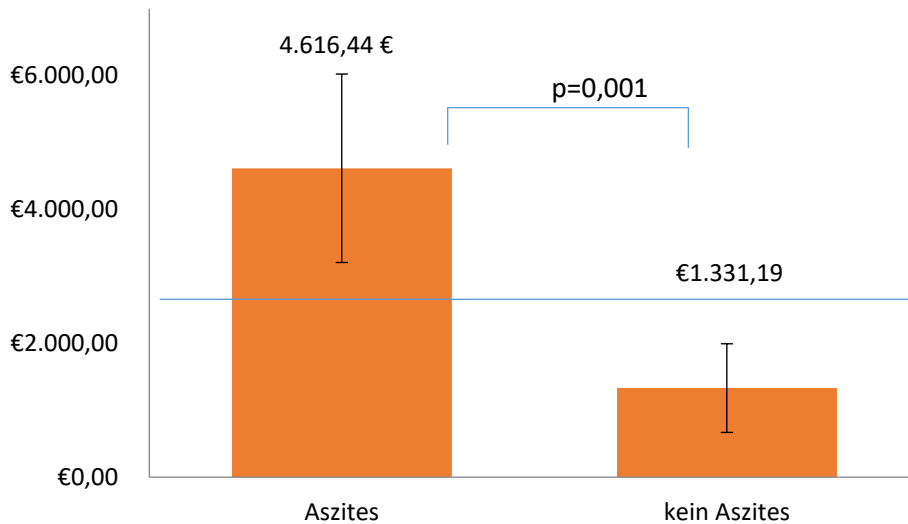


Abbildung 2: ermittelte Krankheitskosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten mit/ohne Aszites bei Einschluss. Die Balken bezeichnen die aus den erhobenen Leistungen in einem Zeitraum von zwei Monaten ermittelten Gesamtkosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten mit und ohne Aszites. Die blaue Linie zeigt die mittleren Kosten des Gesamtkollektivs

In Abbildung 3 ist zu erkennen, dass die Kosten für Patienten mit hepatischer Enzephalopathie ca. doppelt so hoch waren, wie die Kosten für Patienten ohne hepatische Enzephalopathie. Dieser Unterschied war kleiner als in dem davor aufgeführten Vergleich, jedoch ebenfalls statistisch signifikant ($p=0,036$).

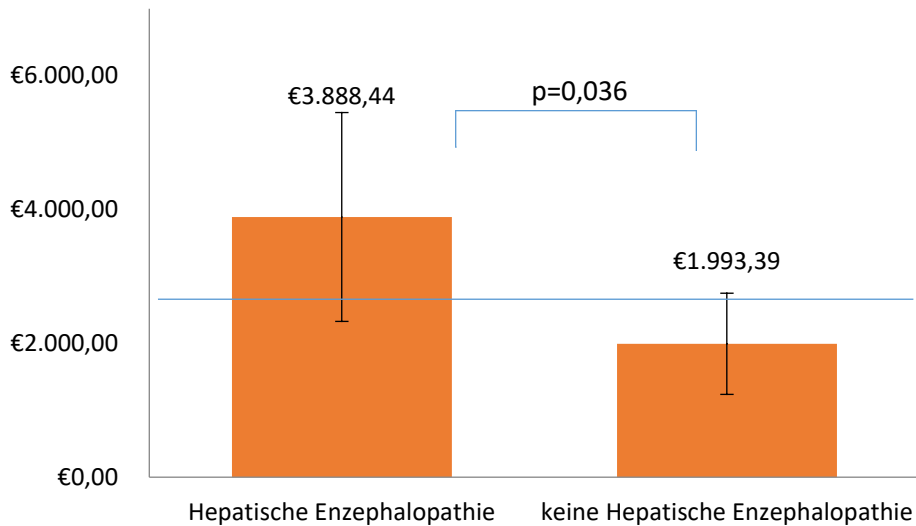


Abbildung 3: ermittelte Krankheitskosten für Patienten mit/ohne hepatischer Enzephalopathie bei Einschluss. Die Balken bezeichnen die aus den erhobenen Leistungen in einem Zeitraum von zwei Monaten ermittelten Gesamtkosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten mit und ohne hepatischer Enzephalopathie. Die blaue Linie zeigt die mittleren Kosten des Gesamtkollektivs

Aus Abbildung 4 geht hervor, dass zwischen den Patienten mit und ohne bestehenden Ösophagusvarizen nur ein geringer und statistisch nicht signifikanter Kostenunterschied bestand. Jedoch lagen in der Tendenz auch hier die höheren Kosten auf Seiten der Komplikationsgruppe.

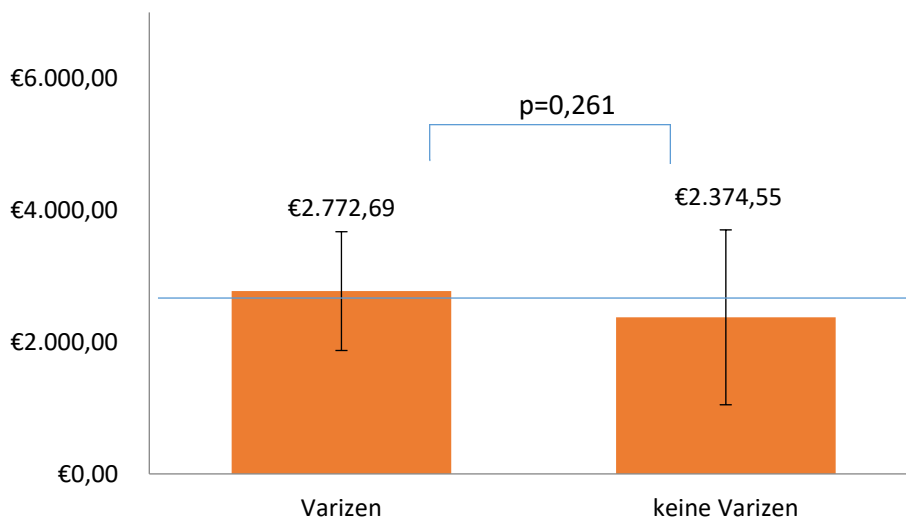


Abbildung 4: ermittelte Krankheitskosten für Patienten mit/ohne Ösophagusvarizen bei Einschluss. Die Balken bezeichnen die aus den erhobenen Leistungen in einem Zeitraum von zwei Monaten ermittelten Gesamtkosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten mit und ohne Ösophagusvarizen. Die blaue Linie zeigt die mittleren Kosten des Gesamtkollektivs

3.3.3 Analyse der Gesundheitskosten nach Schweregraden der chronischen Lebererkrankung

Ein Krankheitsprogress nach Child-Pugh-Klassifikation zog einen beinahe linearen Anstieg der Kosten im Beobachtungszeitraum nach sich (Abbildung 5). Für einen Child C-Patienten entstanden demnach mehr als fünfmal so hohe Kosten, wie für einen Child A-Patienten ($p < 0,001$).

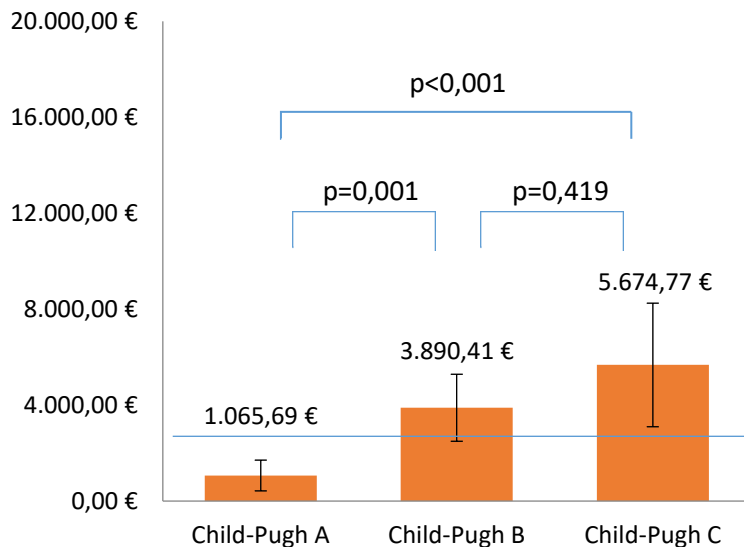


Abbildung 5: ermittelte Krankheitskosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten eingeteilt nach Child-Pugh-Klassen bei Einschluss. Die Balken bezeichnen die aus den erhobenen Leistungen in einem Zeitraum von zwei Monaten ermittelten Gesamtkosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten eingeteilt nach Child-Pugh-Klassen. Die blaue Linie zeigt die mittleren Kosten des Gesamtkollektivs

Ein ähnlicher Anstieg der Kosten mit steigendem Schweregrad der Erkrankung ist nach der Klassifikation der Patienten nach MELD-Score zu erkennen (Abbildung 6). Der mit über 3300 € größte Kostensprung zeigt sich zwischen der MELD-II und der MELD-III Gruppe ($p = 0,008$).

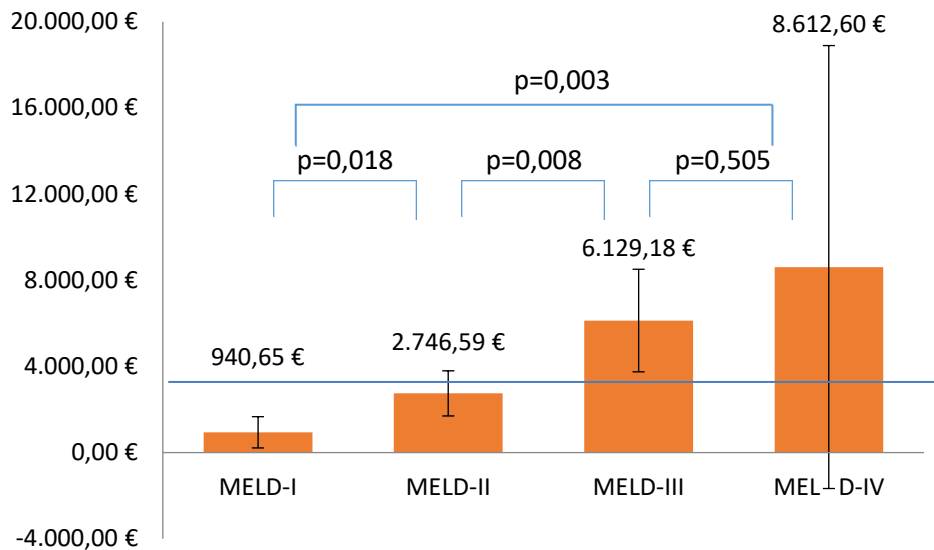


Abbildung 6: ermittelte Krankheitskosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten eingeteilt nach MELD-Klassen bei Einschluss. Die Balken bezeichnen die aus den erhobenen Leistungen in einem Zeitraum von zwei Monaten ermittelten Gesamtkosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten eingeteilt nach MELD-Klassen. Die blaue Linie zeigt die mittleren Kosten des Gesamtkollektivs

3.3.4 Einfache Hochrechnung auf deutschlandweite Patientenpopulation

Im Sinne einer Bottom-Up-Analyse kann das Studienergebnis auf die gesamte Patientenpopulation Deutschlands hochgerechnet werden. Nach Angaben der Website der "Gesundheitsberichterstattung des Bundes" (www.gbe-bund.de) wurden in den Diagnosedaten der Krankenhäuser im Jahr 2014 deutschlandweit insgesamt 55.323 Fälle gemäß den ICD-10-Codes K70.3 ("alkoholische Leberzirrhose") und K47 ("Fibrose und Zirrhose der Leber") verzeichnet (47, 48). Rechnet man mit dieser Zahl, so würden sich die Kosten für Diagnostik und Hospitalisation in einem Zeitraum von zwei Monaten auf 146.345.378 € und in einem Jahr auf 878.072.272 € belaufen. Dies entspräche einem Anteil von ca. 0,3 % an den Gesundheitsausgaben in Deutschland im Jahr 2014, welche vom Statistischen Bundesamt auf 328 Milliarden Euro geschätzt werden (32).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Problem steigender Ausgaben im Gesundheitssystem ist ein in der heutigen Zeit vielfach in der Wissenschaft behandeltes Thema. Krankheitskostenanalysen machen die wirtschaftliche Dimension von Krankheiten aus Sicht der Gesellschaft transparent. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Versorgungsaufwand und daraus resultierende Kosten für das Gesundheitssystem durch Patienten mit chronischer Lebererkrankung zu quantifizieren und damit greifbar zu machen. Ziel war es außerdem, besonders kostenintensive Patientengruppen zu identifizieren, um so ggf. durch eine frühere Intensivierung der Behandlung zum einen den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, und zum anderen die gesundheitsökonomische Belastung zu reduzieren.

Die Ergebnisse der Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Ein Viertel aller Patienten und fast jeder zweite Patient mit Aszites wurde im Beobachtungszeitraum von 2 Monaten mindestens einmal notfallmäßig hospitalisiert.

In der Summe lagen alle in die Studie eingeschlossenen Patienten durchschnittlich $7,05 \pm 11,45$ Tage in diesem Zeitraum im Krankenhaus. Hierbei waren notfallmäßige und geplante Aufenthalte zusammengenommen.

Im Durchschnitt fielen für jeden Patienten im Beobachtungszeitraum mittlere Kosten in Höhe von $2645,29 \text{ €} \pm 4154,40 \text{ €}$ an. Davon entfielen ca. 99 % allein auf Kosten durch stationäre Krankenhaustage.

Es zeigte sich, dass das Vorliegen einer der Komplikationen Aszites, hepatische Enzephalopathie oder Ösophagusvarizen mit höheren Hospitalisationsraten und damit höheren Kosten im Vergleich zur Abwesenheit der jeweiligen Komplikation verbunden ist. Dabei legten die Daten nahe, dass der Faktor Aszites von allen Komplikationen den größten Einfluss auf den Versorgungsaufwand der Patienten und die damit verbundene Kostenentstehung hat. Der Einfluss von Ösophagusvarizen auf den medizinischen Versorgungsaufwand und die Kostenentstehung war dagegen eher gering.

Mit Krankheitsprogredienz der Leberzirrhose stiegen sowohl nach der MELD- als auch nach der Child-Pugh-Klassifikation die Kosten für Diagnostik und Hospitalisierung.

Beide Einteilungen können damit als prädiktiv für den Ressourcenverbrauch angesehen werden. Dies bestätigt also im Prinzip die eingangs aufgestellte These, dass der medizinische Versorgungsaufwand mit zunehmendem Schweregrad einer Erkrankung zunimmt.

Daneben kamen noch ca. zwei Drittel aller Patienten im Zeitraum von zwei Monaten mindestens einmal zur Kontrolluntersuchung in die Leberambulanz (MW=1,53).

Auf ein Jahr gesehen beliefen sich aufgrund unserer Daten die durchschnittlichen Kosten pro Patient somit hochgerechnet auf 15.871,74 €.

Individuell betrachtet entfielen für einen Patienten mit Aszites im Jahr durchschnittliche Kosten von 27.698 €, auf einen Patienten ohne Aszites dagegen lediglich Kosten von 7.987 €. Ein Patient mit Child-Pugh-Klasse C verursachte jährliche Kosten von 34.048 €, im Gegensatz zu einem Patienten der Child-Pugh-Klasse A, auf den Kosten von 6.394 € entfielen.

4.2 Kontext der Ergebnisse mit vorhandenen Studien

Der für diese Arbeit als Grundlage dienende Primärdatensatz aus dem "d-LIVER"-Projekt ist zur Schätzung des Versorgungsaufwandes bedingt durch die Leberzirrhose in Deutschland bisher einmalig. Entsprechend sind keine direkt vergleichbaren Studien im deutschsprachigen Raum zu finden. Der Vergleich mit anderen Forschungsarbeiten muss daher vor allem international gesucht werden.

Eine retrospektive italienische Arbeit aus dem Jahr 2016 erfasste die Hospitalisierungszahlen und die damit verbundenen Kosten von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose in den Jahren 2006-2008 und verglich sie mit denen von Patienten mit Herzinsuffizienz beziehungsweise COPD (49). Das Patientenkollektiv wies dabei ähnliche Charakteristika auf, wie das der dieser Arbeit zugrundeliegende: 63 % der Patienten waren männlich (vs. 56 % in unserem Kollektiv) und 51,9 % hatten eine alkoholtoxische Ursache der Zirrhose (vs. 47,2 % in unserem Kollektiv). Jedoch waren die Patienten in der italienischen Studie erheblich älter ($69,5 \pm 10,5$ vs. $57,79 \pm 10,4$ Jahre), hatten aber seltener Aszites (ca. 22 % vs. 40 %) als in unserer Studie. Die Kosten pro

Krankenhaustag waren dabei mit 338 ± 86 € den in unserer Schätzung veranschlagten Kosten von 370 € ähnlich. In der Studie waren die Patienten im Durchschnitt 1,7-mal im Jahr hospitalisiert. Je Krankenhausaufenthalt verbrachten die italienischen Patienten $12,1 \pm 10,1$ Tage stationär und verursachten dabei mittlere Kosten von 3.884 ± 3.230 € pro Aufenthalt (49). Auf das Jahr gerechnet würden sich somit Kosten für die stationäre Behandlung eines Patienten in Höhe von ca. 6.600 € ergeben.

Deutlich wird in der Studie außerdem, wie viel Einfluss die durch die Leberzirrhose verursachten Komplikationen auf den Ressourcenverbrauch haben. Aszites und hepatische Enzephalopathie wurden zusammen mit dem hepatozellulären Karzinom und Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes als Hauptursachen für notfallmäßige Hospitalisierungen identifiziert. Die hepatische Enzephalopathie war zudem unter allen Patienten, die innerhalb eines Jahres erneut hospitalisiert werden mussten, die am häufigsten vorkommende Diagnose (49). Das deckt sich ungefähr mit unseren Daten, die ebenfalls zeigten, dass sowohl Aszites als auch hepatische Enzephalopathie mit einer größeren Anzahl notfallmäßig eingeleiteter Krankenhaustage verbunden sind ($6,88 \pm 9,89$ vs. $1,23 \pm 4,67$ Tage beziehungsweise $5,21 \pm 8,96$ vs. $2,56 \pm 6,82$ Tage). Die Hälfte aller Patienten der Studie war zudem noch im arbeitsfähigen Alter, weshalb die Autoren auch die gesellschaftliche und soziale Relevanz der Leberzirrhose hervorhoben (49).

Auch unterstreicht die italienische Arbeit den Einfluss von Alkoholkonsum auf die Ausbildung einer Leberzirrhose. Ähnlich wie in unserer Studie liegt dieser in ungefähr der Hälfte der Fälle als Hauptursache der Lebererkrankung zugrunde (49). Eine Einschränkung des Alkoholkonsums auf gesellschaftlicher Ebene könnte somit einen entscheidenden Beitrag zur Bekämpfung der Leberzirrhose leisten. Wie viel Alkohol derzeit tatsächlich getrunken wird, geht aus dem Statistikjahrbuch der WHO von 2017 hervor. Demnach liegt der jährliche Alkoholkonsum pro Kopf in Deutschland bei 11,4 Litern reinem Alkohol. Damit belegt Deutschland Rang 24 unter den 194 WHO-Mitgliedsstaaten (50). Eine Arbeit aus dem Jahr 2017 bestätigt die Annahme aus unserer Untersuchung, dass ein erhöhter MELD-Score mit längerem Krankenhausaufenthalt assoziiert ist. Die Autoren fanden heraus, dass Patienten mit einem MELD-Score < 15 durchschnittlich 7,2 Tage und mit einem MELD-Score > 30 12,3 Tage während eines Aufenthaltes im Krankenhaus verweilten (51).

Um die gesundheitsökonomische Belastung durch die Leberzirrhose in Kontext zu anderen gesellschaftlich relevanten Erkrankungen zu bringen, werden im Folgenden andere deutsche Arbeiten vergleichend herangezogen.

Die "KoDIM"-Studie zur Schätzung der durch Diabetes mellitus entstandenen Ressourcenbelastung errechnete für das Jahr 2009 pro Diabetiker direkte Kosten von 5.958 € (52). Im Jahr 2014 wären das inflationsbereinigt bei einer Inflationsrate von 7,8 % für die Jahre 2009 bis 2014 ca. 6.420 € gewesen und somit weniger als die Hälfte der Kosten pro Kopf verglichen mit dem Krankheitsbild der Leberzirrhose (53). Aufgrund der hohen Prävalenz des Diabetes mellitus von ca. 8 Millionen betroffenen Deutschen liegt das Gesamtvolumen der durch diese Erkrankung verursachten direkten Kosten jedoch deutlich höher als bei der Leberzirrhose (52).

Zur Evaluation der gesundheitsökonomischen Belastung der chronischen Herzinsuffizienz wertete ein deutsches Autorenteam die Daten von insgesamt 2710 Patienten aller NYHA-Klassen mit einer Ejektionsfraktion (EF) < 50 % aus zehn Studien des Kompetenznetz Herzinsuffizienz aus (54). Hierfür wurden die Hospitalisierungskosten aus den durchschnittlichen Krankenhausaufenthalten und den durchschnittlichen Kosten pro Aufenthalt berechnet und nicht wie in unserer Studie aus den Kosten pro Krankenhaustag. Die Kosten wurden für das Jahr 2009 angepasst. Die Autoren fanden heraus, dass sich die jährlichen Kosten pro Patient durchschnittlich auf 3.150 € (inflationsbereinigt für das Jahr 2014: 3.396 €) beliefen. Davon entfielen 2.620 € (2.824 €) auf stationäre Aufenthalte (83 %). Im Gegensatz dazu lagen die Kosten in unserer Studie für die stationäre Betreuung der Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit 15.653 € pro Jahr deutlich höher (54). Auch in der oben aufgeführten italienischen Arbeit ist beschrieben, dass die Gesamtkosten für stationäre Behandlung der Zirrhose signifikant über denen der Herzinsuffizienz liegen (49).

4.3. Konsequenzen/Ausblick

Die durch Dekompensationsereignisse notwendige Hospitalisierung ist nicht nur teuer, sie reduziert neben der Lebensqualität auch das mediane Überleben eines Patienten um 2 Jahre (55). Deshalb sollte man unbedingt den Zeichen der Dekompensation vorbeugen, um die Lebensqualität und das Überleben der Patienten zu verbessern und die Zirrhose-assoziierten Gesundheitsausgaben zu senken. Um die Risiken von Komplikationen zu minimieren ist es wichtig, die Leberzirrhose frühzeitig, effektiv und kostengünstig bei asymptomatischen Patienten zu diagnostizieren und zu behandeln. (56).

4.3.1. Potential langfristiger Kosteneinsparungen durch frühzeitige Therapie am Beispiel des Wirkstoffes Sofosbuvir

Oftmals sind jedoch gerade neuartige Behandlungskonzepte zunächst sehr teuer und lösen deshalb Kontroversen aus. Ein Beispiel für immens hohe Behandlungskosten lieferte in der jüngeren Vergangenheit der Pharmakonzern Gilead mit seinem Medikament Sofosbuvir (Sovaldi®) gegen chronische Hepatitis C. Dieser Wirkstoff, ein oral applizierbarer RNA-Polymerase-Inhibitor, kann in Verbindung mit Ribavirin zu einer dauerhaften Viruselimination bei zuvor erfolglos mit der Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin behandelten Patienten führen und bietet zudem eine Heilungschance für Patienten, bei denen eine Interferon-Behandlung nicht infrage kommt (57). Zudem besitzt Sofosbuvir ein geringeres Nebenwirkungsprofil als Interferon und führte somit im Vergleich dazu in den Zulassungsstudien zu geringeren Abbruchraten (1 % vs. 11 %) (58). Es zeigte sich weiterhin, dass unter Patienten mit Leberzirrhose die Wirksamkeit der Dreier-Kombination aus Sofosbuvir, Ribavirin und Peginterferon alfa geringer war als unter der Gesamtpopulation nicht vorbehandelter Patienten (80 % vs. 90 % dauerhafte Viruselimination) (58). Es profitieren also vor allem Patienten, die noch keine Leberzirrhose entwickelt haben.

Sehr kritisch zu sehen ist allerdings der hohe Preis für Sovaldi®. Bei Markteinführung 2014 lag der Preis für die 12-wöchige Behandlung eines Patienten mit diesem Medikament bei ca. 60.000€ und nach der Preisverhandlung durch den Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenversicherung mit dem Hersteller seit Januar 2015 immer noch bei rund 43.600 € (59, 60). Da das Medikament nur in einer Kombinationstherapie eingesetzt werden kann, kommen dabei noch Kosten für die anderen Medikamente hinzu.

Es gibt natürlich noch keine Langzeitdaten zur Wirtschaftlichkeit von Sofosbuvir. Spätere Untersuchungen werden zeigen müssen, wie viel mehr Patienten mit HCV durch dieses Medikament geheilt wurden und wie viel weniger Patienten infolge der Behandlung mit Sofosbuvir im Verlauf eine Leberzirrhose und damit einhergehende Komplikationen entwickelt haben werden. Es ist an diesem Beispiel allerdings zu erkennen, dass Therapien, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt als sehr teuer gelten, durch Vorbeugung von Komplikationsereignissen in der Langzeitfolge zu einer besseren Lebensqualität, einem längeren Überleben und zu Kostenersparnissen führen können.

4.3.2. Das d-LIVER Projekt

Von großer Bedeutung in Bezug auf Lebensqualität und Behandlungskosten ist zudem das frühzeitige Erkennen von Dekompensationsereignissen und ihren ersten Anzeichen. Helfen könnte dabei das von der Europäischen Union mitfinanzierte d-LIVER Projekt (<https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/d-liver-eu-project-designs-home-care-system-liver-patients>). Im Zuge dessen wird an einem so genannten "Home Monitoring System" für Patienten mit chronischer Lebererkrankung für den klinischen Einsatz gearbeitet (61).

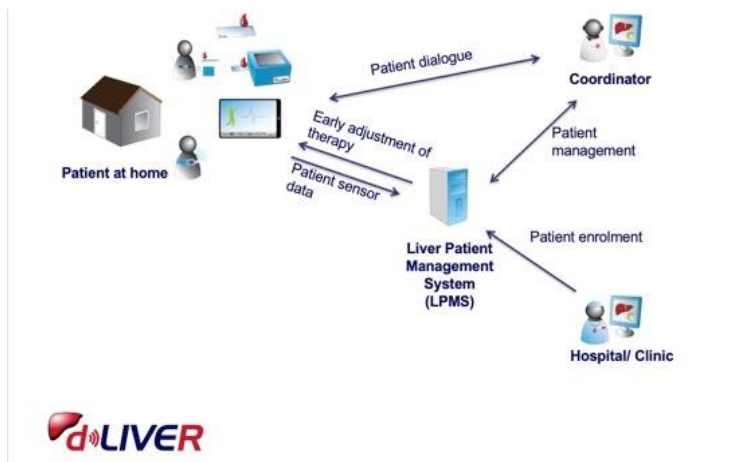


Abbildung 7: Prinzip des d-LIVER Home Monitoring Systems

Über das Home-Monitoring können bei den Patienten z.B. verschiedene Blutparameter, physiologische Zeichen oder die kognitive Funktion gemessen werden. Diese Daten werden an die Klinik gesendet und können von den Ärzten ausgewertet werden und so schnellere Therapieentscheidungen wie den Einsatz von Diuretika bei Aszites oder die Gabe von Laxantien bei hepatischer Enzephalopathie ermöglichen (61).

Durch dieses Konzept soll nicht nur die Lebensqualität der Patienten erhöht, sondern auch die Hospitalisationsraten, der generelle Ressourcenverbrauch und damit die durch die Leberzirrhose entstehende gesundheitsökonomische Belastung verringert werden. Bislang kam es bereits zur Geräteentwicklung und der Erstellung von Kommunikationsschnittstellen. Spätere Analysen in weiterführenden Projekten werden notwendig sein, um den aus dem d-LIVER Projekt entstandenen Prototyp hinsichtlich dessen Eignung in der Patientenbehandlung zu bewerten und so den Markteintritt in die Wege zu leiten. Die vorliegende Arbeit kann die Bezugsgrößen für solche zukünftigen Analysen bereitstellen.

4.4. Limitationen

Es wurden für diese Analyse ausschließlich entstandene direkte Kosten aus dem stationären Sektor für Diagnostik und Krankenhausaufenthalte erfasst. Nicht explizit ermittelt werden konnten in der Arbeit Kosten für Medikamente und Therapien, obgleich sich diese zum Teil in den Kosten für die Krankenhaustage widerspiegeln können. Zudem spielen für die direkten Kosten, die eine Krankheit verursacht, auch Kosten aus dem ambulanten und pflegerischen Sektor eine Rolle, die in der Studie nicht quantifiziert wurden. Ebenfalls nicht erfasst wurden die indirekten Kosten, die aus Verdienstaussfällen infolge von Arbeitsunfähigkeitstagen etc. entstehen. Die eingangs zitierte Studie aus dem Iran [vgl. Kapitel 1.2.3] beziffert die indirekten Kosten auf ca. 1/3 der totalen Kosten (34). Die in dieser Studie nicht mit aufgestellten indirekten Kosten der chronischen Lebererkrankung könnten sich nach dieser Berechnung also generell nochmal mit der Hälfte der direkt ermittelten Kosten zu Buche schlagen und dürften auch bei dem vorliegenden Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von $57,79 \pm 10,4$ Jahren und einer Beschäftigungsquote von nur 24 % nicht unerheblich sein.

Daraus folgt, dass die tatsächlichen Kosten, die mit der Leberzirrhose verbunden sind, noch weitaus höher ausfallen könnten.

Nicht erfasst und somit nicht in die Bewertung mit eingeflossen sind eventuelle Komorbiditäten der Patienten, wobei als Ausschlusskriterien das Vorhandensein einer depressiven Erkrankung sowie maligner Tumorerkrankungen definiert wurden. Ausgeschlossen werden kann im Einzelfall allerdings nicht, dass eine der aufgeführten diagnostischen Maßnahmen im Rahmen einer vorliegenden Nebenerkrankung vorgenommen wurde.

Durch das DRG-System werden in Deutschland im stationären Sektor durchgeführte medizinische Leistungen zu Fallpauschalen zusammengefasst und von den Krankenkassen vergütet. Daher entsprechen die in der Arbeit aufgeführten Kosten nicht unbedingt den in Wirklichkeit für die einzelnen Patienten erstatteten Beträgen.

Weiterhin liegt es bei Fragebogenstudien in der Natur der Sache, dass es aufgrund eventuell mangelnder Motivation, Mitarbeitsbereitschaft oder fehlendem Erinnerungsvermögen von Seiten der Probanden zu Ergebnissen kommen kann, die die Realität nicht akkurat abbilden.

Eine Stärke der Arbeit ist das Bottom-Up-Verfahren. Hierbei kann der Ressourcenverbrauch genau auf Ebene des einzelnen Patienten ermittelt werden und es müssen keine hochaggregierten Daten zur Schätzung herangezogen werden.

4.5. Fazit

Da die durch die Leberzirrhose verursachte gesundheitsökonomische Belastung im Gegensatz zu der manch anderer Krankheitsentitäten in Deutschland bisher noch nicht ausreichend erforscht wurde, war es die Intention dieser Arbeit eine Analyse auf diesem Gebiet durchzuführen.

Die Untersuchung zeigt, dass die Leberzirrhose mit hohem Ressourcenverbrauch und mit hohen Hospitalisierungszahlen assoziiert und in der Konsequenz sehr kostenintensiv ist. Generell kann man sagen, dass ein fortgeschrittener Schweregrad der Erkrankung mit höherer Krankenhausverweildauer einhergeht. Unter den untersuchten Komplikationen kann besonders dem Aszites eine besonders kostensteigernde Rolle zugesprochen werden. Auch im Vergleich zu anderen Volkskrankheiten nimmt die Leberzirrhose dabei aus gesundheitsökonomischer Sicht eine große Stellung ein und stellt nur aufgrund der niedrigeren Prävalenz eine nicht ganz so erhebliche Belastung für das Gesundheitssystem dar, wie beispielsweise Diabetes mellitus. Die Arbeit kann als Grundlage für spätere vergleichende Arbeiten dienen. Innovative Konzepte für das frühe Erkennen von Dekompensationstendenzen sowie frühzeitige kausale medikamentöse Therapien können langfristig zu einer Senkung des medizinischen Ressourcenverbrauches und einer Reduzierung der Morbidität und Mortalität führen.

Um die Aussagekraft noch zu verbessern und vergleichbarer zu machen, müssten noch größer angelegte Beobachtungen angestellt werden, die auch die bisher nicht eingeschlossenen Sektoren umfassen.

Literaturverzeichnis

1. Wiegand J, Berg T. Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose: Teil 1 der Serie zur Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl International*. 2013;110(6):85-91.
2. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, Le Clesiau H, Beaugrand M. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60(7):977-84.
3. Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *Journal of hepatology*. 2008;49(5):732-8.
4. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2013 2014 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html#Tabellen>].
5. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000;31(3):777-82.
6. Nguyen GC, Segev DL, Thuluvath PJ. Nationwide increase in hospitalizations and hepatitis C among inpatients with cirrhosis and sequelae of portal hypertension. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(9):1092-9.
7. Bourlière M, Adhoute X, Ansaldi C, Oules V, Benali S, Portal I, Castellani P, Halfon P. Sofosbuvir plus ledipasvir in combination for the treatment of hepatitis C infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(12):1483-94.
8. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)*. 2008;371(9615):838-51.
9. Sofair AN, Barry V, Manos MM, Thomas A, Zaman A, Terrault NA, Murphy RC, Stabach N, Huie S, Van Ness G, Bell BP, Bialek S. The epidemiology and clinical characteristics of patients with newly diagnosed alcohol-related liver disease: results from population-based surveillance. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(4):301-7.
10. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960-74.
11. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010;12(2):139-46.
12. Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW. The indications for liver biopsy. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(27-28):477-83.
13. Paat G, Uuskula A, Tefanova V, Tallo T, Priimagi L, Ahi K. The trends and risk factors for hepatitis B occurrence in Estonia. *Central European journal of public health*. 2009;17(2):108-11.
14. Hammitt LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, Bulkow L, McMahon BJ. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*. 2007;25(39-40):6958-64.
15. Van Herck K, Vorsters A, Van Damme P. Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2008;22(6):1009-29.
16. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, Erhardt A, Wirth S, Sarrazin C, Dollinger MM, Schirmacher P, Dathe K, Kopp IB, Zeuzem S, Gerlich WH, Manns MP. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection - the German guideline]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011;49(7):871-930.
17. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, Schmidt HH, Spengler U, Wirth S, Kessler HH, Peck-Radosavljevic M, Ferenci P, Vogel W, Moradpour D, Heim M, Cornberg M, Protzer U, Manns MP, Fleig WE, Dollinger MM, Zeuzem S. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2010;48(2):289-351.

18. Hofmann WP, Sarrazin C, Zeuzem S. Current standards in the treatment of chronic hepatitis C. *Deutsches Arzteblatt international*. 2012;109(19):352-8.
19. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *Journal of hepatology*. 2012;56(3):671-85.
20. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *Journal of hepatology*. 2010;53(1):3-22.
21. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):2193-213.
22. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-28.
23. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2011;54(4):753-9.
24. Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, Hoofnagle JH. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. *Hepatology*. 2010;51(1):201-9.
25. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British journal of surgery*. 1973;60(8):646-9.
26. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
27. Peng Y, Qi X, Dai J, Li H, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):751-7.
28. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805.
29. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
30. Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Dimitriadou E, Touloumi G, Sevastianos V, Archimandritis AJ. MELD vs Child-Pugh and creatinine-modified Child-Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2005;11(20):3099-104.
31. Schöffski O, V.D. Schulenburg J-M. *Gesundheitsökonomische Evaluation*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.
32. Statistisches Bundesamt. Pressemitteilung vom 08. März 2016 -080/16 2016 [Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/03/PD16_080_23611p df.pdf;jsessionid=E357D12923572A52F9F36FA4B31656D4.cae4?_blob=publicationFile].
33. Bowles D, Greiner W. Bevölkerungsentwicklung und Gesundheitsausgaben. *GGW*. 2012;12(4):7-17.
34. Akbari Sari A, Kazemi Karyani A, Alavian SM, Arab M, Rostami Gholmohamadi F, Rezaei S. The Economic Burden of Liver Cirrhosis in Iran: a Cost of Illness Study. *Iranian journal of public health*. 2015;44(4):512-21.
35. Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, Hamzeh FM. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology*. 2012;56(5):1651-60.
36. Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *Journal of hepatology*. 2009;51(4):640-6.
37. Sroczynski G, Esteban E, Conrads-Frank A, Schwarzer R, Muhlberger N, Wright D, Zeuzem S, Siebert U. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*. 2010;17(1):34-50.
38. Oyagüez I, Buti M, Brosa M, Rueda M, Casado MA. Cost-Effectiveness and Clinical Impact of Antiviral Strategies of HBeAg-Positive and -Negative Chronic Hepatitis B. *Ann Hepatol*. 2017;16(3):358-65.
39. van der Hilst CS, Ijtsma AJ, Slooff MJ, Tenvergert EM. Cost of liver transplantation: a systematic review and meta-analysis comparing the United States with other OECD countries. *Medical care research and review : MCRR*. 2009;66(1):3-22.

40. Otgonsuren M, Henry L, Hunt S, Venkatesan C, Mishra A, Younossi ZM. Resource utilization and survival among Medicare patients with advanced liver disease. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(2):320-32.
41. Poordad F, Theodore D, Sullivan J, Grotzinger K. Evaluating medical resource utilization and costs associated with thrombocytopenia in chronic liver disease patients. *Journal of medical economics*. 2012;15(1):112-24.
42. Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(9):1034-41 e1.
43. Fagan KJ, Zhao EY, Horsfall LU, Ruffin BJ, Kruger MS, McPhail SM, O'Rourke P, Ballard E, Irvine KM, Powell EE. Burden of decompensated cirrhosis and ascites on hospital services in a tertiary care facility: time for change? *Internal medicine journal*. 2014;44(9):865-72.
44. Egger M, Razum O. *Public Health*. Berlin/Boston: De Gruyter 2012.
45. Rice DP. Cost-of-illness studies: fact or fiction? *Lancet (London, England)*. 1994;344(8936):1519-20.
46. Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation 2013 [Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/RiliOrgaLeber20130308.pdf].
47. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. K.70.3 2017 [Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=23420577&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=98953903].
48. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. K.74 2017 [Available from: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=79085276&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=96080541].
49. Di Pascoli M, Ceranto E, De Nardi P, Donato D, Gatta A, Angeli P, Pontisso P. Hospitalizations Due to Cirrhosis: Clinical Aspects in a Large Cohort of Italian Patients and Cost Analysis Report. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2017.
50. *World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. Geneva: World Health Organization. 2017.
51. Roth JA, Chrobak C, Schadelin S, Hug BL. MELD score as a predictor of mortality, length of hospital stay, and disease burden: A single-center retrospective study in 39,323 inpatients. *Medicine*. 2017;96(24):e7155.
52. Koster I, Schubert I, Huppertz E. [Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2012;137(19):1013-6.
53. Statistisches Bundesamt. Inflationsrate in Deutschland von 1992 bis 2016 (Veränderung des Verbraucherpreisindex gegenüber Vorjahr) 2017 [Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1046/umfrage/inflationsrate-veraenderung-des-verbraucherpreisindex-zum-vorjahr/>].
54. Biermann J, Neumann T, Angermann CE, Erbel R, Maisch B, Pittrow D, Regitz-Zagrosek V, Scheffold T, Wachter R, Gelbrich G, Wasem J, Neumann A. Economic burden of patients with various etiologies of chronic systolic heart failure analyzed by resource use and costs. *International journal of cardiology*. 2012;156(3):323-5.
55. Poordad F, Theodore D, Sullivan J, Grotzinger K. Medical resource utilisation and healthcare costs in patients with chronic hepatitis C viral infection and thrombocytopenia. *Journal of medical economics*. 2011;14(2):194-206.
56. Jafri SM, Gordon SC. The consequences of cirrhosis in America. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(2):283-4.
57. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S,

- Nelson DR. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. The New England journal of medicine. 2013;368(20):1867-77.
58. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, Jacobson IM, Kowdley KV, Nyberg L, Subramanian GM, Hyland RH, Arterburn S, Jiang D, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Sheikh AM, Younossi Z, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. The New England journal of medicine. 2013;368(20):1878-87.
59. Sovaldi® (Sofosbuvir) - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2014 [Available from: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201406-Sovaldi.pdf>].
60. Pressemitteilung: Verhandlungserfolg - Erstattungsbetrag für den Wirkstoff Sofosbuvir zur Behandlung von Hepatitis-C steht 2015 [Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/presse/pressemitteilungen_und_statements/pressemitteilung_223872.jsp].
61. d-LIVER Integrating Project: Developing an “ICT-enabled, cellular artificial liver system incorporating personalized patient management and support” 2017 [Available from: <http://d-liver.eu/for-health-professionals/>].

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i> Aufteilung der in die Studie eingeschlossenen Patienten nach ambulant und stationär, sowie „Drop-outs“	24
<i>Abbildung 2:</i> ermittelte Krankheitskosten für Patienten mit/ohne Aszites bei Einschluss.....	42
<i>Abbildung 3:</i> ermittelte Krankheitskosten für Patienten mit/ohne hepatischer Enzephalopathie bei Einschluss.....	43
<i>Abbildung 4:</i> ermittelte Krankheitskosten für Patienten mit/ohne Ösophagusvarizen bei Einschluss.....	43
<i>Abbildung 5:</i> ermittelte Krankheitskosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten eingeteilt nach Child-Pugh-Klassen bei Einschluss.....	44
<i>Abbildung 6:</i> ermittelte Krankheitskosten (MW+ Konfidenzintervall) für Patienten eingeteilt nach MELD-Klassen bei Einschluss.....	44
<i>Abbildung 7:</i> Prinzip des d-LIVER Home Monitoring Systems.....	51

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i> Schweregradeinteilung der Leberzirrhose nach Child-Pugh.....	13
<i>Tabelle 2:</i> Demografische und klinische Parameter, eingeteilt nach Patientenstatus zum Zeitpunkt der Aufnahme.....	28
<i>Tabelle 3:</i> Die Verteilung der notfallmäßigen Hospitalisationen und die Anzahl der daraus folgenden Krankenhausnächte.....	31
<i>Tabelle 4:</i> Die Verteilung der geplanten Hospitalisationen und die Anzahl der daraus folgenden Nächte.....	32
<i>Tabelle 5:</i> Die Verteilung der ambulanten Besuche und deren mittlere Anzahl.....	33
<i>Tabelle 6:</i> Die Verteilung der Blutabnahmen und deren mittlere Anzahl.....	34
<i>Tabelle 7:</i> Die Verteilung der Röntgenuntersuchungen und deren mittlere Anzahl.....	35
<i>Tabelle 8:</i> Die Verteilung der Ultraschalluntersuchungen und deren mittlere Anzahl.....	36
<i>Tabelle 9:</i> Die Verteilung der CT-Aufnahmen und deren mittlere Anzahl.....	37
<i>Tabelle 10:</i> Die Verteilung der MRT-Aufnahmen und deren mittlere Anzahl.....	38
<i>Tabelle 11:</i> Die Verteilung der Endoskopien und deren mittlere Anzahl.....	39
<i>Tabelle 12:</i> Anzahl der durchgeführten Untersuchungen eingeteilt nach Aufenthaltsart bei Studieneinschluss.....	40
<i>Tabelle 13:</i> Angaben über mittlere Kosten für Diagnostik und Hospitalisierung aus dem Bereich Klinikumscontrolling für Fallkostenkalkulation der Charité- Universitätsmedizin Berlin.....	41

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friedrich Dettmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Medizinischer Versorgungsaufwand durch Diagnostik und Hospitalisierung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung in Abhängigkeit des klinischen Stadiums und gegebener krankheitsspezifischer Komplikationen“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum 10.01.2022

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Danken möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der „Workgroup for the liver“ für die Bereitstellung der gesamten Infrastruktur, sowie meinen Co-Doktoranden für die Mitarbeit an der Studie und insbesondere PD. Dr. Maximilian Jara für die gute Betreuung und konstruktive Kritik. Persönlich danken möchte ich außerdem meinen Eltern, Geschwistern und meiner Frau für ihr beharrliches Interesse an dieser Arbeit und die moralische Unterstützung, ohne die diese Dissertation vielleicht nicht zu einem Abschluss gekommen wäre.