

Evaluationsbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Förderkennzeichen:	01NVF16026
Akronym:	SEAL
Projekttitel:	Strukturierte Früh-Erkennung einer Asymptomatischen Leberzirrhose in Rheinland-Pfalz und im Saarland
Autoren:	<p><u>Konsortialführung (Kapitel 1):</u> Univ.-Prof. Dr. Peter R. Galle, Univ.-Prof. Dr. Dipl.-Volksw. Frank Lammert, Dr. Anita Arslanow, Dr. Christian Labenz</p> <p><u>Biostatistische Evaluation:</u> Prof. Dr. Harald Binder, Dr. Erika Graf, Dominikus Stelzer (Dipl.-Math.)</p> <p><u>Gesundheitsökonomische Evaluation:</u> Univ.-Prof. Dr. Reyn van Ewijk, Univ.-Prof. Dr. Louis Velthuis, Dr. Julia Ortner</p> <p><u>Psychosoziale Evaluation und prozessbezogene Evaluation:</u> Prof. Dr. Erik Farin-Glattacker, Urs A. Fichtner (M. Sc.)</p>
Förderzeitraum:	1. April 2017 – 31. März 2021

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	7
II.	Abbildungsverzeichnis	9
III.	Tabellenverzeichnis.....	10
1.	Ziele der Evaluation.....	14
2.	Darstellung des Evaluationsdesigns.....	21
2.1	Biostatistische Evaluation	22
2.1.1	Ziele der biostatistischen Evaluation	22
2.1.1.1	Primärer Endpunkt.....	22
2.1.1.2	Sekundäre Endpunkte.....	22
2.1.2	Datengrundlage.....	22
2.1.2.1	eCRF-Daten	22
2.1.2.2	GKV-Daten.....	22
2.1.3	Übersicht der Studienpopulationen.....	23
2.1.3.1	Zufallsstichprobe AOK RPS.....	23
2.1.3.2	GKV-Check-up-Population (Regelversorgung).....	23
2.1.3.3	Kontrollgruppe aus der GKV-Check-up-Population (Regelversorgung).....	23
2.1.3.4	SEAL-Teilnehmer	23
2.1.4	Fallzahlberechnung	23
2.1.5	Operationalisierung.....	24
2.1.5.1	SEAL-Teilnehmer	25
2.1.5.2	Kontrollgruppe	26

2.1.6	Statistische Methodik.....	28
2.1.7	Software	28
2.2	Gesundheitsökonomische Evaluation	28
2.2.1	Vorbemerkungen	28
2.2.2	Ziele und Endpunkte der gesundheitsökonomischen Evaluation.....	29
2.2.3	Vorgehensweise	31
2.2.4	Grundlagen zur Leberfibrose.....	32
2.2.4.1	Kategorisierungen des Fibroseausmaßes	32
2.2.4.2	Grunderkrankungen.....	32
2.2.5	Datenbasis	33
2.2.5.1	Allgemeine Datenbasis.....	33
2.2.5.2	Verfügbare Daten bzgl. Kosten	34
2.2.6	Studienpopulationen.....	34
2.2.6.1	SEAL-Teilnehmer	34
2.2.6.1.1	Alle SEAL-Teilnehmer	34
2.2.6.1.2	SEAL-Teilnehmer mit Facharzt-Weiterleitung.....	34
2.2.6.1.3	SEAL-Teilnehmer mit Fibrose	35
2.2.6.2	GKV-Fibrose-Kontrollkohorte aus Regelversorgung (Mengengerüst).....	35
2.2.6.3	GKV-Fibrose-Kohorte aus Regelversorgung (Preisgerüst)	35
2.2.7	Operationalisierungen.....	35
2.2.7.1	Erstdiagnosen.....	35
2.2.7.2	Studienpopulation	36
2.2.7.3	Fibrose-assoziierte Kosten	37
2.2.7.4	Kategorisierung des Fibroseausmaßes	38
2.2.7.5	Grunderkrankungen & führende Grunderkrankung.....	39
2.2.7.6	Fristigkeiten.....	40
2.2.8	Auswertestrategien	41
2.2.8.1	Deskriptive Beschreibung	41
2.2.8.2	Theoretische Betrachtungen	41
2.2.8.3	Statistische Kostenschätzungen auf Basis historischer Daten.....	41
2.2.8.3.1	Motivation & Grundannahmen.....	41
2.2.8.3.2	Statistisches Modell.....	43
2.2.8.4	Überblick zur Ermittlung der Behandlungskosten	44
2.3	Psychosoziale Evaluation und prozessbezogene Evaluation	47
2.3.1	Vorbemerkungen	47
2.3.2	Qualitative Evaluation	47
2.3.2.1	Ziele	47

2.3.2.2	Forschungsfragen.....	48
2.3.2.3	Forschungsdesign.....	48
2.3.2.4	Datengrundlage.....	49
2.3.3	Schriftliche Patientenbefragung.....	50
2.3.3.1	Ziele.....	50
2.3.3.2	Forschungsfragen.....	50
2.3.3.3	Forschungsdesign.....	52
2.3.3.4	Datengrundlage.....	54
2.3.4	Experteninterviews und –befragungen.....	57
2.3.4.1	Ziele.....	57
2.3.4.2	Forschungsfragen.....	57
2.3.4.3	Forschungsdesign.....	57
2.3.4.4	Datengrundlage.....	58
2.3.5	Prozessbezogene Evaluation.....	58
2.3.5.1	Ziele.....	58
2.3.5.2	Forschungsfragen.....	58
2.3.5.3	Forschungsdesign.....	58
2.3.5.4	Datengrundlage.....	58
3.	Ergebnisse der Evaluation.....	59
3.1	Biostatistische Evaluation.....	59
3.1.1	Deskriptive Analysen.....	59
3.1.1.1	Das SEAL-Programm in Zahlen.....	59
3.1.1.2	Bildung der Kontrollgruppe.....	60
3.1.1.3	Charakteristika und Mortalität der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen.....	62
3.1.1.4	Repräsentativität der Check-up-Teilnehmer für Versicherte ≥ 35 Jahre.....	63
3.1.2	Primärer Endpunkt.....	64
3.1.2.1	Primärauswertung des primären Endpunkts (wDef).....	64
3.1.2.2	Sensitivitätsanalysen und weitere Analysen zum primären Endpunkt.....	65
3.1.2.2.1	Primärer Endpunkt bzgl. absolutem Effektmaß.....	65
3.1.2.2.2	Primärer Endpunkt vor der COVID-19-Pandemie (wDef, prä-COVID)....	66
3.1.2.2.3	Post-hoc: Primärer Endpunkt während der COVID-19-Pandemie (wDef, COVID).....	67
3.1.2.2.4	Primärer Endpunkt bzgl. „enger Definition“ (eDef).....	67
3.1.2.2.5	Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. „enger Definition“ vor der COVID-19-Pandemie (eDef, prä-COVID).....	68
3.1.2.2.6	Primärer Endpunkt bzgl. „weiter Definition“ nur anhand AOK-Daten (wDefAOK, prä-COVID).....	69

3.1.2.2.7	Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. „enger Definition“ nur anhand AOK-Daten (eDefAOK, prä-COVID)	70
3.1.2.2.8	Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. „Facharzt-dominierter weiter Definition“ (wDefFA)	71
3.1.2.2.9	Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. „Facharzt-dominierter weiter Definition“ vor der COVID-19-Pandemie (wDefFA, prä-COVID)	72
3.1.2.2.10	Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. weiter Definition mit längerer Rückschau unter Ausschluss von Patienten mit Zirrhosediagnose der Krankheitsstadien 2-4 (wDefXaL)	72
3.1.2.2.11	Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. weiter Definition mit längerer Rückschau unter Ausschluss von Patienten mit Zirrhosediagnose der Krankheitsstadien 2-4 vor der COVID-19-Pandemie (wDefXaL, prä-COVID)	73
3.1.2.2.12	Post-hoc: Primärer Endpunkt unter Annahme einer 95%igen Weiterleitungsquote (wDef95)	74
3.1.2.3	Übersicht der Ergebnisse der Analysen zum primären Endpunkt	74
3.1.3	Sekundäre Endpunkte	79
3.1.3.1	Die Teilnahmeraten von Hausärzten (Endpunkt 2)	79
3.1.3.2	Die Prävalenz von erhöhten Leberwerten sowie der ursächlichen Grunderkrankungen (Endpunkt 3)	80
3.1.3.2.1	Prävalenz erhöhter Leberwerte	80
3.1.3.2.2	Ursächliche Grunderkrankungen laut Facharzt.....	81
3.1.3.2.3	Ursächliche Grunderkrankungen laut Leberzentrum.....	82
3.1.3.2.4	Vergleich des APRI beim Hausarzt und beim Facharzt.....	83
3.1.3.3	Die Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population (Endpunkt 4).....	85
3.2	Gesundheitsökonomische Evaluation	87
3.2.1	Medizinischer Nutzen.....	87
3.2.1.1	Einleitung & Vorgehen	87
3.2.1.2	Casemix: Krankheitsstadien (Vorstufe Endpunkt 10)	87
3.2.1.3	Diagnostizierte Hepatopathien (Endpunkte 5 und 6).....	89
3.2.1.3.1	Übersicht über die diagnostizierten Hepatopathien.....	89
3.2.1.3.2	Hepatopathien mit Aussicht auf Heilung (Endpunkt 5)	95
3.2.1.3.3	Nicht-therapierbare Hepatopathien (Endpunkt 6).....	96
3.2.1.3.4	Verteilung der führenden Grunderkrankungen in SEAL	97
3.2.2	Diagnosekosten (Endpunkt 7)	99
3.2.2.1	Motivation & Vorgehen	99
3.2.2.2	Hausarzt	99
3.2.2.3	(Niedergelassener) Facharzt	101
3.2.2.4	Leberzentrum - ambulant	105
3.2.2.5	Leberzentrum - stationär (Biopsien).....	106

3.2.2.6	Fazit - Diagnosekosten	107
3.2.3	Kurzfristige Behandlungskosten (Endpunkt 8a).....	110
3.2.3.1	Kurzfristige SEAL-Kosten - Deskriptive Daten	110
3.2.3.2	Schätzung kurzfristiger SEAL-Kosten (mit Hilfe von historischen GKV-Daten)	113
3.2.4	Mittelfristige Behandlungskosten (Endpunkt 8b).....	116
3.2.4.1	Mittelfristige SEAL-Kosten - Deskriptive Daten	116
3.2.4.2	Schätzung mittelfristiger SEAL-Kosten (mit Hilfe von historischen GKV- Daten)	118
3.2.5	Längerfristige Behandlungskosten - Schätzung mit Hilfe von historischen GKV- Daten (Endpunkt 9a)	120
3.2.6	Break-Even-Analyse (Endpunkt 9b).....	122
3.2.7	Längerfristig durch Frühdiagnose mittels SEAL potentiell einzusparende Behandlungskosten (Klassenmodell) (Endpunkt 10)	122
3.2.8	Anzahl Screening-Maßnahmen je diagnostizierte Leberfibrose (Endpunkt 11)....	124
3.2.9	Alternative APRI-Cutoffs.....	125
3.2.10	Fachärztliche Abklärung außerhalb von SEAL.....	128
3.3	Psychosoziale Evaluation und prozessbezogene Evaluation	130
3.3.1	Qualitative Evaluation	130
3.3.2	Schriftliche Patientenbefragung.....	136
3.3.2.1	Messung psychosozialer Konsequenzen.....	136
3.3.2.2	Unterschiede zwischen positiv und negativ Gescreenten.....	136
3.3.2.3	Zusammenhänge unter den Variablen	142
3.3.2.4	Multivariate Analyse	144
3.3.3	Experteninterviews und -befragungen	145
3.3.4	Prozessbezogene Evaluation	151
4.	Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators.....	156
4.1	Biostatistische Evaluation	156
4.2	Gesundheitsökonomische Evaluation	157
4.3	Psychosoziale Evaluation und prozessbezogene Evaluation	160
4.3.1	Qualitative Evaluation	160
4.3.2	Schriftliche Patientenbefragung.....	160
4.3.3	Experteninterviews und -befragungen	161
4.3.4	Prozessbezogene Evaluation	162
5.	Literaturverzeichnis	163
6.	Anhang	166
7.	Anlagen	166

Akronym: SEAL
Förderkennzeichen: 01NVF16026

I. Abkürzungsverzeichnis

AGS	Arztgruppenschlüssel
ALT/GPT	Alanin-Amino-transferase/Glutamat-Pyruvat-Transaminase
AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleare Antikörper
AOK RPS	AOK Rheinland-Pfalz
APRI	AST to Platelet Ratio Index
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST/GOT	Aspartat-Aminotransferase/Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
CU35	Check-up 35 (Gesundheitsuntersuchung)
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DILI	Drug-induced-liver-injury
DRG	Diagnosis Related Groups / Diagnosebezogene Fallgruppen
EU-DSGVO	Europäische Datenschutzgrundverordnung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eCRF	Electronic Case Report Form
FA	Facharzt
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLM	Generalisiertes lineares Modell
GOP	Gebührenordnungsposition
GPV	Gesetzliche Pflegeversicherung
HA	Hausarzt
HbsAg	Hepatitis-B Surface Antigen
HBS-Antikörper	Hepatitis-B-Antikörper
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV-Antikörper	Hepatitis-C-Antikörper
HE	Hepatische Enzephalopathie
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems - Ausgabe 10
iGEL-Leistung	Individuelle Gesundheitsleistung
KI	Konfidenzintervall
KoMo-Score	rehabilitationsspezifischer Komorbiditätsscore
Kontr.	Kontrollen

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Lci	Liver Cirrhosis
LZ	Leberzentrum
MASH	metabolisch assoziierten Steatohepatits
MELD	Model for End Stage Liver Disease
mOR	marginales Odds-Ratio
MW	Mittelwert
NAFLD	Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis
NNS	Number Needed to Screen
NPS	Net Promoter Score
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PCQ	Psychological Consequences Questionnaire
PFIC	Familiäre cholestatische Hepatopathie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
QALYs	Quality Adjusted Life Years
ROC	Receiver operating characteristic
RPS	Rheinland-Pfalz/Saarland
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SEAL	Strukturierte Früh-Erkennung einer Asymptomatischen Leberzirrhose
SMC	SEAL Management Console
SOP	Standard Operating Procedures
STAI-Y-6	Kurzform des Spielberger State-Trait-Angst-Inventars
ULN	Upper Limit of Normal = obere Normwertgrenze
Vers.	Versicherte
ZAP-Items	Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung –Qualität aus Patientenperspektive

II. Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Progression chronischer Lebererkrankungen bis zur Leberzirrhose (Quelle der Abbildung: Labenz C. Pharmazeutische Zeitung, „Leberzirrhose - Die Progredienz aufhalten“)</i>	16
<i>Abbildung 2: SEAL-Algorithmus zur frühen Identifizierung und Versorgung von Patienten mit weit fortgeschrittener Fibrose (F3) oder Leberzirrhose (F4)</i>	18
<i>Abbildung 3: Berechnung des AST/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI). ULN = Upper Limit of Normal = obere Normwertgrenze.</i>	18
<i>Abbildung 4: Auszug aus der fachärztlichen Schlussfolgerung im FA-eCRF</i>	26
<i>Abbildung 5: Auszug aus der abschließenden Beurteilung im LZ-eCRF</i>	26
<i>Abbildung 6: Einschlussprozess von AOK RPS-Versicherten mit Fibrosediagnosen in die „GKV-Fibrose-Kohorte“</i>	37
<i>Abbildung 7: Pfadmodell: Einflussfaktoren psychosozialer Belastungen (negative Zusammenhänge)</i>	51
<i>Abbildung 8: Rekrutierungsprozess Patientenstudie (Fragebogen)</i>	54
<i>Abbildung 9: Anzahl SEAL-Check-ups je Quartal</i>	60
<i>Abbildung 10: Einschlussprozess der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen</i>	61
<i>Abbildung 11: Überlebensraten von SEAL-Teilnehmern und Kontrollen seit dem individuellen Check-up-Termin nach Kaplan-Meier</i>	63
<i>Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Rekrutierungen je SEAL-Hausarzt</i>	80
<i>Abbildung 13: Verteilung der Differenz zwischen APRI beim Facharzt und beim Hausarzt</i>	83
<i>Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich des APRI beim Facharzt und beim Hausarzt</i>	84
<i>Abbildung 15: Casemix Krankheitsstadien - SEAL vs. Kontrollkohorte</i>	88
<i>Abbildung 16: Führende Grunderkrankungen bei SEAL-Patienten mit Fibrose \geqF3</i>	98
<i>Abbildung 17: Führende Grunderkrankungen unter GKV-Versicherten mit Fibrose \geqF3</i>	99
<i>Abbildung 18: ROC-Kurve - Sensitivität in Abhängigkeit der FP-Rate bei alternativen APRI-Cutoffs</i>	128

III. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Überblick über die Endpunkte der gesundheitsökonomischen Evaluation.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle 2: Grunderkrankungen von Fibrosen und therapeutische Interventionsmöglichkeiten</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 3: Leistungsbereiche der GKV und Ici-Bezug.....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 4: Krankheitsstadien in Anlehnung an D’Amico et al., (2006).....</i>	<i>39</i>
<i>Tabelle 5: Rangfolge der Grunderkrankungen innerhalb der in SEAL auftretenden Hepatopatien zur Festlegung der „führenden Grunderkrankung“.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 6: Methodik zur Ermittlung der kurz- und mittelfristigen Kosten von SEAL-Patienten mit Fibrosen mit und ohne Frühdiagnose.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 7: Komorbidität der Befragten.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 8: Fragebogeninhalte (Patientenbefragung).....</i>	<i>52</i>
<i>Tabelle 9: Soziodemografische Merkmale der Stichprobe (Patientenbefragung)</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 10: Anzahl SEAL-Check-ups je Quartal.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 11: Charakteristika der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 12: Charakteristika der Check-up-35-Teilnehmer und Versicherten über 35 Jahren... </i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 13: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (jeweils wDef) ... </i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 14: Resultat der logistischen Regression (wDef)</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 15: Ergebnis der Primärauswertung - marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDef).....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 16: Absolute Differenz der standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm in Promille.....</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 17: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDef, prä-COVID)</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 18: Resultat der logistischen Regression (wDef, prä-COVID)</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 19: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDef, prä-COVID).....</i>	<i>66</i>
<i>Tabelle 20: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDef, COVID)... </i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 21: Resultat der logistischen Regression (wDef, COVID)</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 22: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDef, COVID)</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 23: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (eDef).....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle 24: Resultat der logistischen Regression (eDef)</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 25: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (eDef).....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 26: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (eDef, prä-COVID)</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 27: Resultat der logistischen Regression (eDef, prä-COVID)</i>	<i>68</i>

<i>Tabelle 28: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (eDef, prä-COVID).....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle 29: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefAOK, prä-COVID)</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 30: Resultat der logistischen Regression (wDefAOK, prä-COVID)</i>	<i>69</i>
<i>Tabelle 31: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefAOK, prä-COVID).....</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 32: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (eDefAOK, prä-COVID)</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 33: Resultat der logistischen Regression (eDefAOK, prä-COVID)</i>	<i>70</i>
<i>Tabelle 34: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (eDefAOK, prä-COVID).....</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 35: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefFA).....</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 36: Resultat der logistischen Regression (wDefFA)</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 37: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefFA).....</i>	<i>71</i>
<i>Tabelle 38: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefFA, prä-COVID)</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 39: Resultat der logistischen Regression (wDefFA, prä-COVID)</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 40: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefFA, prä-COVID).....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle 41: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefXaL)</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 42: Resultat der logistischen Regression (wDefXaL).....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 43: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefXaL).....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 44: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefXaL, prä-COVID)</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 45: Resultat der logistischen Regression (wDefXaL, prä-COVID)</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle 46: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefXaL, prä-COVID).....</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 47: Hypothetische Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDef95).....</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 48: Hypothetisches marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDef95)</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 49: Abkürzungen für die Analysen zum primären Endpunkt</i>	<i>74</i>
<i>Tabelle 50: Übersicht der Fallzahlen und Inzidenzen aller Analysen zum primären Endpunkt (a)</i>	<i>75</i>
<i>Tabelle 51: Übersicht der Fallzahlen und Inzidenzen aller Analysen zum primären Endpunkt (b)</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle 52: Übersicht der geschätzten marginalen Odds-Ratios aller Analysen zum primären Endpunkt.....</i>	<i>78</i>
<i>Tabelle 53: Teilnahme rate von Hausärzten nach Bundesland</i>	<i>79</i>

<i>Tabelle 54: Anzahl rekrutierter Patienten je SEAL-Hausarzt nach Bundesland des Hausarztes</i>	79
<i>Tabelle 55: Erhöhte AST- und ALT-Werte laut HA-eCRF</i>	80
<i>Tabelle 56: Ursachen der Leberwerterhöhungen laut fachärztlicher Schlussfolgerung</i>	81
<i>Tabelle 57: Ursachen der Leberwerterhöhungen laut Schlussfolgerung des Leberzentrums</i>	82
<i>Tabelle 58: Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population auf der Basis der Diagnosen aller Versorgungssektoren</i>	85
<i>Tabelle 59: Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population auf der Basis der Diagnosen der ambulanten Versorgung</i>	86
<i>Tabelle 60: Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population auf der Basis der Diagnosen der Institutsambulanzen</i>	86
<i>Tabelle 61: Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population auf der Basis der Diagnosen der stationären Versorgung</i>	86
<i>Tabelle 62: Krankheitsstadien - SEAL vs. Kontrollkohorte</i>	89
<i>Tabelle 63: Diagnostizierte Hepatopathien im Rahmen der fachärztlichen Abklärung von SEAL</i>	93
<i>Tabelle 64: Theoretische Einzelleistungsaufstellung der eCRF-Facharzt-Laborleistungen inkl. Kosten</i>	103
<i>Tabelle 65: Theoretische Leistungen beim Facharzt, Gebührenpositionen gemäß EBM sowie die zugehörige dort angegebene Bewertung in Euro (Stand: Q2/2021)</i>	104
<i>Tabelle 66: Zusammensetzung der zusätzlichen Diagnosekosten je SEAL-Teilnehmer</i>	108
<i>Tabelle 67: Zusätzliche SEAL-Diagnosekosten je detektierter Fibrose (Endpunkt 7)</i>	109
<i>Tabelle 68: Kurzfristige Gesamtkosten der SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosediagnose bis einschließlich Q1/2020 in EURO</i>	110
<i>Tabelle 69: Ausgewählte kurzfristige Kosten im ambulanten niedergelassenen Bereich der SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosediagnose bis einschließlich Q1/2020 in EUR</i>	111
<i>Tabelle 70: Kurzfristige stationäre Kosten der SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosediagnose bis einschließlich Q1/2020 in EUR</i>	112
<i>Tabelle 71: Schätzung der durchschnittlichen erwarteten kurzfristigen Kosten in EUR für SEAL-Fibrosen auf Basis von historischen Regelversorgungskosten</i>	115
<i>Tabelle 72: Mittelfristige Kosten der SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosediagnose bis einschließlich Q2/2019 in EUR</i>	118
<i>Tabelle 73: Schätzung der durchschnittlichen erwarteten mittelfristigen Kosten in EUR für SEAL-Fibrose-Patienten auf Basis von historischen Regelversorgungskosten</i>	119
<i>Tabelle 74: Schätzung der durchschnittlichen erwarteten längerfristigen Kosten in EUR für SEAL-Fibrose-Patienten auf Basis von historischen Regelversorgungskosten</i>	121
<i>Tabelle 75: Verteilung der Grunderkrankungen & Krankheitsstadien in SEAL sowie in der GKV-Fibrose-Kontrollkohorte (Mengengerüst)</i>	123
<i>Tabelle 76: Anzahl erforderlicher Screening-Maßnahmen je diagnostizierte Leberfibrose</i>	124
<i>Tabelle 77: Auswirkungen alternativer APRI-Cutoffs</i>	126
<i>Tabelle 78: Oberkategorien und Anzahl Codierungen</i>	130
<i>Tabelle 79: Positive und negative Emotionen im Rahmen des Screenings</i>	134

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

<i>Tabelle 80: Merkmalsunterschiede zwischen den Teilpopulationen.....</i>	<i>139</i>
<i>Tabelle 81: Bivariate Korrelationen.....</i>	<i>143</i>
<i>Tabelle 82: Multiple Regression (AV: logarithmierter PCQ-Score-negativ), Robuste Standardfehler (HC3).....</i>	<i>145</i>
<i>Tabelle 83: Beurteilungsparameter schriftliche Umfrage Ärzte.....</i>	<i>146</i>
<i>Tabelle 84: Lob & Kritik, Verbesserungspotenzial (offene Angaben).....</i>	<i>150</i>
<i>Tabelle 85: Operationalisierung spezifischer Hepatopathien in den GKV-Daten für Grunderkrankungen</i>	<i>168</i>

1. Ziele der Evaluation

Ziel der vorgeschlagenen neuen Versorgungsform SEAL ist die Verbesserung der Frühdiagnose von Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose (Präzirrrose-Stadium F3) oder einer asymptomatischen und bisher nicht diagnostizierten Leberzirrhose (Stadium 4). Bisher ist der Nutzen eines Leberwertscreenings in der Allgemeinbevölkerung weder im Rahmen von nationalen noch internationalen Untersuchungen prospektiv evaluiert worden. Das SEAL-Programm zielt darauf ab, die bestehende Gesundheitsuntersuchung bei Erwachsenen ab dem vollendeten 18. Lebensjahr gemäß Teil B I. der Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie (Gebührenordnungspositionen 01732) durch Laborwerte – Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Thrombozytenzahl – zur Früherkennung von Lebererkrankungen zu erweitern. Durch die Diagnose der Grunderkrankung, die zur Erhöhung der Leberwerte führt, kann der Patienten eine Therapie erhalten und so die Entstehung einer Präzirrrose oder Zirrhose verhindert oder verlangsamt werden. Durch die Erweiterung des Laborprofils der bereits etablierten Präventionsuntersuchung zur Früherkennung häufig auftretender Krankheiten, wie zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes beziehungsweise deren Risikofaktoren, soll die Versorgungssituation von Patienten mit Lebererkrankungen verbessert werden.

Jede chronische Lebererkrankung kann über Umbauprozesse zu einer progredienten Fibrosierung der Leber führen. Umgangssprachlich kann Fibrosierung als „Vernarbung“ der Leber bezeichnet werden. Durch chronische Leberschädigung kommt es zu einem Zelluntergang von Hepatozyten („Leberzellen“) und in deren Folge zu einem Ersatz dieser Zellen durch funktionsloses Bindegewebe (Leberfibrose). In den frühen Fibrorestadien ist die Leber in ihrer Funktion noch nicht gestört. Bei weiterer Fibrosebildung kommt es zum Verlauf zur Entwicklung einer Leberzirrhose. Die am weitesten verbreitete histologische Graduierung der Fibrose ist die Einteilung nach Desmet und Scheuer (Desmet et al. 1994). In dieser Einteilung erfolgt die Graduierung der Fibrose von F0 (keine Fibrose), über F1 (frühe Fibrose), F2 (moderate Fibrose), F3 (weit fortgeschrittene Fibrose) bis F4 (manifeste Leberzirrhose).

Da die frühen Fibrorestadien F1 und F2 in der Regelversorgung ohne weitere Diagnostik nicht einfach von der fortgeschrittener Fibrose/Zirrhose (F3 und F4) zu differenzieren bzw. im ICD-10-System zu kodieren sind, erfolgte für das SEAL-Programm und die Regelversorgung jeweils eine differenzierte Operationalisierung mittels einer „engen“ und einer „weiten“ Definition (siehe 2.1.5.1 bzw. 2.1.5.2). Daraus ergeben sich entsprechend für das SEAL-Programm und die Regelversorgung jeweils zwei Gruppen von Patienten, die die tatsächliche Zahl tendenziell unter- (enge Definition) bzw. überschätzen (weite Definition).

Der Anteil an nicht-diagnostizierten Patienten mit Leberzirrhose in der Bevölkerung ist hoch. Nach aktuellen Schätzungen leiden etwa 1 Million Menschen in Deutschland an einer Leberzirrhose (1,7 Prozent der Erwachsenen), von welchen jedoch nur bei 300.000 die Diagnose gestellt ist. Jährlich sterben etwa 20.000 Patienten an einer Leberzirrhose (2,2 Prozent aller Todesfälle) (www.gbe-bund.de). Seit Langem fordern sowohl Selbsthilfeorganisation wie die Deutsche Leberhilfe e.V. als auch wissenschaftliche Fachgesellschaften, wie die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) die Aufnahme von Leberwerten in die GKV-Check-Up-Untersuchung, und in der nationalen und internationalen Literatur wird die Etablierung eines solchen Screenings intensiv diskutiert (Wedemeyer et al. 2010, Williams et al. 2014). Bisher gibt es in Deutschland kein etabliertes Screening-Programm zur Früherkennung von chronischen Leberkrankheiten bzw. einer Leberzirrhose. Dabei sind neben dem individuellen Schicksal der Patienten die gesundheitsökonomischen Auswirkungen dieser Erkrankung enorm: 2014 haben Komplikationen der Leberzirrhose zu über 80.000 stationären Krankenhausbehandlungen in Deutschland geführt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000). Die jährlichen ambulanten und stationären GKV-Behandlungskosten belaufen sich auf etwa 1,5 Milliarden Euro,

hinzukommen die volkswirtschaftlichen Kosten für Zeiten der Arbeitsunfähigkeit, Frühverrentung und Rehabilitationsmaßnahmen.

Prinzipiell kann jede chronische Erkrankung der Leber über eine progrediente Fibrosierung zu einer Leberzirrhose führen, wobei diese sich häufig unbemerkt über Jahre und Jahrzehnte entwickelt. Das Ursachenspektrum umfasst Infektionen, Autoimmunerkrankungen, venöse Abflussstörungen, Stoffwechselerkrankungen, Cholestasen und kryptogen (idiopathisch). Die häufigsten Risikofaktoren und Grunderkrankungen sind in westlichen Industrienationen neben dem toxischen Alkoholkonsum die Virushepatitiden und - vor allem in den letzten Jahren deutlich zunehmend – die nicht-alkoholische Steatohepatitis. Bereits heute ist die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung die häufigste chronische Lebererkrankung der Welt mit einer geschätzten Prävalenz von 24% (Estes et al. 2018). Dies liegt vor allem in der stetig zunehmenden Inzidenz des metabolischen Syndroms einschließlich Diabetes mellitus Typ 2 begründet.

Der fibrotische Umbau der Leber lässt sich nahezu immer durch Therapie der auslösenden Ursache unterbinden oder zumindest verzögern. Der zeitliche Verlauf ist sehr variabel und hängt von der Ätiologie der Lebererkrankung, von individuellen Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht sowie weiteren Risikofaktoren wie Alkohol und Rauchen ab. Der Progress wird besonders dann beschleunigt, wenn mehrere Schädigungsfaktoren die Leber betreffen, zum Beispiel chronischer Alkoholkonsum und Übergewicht bei chronischer Hepatitis C.

Durch chronische Schädigungsprozesse kommt es in der Leber im Verlauf mehrerer Jahre zum Absterben von Hepatozyten, welche in der Folge durch funktionsloses Bindegewebe ersetzt werden. Diese Bindegewebsvermehrung führt zunächst zu einer Fibrosierung der Leber. In diesem Stadium ist die Leber in ihrer Funktion noch nicht gestört. Bei weiterer Fibrosebildung kommt es zum Verlauf zur Entwicklung einer Leberzirrhose Abbildung 1.

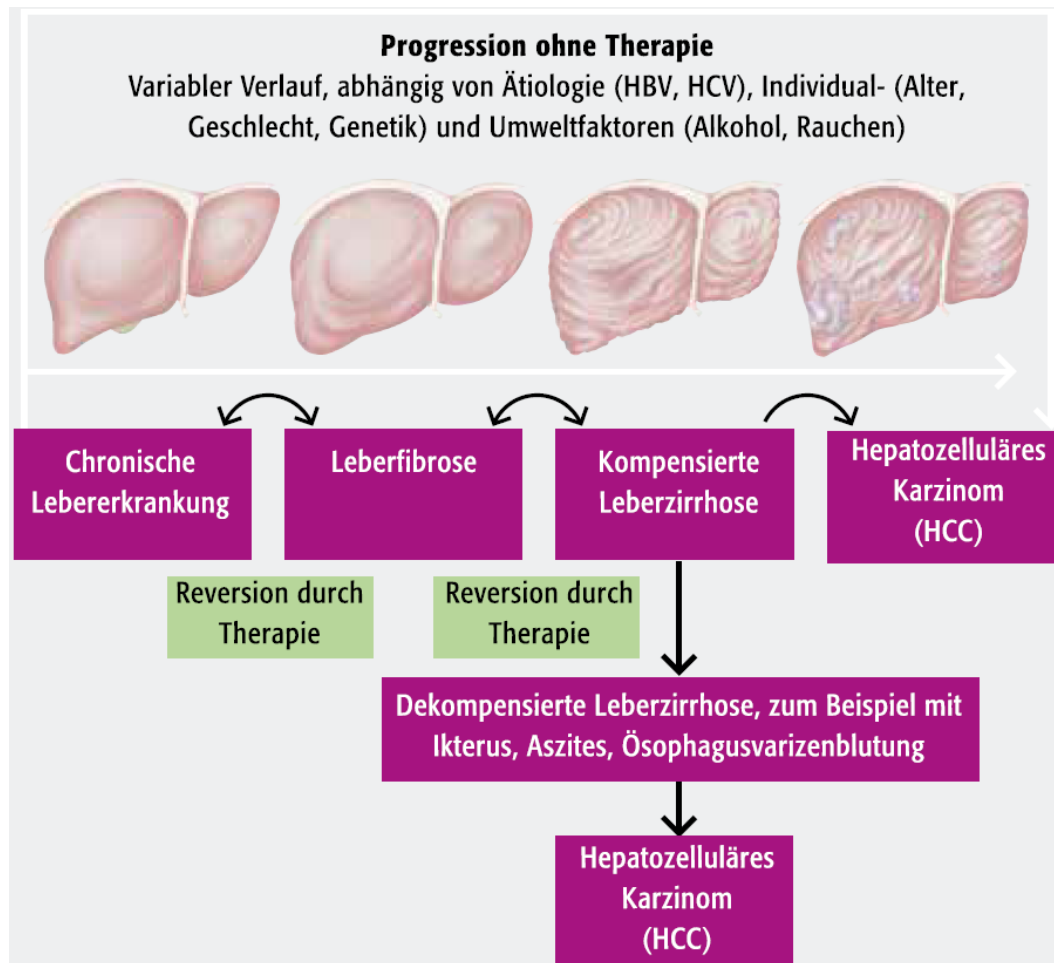


Abbildung 1: Progression chronischer Lebererkrankungen bis zur Leberzirrhose (Quelle der Abbildung: Labenz C. Pharmazeutische Zeitung, „Leberzirrhose - Die Progredienz aufhalten“)

Die Leberzirrhose (Stadium F4) stellt dabei das gemeinsame Endstadium des fortschreitenden bindegewebigen Umbaus der Leber bei allen Leberkrankheiten dar. Es wird die kompensierte von der dekompensierten Leberzirrhose unterschieden: Im Frühstadium der Leberzirrhose sind die Patienten in der Regel symptomfrei, es sind noch keine Organkomplikationen aufgetreten, und die Leberfunktion ist weitgehend erhalten. Bei einem Großteil der Grunderkrankungen besteht die Möglichkeit zur Therapie, was der Leber die Möglichkeit zur Regeneration geben kann. Das Stadium einer dekompensierten Leberzirrhose (Komplikationsstadium) ist dadurch gekennzeichnet, dass eine fortgesetzte Schädigung des Organs zu schwerwiegenden Komplikationen wie inneren Blutungen (Ösophagusvarizenblutung), Bauchwassersucht (Aszites), Nierenversagen (hepatorenales Syndrom) oder Leberkoma (hepatische Enzephalopathie) bis hin zur Entwicklung von Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom) führt.

Obwohl die Leberzirrhose sich in der Regel über Jahrzehnte entwickelt, wird die Diagnose meist erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt. Selbst in Ländern mit hochentwickeltem Gesundheitssystem wird eine Leberzirrhose nur bei ca. 25% der Patienten im asymptomatischen Frühstadium diagnostiziert (Jepsen et al. 2010). Regelmäßig wird die Diagnose einer Leberzirrhose erst mit dem Auftreten der Komplikationen und damit zu spät gestellt. Patienten mit einer dekompensierten Leberzirrhose stellen ein Hochrisiko-Kollektiv für die Entwicklung weiterer Dekompensationsereignisse dar. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Patienten mit Leberzirrhose liegt dabei um 10 bis 20 Jahre niedriger als die der Gesamtpopulation (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Dabei ist die

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Leberzirrhose im kompensierten Stadium in den allermeisten Fällen einer ursächlichen Therapie zugänglich, die ein Voranschreiten der Erkrankung verhindern und der Entwicklung von Komplikationen vorbeugen kann.

Ab einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose steigen die Leber-assoziierte Morbidität und Mortalität deutlich an. Zusätzlich kann eine prognoserelevante Unterscheidung zwischen Patienten mit einer kompensierten und dekompenzierten Leberzirrhose vorgenommen werden. Eine dekompenzierte Leberzirrhose liegt per definitionem bei erstmaligem Auftreten von Aszites, einem Ikterus (Gelbsucht), einer hepatischen Enzephalopathie (HE) oder einer Varizenblutung vor.

Eine wesentliche Ursache für den geringen Anteil an Frühdiagnosen ist das Fehlen eines strukturierten Diagnosepfades für Patienten mit fortgeschrittenen chronischen Leberkrankheiten. Für chronische Leberkrankheiten sind in der Regelversorgung keinerlei Früherkennungsprogramme etabliert. Zwar hat jeder GKV-Versicherte ab dem 35. Lebensjahr das Anrecht auf eine Check-Up-Untersuchung, diese beinhaltet jedoch nicht die Bestimmung der Leberwerte. Selbst wenn im Rahmen von hausärztlichen Blutuntersuchungen erhöhte Leberwerte auffallen, ist in der Regelversorgung kein Algorithmus für die Identifizierung von Patienten mit erhöhten Leberwerten und gleichzeitig hohem Risiko für eine Leberzirrhose etabliert (Wedemeyer et al. 2010).

In der vorgelegten neuen Versorgungsform „Strukturierte Früh-Erkennung einer Asymptomatischen Leberzirrhose (SEAL)“ wurde daher in Rheinland-Pfalz und im Saarland untersucht, inwieweit der Frühdiagnose-Anteil von Patienten mit Leberzirrhose (Stadium 4) oder einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose (Präzirrhose-Stadium 3) im asymptomatischen Stadium durch Etablierung eines Leberwert-Screenings im Rahmen der hausärztlichen GKV-Check-Up-Untersuchung mit anschließender Aufnahme in einen strukturierten transsektoralen Versorgungskreis bei Versicherten der AOK Rheinland-Pfalz/Saarland verbessert werden kann.

Zielpopulation der geplanten neuen Versorgungsform sind GKV-Versicherte der AOK Rheinland-Pfalz/Saarland, die älter als 35 Jahre sind und an der in der Regelversorgung etablierten Check-Up-Untersuchung durch ihren Hausarzt teilnehmen. Abbildung 2 stellt den SEAL-Algorithmus zusammenfassend dar.



SEAL – Diagnose-Algorithmus

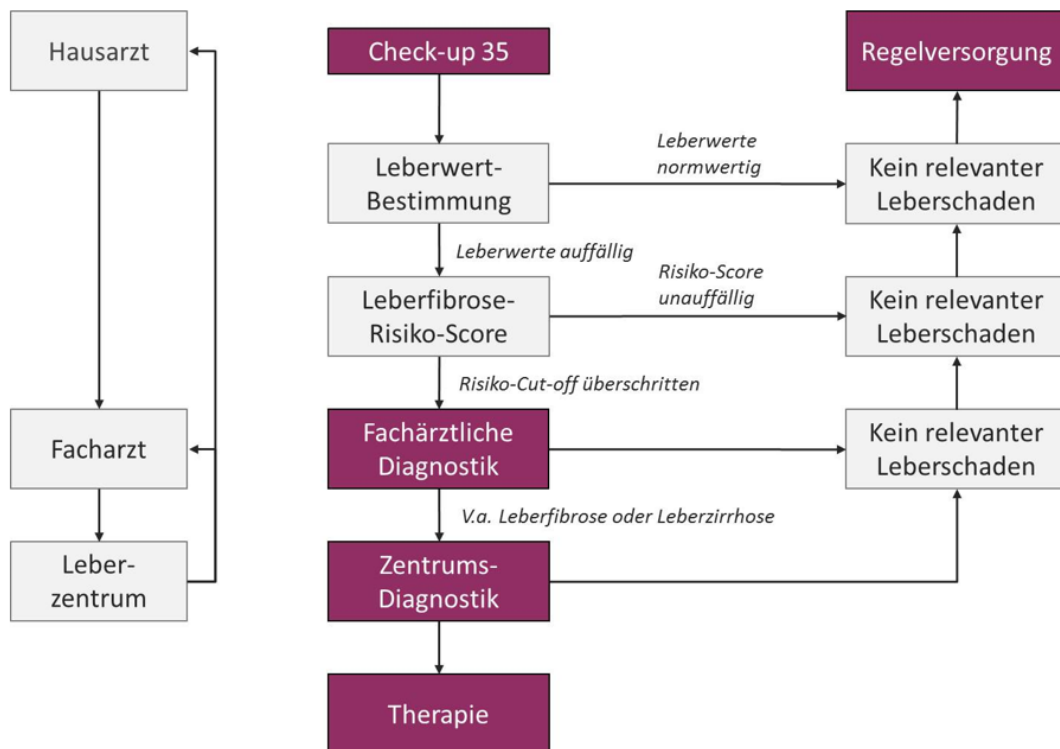


Abbildung 2: SEAL-Algorithmus zur frühen Identifizierung und Versorgung von Patienten mit weit fortgeschrittener Fibrose (F3) oder Leberzirrhose (F4).

Nach individueller Einwilligung der Versicherten zur Teilnahme am Programm wurden im Rahmen der Check-Up-Blutuntersuchung in der Interventionsgruppe die Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie die Thrombozytenzahl bestimmt. Aus den Parametern Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie die Thrombozytenzahl wurde dann der AST/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI) berechnet.

Der APRI ist ein für einzelne Lebererkrankungen validierter und einfach zu berechnender Marker für die nicht invasive Detektion von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine weit fortgeschrittene Leberfibrose (Präzirrhose-Stadium 3) und Leberzirrhose (Stadium 4) (Wai et al. 2003). Er wird wie folgt berechnet (Abbildung 3):

$$APRI = \frac{\frac{AST}{AST\ ULN} * 100}{Thrombozyten \left(\frac{10^9}{L} \right)}$$

Abbildung 3: Berechnung des AST/Thrombozyten-Ratio-Index (APRI). ULN = Upper Limit of Normal = obere Normwertgrenze.

Bei einem $APRI \leq 0,5$ ist eine fortgeschrittene Leberfibrose mit einem negativ prädiktiven Wert von 90% sehr unwahrscheinlich. Bei einem $APRI \leq 0,5$ scheidet der Versicherte aus der neuen Versorgungsform aus und verbleibt in der hausärztlichen Regelversorgung. Versicherte mit einem APRI-Wert $> 0,5$, in Kombination mit mindestens einer erhöhten Transaminase (AST,

ALT), werden an eine fachärztliche Praxis mit gastroenterologischem Schwerpunkt oder einen Gastroenterolog*innen zur weiteren Abklärung überwiesen.

Die Überweisung erfolgt dabei an einen am Programm teilnehmenden fachärztliche Praxis in der Region, der mit Erfassung der hausärztlichen Dokumentation auf der SEAL-Webplattform, der projekteigenen transsektoralen IT-Online-Plattform, eine pseudonymisierte Benachrichtigung erhält und eine zeitnahe Terminvergabe zusichert. Die fachärztliche Diagnostik erfolgt innerhalb der Regelversorgung und umfasst neben einer Risiko-Anamnese weitere Labordiagnostik zum Ausschluss von chronischer Virushepatitis B oder C, von autoimmunen Leber- und Gallenwegserkrankungen sowie der häufigsten Stoffwechselkrankheiten, die eine Leberzirrhose verursachen können. Zudem erfolgt eine fachärztliche Ultraschall-Untersuchung der Leber. Sofern sich der Verdacht auf eine Leberzirrhose (Stadium 4) oder eine weit fortgeschrittene Leberfibrose (Präzirrrose-Stadium 3) nicht erhärten lässt, scheidet der Versicherte nach fachärztlicher Dokumentation der Ergebnisse in der o.g. transsektoralen IT-Online-Plattform und entsprechender Rückmeldung an den behandelnden Hausarzt aus dem Programm aus und kehrt in die hausärztliche Regelversorgung zurück. Bei logistischen oder zeitlichen Vorteilen kann der Versicherte, anstelle des Besuchs in der fachärztlichen Praxis, auch einen Termin am Leberzentrum wahrnehmen.

Bei Verdacht auf eine weit fortgeschrittene Leberfibrose (Präzirrrose-Stadium 3) oder Leberzirrhose (Stadium 4) erfolgt die Überweisung des Versicherten an eines der beiden teilnehmenden Leberzentren an der Universitätsmedizin Mainz oder dem Universitätsklinikum des Saarlandes. Im Leberzentrum wird die Diagnostik komplettiert und gesichert. Hierzu zählen die Durchführung einer Elastografie (einer meist nur an Zentren verfügbaren nicht-invasiven apparativen Methode zur quantitativen Abschätzung der Leberfibrose und Zirrhose) sowie eine histopathologische Untersuchung einer Leberbiopsie, falls diese zur abschließenden Klärung der Grundkrankheit indiziert ist. Nach Sicherung der Diagnose erfolgen in Abhängigkeit von der ursächlichen Grunderkrankung spezifische therapeutische Interventionen mit dem Ziel, ein Voranschreiten der Leberfibrose (Präzirrrose-Stadium 3) bzw. Leberzirrhose (Stadium 4) in das Komplikations-Stadium zu verhindern. Die Untersuchungsergebnisse und therapeutische Interventionen werden in der transsektoralen IT-Plattform erfasst. Die haus- und fachärztlichen Praxen werden über alle Untersuchungsergebnisse informiert, so dass die weitere Behandlung transsektoral und interdisziplinär erfolgt, wobei der Hausärztin/ dem Hausarzt die Lotsenfunktion im Rahmen des Selektivvertrags zukommt.

Das vorgelegte SEAL-Programm nutzt mit dem GKV-Check-Up 35 bestehende Elemente der GKV-Regelversorgung und erweitert diese um einen innovativen und einen transsektoralen Aspekt, durch den die bisher in der Regelversorgung nicht berücksichtigte "Lebergesundheit" erfasst werden kann. Bisher existieren keine entsprechenden Selektivverträge, die sich mit der Frühdiagnose einer Leberzirrhose befassen. Durch die Nutzung einer transsektoralen IT-Plattform werden die haus- und die fachärztliche Behandlung verzahnt und Reibungsverluste an den Sektoren-Schnittstellen vermieden. Teilnehmende Hausärzt*innen, Internist*innen und Fachärzt*innen für Gastroenterologie erhalten mit dem SEAL-Algorithmus einen definierten Diagnose-Pfad, der Risiko-Patienten anhand des APRI identifizieren und zugleich eine übermäßige Inanspruchnahme von Fachärzten und Hochschul-Ambulanzen vermeiden soll. Unmittelbares Ergebnis der neuen Versorgungsform ist die Anzahl der Frühdiagnosen einer Leberzirrhose im Rahmen des GKV-Check-Up. Zudem ermöglicht das SEAL-Programm eine Kosten-Nutzen-Berechnung für die potenziell flächendeckende Etablierung eines solchen Algorithmus im Rahmen der GKV-Regelversorgung. Bei positiver Evaluation des SEAL-Programm ist der potenzielle langfristige Effekt auf die Lebergesundheit der GKV-Population bei Übernahme in die Regelversorgung als sehr hoch einzuschätzen.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Die vorgelegte neue Versorgungsform wurde auf der Rechtsgrundlage eines Selektivvertrags nach § 140 a SGB V (Besondere Versorgung) erbracht, der zwischen der AOK Rheinland-Pfalz/Saarland, der Universitätsmedizin Mainz und dem Universitätsklinikum des Saarlandes und den einzelnen am SEAL-Programm teilnehmenden Haus- und Fachärzten abgeschlossen wurde.

Die vorgeschlagene Versorgungsform ergänzt ein bereits in der Regelversorgung etabliertes Screening-Instrument um die bisher nicht berücksichtigte Komponente der "Lebergesundheit". Für den individuellen Versicherten entsteht die Chance, dass eine bisher unerkannte weit fortgeschrittene Leberfibrose oder Leberzirrhose in einem Stadium diagnostiziert wird, welches je nach Ursache spezifische Therapiemaßnahmen ermöglicht, die ein Fortschreiten der Krankheit verhindern und sogar zu einer Zirrhoseregression führen können (Chang et al. 2010, Zoutendijk et al. 2013). Zudem können diese Patienten vor Entwicklung von Komplikationen den in internationalen Leitlinien empfohlenen Überwachungsmaßnahmen zugeführt werden, wie einer Früherkennung und Blutungsprophylaxe bei Ösophagusvarizen oder der in halbjährlichen Abständen empfohlenen Leberultraschall zur Früherkennung von Leberkrebs, der bislang nur bei 20-25% der Patienten in einem potenziell kurativen Stadium diagnostiziert wird (Dufour et al. 2012).

2. Darstellung des Evaluationsdesigns

Die Evaluation der neuen Versorgungsform SEAL zur Verbesserung der Frühdiagnose von Patienten mit asymptomatischer und bisher nicht diagnostizierter Leberzirrhose (Stadium 4) oder einer weit fortgeschrittenen und bisher nicht diagnostizierten Leberfibrose (Präzirrhose-Stadium F3) erfolgt auf 3 Ebenen: biostatistische Evaluation, gesundheitsökonomische Evaluation und psychosoziale Evaluation.

Der primäre Endpunkt der Evaluation des SEAL-Projekts wurde folgendermaßen definiert:

1. Anzahl der im Rahmen des SEAL-Programms diagnostizierten Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose (F3-Fibrose; Prä-Leberzirrhose) oder einer Leberzirrhose je 1.000 GKV-Check-Up-Untersuchungen im Vergleich mit der Anzahl der Frühdiagnosen einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose (F3-Fibrose; Prä-Leberzirrhose) oder einer Leberzirrhose je 1.000 GKV-Check-Up-Untersuchungen in der Regelversorgung

Die sekundären Endpunkte der Evaluation des SEAL-Projekts wurden folgendermaßen definiert:

2. die Teilnahmeraten von Hausärzten (als Prozessparameter)
3. die Prävalenz von erhöhten Leberwerten sowie der ursächlichen Grunderkrankungen in der GKV-Check-Up-Population
4. die Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-Up-Population
5. die Anzahl der durchgeführten Screening-Maßnahmen je frühdiagnostizierter Leberzirrhose
6. der Anteil der diagnostizierten Hepatopathien, die einer spezifischen therapeutischen Intervention mit Aussicht auf Heilung der Grundkrankheit zugeführt werden können
7. der Anteil der diagnostizierten Hepatopathien, die keiner spezifischen therapeutischen Intervention zugänglich sind aber zu einer Inanspruchnahme von Ressourcen geführt haben
8. die GKV-Kosten je Leberzirrhose-Frühdiagnose entsprechend des SEAL-Algorithmus
9. die durch Frühdiagnose langfristig gesparten Behandlungskosten
10. der Vergleich der durchschnittlichen GKV-Kosten in den 3 bzw. 12 Monaten nach Diagnose einer Leberzirrhose im Rahmen des SEAL-Programms vs. der durchschnittlichen GKV-Kosten nach Erstdiagnose einer Leberzirrhose in der GKV-Regelversorgung (kurzfristige Kostenveränderung durch SEAL & kurzfristige Kosten-Nutzen-Analyse)
11. der Vergleich der durchschnittlichen GKV-Kosten von Zirrhosepatienten in der längeren Frist bei Diagnose im Rahmen des SEAL-Programms vs. in der GKV-Regelversorgung (langfristige Kostenveränderung durch SEAL & längerfristige Kosten-Nutzen-Analyse)
12. Belastungen von Teilnehmern durch falsch-positive Facharzt-Weiterleitungen
13. die Zufriedenheit der Haus- und Fachärzte mit der neuen Versorgungsform nach Etablierung
14. Probleme in der Etablierungsphase

2.1 Biostatistische Evaluation

Vorbemerkung: Die biostatistische Evaluation stellt einen eigenständigen Bestandteil des SEAL-Projekts und dieses Berichts dar. Sie erfolgte unabhängig von der Konsortialführung. Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

Zur Evaluation des SEAL-Programms wurde in einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie mit historischer Kontrolle als zentrale Fragestellung untersucht, inwiefern das vorgeschlagene Leberwert-Screening den Frühdiagnose-Anteil von Patienten mit Leberzirrhose oder einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose (Präzirrhose-Stadium F3) erhöht. Weitere Fragestellungen wurden sekundär betrachtet.

2.1.1 Ziele der biostatistischen Evaluation

2.1.1.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt (Endpunkt 1) des SEAL-Programms gemäß dem Evaluationskonzept vom 14.01.2021 lautet:

- Die Anzahl der im Rahmen des SEAL-Programms diagnostizierten Patienten mit einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose (F3-Fibrose; Prä-Leberzirrhose) oder einer Leberzirrhose je 1.000 Check-up-Untersuchungen im Vergleich mit der Anzahl der Frühdiagnosen einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose (F3-Fibrose; Prä-Leberzirrhose) oder einer Leberzirrhose je 1.000 Check-up-Untersuchungen in der Regelversorgung

2.1.1.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte der biostatistischen Evaluation gemäß Projektantrag sind:

- Endpunkt 2: Die Teilnahmeraten von Hausärzten (als Prozessparameter)
- Endpunkt 3: Die Prävalenz von erhöhten Leberwerten sowie der ursächlichen Grunderkrankungen in der GKV-Check-up-Population
- Endpunkt 4: Die Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population

2.1.2 Datengrundlage

Zur Auswertung der primären und sekundären Endpunkte wurden zwei unterschiedliche Datenquellen herangezogen:

2.1.2.1 eCRF-Daten

Für die SEAL-Teilnehmer standen prospektiv erhobene und gemäß Datenschutzkonzept (finale und eingereichte Version 9.1 vom 07.09.2018) anonymisierte Primärdaten zur Verfügung, die mittels elektronischer Case Report Form (eCRF) erfasst wurden. Die eCRF's wurden für alle SEAL-Teilnehmer vom Hausarzt (HA), bei entsprechenden Befunden (APRI > 0,5 in Kombination mit mindestens einer erhöhten Transaminase) darüber hinaus vom niedergelassenen Facharzt (FA) und/oder von Fachärzten aus Leberzentren (LZ) ausgefüllt. Diese wurden vom Interdisziplinären Zentrum Klinische Studien (IZKS) gespeichert und den Evaluatoren als CSV-Tabellen übermittelt.

2.1.2.2 GKV-Daten

Für die SEAL-Teilnehmer, die Kontrollen sowie eine repräsentative Stichprobe Versicherter im Alter über 35 Jahre wurden anonymisierte Sekundärdaten in Form von Routinedaten der AOK Rheinland-Pfalz/Saarland (RPS) herangezogen. Diese GKV-Daten umfassen den Zeitraum ab dem 1. Quartal 2013 bis zum 1. Quartal 2021.

2.1.3 Übersicht der Studienpopulationen

Zielpopulation der im SEAL-Programm vorgeschlagenen Versorgungsform sind GKV-Versicherte der AOK RPS, die 35 Jahre oder älter sind und an der in der Regelversorgung etablierten Vorsorgeuntersuchung Check-up 35 bei ihrem Hausarzt teilnehmen. Zur Analyse der primären und sekundären Endpunkte sowie zur Untersuchung der Repräsentativität werden verschiedene *Studienpopulationen* betrachtet, die im Folgenden kurz dargestellt werden. Die genauen Definitionen der Analysepopulationen werden dann zusammen mit der jeweiligen Auswertung beschrieben.

2.1.3.1 Zufallsstichprobe AOK RPS

Grundmenge sind alle Personen, die im Zeitraum 01.01.2016 bis 31.12.2017 zumindest zeitweise bei der AOK RPS versichert waren und am 01.01.1981 oder früher geboren wurden (d.h. am 01.01.2016 mindestens 35 Jahre alt waren). Aus dieser Grundmenge wurde eine zufällige Stichprobe im Umfang von 180.000 Versicherten gezogen. Es wird angenommen, dass diese repräsentativ ist für Versicherte der AOK RPS, die mindestens 35 Jahre alt und damit berechtigt sind, regelmäßig am Check-up 35 teilzunehmen.

2.1.3.2 GKV-Check-up-Population (Regelversorgung)

Enthalten sind alle Personen, die im Zeitraum 1. Quartal 2013 bis 1. Quartal 2021 zumindest zeitweise bei der AOK RPS versichert waren und in diesem Zeitraum mindestens einmal am Check-up 35 teilgenommen haben. Als Check-up-Teilnehmer gilt dabei jede Person, für die mindestens einmal die Gebührenordnungsposition (GOP) 01732 abgerechnet wurde.

2.1.3.3 Kontrollgruppe aus der GKV-Check-up-Population (Regelversorgung)

Hierbei handelt es sich um eine Teilmenge der Check-up-Teilnehmer im Zeitraum 2016-2017 (Kontrollzeitraum), die zum Vergleich mit den SEAL-Teilnehmern herangezogen wurde. Versicherte der Kontrollgruppe mussten ebenso die Auswahlkriterien erfüllen, insbesondere durften keine prävalenten Zirrhose- bzw. Fibrose-Fälle enthalten sein. Als Kontrollzeitraum wurden die beiden Jahre vor der SEAL-Programmlaufzeit gewählt, um die Regelversorgung ohne einen möglichen Einfluss der SEAL-Studie abzubilden.

2.1.3.4 SEAL-Teilnehmer

Die Studienpopulation der SEAL-Teilnehmer besteht aus Patienten, die sich während der Rekrutierungsphase, d.h. im Zeitraum 01.01.2018 bis zum 28.02.2021 bei ihrem Hausarzt im SEAL-Programm eingeschrieben und am Check-up 35 teilgenommen haben. Zugelassen waren alle Personen, die jedes der im Studienprotokoll (Version 1.1 vom 23.04.2020) dargestellten Auswahlkriterien erfüllen.

2.1.4 Fallzahlberechnung

Die Fallzahlberechnung beruhte auf dem primären Endpunkt, d.h. dem Anteil an diagnostizierten Leberfibrosen bzw. -zirrhosen an den durchgeführten GKV-Check-up-Untersuchungen, bzw. dessen Vergleich zwischen der SEAL-Kohorte und einer Kontrollkohorte Versicherter auf Basis der GKV-Daten. Die Kalkulation wurde vor Projektbeginn durchgeführt und wegen der initial langsameren Rekrutierung im Verlauf ergänzt (vgl. Stellungnahme an den Projektträger vom 28.11.2018). Das zugrundeliegende Verfahren ist ein statistischer Test zum Vergleich von Anteilen. Der Typ 1-Fehler wurde auf 5% festgesetzt, die Fallzahl wurde für eine Power von 80% kalkuliert.

Zur Abschätzung der notwendigen Fallzahl wurde von einer Leberfibrose-/Leberzirrhose-Prävalenz von 1% ausgegangen, wobei 0,75% als unentdeckt angenommen wurden. Weiterhin wurde angenommen, dass die Wahrscheinlichkeit der Detektion von erhöhten Leberwerten bei Vorliegen einer Leberzirrhose 80% ist.

In der ursprünglichen Kalkulation hatten wir angenommen, dass 95% der bei Hausärzten identifizierten Patienten tatsächlich ihren Facharzttermin wahrnehmen würden. Eine anschließend durchgeführte informelle erste Befragung von Hausärzten hatte allerdings ergeben, dass faktisch mit einer vollständigen Wahrnehmung der Facharzttermine gerechnet werden könne. So erklärten alle Versicherten bereits vorab ihre Bereitschaft zur Leberwertabklärung, zudem wurde im SEAL-Programm eine IT-basierte Unterstützung der Überweisung zum Facharzt und Terminvergabe implementiert, was eine weitere Erhöhung der Teilnahmequote erwarten ließ. Entsprechend wurde eine Neuberechnung der Fallzahl durchgeführt, welche zu einer geringeren Fallzahl führte.

Basierend auf den oben genannten Zahlen wurde bei der Rekalkulation davon ausgegangen, dass bei $0,75\% \times 0,8 = 0,6\%$ der SEAL-Teilnehmer eine Fibrose/Zirrhose diagnostiziert würde. Für die Kontrollgruppe aus der Regelversorgung, gebildet aus GKV-Sekundärdaten, wurde angenommen, dass Hausärzte bei maximal $2/3$ der unentdeckten Fälle die notwendige Leberwertbestimmung durchführen und eine Facharztüberweisung veranlassen würden, d.h. dass bei maximal $0,75\% \times 2/3 \times 0,8 = 0,4\%$ eine Fibrose/Zirrhose entdeckt würde. Zur weiteren Erhöhung der Power (und Erzielung einer besser realisierbaren Fallzahl) wurde im Gegensatz zur ursprünglichen Kalkulation auch von einem einseitigen Test ausgegangen, da nicht zu erwarten war, dass der SEAL-Algorithmus zu einem geringeren Diagnose-Anteil führen würde.

Infolge der initial langsameren Rekrutierung wurde im Projektverlauf außerdem vorgeschlagen, zu einem Design überzugehen, in dem SEAL-Teilnehmer und GKV-Kontrollen im Verhältnis 1:2 berücksichtigt werden, um eine Verringerung der Power der Primäranalyse zu verhindern (vgl. Stellungnahme an den Projektträger vom 28.11.2018). Durch die Verwendung von GKV-Sekundärdaten zur Bildung der Kontrollkohorte war die hierfür erforderliche Aufstockung der Kontrollgruppe möglich; diese Änderung wurde im Januar 2021 genehmigt (vgl. Änderungsbescheid vom 06.01.2021).

Um bei einem einseitigen Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der Diagnose-Anteile zwischen der SEAL-Kohorte und der GKV-Vergleichsgruppe bei einem Typ-1-Fehler von 5% eine Power von 80% zu gewährleisten, ist eine Interventionsgruppe mit mindestens 11.275 Teilnehmern sowie eine Vergleichsgruppe mit 22.550 Kontrollen notwendig. Durch die Erhebung im eCRF für SEAL-Teilnehmer und die Kopplung der Arzthonorare an eine vollständige Dokumentation war zudem ein hoher Grad an Endpunkt-Vollständigkeit zu vermuten. Trotzdem war ein gewisser geringer Anteil von Teilnehmern zu erwarten, für die keine vollständige Information vorliegen würde. Dieser wurde auf 3% ($n=349$) geschätzt. Damit ergab die Fallzahlkalkulation, dass für die Auswertung des primären Endpunkts 11.624 Teilnehmer für die SEAL-Kohorte sowie 23.248 GKV-Kontrollen notwendig sein würden.

2.1.5 Operationalisierung

Zur Auswertung des primären Endpunkts (Frühdiagnose ja/nein) wurden a priori verschiedene Operationalisierungen festgelegt, um den wahren Effekt des SEAL-Programms möglichst realitätsgetreu abbilden zu können. Die Operationalisierung bezieht sich dabei sowohl auf die Definition der Studienpopulationen (Nennerpopulationen) als auch auf die Falldefinitionen einer Frühdiagnose (Zähler) der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen. Im Wesentlichen wurde dabei zwischen „weiten Definitionen“ und „engen Definitionen“ unterschieden, welche im nächsten Abschnitt spezifiziert werden.

Es wurde vorab festgelegt, dass der primäre Endpunkt für die Primärauswertung jeweils mittels der „weiten Definition“ operationalisiert wird und sekundär eine Auswertung nach „enger Definition“ im Sinne einer Sensitivitätsanalyse bzgl. der Operationalisierung erfolgt. Um mögliche Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt zu eruieren, wurden weitere

sekundäre Analysen zum primären Endpunkt durchgeführt, die teils präspezifiziert, teils post-hoc erfolgten und entsprechend gekennzeichnet sind. Bei diesen handelt es sich um Modifikationen der beiden o.g. Operationalisierungen, die im Ergebnis-Abschnitt detailliert dargestellt sind. Die Primärauswertung und auch die Analyse nach „enger Definition“ beruhen auf einer Gegenüberstellung von eCRF-Daten der SEAL-Teilnehmer und GKV-Daten der Kontrollgruppe, da die GKV-Daten der SEAL-Teilnehmer aufgrund des zeitlichen Verzugs nur für einen Teilzeitraum und für die Kontrollgruppe keine prospektiven eCRF-Daten zur Verfügung standen.

2.1.5.1 SEAL-Teilnehmer

Für die *Nennerpopulation der SEAL-Teilnehmer* galten folgende Auswahlkriterien:

- Check-up-Teilnahme im Zeitraum 01/2018-02/2021
- Eingang der schriftlichen Einverständniserklärung bei der AOK RPS
- HA-eCRF ausgefüllt bzgl. APRI, AST inkl. Normwert, Thrombozytenzahl, Alter, Geschlecht, Check-up-Datum
- zum Zeitpunkt des Check-ups bei der AOK RPS versichert
- Alter mindestens 35 Jahre
- keine vorbekannte Leberzirrhose
- keine Kündigung der AOK-Mitgliedschaft vor Ende des SEAL-Programms
 - Ausnahme: im Fall der weiten Definition kein Ausschluss von Teilnehmern, die nach einer positiver FA-Diagnose gekündigt haben

Die Falldefinition innerhalb der SEAL-Teilnehmer beruht auf den Daten des LZ-eCRF und – für die weite Definition – zusätzlich auf den Daten des FA-eCRF.

Falldefinition nach weiter Definition:

- Grad der Leberschädigung im LZ-eCRF dokumentiert:
 - relevante chronische Leberparenchymerkrankung → Fall
 - kein Hinweis auf relevante Leberparenchymerkrankung → kein Fall
- LZ-eCRF oder Angabe zum Grad der Leberschädigung fehlt, aber FA-eCRF mit Angabe Anhalt für fortgeschrittene chronische Leberparenchymerkrankung vorhanden → Fall
- sonst → kein Fall

Falldefinition nach enger Definition:

- Angabe Leberzirrhose (F4) im LZ-eCRF unter Grad der Leberschädigung → Fall
- sonst → kein Fall

Grad der Leberschädigung i

Kein Hinweis auf fortgeschrittene chronische Leberparenchymschädigung

Anhalt für fortgeschrittene chronische Leberparenchymerkrankung (z.B. relevante Leberfibrose, Leberzirrhose)

Komplikationen

Nein

Ja

Ösophagusvarizen

Nein Ja, bisher ohne Blutungsereignis Ja, Z.n. Blutung Unbekannt

Aszites

Nein Ja, sonografisch Ja, klinisch

Hepatische Enzephalopathie

Nein Ja Unbekannt

Sonstige
Bitte spezifizieren Sie

Abbildung 4: Auszug aus der fachärztlichen Schlussfolgerung im FA-eCRF

Grad der Leberschädigung

Kein Hinweis auf relevante chronische Leberparenchymschädigung

Relevante chronische Leberparenchymerkrankung (z.B. Leberfibrose \geq F3, Leberzirrhose)

Spezifikation

Leberzirrhose (F4)

Relevante Leberfibrose (\geq F3)

Fibrosestadium

F3

Fibrosegrad unbekannt

Freitext (optional)

Komplikationen

Nein

Ja

Abbildung 5: Auszug aus der abschließenden Beurteilung im LZ-eCRF

2.1.5.2 Kontrollgruppe

Zur Definition der Kontrollgruppe und der Operationalisierung eines Falles gemäß weiter bzw. enger Definition innerhalb der Kontrollgruppe wurden die nachfolgend aufgelisteten ICD-10-Codes herangezogen. Dabei wurde für beide Definitionen gefordert, dass es sich um eine *gesicherte Diagnose* (ambulante Versorgung und Institutsambulanzen) bzw. *primäre oder sekundäre Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung* (stationäre Versorgung) handelt.

Zirrhose-Diagnosen nach weiter Definition:

- durch Facharzt (Arztgruppenschlüssel (AGS) 00, 03 oder höher), Institutsambulanz oder Krankenhaus diagnostiziert
 - K70.2 Alkoholische Fibrose und Sklerose der Leber
 - K71.7 Toxische Leberkrankheit mit Fibrose und Zirrhose der Leber
 - K74.0 - K74.2 Fibrose und Zirrhose der Leber
 - K74.4 Sekundäre biliäre Zirrhose
- durch beliebigen Arzt gestellt (auch Hausarzt, d.h. AGS 01 oder 02)
 - K70.3 Alkoholische Leberzirrhose
 - K74.5 Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet
 - K74.6 Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber
 - K74.70! - K74.72! Klinische Stadien der Leberzirrhose

Zirrhose-Diagnosen nach enger Definition:

- durch beliebigen Arzt gestellt (auch Hausarzt, d.h. AGS 01 oder 02)
 - K70.3 Alkoholische Leberzirrhose
 - K74.5 Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet
 - K74.6 Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber
 - K74.70! - K74.72! Klinische Stadien der Leberzirrhose

Ambulante Diagnosen und Diagnosen von Institutsambulanzen sind jeweils ohne vollständige Datumsangabe einem Quartal zugeordnet; zur Bestimmung des Diagnosequartals stationärer (Entlass-)Diagnosen wurde das Aufnahme- und Entlassdatum herangezogen.

Für die *Nennerpopulation der Kontrollgruppe*, die aus Versicherten der AOK RPS gebildet wurde und die Regelversorgung repräsentiert, galten folgende Auswahlkriterien:

- mindestens eine Check-up-Teilnahme im Zeitraum 01/2016-12/2017
 - im Fall mehrerer Check-up-Teilnahmen wurde jeweils die erste betrachtet
- Alter von mindestens 35 Jahren im Monat des Check-up
- kein „prävalenter Fall“, d.h. in 4 Quartalen vor dem individuellen Check-up-Quartal wurde keiner der entsprechenden ICD-Codes kodiert
- durchgängige Versicherung bei der AOK RPS im folgenden individuellen Zeitraum:
 - in den 4 Quartalen vor dem Check-up-Quartal, sowie
 - im Check-up-Quartal, sowie
 - in den 4 Quartalen nach dem Check-up-Quartal oder bis zum Tod

Als *Fall gemäß weiter respektive enger Definition* galten in der Kontrollgruppe Versicherte, für die im Check-up-Quartal oder spätestens im 4. Quartal danach mindestens ein entsprechender ICD-Code kodiert wurde. Alle übrigen Versicherten der Kontrollgruppe galten als *kein Fall*.

2.1.6 Statistische Methodik

Die folgende Analysestrategie wurde a priori festgelegt und in der Primärauswertung sowie den Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt angewandt.

Ziel der Auswertungen des primären Endpunkts ist es abzuschätzen, welchen Effekt das SEAL-Programm auf die Frühdiagnoserate in der Regelversorgung und somit in der Kontrollpopulation gezeigt hätte. Hierfür wurde der primäre Endpunkt (Frühdiagnose ja/nein, Zähler) mittels logistischer Regression auf Individualebene gemeinsam in den beiden Nennerpopulationen ausgewertet. Mögliche Abhängigkeiten innerhalb der Check-up-Praxen (HA) wurden durch cluster-robuste Standardfehler berücksichtigt. Die Zugehörigkeit zur SEAL- oder Kontrollpopulation ging als unabhängige Indikatorvariable in die Regression ein. Adjustiert wurde für das Geschlecht und das Alter zum Zeitpunkt des Check-up (nicht gerundete Dekaden), wobei als zusätzliche Prädiktoren das quadrierte sowie das logarithmierte Alter aufgenommen wurden, um für die Abhängigkeit der Frühdiagnoserate vom Alter auch Verläufe mit Extremum und bzw. oder Abflachung modellieren zu können.

Als Effektmaß wurde das marginale Odds-Ratio (mOR) mit nach oben offenem einseitigem 95%-Konfidenzintervall zum Vergleich der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL festgelegt. Dabei gilt

$$\text{mOR} = \frac{p_1}{1 - p_1} \div \frac{p_0}{1 - p_0}$$

wobei p_1 der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoserate mit SEAL und p_0 der Frühdiagnoserate in der Kontrollpopulation ohne SEAL entspricht. Zusätzlich und rein deskriptiv wird auch das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall berichtet. Geschätzt wurde das marginale Odds-Ratio mittels der regressions-basierten Frühdiagnoseraten in der Kontrollpopulation mit und ohne SEAL-Programm. Zur Ermittlung der Frühdiagnoseraten wurde die Wahrscheinlichkeit, eine Frühdiagnose zu erhalten, für alle Versicherten der Kontrollpopulation auf Basis der logistischen Regression mit und ohne SEAL-Programm geschätzt und anschließend jeweils als arithmetisches Mittel errechnet (Standardisierung). Bei der Schätzung der zugehörigen Standardfehler wurde berücksichtigt, dass die beobachteten Kovariablen einer zufälligen Stichprobe entstammen.

2.1.7 Software

Für die Evaluation wurden *RStudio 1.4* mit *R 4.0.5* sowie *Stata 16* eingesetzt. Die Berichterstellung fand automatisiert und reproduzierbar mittels *R Markdown* statt. Die Analysen des primären Endpunkts wurden in *Stata* durchgeführt und mithilfe des R-Pakets *RStata* eingebunden. Bei der Modellanpassung wurden die cluster-robusten Standardfehler mittels der Option *vce(cluster clustvar)* realisiert. Zur Schätzung der standardisierten Frühdiagnoseraten wurde der Befehl *margins* eingesetzt, wobei bei der Schätzung der Standardfehler durch die Option *vce(unconditional)* berücksichtigt wurde, dass die Kovariablen einer zufälligen Stichprobe entstammen. Die marginalen Odds-Ratios inklusive Standardfehler wurden mithilfe des Befehls *nlcom* geschätzt.

2.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

2.2.1 Vorbemerkungen

Die gesundheitsökonomische Evaluation stellt einen eigenständigen Bestandteil des SEAL-Projekts und dieses Berichts dar. Ihre Durchführung erfolgte unabhängig von der Konsortialführung.

Die zu evaluierende SEAL-Studie sowie diese zugehörige gesundheitsökonomische Evaluation unterlagen keinem Ethikvotum, da die zuständige Landesärztekammer Rheinland-Pfalz konstatiert hat, dass es sich primär um eine Maßnahme zur Qualitätssicherung handelt (Bearbeitungsnummer: 837.361.17 (11195)).

Zur Vereinfachung der Leserlichkeit wird in dieser Evaluation das *generische Maskulinum* verwendet. Es sei explizit darauf hingewiesen, dass in diesem stets alle Geschlechter eingeschlossen sind.

Im Rahmen dieser gesundheitsökonomischen Evaluation wird der Begriff „Leberfibrose“ im Sinne einer *relevanten* Leberfibrose, d.h. mit einem Fibrorestadium größer oder gleich F3 verwendet.¹ Er umfasst somit *Präzirrrosen (F3) und Leberzirrrosen (F4)*.²

Die statistischen Analysen erfolgten mittels STATA/SE Version 16.1.

2.2.2 Ziele und Endpunkte der gesundheitsökonomischen Evaluation

Ziel der gesundheitsökonomischen Evaluation ist es, die *Kosten* sowie den *Nutzen* des strukturierten Präventionsprogramms SEAL zu evaluieren, um Anhaltspunkte für eine Entscheidung über die Einführung dieser neuen Versorgungsform in die Regelversorgung zu liefern. Sie beleuchtet dabei die offiziellen sekundären Endpunkte Nummer fünf bis elf der SEAL-Studie (siehe Tabelle 1).

SEAL ist als Sekundärpräventionsmaßnahme für (relevante) Leberfibrosen angedacht. Es liefert den Rahmen für eine präventive Erhebung von Leberwerten (beim Check-up 35) und schreibt einen Pfad für eine systematische weitere diagnostische Abklärung vor. Hinsichtlich der Behandlung detektierter Fibrosen und anderer Lebererkrankungen existieren keine gesonderten Vorgaben im Rahmen des SEAL-Programms.³

Ein *Nutzen* des SEAL-Präventionsprogramms kann aus den Auswirkungen einer möglichen Frühentdeckung der Fibrosen, der ihnen zugrundeliegenden Grunderkrankungen sowie möglicher Komplikationen resultieren. Hierbei ist ein medizinischer Nutzen denkbar, der den Patienten selbst insbesondere in Form von längerer Lebenszeit oder besserer Lebensqualität zu Gute kommt. In diesem Zusammenhang sei bspw. angemerkt, dass auch eine F4-Fibrose (sprich: Leberzirrhose) im Gegensatz zu früheren Einschätzungen nicht mehr grundsätzlich als irreversibel gilt. In diesem Lichte kann die Sekundärpräventionsmaßnahme SEAL ggf. nicht nur auf eine Stagnation oder Verlangsamung des Krankheitsverlaufs abzielen, sondern - zumindest für einige Krankheitsbilder - sogar auf eine Verbesserung der Fibrose. Die Reversibilität einer Leberfibrose scheint nicht nur vom aktuellen Fibroseausmaß, sondern insbesondere auch von der Heilbarkeit bzw. Therapierbarkeit der ursächlichen Grunderkrankung abzuhängen. Über den individuellen Nutzen aus der Sicht der Patienten selbst, ist auch ein ökonomischer Nutzen eines längeren bzw. gesünderen Lebens im Sinne des Humankapitalansatzes denkbar.

Der *medizinische Nutzen* des SEAL-Präventionsprogramms kann im Rahmen dieser Evaluation auf Basis der vorliegenden Daten weder monetär noch in Änderung der Lebenszeit oder Lebensqualität quantifiziert werden. Die medizinischen Auswirkungen auf den konkreten Verlauf der Fibrose und ggf. daraus resultierende Kosteneinsparungen für die Behandlung von Komplikationen können auf Grund der kurzen Beobachtungsdauer im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet werden. Es wird jedoch untersucht, ob SEAL überhaupt, wie angestrebt, eine Maßnahme zur *Früherkennung* von Leberfibrosen darstellt. Konkret wird zunächst evaluiert, ob Fibrosen, die im Rahmen von SEAL diagnostiziert werden, weniger oder weniger schwerwiegende Komplikationen aufweisen als in der Regelversorgung ohne Präventionsprogramm (→ Vorstufe zu *Endpunkt 10*). Auf Grund des Einflusses der Ätiologie auf den weiteren Krankheitsverlauf und somit den möglichen medizinischen Nutzen werden

¹ Zur Kategorisierung von Fibrosen sei auf Abschnitt 2.2.4.1 verwiesen.

² Innerhalb der F4-Zirrrosen wird später noch zwischen verschiedenen Krankheitsstadien (*Stadium 1-4*) unterschieden (siehe hierzu Abschnitt 2.2.4).

³ Für eine ausführlichere Darlegung des SEAL-Algorithmus sowie der Ziele dieses Präventionsprogramms siehe Abschnitt 1 der Konsortialführung.

des Weiteren auch die ursächlichen Grunderkrankungen für die Fibrosen beschrieben und ihre Therapierbarkeit diskutiert. Über den Aspekt der Sekundärprävention hinaus, ist es denkbar, dass auch Primärpräventionseffekte eintreten, wenn Lebererkrankungen frühzeitig erkannt und behandelt werden. Hieraus kann ebenfalls medizinischer Nutzen resultieren: Bestenfalls kann bspw. verhindert werden, dass auf ihrem Boden Fibrosen entstehen. Aus diesem Grund wird auch unabhängig von Fibrosediagnosen aufgezeigt, welche (weiteren) Hepatopathien im Rahmen von SEAL diagnostiziert wurden (→ *Endpunkte 5 & 6*).

Im Rahmen der Evaluierung der **Kosten** fokussiert die Evaluation durch Inanspruchnahme von GKV-Leistungen entstandene Kosten für die gesetzliche Kranken- bzw. Pflegeversicherung (hier: AOK RPS). Dies sind die primären Kosten, welche bei einer Einführung auf das Gesundheitssystem zukommen würden. Ggf. anfallende private Zuzahlungen, Kosten für die Fahrten zu Fachärzten für die weitere Abklärung o.ä. stellen ebenfalls Kosten dar, welche jedoch im Rahmen dieser Auswertung nicht berücksichtigt werden, da für sie keine Daten vorliegen. Auch „nicht-finanzielle Kosten“ wie bspw. die Zeit der Patienten für die fachärztliche Abklärung o.ä. bleiben - ebenfalls mangels vorliegender Daten - unberücksichtigt. Ein wesentliches Teilziel der gesundheitsökonomischen Evaluation besteht in der Ermittlung der (zusätzlichen) *Diagnosekosten* bei Anwendung der neuen Versorgungsform SEAL (→ *Endpunkt 7*) sowie anschließender *Behandlungskosten* für die (früh-)detektierten (relevanten) Leberfibrosen⁴ bzw. für die ihnen zugrundeliegenden Grunderkrankung(en) (→ *Endpunkte 8 & 9a*).

Die Vorteilhaftigkeit der neuen Versorgungsform setzt nicht zwingend einen medizinischen Nutzen oder das Wissen um dessen exakte Höhe voraus. Beispielsweise kann auch Nutzen durch Kosteneinsparungen entstehen, selbst wenn kein zusätzlicher medizinischer Nutzen generiert wird. Dies wäre beispielsweise bei einem besseren Diagnosepfad denkbar. In diesem Fall sind **Kosten-Nutzen-Abwägungen** möglich, ohne die exakte Höhe des Nutzens zu beziffern. Eine neue Versorgungsform ist konkret zweifelfrei effizient, wenn durch sie ceteris paribus, d.h. insbesondere bei mindestens gleichbleibendem medizinischen Nutzen, Kosteneinsparungen realisiert werden können. Ebenso ist ein Präventionsprogramm, das einen medizinischen (Zusatz-)Nutzen - egal welcher Größe - erzielt, Nutzen stiftend, sofern die Präventionsmaßnahme kosteneffizient ist, sprich die gesparten Kosten (mindestens) die zusätzlichen Kosten des Präventionsprogramms decken (→ *Endpunkt 9b*).⁵ Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Abwägungen soll darüber hinaus ermittelt werden, wie viele Screenings jeweils im Schnitt erforderlich sind, um eine Fibrose zu entdecken (→ *Endpunkt 11*) und veranschaulicht werden, welche Rolle das spezifische gewählte APRI-Cutoff-Level spielt (→ *Ergänzung zu Endpunkt 3 der biostatistischen Evaluation*). In Hinblick auf ihre Relevanz für die Regelversorgung soll auch die fachärztliche Abklärungsquote bei Ärzten, die nicht am SEAL-Programm teilgenommen haben („Nicht-SEAL-Ärzte“), beleuchtet werden (→ *post hoc-Analyse; Ergänzung zu Endpunkt 3 der biostatistischen Evaluation*).

Die genannten Untersuchungsgegenstände bzw. Endpunkte, die aus der übergeordneten Zielsetzung resultieren und denen sich die gesundheitsökonomische Evaluation daher widmet, sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

⁴ Der Begriff der *Leberfibrose* wird in dieser gesundheitsökonomischen Evaluation im Sinne einer *relevanten* Leberfibrose d.h. mit Fibrotestadium $\geq F3$ verwendet. Der Begriff Leberfibrose umfasst somit sowohl Präzirrrosen (F3) als auch Leberzirrrosen (F4).

⁵ Das Level bei dem die Kosteneffizienz gerade erreicht wird, wird auch als Break-Even-Punkt bezeichnet.

Tabelle 1: Überblick über die Endpunkte der gesundheitsökonomischen Evaluation

Endpunkte der gesundheitsökonomischen Evaluation	
Medizinisch diagnostische Aspekte	Kostenaspekte
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Casemix der Krankheitsstadien (Vorstufe zu Endpunkt 10)⁶ ▪ Hepatopathien mit Aussicht auf Heilung (Endpunkt 5) ▪ Nicht-therapierbare Hepatopathien (Endpunkt 6) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnosekosten SEAL (Endpunkt 7) ▪ Kurzfristige Behandlungskosten (Endpunkt 8a) ▪ Mittelfristige Behandlungskosten (Endpunkt 8b) ▪ Längerfristige Behandlungskosten (Endpunkt 9a)
Kosten-Nutzen-Abwägungen	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Break-Even-Analyse (Endpunkt 9b) ▪ Längerfristig durch Frühdiagnose mittels SEAL potentiell einzusparende Behandlungskosten (Klassenmodell) (Endpunkt 10) ▪ Anzahl der Screening-Maßnahmen je diagnostizierte Leberfibrose (Endpunkt 11) ▪ Alternative APRI-Cutoffs (Ergänzung zu Endpunkt 3 der biostatistischen Evaluation) ▪ Fachärztliche Abklärung durch Nicht-SEAL-Ärzte (Ergänzung zu Endpunkt 3 der biostatistischen Evaluation) 	

2.2.3 Vorgehensweise

Nachdem die Ziele und Endpunkte der gesundheitsökonomischen Evaluation beschrieben wurden, erfolgt als Nächstes (Abschnitt 2.2.4) eine kurze Darstellung zum Verständnis der Evaluation relevanter Grundlagen zur Leberfibrose und ihren ursächlichen Grunderkrankungen. Anschließend werden die Datenbasis (Abschnitt 2.2.5) sowie die Studienpopulationen (Abschnitt 2.2.6) kurz beschrieben. Abschnitt 2.2.7 beschreibt dann die entsprechenden Operationalisierungen.⁷ Anschließend wird in Abschnitt 2.2.8 die Auswertestrategie dargelegt.

⁶ Im Evaluationskonzept war die Bestimmung des Casemix dem Endpunkt der bzgl. der längerfristigen Kosten-Nutzen-Komponente zugeordnet, da sie eine erforderliche Vorstufe für diese darstellt. Da diese aber auch per se Aussagekraft hinsichtlich des Nutzens einer Sekundärpräventionsmaßnahme für Fibrose besitzt, wurde beschlossen diese hier separat auszuweisen.

⁷ Zur Operationalisierung von Fibrosen in den eCRF bzw. GKV-Daten sei auf Abschnitt 2.1.6. der biostatistischen Evaluation verwiesen.

2.2.4 Grundlagen zur Leberfibrose

2.2.4.1 Kategorisierungen des Fibroseausmaßes

Wie aus der Zielsetzung ersichtlich wurde, ist das klinische Ausmaß der Fibrose für die gesundheitsökonomische Evaluation des SEAL-Programms von Bedeutung. In der Theorie und im klinischen Alltag können Fibrosen auf Basis ihrer histologischen Graduierung in unterschiedliche (meist numerische) Fibrorestadien (F0-F4) unterteilt werden (Desmet et al., 1994). Ab F3 spricht man von einer relevanten Fibrose, F4-Fibrosen werden auch als Leberzirrhose bezeichnet.⁸ SEAL stellt auf die Früherkennung von Fibrosen im Stadium F3 sowie komplikationsfreie F4-Fibrosen ab.⁹ Innerhalb der Zirrhosen (F4-Fibrosen) wird zwischen kompensierten und dekomensierten Zirrhosen unterschieden. Letztere weisen bereits erhebliche Komplikationen auf.

Der Child-Pugh-Score stellt eine sowohl in Theorie als auch Praxis verbreitete Klassifikationsmöglichkeit für Leberzirrhose (F4-Fibrosen) dar (Pugh et al., nach Grambihler & Schuchmann, 2014). In den Child-Pugh-Score, dessen Stadien von A bis C gehen, fließen Serum-Werte sowie Ausprägungen der Komplikationen ein. Ein weiterer in der medizinischen Praxis in Hinblick auf die Beurteilung der Indikation zur bzw. Dringlichkeit von Organtransplantationen relevanter Score ist der sogenannte MELD¹⁰-Score (Grambihler & Schuchmann, 2014). Auch zu dessen Berechnung sind Serum-Werte erforderlich. Des Weiteren existiert eine numerische Einteilung klinischer *Krankheitsstadien* (Tabelle 4) von D'Amico, Garcia-Tsao & Pagliaro, (2006). Diese basiert allein auf dem Auftreten spezifischer Komplikationen, ohne dass Serumwerte einfließen.

2.2.4.2 Grunderkrankungen

Leberfibrose kann auf dem Boden unterschiedlicher Grunderkrankungen entstehen. Dabei sind insbesondere die in Tabelle 2 aufgeführten Grunderkrankungen zu nennen. Im Rahmen der Behandlung der Fibrose geht es - sofern keine Komplikationen vorliegen - primär darum, die Grunderkrankung zu kontrollieren oder bestenfalls zu heilen. Hierbei unterscheiden sich die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten erheblich. Dies gilt ebenso für die Erfolgswahrscheinlichkeit sowie vermutlich auch für die Leberfibrose-assoziierten (Ici¹¹-assoziierten) Kosten, insbesondere für die Medikation. Tabelle 2 gibt einen Überblick über wesentliche Grunderkrankungen, übliche therapeutische Interventionen sowie die jeweilige à priori bei Antragsstellung¹² vom SEAL-Konsortium zu Grunde gelegte Erfolgswahrscheinlichkeit.

Tabelle 2: Grunderkrankungen von Fibrosen und therapeutische Interventionsmöglichkeiten

Ursächliche Grunderkrankung	Therapeutische Intervention	Erfolgsrate
Alkoholische Hepatopathie (ASH)	Alkoholabstinenz (im Rahmen einer qualifizierten Entzugsbehandlung)	Ca. 30%

⁸ Wie bereits angemerkt, wird der Begriff der *Leberfibrose* in dieser gesundheitsökonomischen Evaluation im Sinne einer *relevanten* Leberfibrose (d.h. \geq F3) verwendet.

⁹ Die genaue Beurteilung des Fibrorestadiums kann nur durch die Gewinnung einer Leberbiopsie erfolgen. Die Gewinnung einer Leberbiopsie entspricht jedoch in der alltäglichen Versorgung häufig nicht der Routine.

¹⁰ MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

¹¹ Ici = liver cirrhosis. Diese Abkürzung wird in der vorliegenden Evaluation im Sinne der weiten Definition verwendet und umfasst somit F3 und F4-Fibrosen.

¹² Mit Ausnahme der mit * gekennzeichneten Grunderkrankungen, welche im ursprünglichen Projektantrag nicht enthalten waren.

Autoimmune Lebererkrankungen	Immunsuppression	Bis 95%
Chronische Virushepatitis B	Dauerhafte Unterdrückung der Virusreplikation durch Nukleo(t)id-Analoga	Ca. 90%
Chronische Virushepatitis C	Heilung durch direkt-antivirale Therapien	Ca. 95%
Drug-induced-liver-injury (DILI)*	Absetzen des Medikaments, Behandlung mit Steroiden	(variabel)
Familiäre cholestatische Hepatopathie (PFIC)*	Medikamente, OP, Lebertransplantation	(variabel)
Fettleber (NAFLD/NASH)	Gewichtsreduktion, Lifestyle-Modifikation	(variabel)
Maligner Lebertumor*	Leberteilentfernung bzw. Lebertransplantation, Medikation, Örtliche Therapieverfahren	(variabel)
Rechtsherzinsuffizienz*	Medikation, Lifestyle-Modifikation	(variabel)
Stoffwechselkrankheiten	Chelatbildner, Aderlass-Therapie	>50%

* Gekennzeichnete Erkrankungen in ursprünglicher Tabelle aus Projektantrag nicht enthalten. Erfolgswahrscheinlichkeit wird nach Rücksprache mit SEAL-Leberexperten jeweils als variabel eingeschätzt.

2.2.5 Datenbasis

2.2.5.1 Allgemeine Datenbasis

Die gesundheitsökonomische Evaluation basiert zum einen auf anonymisierten¹³ Primärdaten, die im Rahmen von SEAL über die eigens hierfür eingerichtete elektronische Case Report Form (eCRF) bei den Hausärzten, (niedergelassenen) Fachärzten¹⁴ als auch den teilnehmenden Leberzentren der Unikliniken prospektiv erhoben wurden.¹⁵ Diese werden im Folgenden auch als **eCRF-Daten** bezeichnet. Zum anderen werden Stamm-, Diagnose- und Leistungsdaten der AOK Rheinland-Pfalz/Saarland (AOK RPS), die im Rahmen der Regelversorgung erfasst werden, genutzt.¹⁶ Diese werden im Folgenden auch als **GKV-Daten** bezeichnet. GKV-Daten liegen uns sowohl für die SEAL-Teilnehmer als auch für andere AOK RPS-Versicherte mit Check-up-35-Teilnahme oder Leberfibrose für den Zeitraum ab Q1/2013¹⁷

¹³ Die Anonymisierung, Erfassung und Übermittlung der Daten im Rahmen von SEAL erfolgte gemäß dem Datenschutzkonzept (finale und eingereichte Version 9.1 vom 07.09.2018).

¹⁴ Im Folgenden sind, wenn von Fachärzten gesprochen wird, stets niedergelassene Fachärzte gemeint, sofern nicht explizit etwas Gegenteiliges angegeben ist. Der Begriff „fachärztliche Abklärung“ hingegen, umfasst auch die Leberzentren der Unikliniken.

¹⁵ Für weitere Informationen bzgl. der eCRF-Daten vgl. auch Abschnitt 2.1.3.1 der biostatistischen Evaluation.

¹⁶ Für eine detaillierte Spezifikation der abgefragten Daten, siehe Dokument „Datenabfrage – AOK Routinedaten“, Version 14.4.

¹⁷ Bzw. ab Versicherungsbeginn, sofern dieser nach Q1/2013 war.

vor. GKV-Abrechnungs- und Diagnosedaten liegen bis einschließlich Q2/2020 vor.^{18 19} Die eCRF- und GKV-Daten der SEAL-Teilnehmer können miteinander verknüpft werden.²⁰

In Hinblick auf die Datenqualität sowohl der Primär- (eCRF) als auch der Sekundärdaten (AOK) sei darauf hingewiesen, dass von Seiten der Gesundheitsökonominnen keine Prüfung der Güte der Dokumentation erfolgt ist. Die Evaluation erfolgt auf Basis der uns vorliegenden Daten (unter der Annahme ihrer Korrektheit).

2.2.5.2 Verfügbare Daten bzgl. Kosten

Innerhalb der gesetzlichen Krankenkasse werden verschiedene Leistungsbereiche unterschieden. In der vorliegenden Analyse finden dabei die folgenden vier Teilbereiche explizit Berücksichtigung, für die uns je Patient quartalsweise aggregierte Daten über die „Gesamtkosten“ vorliegen: Leistungen im niedergelassenen ambulanten Bereich, Leistungen von Hochschulambulanzen, Leistungen im stationären Bereich sowie Medikationsverordnungen. Darüber hinaus liegen uns kumulierte Gesamtkosten der gesetzlichen Kranken-(GKV) bzw. Pflegeversicherung (GPV) je Versicherten je Quartal vor.²¹ Die GKV-Gesamtkosten umfassen alle Leistungsbereiche der GKV mit Ausnahme der Bereiche „Zahnärztliche Behandlungen und Zahnersatz“ sowie „Rehabilitation“. Für die Evaluation des SEAL-Programms sind jedoch über die (unspezifischen) Gesamtkosten hinaus auch die Fibrose-assoziierten (Ici-assoziierten) Kosten von besonderem Interesse. Diese Angaben liegen in den GKV-Daten nicht unmittelbar vor. Zur Evaluation der Ici-assoziierten Kosten ist daher eine Operationalisierung erforderlich, welche im Abschnitt 2.2.7.3 beschrieben wird.

2.2.6 Studienpopulationen

2.2.6.1 SEAL-Teilnehmer

Der Begriff SEAL-Teilnehmer wird im Folgenden als SEAL-Teilnehmer im Sinne der Nennerpopulation des primären Endpunkts²² verwendet.

2.2.6.1.1 Alle SEAL-Teilnehmer

Zur Ermittlung der Diagnosekosten (Endpunkt 7) werden jeweils **alle SEAL-Teilnehmer** berücksichtigt, für die ein SEAL-Besuch auf der **jeweiligen „Arzzebene“** (Hausarzt, niedergelassener Facharzt bzw. Leberzentrum) dokumentiert wurde.

2.2.6.1.2 SEAL-Teilnehmer mit Facharzt-Weiterleitung

Im Rahmen der Evaluierung der fachärztlichen Abklärung außerhalb von SEAL, werden alle SEAL-Teilnehmer berücksichtigt, die vom Hausarzt im Rahmen des SEAL-Checkups eine **Weiterleitung zum Facharzt** erhalten haben - also unabhängig davon, ob sie letztlich auch von einem SEAL-Facharzt dokumentiert wurden oder nicht.

Für die Endpunkte 5 und 6 (Hepatopathien) sowie die alternativen APRI-Cutoffs erfolgt eine Auswertung unter Berücksichtigung all derjenigen SEAL-Teilnehmer, die **zur fachärztlichen**

¹⁸ GKV-Abrechnungs- und Diagnosedaten aus dem ambulanten Bereich werden mit einer Latenz von ca. drei Quartalen an die AOK übermittelt. Es existieren einige Abrechnungsdaten bereits aus Q3 bzw. Q4/2021, diese finden jedoch keine Berücksichtigung, da diese (insb. für den ambulanten niedergelassenen Bereich) unvollständig sind.

¹⁹ Stammdaten liegen bis einschließlich Q1/2021 vor. Für die Auswertungen sind jedoch zusätzlich Diagnose- und Abrechnungsdaten relevant.

²⁰ Hierzu liegt das ausdrückliche Einverständnis der SEAL-Teilnehmer vor.

²¹ Separate Angaben zu Heil- bzw. Hilfsmittelverordnungen sowie zur häuslichen Krankenpflege liegen für diese Evaluation nicht vor, diese Posten sind jedoch in den kumulierten GKV-Kosten enthalten.

²² Siehe Abschnitt 2.1.6.1 der biostatistischen Evaluation.

Abklärung bei einem niedergelassenen SEAL-Facharzt oder SEAL-Leberzentrum erschienen sind und dokumentiert wurden.²³

2.2.6.1.3 SEAL-Teilnehmer mit Fibrose

Im Rahmen der Analyse des Casemix sowie der Behandlungskosten (Endpunkte 8-10) werden ausschließlich SEAL-Teilnehmer **mit relevanter Fibrose (F3 oder F4)** betrachtet. Dies entspricht der Zählerpopulation des primären Endpunkts, i.e. SEAL-Teilnehmer mit Leberfibrosen im Sinne der *weiten Definition*. Ergänzend erfolgt zum Teil auch im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation eine Betrachtung von nur F4-Fibrosen, also Leberzirrhosen im engen Sinne.

2.2.6.2 GKV-Fibrose-Kontrollkohorte aus Regelversorgung (Mengengerüst)

Zur Ermittlung des Casemixes (Schwere der Fibrose) sowie als Mengengerüst für die Ermittlung der Behandlungskosten wird auch im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation - analog zum Vorgehen der biostatistischen Evaluation - eine Vergleichskohorte aus Versicherten der AOK-RLP/Saarland gebildet. Für den primären Endpunkt der biostatistischen Evaluation beinhaltet sie alle Versicherten, für die im Zeitraum von Jan. 2016 bis einschließlich Dez. 2017 ein Checkup (GOP 01732) abgerechnet wurde, sofern sie mindestens 35 Jahre alt sind und die übrigen Einschlusskriterien erfüllen.²⁴ Für die Kontrollkohorte der gesundheitsökonomischen Evaluation besteht als *zusätzliches Einschlusskriterium*, dass die Versicherten als Fibrose-Fall im Sinne des primären Endpunkts gelten (siehe Abschnitt 2.1.6.2) und dass diese Fibrosen auch bei einer strengeren Betrachtung (konkret: *bei längerer Rückschau*)²⁵ eine *Erstdiagnose* darstellen.

2.2.6.3 GKV-Fibrose-Kohorte aus Regelversorgung (Preisgerüst)

Zur Ermittlung des Preisgerüsts für die Behandlungskosten von Versicherten mit Fibrose, werden nicht nur Patienten der Kontrollkohorte mit inzidenter Fibrose einbezogen, sondern generell *inzidente Fälle von Fibrosen* (im weiten Sinne) im Zeitraum 2014 bis einschließlich 2017, sofern die Versicherten *im Gesamtzeitraum 2013 bis Q1/2021 mindestens einen Check-up 35* gehabt haben.

2.2.7 Operationalisierungen

2.2.7.1 Erstdiagnosen

Für die Evaluation von SEAL ist es von großer Bedeutung prävalente von inzidenten Fibrose-Fällen zu unterscheiden. Weder eCRF-Daten noch GKV-Abrechnungsdaten weisen **Erstdiagnosen** (bzw. Prävalenz oder Inzidenz) explizit als solche aus. Auch das Datum oder das Quartal der Erstdiagnose sind nicht unmittelbar bekannt bzw. dokumentiert. Daher wird an dieser Stelle die Operationalisierung für die Klassifizierung als inzident (=Erstdiagnosen) bzw. des Zeitpunkts der Erstdiagnose (=Inzidenz) erörtert. (Zur Operationalisierung von Fibrosen sei auf Abschnitt 2.1.6. der biostatistischen Evaluation verwiesen.)

Teilnahmevoraussetzung für SEAL war, dass keine vorbekannte Leberfibrose vorliegen darf. Vor diesem Hintergrund werden alle im Rahmen von SEAL im eCRF dokumentierten Fibrosen

²³ Diese Patienten sind jeweils beim Hausarzt durch einen erhöhten APRI in Kombination mit mind. einer pathologischen Transaminase aufgefallen.

²⁴ Für eine Beschreibung der Vergleichskohorte sowie eine detaillierte Auflistung der übrigen Einschlusskriterien siehe Abschnitt 2.1.6.2 der biostatistischen Evaluation.

²⁵ Für die Ermittlung, ob es sich um eine Erstdiagnose handelt, wird die gesamte vorliegende Datenhistorie berücksichtigt (statt nur der vier Quartale vor dem Check-up 35).

als inzident klassifiziert.²⁶ Als Zeitpunkt der Erstdiagnose gilt das erste im eCRF vom niedergelassenen Facharzt oder Leberzentrum dokumentierte Datum der Untersuchung mit Fibrosediagnose.

Für die GKV-Daten wurde im Vorfeld in Abstimmung mit der Konsortialführung festgelegt, dass Fibrosediagnosen im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation - anders als im Rahmen der biostatistischen Evaluation - nur dann als *Erstdiagnosen* (bzw. inzident) klassifiziert werden, sofern *im gesamten vorliegenden Diagnosedatensatz*²⁷ zuvor nie eine Fibrose kodiert wurde und mindestens für die vier Quartale unmittelbar vor der dokumentierten Diagnose Diagnosedaten für den Versicherten vorliegen. Entsprechend ist es Voraussetzung für die Klassifikation als Erstdiagnosen, dass der Versicherte mindestens vier Quartale vor der Fibrosediagnose durchgehend bei der AOK RPS versichert war. Dementsprechend werden Fibrosediagnosen aus dem Jahr 2013 nicht als Erstdiagnosen klassifiziert, da in diesem Jahr die Diagnosedaten erst beginnen.

Das Quartal der ersten Fibrosediagnose im Datensatz gilt als Zeitpunkt der Erstdiagnose.²⁸ Es werden Diagnosen aus allen drei Bereichen (i.e. ambulant niedergelassene Ärzte, Hochschulambulanzen und stationäre Versorgung) berücksichtigt. Bei niedergelassenen Ärzten und Hochschulambulanzen ist das Quartal der Diagnose eindeutig. Bei stationären Aufenthalten, die quartalsübergreifend sind, wird das Quartal der stationären Aufnahme als Quartal der Diagnose angesehen.

2.2.7.2 Studienpopulation

Zur Operationalisierung der SEAL-Teilnehmer sowie SEAL-Fälle siehe Abschnitt 2.1.6.1 der biostatistischen Evaluation.²⁹ Die Identifikation von Fibrosen in den GKV-Daten erfolgt auf Basis von ICD-10-Codes in den Diagnosedaten gemäß der in Abschnitt 2.1.6.2 beschriebenen Operationalisierung.³⁰ Allerdings müssen sie, wie bereits erwähnt, um zur GKV-Fibrose-Kohorte bzw. GKV-Fibrose-Kontrollkohorte zu zählen, *Erstdiagnosen im strengeren Sinne* (detaillierte Beschreibung siehe vorheriger Abschnitt) darstellen.³¹

Des Weiteren müssen Versicherte, um der **GKV-Fibrose-Kohorte** anzugehören, im Zeitraum von 2013 bis einschließlich Q1/2021 mindestens einmal an einen Check-up 35 teilgenommen haben sowie mindestens vier Quartale vor der Fibrose-Erstdiagnose durchgehend bei der AOK RPS versichert gewesen sein. Darüber hinaus muss die Fibrose-Diagnose vor dem SEAL-Zeitraum, sprich spätestens in 2018, erfolgt sein.³²

Um der **GKV-Fibrose-Kontrollkohorte** anzugehören, müssen die Versicherten, neben der Erstdiagnose im strengeren Sinne zusätzlich die Kriterien erfüllen, die für die Falldefinition der

²⁶ Zur Operationalisierung der Falldefinition siehe Abschnitt 2.1.6.1 der biostatistischen Evaluation. „SEAL-Teilnehmer“ mit Angabe eines Facharztes im eCRF, dass die Fibrose (doch) bereits vorbekannt war, wurden aus der Nenner- und Zählerpopulation ausgeschlossen.

²⁷ Diese Bedingung ist strenger als jene im Rahmen der biostatistischen Evaluation und wird daher im Folgenden auch als „Erstdiagnose im strengeren Sinne“ bezeichnet.

²⁸ Es wird nur dann ein Erstdiagnosequartal zugewiesen, sofern die Fibrose als inzident klassifiziert wurde.

²⁹ Hinweis zum Wording: Im Rahmen der biostatistischen Evaluation wird der Begriff der Zirrhose nach weiter Definition (statt hier Fibrose) für F3/F4-Fibrosen verwendet.

³⁰ Hinweis zum Wording: Im Rahmen der biostatistischen Evaluation wird der Begriff der Zirrhose nach weiter Definition (statt hier Fibrose) für F3/F4-Fibrosen verwendet.

³¹ Die GKV-Fibrose-**Kontrollkohorte** stellt im Wesentlichen eine „Teilmenge“ der GKV-Fibrose-Kohorte dar. Es gibt jedoch Einzelfälle, in denen Angehörige der GKV-Fibrose-**Kontrollkohorte**, nicht der GKV-Fibrose-Kohorte angehören: Dies ist gerade dann der Fall, wenn die Fibrosediagnose (im zeitlichen Zusammenhang mit einem Check-up in 2018) in 2019 erfolgte.

³² Die Teilnahme muss während ihrer individuellen Versicherungszeit bei der AOK RPS erfolgt sein. Die Abrechnung eines Check-ups wird als Teilnahme gewertet.

Kontrollgruppe der biostatistischen Evaluation gelten (siehe Abschnitt 2.1.6.2). Das heißt die Checkup-Teilnahme muss im Zeitraum Q1/2016 bis einschließlich Q4/2017 erfolgt sein und die Versicherten müssen im Monat des Checkup mindestens 35 Jahre alt gewesen sein. Des Weiteren muss die Fibrosediagnose im zeitlichen Zusammenhang zum Checkup stehen: Das heißt, die Fibrose darf frühestens im Checkup-Quartal³³ selbst und spätestens im 4. Quartal nach dem Checkup erstdiagnostiziert worden sein. Darüber hinaus muss der Versicherte mindestens in den vier Quartalen vor und nach dem Checkup (oder bis zum Tod) sowie im Checkup-Quartal selbst bei der AOK RPS versichert gewesen sein.

Abbildung 6 gibt einen Überblick über den Einschlussprozess der Versicherten mit Fibrose-Diagnose in die „GKV-Fibrose-Kohorte“.



Abbildung 6: Einschlussprozess von AOK RPS-Versicherten mit Fibrosediagnosen in die „GKV-Fibrose-Kohorte“

Von den 4.554 inzidenten GKV-Patienten mit Fibrose vor 2018 mit mindestens einer Checkup-Teilnahme im Gesamtzeitraum (siehe Abbildung 6), haben 4.188 eine führende Grunderkrankung, welche auch im Rahmen des SEAL-Programms aufgetreten ist. Nur diese Fibrose-Patienten werden für die Kostenschätzung verwendet.

2.2.7.3 Fibrose-assoziierte Kosten

Da für die Evaluation des SEAL-Programms auch die Leberfibrose (Ici) assoziierten Kosten von besonderem Interesse sind und diese nicht explizit aus den Kostendaten hervorgehen, muss ihre Identifikation über eine Operationalisierung erfolgen. Tabelle 3 gibt einen Überblick zu den Kostenbereichen und der jeweiligen Operationalisierungsgrundlage für Ici-assoziierte Kosten.

³³ Im Falle mehrerer Check-ups in diesem Zeitraum (2016 bis 2017) wird der erste Check-up betrachtet.

Tabelle 3: Leistungsbereiche der GKV und Ici-Bezug

Kostenbereiche			Gesamtkosten	Ici-assoziiert		
				Identifizierbarkeit Ici-Kosten	Operationalisierung	Anmerkungen
Teilbereiche der GKV	Ambulanter Bereich	Ambulanter niedergelassener Bereich	✓	(✓)	Arztgruppenschlüssel (AGS)	Nicht zwangsläufig tatsächlich Ici-assoziiert
		Hochschulambulanzen	✓			Ici-assoziierte Kosten nicht identifizierbar (da pauschalisierte Abrechnung über gesamte Hochschulambulanz)
	Stationäre Aufenthalte		✓	✓	DRG & ICD-10 (Haupt- und Nebendiagnosen)	
	Medikation		✓	✓	ATC-Codes	
	Gesamtkosten in der GKV		✓	(✓)		Summierung der Identifizierten Ici-Kosten der Teilbereiche
Gesamtkosten in der GPV		✓				

2.2.7.4 Kategorisierung des Fibroseausmaßes

Wie aus der Zielsetzung ersichtlich wurde, ist das Ausmaß der Fibrose für die gesundheitsökonomische Evaluation des SEAL-Programms von Bedeutung. Die Einteilung nach Fibrorestadium F3 bzw. F4 ist jedoch zu grob für die Auswertung. Überdies ist das Fibrorestadium auf Basis der GKV-Daten nicht eindeutig identifizierbar, konkret F3 nicht immer von F4 abgrenzbar. Somit bedarf es einer weiteren Kategorisierung des Fibroseausmaßes.

In der vorliegenden gesundheitsökonomischen Evaluation werden daher - neben den Fibrorestadien F3 und F4 nach Desmet et al., (1994) - *Krankheitsstadien* in Anlehnung an das Modell von D'Amico et al., (2006) unterschieden.³⁴ Grund hierfür ist insbesondere, dass die GKV-Regelversorgungsdaten für die Kontrollkohorte weder (explizit) Fibrorestadien noch

³⁴ Die Fibrorestadien F3 & F4 nach Desmet et al., (1994) analysieren pathologisch die Vernarbung. Die Krankheitsstadien nach D'Amico et al., (2006) analysieren klinisch kompensierte und dekomensierte Zirrhosen.

Serumwerte beinhalten.³⁵ Die Diagnosedaten (ICD-10 Codes) lassen jedoch Rückschlüsse auf die erforderlichen spezifischen Komplikationen wie Varizen, Aszites, hepatische Enzephalopathie (HE), Gelbsucht und Varizenblutungen zu. Auf dieser Basis erfolgt in der vorliegenden Untersuchung eine Klassifizierung der Krankheitsstadien innerhalb der Fibrosen. Diese Einteilung erscheint für die gesundheitsökonomische Evaluation auch zweckmäßig, da ein sehr direkter Zusammenhang zwischen den entstehenden Kosten und den spezifischen Komplikationen vermutet werden kann. D’Amico et al. beschreiben vier Stadien (1-4) zur Klassifikation für F4-Fibrosen (sprich: Zirrhosen). Theoretisch dem vorgelagert sind F3-Fibrosen, die in SEAL ebenfalls visiert werden und daher in der folgenden Einteilung (Tabelle 4) ergänzt wurden.

Tabelle 4: Krankheitsstadien in Anlehnung an D’Amico et al., (2006)

Krankheitsstadien	Fibrosestadien	Charakteristika
Stadium 0	F3; kompensiert	Keine Varizen, kein Aszites
Stadium 1	F4; kompensiert	Keine Varizen, kein Aszites
Stadium 2	F4, kompensiert	Varizen (nicht blutend), kein Aszites
Stadium 3	F4; dekompenziert	Aszites (mit oder ohne Varizen) oder HE oder Gelbsucht (sofern keine Blutungen)
Stadium 4	F4; dekompenziert	Blutende Varizen (mit oder ohne Aszites oder/und HE)

Da die GKV-Diagnosedaten keine eindeutige Identifikation des Fibrosestadiums F3 oder F4 erlauben, wird für die empirische Auswertung eine Sammelkategorie „Krankheitsstadium 0 oder 1“ betrachtet, welche sowohl komplikationsfreie F3 als auch komplikationsfreie F4-Zirrhosen beinhaltet.³⁶ Für die Untersuchung betrachtet wird jeweils das Krankheitsstadium im Quartal der Erstdiagnose.

2.2.7.5 Grunderkrankungen & führende Grunderkrankung

In den eCRF-Daten wird der Grund für die Leberwerterhöhung explizit abgefragt. Diese Angaben werden im Rahmen der vorliegenden Evaluation als Grunderkrankungen der SEAL-Fibrosen verwendet.

In den GKV-Daten wird anhand der ICD-10-Codes überprüft, ob bestimmte Grunderkrankungen aus einer festgelegten Liste (siehe *Anhang 1*) im Quartal der Erstdiagnose der Fibrose diagnostiziert wurden. Wenn ja, werden sie als Grunderkrankung der Fibrose angenommen. Die beiden Grunderkrankungen alkoholische und nicht-alkoholische Fettleber treten im Rahmen der GKV-Daten häufig gemeinsam auf oder lassen sich nicht immer eindeutig abgrenzen. Aus diesem Grund werden sie zur Auswertung unter dem Begriff der „metabolisch assoziierten Steatohepatits (MASH)“ zusammengefasst. Der abweichende Differenzierungsgrad folgt der Datenqualität, die im Rahmen von SEAL höher sein dürfte als die der ICD-10-Diagnosen im Rahmen der Regelversorgung. Bei Patienten, für die im Quartal der Fibrose-Erstdiagnose keine Grunderkrankung kodiert wurde, wurde davon ausgegangen, dass die Fibrose metabolisch bedingt ist. Sie wurden daher der MASH zugeordnet.

³⁵ Der ICD-10 Code „K74.7-! Klinische Stadien der Leberzirrhose“ wurde erst 2019 eingeführt.

³⁶ Dies betrifft nur die weite Definition.

In die Kostenschätzung fließen nur Daten von Patienten ein, die eine der Grunderkrankungen aufweisen, die auch im Rahmen des SEAL-Projekts detektiert wurden. Patienten mit den folgenden Grunderkrankungen wurden daher nicht berücksichtigt: Primäre biliäre Zirrhose (K74.3), Primär sklerosierende Cholangitis (K83.0), Alpha-1-Antytrypsinmangel (E88.9)³⁷, Störungen der Lipidspeicherung inkl. Wolman-Krankheit (E75.5) und Störungen des Porphyrin- und Bilirubinstoffwechsels (E80.-). Des Weiteren wurde die Familiäre cholestatische Hepatopathie (PFIC) ausgeschlossen, da diese in GKV-Daten nicht identifizierbar ist.

Grundsätzlich kann eine Leberfibrose auf dem Boden *einer oder auch mehrerer Grunderkrankungen* entstehen. In der folgenden Evaluation wird bspw. für die Kostenschätzung die „führende“ Grunderkrankung betrachtet. Dies ist diejenige, die (mit hoher Wahrscheinlichkeit) die medizinische Behandlung sowie die Kosten dominiert. Die Rangfolge, welche Grunderkrankung welche andere dominiert, wurde in Rücksprache mit den Leberexperten der SEAL-Konsortialführung festgelegt und ist folgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 5: Rangfolge der Grunderkrankungen innerhalb der in SEAL auftretenden Hepatopatien zur Festlegung der „führenden Grunderkrankung“

Rangfolge	Grunderkrankung
1.	Maligner Tumor
2.	Hepatitis C
3.	Hepatitis B
4.	Autoimmune Hepatitis
5.	Eisenspeicherkrankheit
6.	Rechtsherzinsuffizienz
7.	DILI (Drug induced liver injury)
8.	Nicht näher differenzierte autoimmune Lebererkrankung
9.	Fettleber und/oder alkoholische Hepatopathie (MASH)

2.2.7.6 Fristigkeiten

Als kurze [mittlere] Frist³⁸ erachten wir das Quartal der Inzidenz der Leberfibrose sowie das unmittelbar auf die Inzidenz folgende Quartal [die vier auf die Inzidenz folgenden Quartale]. Unsere kurze [mittlere] Frist umfasst entsprechend also mind. 3 bis max. 6 Monate [12 bis max. 15 Monate] nach Diagnose, da Kassendaten nur quartalsweise vorliegen und eine Trennung von Diagnose- und Behandlungskosten auf Basis der GKV-Daten nicht möglich ist. Die ausgewiesenen Kosten, welche im Folgenden teilweise als „Behandlungskosten“ bezeichnet werden, beinhalten i.d.R. auch Diagnosekosten.

Für die längere Frist wird der größtmögliche Zeitraum gewählt, für den Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten mit Fibrose-Erstdiagnose zur Verfügung stehen. Die längere Frist umfasst daher Kosten vom Quartal der Inzidenz sowie der fünf Folgejahre. Für die längere Frist liegen keine Abrechnungsdaten von SEAL-Teilnehmern vor, da für SEAL-Fibrose Patienten Abrechnungsdaten für maximal fünf Quartale nach Diagnose zur Verfügung stehen.³⁹

³⁷ Im Rahmen von SEAL wurde zwar ein Alpha-1-Antytrypsinmangel diagnostiziert, jedoch nicht als Grunderkrankung einer Fibrose, sondern als Hepatopathie ohne Fibrose (vgl. Tabelle 63).

³⁸ Im Projektantrag wurde lediglich von kurzer Frist bzw. kurzfristigen Kosten gesprochen. Hier erfolgt nun eine Differenzierung: Die ersten 3-6 Monate nach Diagnose werden im Folgenden als „kurze Frist“ bezeichnet und die ersten 12-15 Monate als „mittlere Frist“.

³⁹ Die Abrechnungsdaten liegen (nur) bis einschließlich Q2/2020 vollständig vor. Die frühestens Fibrose-Diagnosen im Rahmen von SEAL waren in Q1/2019.

2.2.8 Auswertestrategien

2.2.8.1 Deskriptive Beschreibung

Für alle Endpunkte bzw. Aspekte der gesundheitsökonomischen Evaluation, zu denen uns empirische Daten für SEAL-Patienten vorliegen, werden diese deskriptiv beschrieben. Dies betrifft konkret den Casemix der Krankheitsstadien, die Hepatopathien, die Diagnosekosten, kurz- bzw. mittelfristige Behandlungskosten, Anzahl der Screening-Maßnahmen je diagnostizierter Leberfibrose sowie die fachärztliche Abklärung durch Nicht-SEAL-Ärzte. Zum Vergleich erfolgt jeweils - sofern möglich ⁴⁰ ebenfalls eine deskriptive Beschreibung der entsprechenden empirischen Daten der GKV-Fibrose-Kontrollkohorte.

Für die Ermittlung der *längerfristigen Kosten* liegen keine empirischen Daten mehr vor, da die Evaluation bereits unmittelbar nach der SEAL-Programmphase erfolgt und Abrechnungsdaten nur bis einschließlich Q2/2020 (vollständig) zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund können die Kosten für die längere Frist nur geschätzt werden (siehe Abschnitt 2.2.8.3).

2.2.8.2 Theoretische Betrachtungen

Die gesundheitsökonomische Evaluation bedient sich theoretischer Überlegungen zur Beurteilung der Diagnosekosten (Endpunkt 7), der längerfristigen Kosteneffizienz (Endpunkt 9b) sowie alternativer APRI-Cutoffs.

Hinsichtlich der *Diagnosekosten* erfolgt - neben der empirischen Auswertung der Abrechnungsdaten - eine theoretische Betrachtung auf Basis von (theoretischen) Einzelkosten (bspw. EBM basiert). Die *Break-Even-Analyse* soll ermitteln, wie viele Kosten in der 5-Jahres Frist nach der Diagnose theoretisch mindestens gespart werden müssten, um die zusätzlichen Diagnosekosten, die durch die Präventionsmaßnahme entstehen, zu decken. Hierzu erfolgt eine theoretische Gegenüberstellung von empirisch beobachteten Diagnosekosten und geschätzten Behandlungskosten. Die Analyse *alternativer APRI-Cutoffs* erfolgt als *ceteris paribus* Analyse. Sie beschreibt die Auswirkungen alternativer höherer Cutoff-Grenzen anhand der empirischen Weiterleitungs- und Diagnosedaten des tatsächlichen Cutoffs. Theoretische Konzepte wie die ROC-Kurve oder Accuracy-Rate werden angeführt, um ggf. als Hilfestellung bei der Entscheidung über das Cutoff-Level bei Einführung des Präventionsprogramms zu dienen.

2.2.8.3 Statistische Kostenschätzungen auf Basis historischer Daten

2.2.8.3.1 Motivation & Grundannahmen

Ein Ziel der Evaluation besteht darin, für unterschiedliche Fristigkeiten die zu erwartenden durchschnittlichen Kostenunterschiede (für die SEAL-Patienten) bei Diagnose im Rahmen des SEAL-Programms und einer (hypothetischen) Diagnose im Rahmen der Regelversorgung ohne Präventionsmaßnahme aufzuzeigen. Auf Grund der geringen Beobachtungszahlen von Abrechnungsdaten für SEAL-Fibrose-Patienten sowie der hohen Varianz der Kosten und des kurzen Nachbeobachtungszeitraums, können auf Basis der empirischen Daten der SEAL-Patienten jedoch keine präzisen Vorhersagen über die Kosten, die bei Einführung von SEAL in die Regelversorgung anfallen würden, getroffen werden. Aus diesem Grund erfolgt in der vorliegenden Evaluation zusätzlich eine alternative Ermittlung der Behandlungskosten: Konkret erfolgt eine Schätzung auf Basis von (historischen) GKV-Kosten,⁴¹ die in der Vergangenheit für ähnliche Fibrose-Patienten im Rahmen der Regelversorgung angefallen

⁴⁰ Diagnosekosten, Anzahl von Screening-Maßnahmen je diagnostizierte Leberfibrose sowie die fachärztliche Abklärung können für die Regelversorgung nicht beobachtet werden.

⁴¹ Diese historischen GKV-Kosten werden lediglich in Hinblick auf die Hepatitis C-Medikation angepasst (siehe unten).

sind, da diese zuverlässiger erscheinen. Um auch mögliche Kostenänderungen evaluieren zu können, erfolgt dabei einmal eine Schätzung unter der Annahme von Frühdiagnosen und einmal eine Schätzung ohne Frühdiagnosen.⁴²

Das Modell unter der **Annahme von Frühdiagnosen** schätzt die Behandlungskosten, die für die 44 SEAL-Teilnehmer mit Fibrosen für die jeweilige Frist zu erwarten sind. Dies entspricht den zu erwartenden durchschnittlichen Kosten in der Regelversorgung bei Einführung dieser Präventionsmaßnahme.⁴³ Das Modell **ohne Frühdiagnosen** schätzt quasi die *hypothetischen Regelversorgungskosten* für SEAL-Teilnehmer, wenn sie innerhalb der Regelversorgung ohne Präventionsprogramm und damit nicht frühzeitig (also nicht als Frühdiagnose) entdeckt worden wären. Die Schätzung erfolgt auf Basis der GKV-Abrechnungsdaten von Checkup-Teilnehmern⁴⁴ mit Fibrose, die vor 2018 detektiert wurde (GKV-Fibrose-Kohorte).

Bei Nutzung der historischen GKV-Daten gilt es in Hinblick auf die Medikationskosten zu berücksichtigen, dass sich die Hepatitis-C-Medikation zirrhotischer Patienten verändert hat.⁴⁵ Die Kostenschätzung erfolgt daher nach Anpassung der historischen Kostendaten der Medikationskosten für Hepatitis C. Nach Rücksprache mit den Leberexperten des SEAL-Konsortiums wird vereinfachend davon ausgegangen, dass die Hepatitis-C-Medikation Kosten in Höhe von 29.230,52 EUR verursacht, was aktuell einer achtwöchigen Therapie mit Maviret entspricht.⁴⁶ Diese Anpassung betrifft die Ici-Medikation, die Gesamtmedikation sowie die GKV-Gesamtkosten.

Die Schätzung unter der Annahme von Frühdiagnosen kann der Plausibilisierung der für SEAL-Patienten empirisch beobachteten Behandlungskosten dienen, welche auf Grund der geringen Beobachtungszahlen Bedeutung zukommt. Vor dem Hintergrund, dass - bezogen auf einen gleichlangen Zeitraum nach Erstdiagnose im jeweiligen Szenario - tendenziell mit keiner Erhöhung - bestenfalls mit einer Reduzierung⁴⁷ - der Behandlungskosten gerechnet werden kann, können die geschätzten hypothetischen Regelversorgungskosten bei Frühdiagnose, auch als realistische Grenze betrachtet werden, welche Kosten bei Einführung von SEAL kurz- bzw. mittelfristig auf die gesetzlichen Krankenkassen zukommen könnten.⁴⁸

Ferner sollen auf Basis der geschätzten Kosten mit und ohne Präventionsprogramm die zu erwartenden durchschnittlichen **Kostenunterschiede** bezogen auf einen gleichlangen Zeitraum *nach Erstdiagnose im jeweiligen Szenario* bestimmt werden.⁴⁹ Bei dieser Analyse unterscheiden sich der Zeitpunkt der Erstdiagnose und somit der betrachtete Zeitraum in

⁴² Im Falle der Einführung von SEAL würde man im Gegensatz zur Regelversorgung ohne Präventionsprogramm von (mehr) Frühdiagnosen ausgehen.

⁴³ Dem liegt die Annahme zu Grunde, dass der Casemix bei Einführung in die Regelversorgung gerade dem der SEAL-Patienten mit Fibrose entspricht.

⁴⁴ Mindestens ein abgerechneter Check-up im Zeitraum 2013 bis 2020.

⁴⁵ Mitte 2017 wurde Maviret für eine 8-wöchige Therapie nicht-zirrhotischer Hepatitis C-Patienten zugelassen. Seit Mitte 2019 auch zur Hepatitis-C-Behandlung bei kompensierter Fibrose für die Genotypen 1,2,4,5 und 6 und seit Frühjahr 2020 auch Genotyp 3.

⁴⁶ Lediglich die Kosten für eine Medikation mit Zepatier liegen im Schnitt (obwohl 12 Wochen) etwas niedriger, nämlich bei ca. 26.000 EUR. Kosten für eine Behandlung mit Vosevi (12 Wochen) liegen dagegen bei ca. 60.000 EUR.

⁴⁷ Hohe Kosten entstehen meist durch stationäre Aufenthalte im Zusammenhang mit Komplikationen, welche bei Früherkennung geringer sein sollten. Es gibt keinen plausiblen Anhalt für höhere Medikationskosten o.ä.

⁴⁸ Dabei wird außer Acht gelassen, dass ambulante Leistungen z.T. im Rahmen der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung pauschalisiert erstattet werden und somit ggf. aus Sicht der GKV keine tatsächlichen (Mehr)Kosten darstellen.

⁴⁹ Im Wesentlichen ist nur bei Ici-assoziierten Kosten von einer Veränderung auszugehen. Unterschiede in Kostenpositionen, die sowohl Ici- als auch nicht Ici-assoziierte Kosten beinhalten, dürften von Änderungen in den Ici-assoziierten Kosten getrieben sein.

Abhängigkeit davon, ob Präventionsmaßnahmen bestehen (Frühdiagnose vs. keine Frühdiagnose). Es ist also wichtig zu verstehen, dass bei dieser Analyse die Behandlungskosten nicht *jeweils* innerhalb eines spezifischen Zeitraums *nach dem (hypothetischen) Zeitpunkt der Erstdiagnose mit Früherkennung* betrachtet werden. Entsprechend berücksichtigt der in dieser Evaluation vorgenommene Kostenvergleich *nicht*, dass bei Existenz eines Präventionsprogramms durch die frühere Entdeckung⁵⁰ bezogen auf *denselben Zeitraum nach (hypothetischer) Erstdiagnose mit Früherkennung*⁵¹ schon Behandlungskosten anfallen, während die Fibrosen im Falle ohne Präventionsprogramm in diesen Monaten/Jahren noch gar nicht behandelt würden. Ohne Präventionsprogramm würden also zunächst keine Behandlungskosten anfallen, anschließend wären die Kosten ggf. höher. Zur Beurteilung der lebenszeitbezogenen Gesamtveränderung der Behandlungskosten durch Einführung von SEAL, müsste zum einen dieser Aspekt berücksichtigt werden, sowie zum anderen, dass die Patienten ggf. länger leben, was zusätzlich zu einer weiteren Verlängerung der Behandlungszeit führen kann. Eine solche Gesamtschau kann in dieser Evaluation nicht vorgenommen werden.

2.2.8.3.2 Statistisches Modell

Auf Grund der Rechtsschiefe der Kostenverteilung wird ein *generalisiertes lineares Modell* (GLM) geschätzt, dem eine Gammaverteilung zu Grunde gelegt und eine log-Linkfunktion verwendet (vgl. Manning et al., 2013). Da für viele Versicherte in einigen Quartalen in bestimmten Bereichen gar keine Kosten anfallen, wurde in diesen Fällen ein zweistufiges Modell gewählt (hurdle-model), bei dem vorgeschaltet zur GLM-Schätzung die Wahrscheinlichkeit berechnet wird, dass überhaupt (von-Null-verschiedene) Kosten für den entsprechenden Versicherten im entsprechenden Quartal anfallen. Anschließend werden bei der zweiten Stufe der Schätzung (GLM-Modell) Patienten ohne Kosten nicht berücksichtigt. Es erfolgt eine (out-of-sample) Vorhersage für die durchschnittlich *erwarteten Kosten* der SEAL-Teilnehmer (auf Basis ihrer Eigenschaften). Bei der Schätzung der Kosten werden die durchschnittlich *erwarteten Kosten* bestimmt, indem die Eintrittswahrscheinlichkeit von von-null-verschiedenen Kosten mit den durchschnittlichen prognostizierten Kosten multipliziert wird.

Zur Kostenschätzung *ohne Frühdiagnose* werden nur erklärende Variablen verwendet, die unabhängig davon sein sollten, ob die Fibrose frühzeitig oder spät entdeckt wird. Es handelt sich hierbei insbesondere um die der Leberfibrose zu Grunde liegende führende Grunderkrankung der Leber. Kontrolliert wird für das Geschlecht sowie spezifische Komorbiditäten wie Diabetes-Typ2, insulinpflichtiger Diabetes-Typ2, arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie. Bei der Schätzung der Kosten *mit Frühdiagnose* fließen zusätzlich das Alter⁵² und die bei Erstdiagnose vorliegenden Komplikationen als erklärende Variablen mit ein, da davon auszugehen ist, dass sich diese bei einer Frühdiagnose unterscheiden und den Krankheitsverlauf und die Kosten (bspw. für eine Hospitalisierung) verändern könnten. In Summe sind relativ wenig Hintergrundmerkmale bekannt, so dass der Erklärungsgehalt der Schätzungen insbesondere bezogen auf die Gesamtkosten relativ gering ist.

Die Kostenschätzung zur Bestimmung der hypothetischen Regelversorgungskosten mit Frühdiagnosen erfolgt unter der Annahme, dass die Verteilung über die Grunderkrankungen und Komplikationen sowie Hintergrundmerkmale (insb. Geschlecht, Komorbiditäten und

⁵⁰ Auf Basis der Daten kann nicht ermittelt werden, wie viel früher Fibrosen mit SEAL entdeckt tatsächlich werden. In Anbetracht des Altersunterschieds der Patienten könnte als grober Anhaltspunkt von ca. 3 Jahre ausgegangen werden.

⁵¹ Konkret also zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose mit Früherkennung und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose ohne Früherkennung. Dieser Zeitraum ist jedoch nicht bekannt.

⁵² auch quadriert und logarithmiert

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Alter), falls SEAL in die Regelversorgung aufgenommen wird, der Verteilung der aktuellen SEAL-Patienten mit Fibrose entspricht. Diese Annahme ist erforderlich, da davon auszugehen ist, dass die Verteilung über die Grunderkrankungen und Komplikationen bei innerhalb vom Check-Up mit SEAL diagnostizierten Fibrose-Patienten von der Verteilung der Neu-Diagnostizierten in den gesamten GKV-Daten bzw. in der Kontrollkohorte abweichen wird. Vor diesem Hintergrund erscheint die Verteilung innerhalb der SEAL-Patienten mit Fibrose als beste Schätzung, die wir vornehmen können.

Die Kostenschätzungen werden jeweils für die kurze, mittlere sowie längere Frist vorgenommen. Bei der kurz- bzw. mittelfristigen Betrachtung werden zunächst die Quartalsdaten, die in die jeweilige Frist eingeschlossen sind, kumuliert.⁵³ Die Schätzung für die längere Frist (hingegen) erfolgt jahresweise, erst im Anschluss werden die Kosten jeweils für die ersten fünf Jahre nach Diagnose zzgl. Diagnosequartal kumuliert.⁵⁴

2.2.8.4 Überblick zur Ermittlung der Behandlungskosten

Das Vorgehen zur Ermittlung der Behandlungskosten wurde bereits in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben. Tabelle 6 gibt einen zusammenfassenden Überblick zur Ermittlung der *Behandlungskosten* von SEAL-Patienten mit und ohne Frühdiagnose.

⁵³ Entsprechend werden nur Versicherte berücksichtigt, für die für *alle in der jeweiligen Frist eingeschlossenen Quartale* Abrechnungsdaten vorliegen und eine lückenlose Versicherung bei der AOK RPS bestand.

⁵⁴ Es werden jeweils die Patienten mit Beobachtungszeitraum und ohne Versicherungsunterbrechung bis einschließlich dem jeweiligen Jahr berücksichtigt. Somit ergeben sich unterschiedliche Beobachtungszahlen für die einzelnen Jahre.

Tabelle 6: Methodik zur Ermittlung der kurz- und mittelfristigen Kosten von SEAL-Patienten mit Fibrosen mit und ohne Frühdiagnose

Ermittlung der Behandlungskosten	Empirische bzw. hypothetische Kosten bei Diagnose im Rahmen von SEAL bzw. mit Früherkennung		Hypothetische Kosten bei Diagnose ohne Früherkennung
Methodik:	Deskriptive Beschreibung	Schätzung (Zweistufiges GLM)	Schätzung (Zweistufiges GLM)
Durchführung für <ul style="list-style-type: none"> ▪ kurze Frist ▪ mittlere Frist ▪ längere Frist 	ja (n=28) ja (n=11) nein (keine Daten)	ja ja ja	ja ja ja
Datenbasis:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GKV-Abrechnungsdaten ▪ eCRF-Daten von SEAL-Teilnehmern mit Fibrose-Neudiagnose im weiten Sinne 	<u>Für das Modell:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GKV-Regelversorgungsdaten (Sekundärdaten) bzgl. Kosten und Eigenschaften ▪ NICHT-SEAL-Teilnehmern mit Fibrose-Neudiagnose (im weiten Sinne) <u>Für die Schätzung für SEAL-Fibrose-Patienten:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ eCRF-Angaben (Primärdaten) bzgl. Eigenschaften 	
Einschlusskriterium:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SEAL-Nennerpopulation ▪ SEAL-Fall im weiten Sinne ▪ Fibrosediagnose vor oder in Q1/2020 [kurze Frist] bzw. Q2/2019 [mittlere Frist] ▪ Verknüpfbarkeit der eCRF-Daten und GKV-Daten ▪ Vorliegende Abrechnungsdaten ▪ Ausschluss: Versicherungsunterbrechung im relevanten Zeitraum 	<u>Für das Modell:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mindestens einmal Check-up 35 (2013 bis einschließlich 2020) ▪ Inzidente Fibrose-Patienten im weiten Sinne vor Q1/2018 ▪ Ausschluss: Versicherungsunterbrechung im relevanten Zeitraum ▪ Ausschluss: Missings auf erklärenden Variablen ▪ Einschluss: relevante Grunderkrankung, die auch im Rahmen von SEAL auftaucht <u>Für die Schätzung für SEAL-Fibrose-Patienten:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SEAL-Fibrose-Patienten im weiten Sinne (primärer Endpunkt) 	

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschluss: Grunderkrankung nicht gefunden ▪ Ausschluss: Pendant zur Grunderkrankung in GKV-Daten nicht identifizierbar⁵⁵ 	
Zeiträume: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kurze Frist ▪ Mittlere Frist ▪ Längere Frist 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quartal der Erstdiagnose und das Folgequartal ▪ Quartal der Erstdiagnose und vier Folgequartale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quartal der Erstdiagnose und das Folgequartal ▪ Quartal der Erstdiagnose und vier Folgequartale ▪ Quartal der Erstdiagnose und fünf Folgejahre 	
Modellierung:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deskriptive Beschreibung der tatsächlich beobachteten Abrechnungsdaten 	<p><u>Modell:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zweistufiges Verfahren <ol style="list-style-type: none"> 1. Wahrscheinlichkeit, dass Kosten von Null verschieden 2. Schätzung Kosten falls von Null verschieden mittels GLM ▪ GLM mit Gamma-Verteilung und Log-link-Funktion Berechnung durchschnittlicher erwarteter Kosten <p><u>Für die Schätzung (out of sample-prediction) für SEAL-Fibrose-Patienten:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wahrscheinlichkeit, dass Kosten von Null verschieden 2. Schätzung Höhe der Kosten 3. Berechnung erwarteter durchschnittlicher Kosten 	
Spezifikation:		<p><u>Erklärende Variablen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führende Grunderkrankung bei Erstdiagnose ▪ Krankheitsstadium (Komplikationen) bei Erstdiagnose ▪ Alter bei Erstdiagnose (Alter, $\log(\text{Alter})$, Alter^2) 	<p><u>Erklärende Variablen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führende Grunderkrankung bei Erstdiagnose

⁵⁵ Betrifft konkret die Familiäre cholestatische Hepatopathie.

2.3 Psychosoziale Evaluation und prozessbezogene Evaluation

2.3.1 Vorbemerkungen

Die psychosoziale Evaluation sowie die prozessbezogene Evaluation stellt einen eigenständigen Bestandteil des SEAL-Projekts und dieses Berichts dar. Ihre Durchführung erfolgte unabhängig von der Konsortialführung und in der Verantwortung der Sektion für Rehabilitationsforschung und Versorgungsforschung am Institut für medizinische Biometrie und Statistik des Universitätsklinikums Freiburg.

Die im Rahmen dieser Evaluation gesammelten Daten unterliegen dem Datenschutz nach europäischer Datenschutzgrundverordnung (EU-DSGVO) und wurden auf Basis einer informierten Einwilligung gesammelt. Eine Veröffentlichung der Daten ist zum Schutz der Studienteilnehmer nicht möglich.

Im Sinne einfacher Leserlichkeit wurde in dieser Evaluation das generische Maskulinum verwendet. Es sei explizit darauf hingewiesen, dass in diesem stets alle Geschlechter eingeschlossen sind.

Die psychosoziale Evaluation setzte sich im Sinne eines Mixed-Methods-Ansatzes aus drei Teilstudien zusammen, die chronologisch aufeinanderfolgend durchgeführt wurden. Zunächst erfolgte die qualitative Evaluation psychosozialer Konsequenzen des Screenings aus Sicht gescreenter Patienten, daraufhin wurde eine standardisierte schriftliche Patientenbefragung unter SEAL-Teilnehmern initiiert. Den Abschluss bildete die psychosoziale Evaluation aus der Perspektive der beteiligten Haus- und Fachärzte, die anlässlich von Rekrutierungsschwierigkeiten in eine schriftliche Befragung umgewandelt wurde und den Schwerpunkt auf die Prozess- und summative Evaluation aus Sicht der Ärzteschaft legte. Ergänzend wurde im Rahmen der prozessbezogenen Evaluation ein Expertengespräch mit der Konsortialführung geführt, das die Probleme in der Etablierungsphase des SEAL-Programms beleuchtet.

2.3.2 Qualitative Evaluation

2.3.2.1 Ziele

Ziel der qualitativen Evaluation war es, die Erfahrungen und Wahrnehmungen der Patienten zu ergründen, die im Rahmen von SEAL am Check-Up 35 teilgenommen haben und weitergeleitet wurden (Endpunkt 12). Zahlreiche Studien belegen, dass in anderen Screeningverfahren erhöhte Angst und Depression psychosoziale Belastungen darstellen, die aus einem für den Patienten negativen Testergebnis oder einer langen Wartezeit bis zur endgültigen Befundklärung herrühren (Hewlett & Waisbren 2006, Gurian et al. 2006, Tluczek et al. 1991, Fyrö & Bodegard 1987). Auch wenn sich ungünstige Testergebnisse im Nachhinein als falsch herausstellen (falsch-positiv), können diese psychosoziale Schäden, wie zum Beispiel Existenzängste und innere Unruhe (Brodersen & Siersma 2013), Schlafstörungen und Niedergeschlagenheit (Rasmussen et al. 2020) sowie ein verändertes Selbstbild (Toft et al. 2019) hervorrufen. Diese Konsequenzen treten sowohl kurzfristig, als auch langfristig auf. Weiterhin ist bekannt, dass durch die Screeningverfahren selbst aber auch positive Effekte eintreten können, wie zum Beispiel gesundheitsbewusstere Lebensstile und erhöhtes Wohlbefinden (Brewer et al. 2007). Der Schwerpunkt der Forschung zu den Effekten falsch-positiver Screenings liegt auf negativen psychosozialen Folgen von Krebserkrankungen und nur wenig ist über die Konsequenzen von Leberscreenings bekannt. Aus diesem Grund wurde ein besonderer Fokus der leitfadengestützten Interviews darauf gelegt, wie sich die Patienten zwischen dem Check-Up und der Ergebnisverkündung gefühlt haben, inwiefern sie Ängste oder Sorgen bzgl. ihrer Gesundheit hatten und welche Reaktionen daraus entstanden sind. Weiterhin wurde die Einstellung der Beteiligten gegenüber Screeningverfahren allgemein und gegenüber dem SEAL-Programm im Speziellen erfragt sowie die Informationsvermittlung im Rahmen des Lebervorsorgeprogramms bewertet. Da sich in der Regel erst nach weiteren

Abklärungen Screeningergebnisse als falsch herausstellen können, zu diesem Zeitpunkt Ängste und Sorgen allerdings unter Umständen retrospektiver Art sind, lag der Fokus hier auf den psychosozialen Konsequenzen positiver Leberscreeningergebnisse im Allgemeinen.

2.3.2.2 Forschungsfragen

Die qualitativen Patienteninterviews bildeten eine Evaluationskomponente, die die Sicht der Betroffenen in Vordergrund stellte. Im Fokus standen die Wahrnehmungen und Erfahrungen von positiv gescreenten bzw. zur Abklärung weitergeleiteten Patienten. Mithilfe leitfadengestützter Interviews sollten folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

- Gibt es negative psychosoziale Effekte (z.B. Sorge, Angst) im Zusammenhang mit der Vorsorgeuntersuchung?
- Welche sind das?
- Auf was sind diese zurückzuführen?
- Welche Handlungen entstehen angesichts möglicher psychosozialer Effekte?
- Wie erleben Patienten die Versorgung im Rahmen von SEAL?
- Wie informiert fühlen sich Patienten bzgl. des Lebervorsorgeprogramms?
- Welche Einstellungen haben die Patienten gegenüber (Leber-) Vorsorgeprogrammen?

2.3.2.3 Forschungsdesign

Die leitfadengestützten Interviews wurden audiodigital aufgezeichnet und von einem externen Dienstleister (amanu GmbH) transkribiert. Die Transkription erfolgte auf Basis eines vereinfachten Transkriptionssystems, das Sprecher kennzeichnet und Wort für Wort unter der Berücksichtigung einer Glättung in Schriftdeutsch transkribiert. Die audiodigitale Aufzeichnung der Gespräche erfolgte auf Basis der Rechtsgrundlage der informierten Einwilligung (EU-DSGVO, Abs. 6). Die Analyse der Interviewdaten erfolgte mittels MAXQDA PLUS 2020 und orientierte sich am Ansatz der strukturierenden Inhaltsanalyse nach Kuckartz (Kuckartz 2018). Dabei wurden zunächst deduktiv Kategorien auf Basis der Forschungsfragen definiert und im Rahmen einer ersten Codierungsprozedur zugewiesen. Im zweiten Schritt wurden die Kategorien induktiv auf Basis der Daten überarbeitet, Unterkategorien gebildet und eine zweite Codierungsprozedur angewandt.

Zur Kontaktaufnahme mit möglichen Interviewkandidaten wurde eine Schnittstelle zur Webplattform von SEAL (electronic case report form (eCRF)) eingerichtet. Diese wurde vom Interdisziplinären Zentrum Klinische Studien Mainz (IZKS) so programmiert, dass bei jeder Eintragung einer neuen Weiterleitung eine automatische Benachrichtigung an das Studienteam in Freiburg gesendet wurde. Nach jeder Benachrichtigung erfolgte eine postalische Kontaktaufnahme. Diese beinhaltete sowohl ein Informationsschreiben über Ablauf und Zweck der Studie, als auch einen vorfrankierten Rückumschlag zur Rücksendung des beigefügten Einwilligungsformulars. Die Kontaktdaten der Patienten wurden unmittelbar nach Einholung der schriftlichen Einwilligung beim Check-Up-Termin erfasst.

Die Phase der Kontaktaufnahme begann am 26.06.2018 und endete nach fast einem Jahr am 16.06.2019. Abgesehen von wenigen Ausnahmen, bei denen die Dokumentation verzögert erfolgte, betrug der Zeitraum zwischen der Dokumentation der Weiterleitung und der Kontaktaufnahme bei keiner Person mehr als 14 Tage. Insgesamt wurden 158 Personen kontaktiert, wobei für 10 Personen ungültige Adressen vorlagen und eine Person fehlerhaft dokumentiert wurde. Angesichts niedriger Rücklaufquoten im Jahr 2018 wurde den Patienten ab November 2018 für die Teilnahme eine Vergütung in Höhe von 50 € zugesagt. Diese wurde insgesamt 130 Personen angeboten.

Insgesamt erklärten sich elf Patienten bereit, an einem Telefoninterview teilzunehmen (Rücklaufquote: 7,5%). Alle Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt den Check-Up 35 inklusive der erweiterten Leberwertbestimmung absolviert. Für den Fall, dass zum Interviewzeitpunkt bekannt war, dass weiterer Abklärungsbedarf hinsichtlich der Leberwerte besteht, bzw. in näherer Zeit (max. 2 Monate) ein weiterer Besuch beim Arzt angesetzt war, wurden Follow-Up-Interviews vereinbart. Mit insgesamt vier Personen wurde ein zweites Mal telefoniert.

Grundlage für die Interviews bildete ein Interviewleitfaden mit insgesamt vier Themenblöcken (Informationen über das SEAL-Programm und die Untersuchung, Reaktion auf Mitteilung des Ergebnisses, Hinzuziehen externer Informationsquellen, Einstellung gegenüber Screeningverfahren). Für die Follow-Up-Analyse wurde der Leitfaden entsprechend sprachlich angepasst. Außerdem wurde ein Kurzfragebogen eingesetzt, der Basisinformationen über die Befragten erfasste (Geschlecht, Alter, Beziehungsstatus, Schul- und Berufsabschluss, beruflicher Status, Komorbidität).

2.3.2.4 Datengrundlage

Insgesamt wurden neun Frauen und zwei Männer interviewt. Das Durchschnittsalter lag bei 66 Jahren, wobei eine Person, die eigentlich nicht für den Check-Up-35 gemäß dem Einschlusskriterium des SEAL-Programms zugelassen wäre (Alter 30) ebenfalls befragt wurde. Lässt man diese Person unberücksichtigt, lag das Durchschnittsalter bei 69 Jahren. Der Altersmedian für Männer (18%) lag bei 60 Jahren und der Altersmedian für Frauen (82%) bei 72 Jahren. 55% der Befragten gaben an, einen festen Lebenspartner zu haben und mit diesem in einem Haushalt zu leben. 45% verneinten diese Fragen. Eine Person gab an, allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife als höchsten Schulabschluss zu haben, 55% hatten einen Haupt- oder Volksschulabschluss und 36% einen Realschulabschluss oder einen Abschluss der polytechnischen Oberschule. Entsprechend niedrig war auch die berufliche Ausbildung der Befragten. Knapp ein Drittel (27%) hatte keinen beruflichen Abschluss und 73% eine Ausbildung in betrieblicher Lehre. Fünf der Befragten waren zum Zeitpunkt des Interviews berufstätig und sechs Befragte waren in Rente. Insgesamt wurden 36 Erkrankungen, also im Durchschnitt 3,3 pro Person genannt. Es handelt sich also um eine eher ältere, krankere Population. Eine genaue Übersicht findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Komorbidität der Befragten

Geschlecht	Komorbidität
w	Neurologische Erkrankung
m	Bluthochdruck, Erkrankung der Atmungsorgane, Muskuloskeletale Erkrankung, Krebs
w	Bluthochdruck, Erkrankung der Leber/Galle, Muskuloskeletale Erkrankung, Niedergeschlagenheit/Ängstlichkeit
w	Bluthochdruck, Erkrankung der Atmungsorgane, Erkrankung der Leber/Galle, Diabetes
w	Bluthochdruck, Durchblutungsstörungen/Gefäßkrankheiten, Magen-Darm-Erkrankung, Diabetes, Neurologische Erkrankung
m	Herzinfarkt, Diabetes
w	Erkrankung der Atmungsorgane, Magen-Darm-Erkrankung
w	Bluthochdruck, Nierenerkrankung, Muskuloskeletale Erkrankung, Krebs, Niedergeschlagenheit/Ängstlichkeit
w	Bluthochdruck, Erkrankung der Leber/Galle
w	Bluthochdruck, Durchblutungsstörungen/Gefäßkrankheiten, Magen-Darm-Erkrankung, Diabetes, Muskuloskeletale Erkrankung, Krebs
w	Herzinfarkt

2.3.3 Schriftliche Patientenbefragung

2.3.3.1 Ziele

Die leitfadengestützten Interviews bieten als qualitative Verfahren nicht die Möglichkeit, positive oder negative Effekte eines (falsch-)positiven Screeningergebnisses auf Basis einer breiteren Population zu analysieren. Aus diesem Grund wurde das Studiendesign zum Endpunkt 12 ergänzt und eine standardisierte papierbasierte Fragebogenerhebung mit SEAL-Patienten durchgeführt. Ziel war es, eine ausreichend große Datenbasis zu sammeln um mithilfe von standardisierten Messinstrumenten psychosoziale Effekte zu quantifizieren und gegebenenfalls Unterschiede zwischen den positiv und negativ gescreenten Personen aufzuzeigen. Weiterhin sollten Einflussfaktoren identifiziert werden, die die Entstehung negativer psychosozialer Konsequenzen begünstigten.

2.3.3.2 Forschungsfragen

Die Forschungsfragen der schriftlichen Patientenbefragung ergaben sich größtenteils aus den Erkenntnissen der Patienteninterviews, die vorab geführt wurden. Mithilfe der schriftlichen Patientenbefragung sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie können psychosoziale Konsequenzen des Leberscreenings quantitativ erfasst werden?
- Welche psychosozialen Konsequenzen gibt es?
- Gibt es Unterschiede zwischen positiv gescreenten und negativ gescreenten Personen?
- Welche Faktoren spielen eine Rolle hinsichtlich der Entstehung psychosozialer Konsequenzen?

Insbesondere zur letzten Fragestellung wurden einige Hinweise in den qualitativen Interviews gefunden. Es zeigte sich, dass bei der Entstehung negativer psychosozialer Konsequenzen auch Patientenfaktoren beteiligt sind, die sich als Gesprächs- und Gesundheitskompetenz definieren lassen (Robert-Koch-Institut 2021). Einige Patienten berichteten davon, dass sie soziale Unterstützung aufsuchten, um mit den Screeningergebnissen umzugehen. Soziale Unterstützung gilt als Ressource der Stressbewältigung in kritischen Situationen (Coping) (Gasser-Steiner & Freidl 1995). Aus den Forschungsfragen leiten sich folgende zu testende Hypothesen ab (vgl. Abbildung 7):

H1: Positiv Gescreente zeigen höhere psychosoziale Belastungen durch das Screening als negativ Gescreente.

H2: Je höher die Gesundheitskompetenz der gescreenten Personen, desto niedriger sind die psychosozialen Belastungen.

H3: Je höher die Kommunikationskompetenz der gescreenten Personen, desto niedriger sind die psychosozialen Belastungen.

H4: Je höher die zur Verfügung stehende soziale Unterstützung, desto geringer fallen die psychosozialen Belastungen aus.

H5: Je zufriedener die Patienten mit den Informationen bzgl. des Screenings sind, die sie von ihren Ärzten erhalten haben, desto geringer sind die psychosozialen Konsequenzen des Screenings.

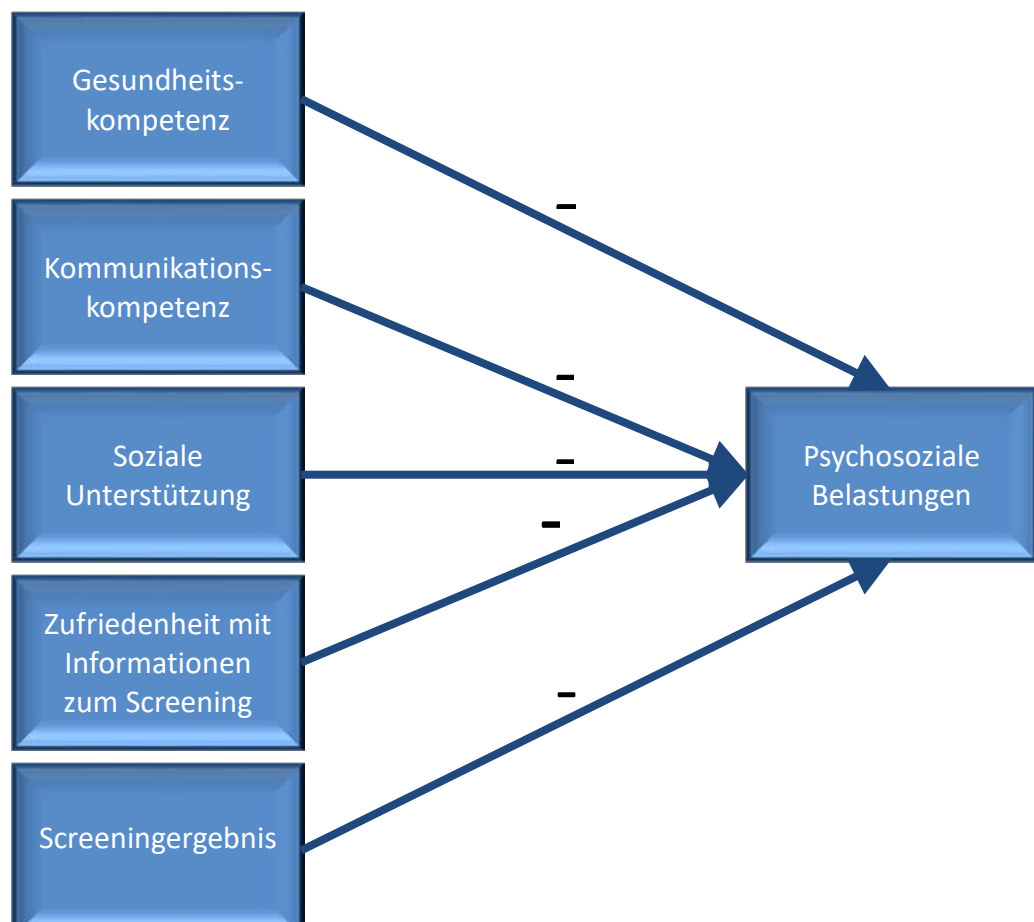


Abbildung 7: Pfadmodell: Einflussfaktoren psychosozialer Belastungen (negative Zusammenhänge)

2.3.3.3 Forschungsdesign

Zur standardisierten Befragung von Patienten musste zunächst ein für dieses Studiendesign angepasstes Messinstrument entwickelt werden. Die Inhalte des Fragebogens strukturieren sich auf Basis der Erkenntnisse aus den qualitativen Interviews und lassen sich in drei Blöcke zusammenfassen: Informationen zum und Beurteilung des Screenings, psychosoziale und gesundheitliche Faktoren sowie mögliche Konfundierungsvariablen. Sofern bereits etablierte Instrumente für die zu messenden Konstrukte existierten, wurden diese in den Fragebogen integriert (vgl. Tabelle 8): ZAP-Items (Bitzer et al. 1999), STAI-Y-6 (Laux et al. 1981), KOKO-Fragebogen (Farin et al. 2014), SF-12 (Morfeld et al. 2011), Oslo Support Scale (Dalgard et al. 1995), KoMo-Score (Glattacker et al. 2007), HELP (Farin et al. 2013), PCQ (Cockburn et al. 1992), Rehabilitandenfragebogen für die Indikationen Psychosomatik und Abhängigkeitserkrankungen – Skala Verbesserung (Deutsche Rentenversicherung). Der Psychological Consequences Questionnaire (PCQ) lag zu dem Zeitpunkt noch nicht in deutscher Form und nicht für den Kontext Leberscreening vor. Aus diesem Grund wurde unter Mitwirkung zweier Personen mit Englisch als Muttersprache ein Übersetzungs-Rückübersetzungsverfahren angewandt, um eine hochwertige Übersetzung der Skala ins Deutsche und Anpassung an den Kontext Leberscreening zu gewährleisten. Das Instrument wurde einer Expertenrunde aus Soziologen, Psychologen und Gesundheitswissenschaftlern vorgestellt, kritisch diskutiert und sprachlich angepasst. Der Fragebogen wurde in zwei verschiedenen Versionen angefertigt, für negativ gescreente Personen und für positiv gescreente Personen. Letztere erhielten einen zusätzlichen Fragenblock zur Beurteilung der fachärztlichen Behandlung.

Tabelle 8: Fragebogeninhalte (Patientenbefragung)

Art und Inhalt der Patienteninformation zu Leberscreening Zufriedenheit mit Behandlung beim HA/ Spezialisten (ZAP-Items) Einstellung gegenüber Screening Einstellung gegenüber zukünftigen Screenings	Informationen zum und Beurteilung des Screenings
Psychosoziale Veränderungen nach dem Screening (PCQ,; QS-Reha Bogen) Augenblicklicher Gefühlszustand (STAI-Y-6) Gesundheitszustand (SF-12) Komorbidität (KoMo-Score Patient)	Psychosoziale & gesundheitliche Faktoren
Kommunikationsbezogene Kompetenzen (KOKO-Fragebogen) Gesundheitskompetenz (HELP-Fragebogen) Soziale Unterstützung (Oslo Social Support Scale)	Mögliche Konfundierungsvariablen

Um methodisch vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, empfiehlt sich eine kaskadische Kontaktaufnahme jeweils nach Ablauf eines bestimmten Zeitraums nach dem Screening. Dieser sollte bewusst gewählt werden, um kurz- oder langfristige psychosoziale Folgen zu

messen. Andernfalls ist nicht klar identifizierbar, ob es sich bei gemessenen Dysfunktionalitäten anlässlich des Screenings um kurz- oder langfristige Folgen handelt, oder ob aufgrund zu langer Wartezeit kurzfristige Effekte unbeobachtet bleiben. Da der entsprechende Dokumentationszeitpunkt jedoch abhängig von der teilnehmenden Praxis unterschiedlichen Zeitversatz zum Check-Up-Datum aufwies und ein kaskadischer Versand mit einer entsprechenden Fallzahl organisatorisch unverhältnismäßig aufwändig war, wurde stattdessen ein Stichtag definiert, zu dem alle bislang eingeschriebenen Patienten schriftlich kontaktiert werden sollten. Dementsprechend können (falls sie auftraten) sowohl langfristige als auch kurzfristige psychosoziale Effekte gemessen werden, da die Dauer zwischen Check-Up und Befragungszeitpunkt für jedes Individuum unterschiedlich groß war. Die Wahl des Stichtages basierte auf der Erwartungskalkulation für das SEAL-Programm. Mit einer erwarteten Positiv-Screening-Rate von 4-5%, einer erwünschten Mindestfallzahl für positiv Gescreente von 100 Fällen und einer angenommenen Rücklaufquote von ca. 40% musste ein Datum gewählt werden, bei dem etwa 6.000 Personen in das SEAL-Programm eingeschlossen waren (31.07.2019). Nach Abzug ungültiger Adressen, falscher Dokumentationen, verstorbener Fälle, Überschuspatienten (Patienten, für die keine Fragebögen vorab gedruckt wurden), Drop-Outs (Patienten, die ihre Einwilligungserklärung zurückzogen) sowie Fehldrucken wurden ab 23.08.2019 und den folgenden fünf Tagen Briefe an 5.746 negativ gescreente und 189 positiv gescreente Personen versendet. Die Briefe beinhalteten den Fragebogen, die Patienteninformation, eine zu unterschreibende Einwilligungserklärung sowie ein vorfrankiertes Rücksendeformular. Nach Postversand wurden weitere ungültige Adressen und verstorbene Personen bekannt, sodass die korrigierte Bruttofallzahl für die negativ gescreenten Personen auf 5.597 und für positiv gescreente Personen auf 181 Fälle sank. Einige Personen meldeten sich telefonisch, postalisch oder per Fax und gaben Verweigerungsgründe an: 33 Personen machten keine Angabe bzw. wollten nicht teilnehmen, 17 Personen beschrieben kognitive Beeinträchtigung, sieben Personen begründeten eine Verweigerung mit Sprachproblemen und fünf Personen waren sich ihrer Teilnahme am SEAL-Programm nicht (mehr) bewusst. In einigen Fällen wurde nur der Fragebogen ohne Einwilligungserklärung (n=68) oder nur die Einwilligungserklärung ohne den Fragebogen (n=4) zurückgesandt. Ab dem 21.10.2019 erfolgte eine entsprechende Nachrekrutierung der fehlenden Dokumente. Weiterhin wurden zur Erhöhung der Fallzahl positiv gescreenter Patienten Fragebögen an die Leberzentren versandt. Nach Ausschluss der Fälle, für die keine Einwilligungserklärung einging, liegt eine Datenbasis von insgesamt 502 negativ gescreenten und 21 positiv gescreenten Personen vor. Die Nettorücklaufquote gültiger Fälle beträgt also bei negativ gescreenten Personen 9,0% und bei positiv gescreenten Personen 11,6%. Der Rekrutierungsprozess ist in Abbildung 8 detailliert dargestellt.

Für den finalen Analysedatensatz wurden weitere neun Fälle entfernt, da diese eine Item-Non-Response-Quote von über 50% aufwiesen. Das Analysesample umfasst mit insgesamt 514 Fällen 494 Antworten von negativ gescreenten und 20 Antworten von positiv gescreenten Personen.

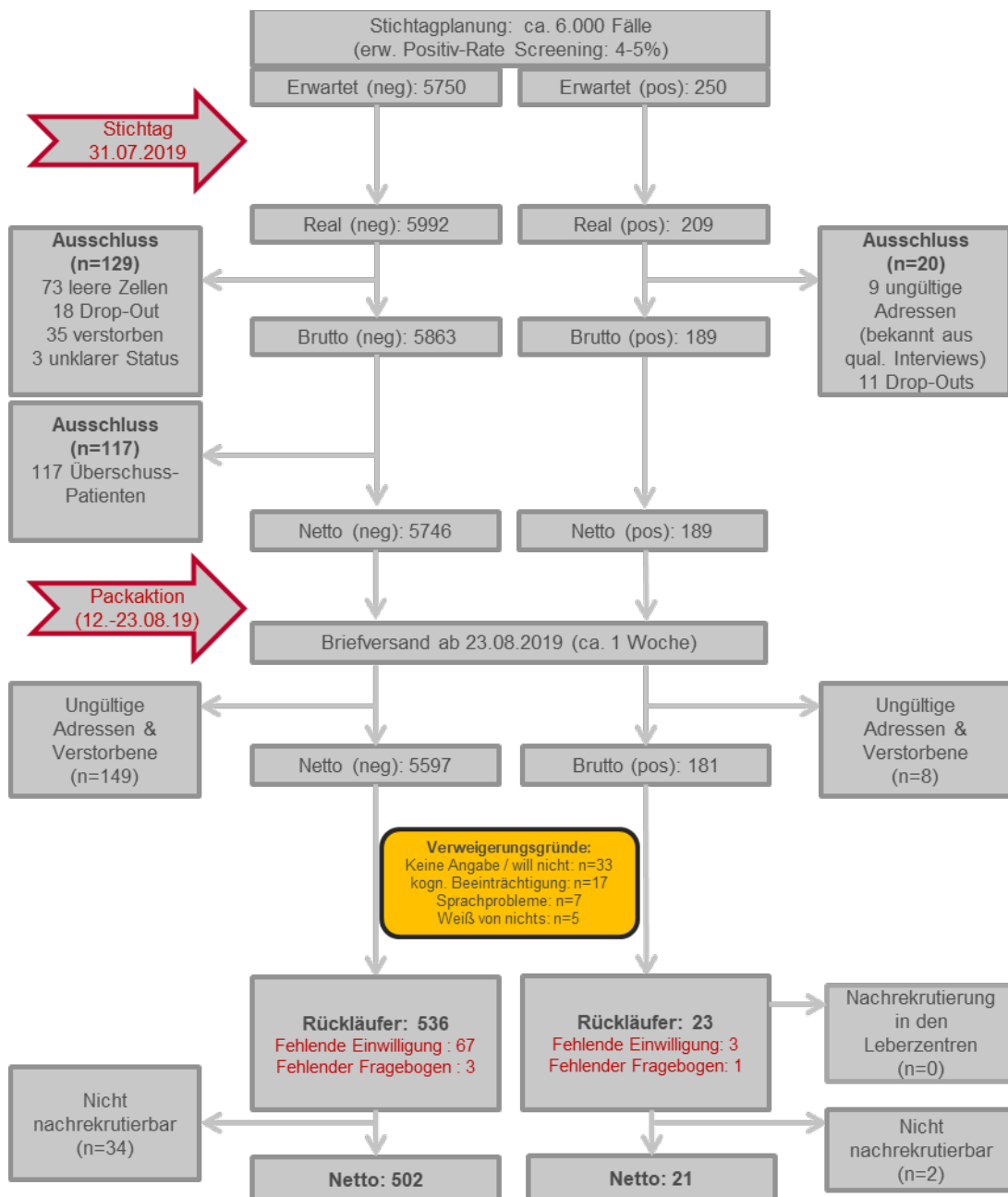


Abbildung 8: Rekrutierungsprozess Patientenstudie (Fragebogen)

2.3.3.4 Datengrundlage

Tabelle 9 liefert einen Überblick über die soziodemografischen Merkmale der Stichprobe. Sowohl in den beiden Subsamples als auch in der Gesamtstichprobe sind Männer und Frauen etwa zu gleichen Teilen vertreten. Eine Person wählte die Option „Anderes / keine Angabe“. Die Antwortenden waren im Durchschnitt 62 Jahre alt mit einem Mindestalter von 21 Jahren und einem Maximum von 98 Jahren. Im Durchschnitt lebten die Antwortenden mit 1,4 Personen im gleichen Haushalt, die positiv Gescreenten lebten im Durchschnitt mit 1,1 weiteren Personen im gleichen Haushalt. 70% der Antwortenden lebten mit ihrem Partner bzw. ihrer Partnerin im gleichen Haushalt. Dies gilt für die Gesamtpopulation sowie für die negativ Gescreenten. Unter den positiv Gescreenten gab nur 55% an, mit einem Partner bzw. einer Partnerin im gleichen Haushalt zu leben. Hier wurde häufiger als in der anderen Gruppe geäußert, man lebe ohne festen Partner (35%) oder mit Partner in einem anderen Haushalt (10%). Die Antwortenden wohnten mehrheitlich in Mittel- oder Kleinstädten (31%) oder in ländlichen Dörfern (49%). Mehr als die Hälfte der Befragten gab an, einen niedrigen Schul-

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

(63% Haupt- oder Volksschulabschluss) und Berufsabschluss zu haben (59% Lehre, duale Berufsausbildung). Unter den positiv Gescreenten sind diese Anteile etwas höher. 10% der positiv Gescreenten gaben an, keinen Schulabschluss zu haben. Hinsichtlich des subjektiven sozialen Status platzieren sich die Antwortenden im Durchschnitt bei 7,0 auf einer aufsteigenden Skala von 1 bis 10 (MacArthur-Skala: Subjektiver Sozialer Status). Die positiv Gescreenten rangieren etwas höher (7,7). Der größte Anteil der Antwortenden befand sich zum Zeitpunkt der Fragebogenbeantwortung bereits in Rente oder Pension (48%). Weitere 42% gaben an, gegenwärtig erwerbstätig zu sein. 6% gingen hauptsächlich häuslichen Tätigkeiten nach, 3% waren arbeitslos und 2% waren dauerhaft arbeitsunfähig.

Tabelle 9: Soziodemografische Merkmale der Stichprobe (Patientenbefragung)

		Gesamtstichprobe	Negativ Gescreente	Positiv Gescreente
Fallzahl (n)		514	494	20
Geschlecht (%)				
	<i>männlich</i>	49,0%	48,4%	50,0%
	<i>weiblich</i>	50,8%	50,2%	50,0%
	<i>anderes/k.A.</i>	0,2%	0,2%	0,0%
Alter				
	<i>Mittelwert</i>	62,2	62,2	62,9
	<i>Minimum</i>	31	35	31
	<i>Maximum</i>	98	98	79
	<i>Median</i>	62,0	62,0	64,5
Haushaltsgröße				
	<i>Mittelwert</i>	2,4	2,4	2,1
	<i>Median*</i>	2,0	2,0	2,0
Lebenssituation (%)				
	<i>mit festem Partner (gleicher Haushalt)</i>	69,5%	70,1%	55,0%
	<i>mit festem Partner (getrennter Haushalt)</i>	5,6%	5,4%	10,0%
	<i>Ohne festen Partner</i>	22,1%	21,6%	35,0%
	<i>Keine Angabe</i>	2,8%	2,9%	0,0%
Wohnort (%)				
	<i>Großstadt</i>	6,0%	6,0%	5,0%
	<i>Rand oder Vorort einer Großstadt</i>	9,9%	10,3%	0,0%
	<i>Mittel- oder Kleinstadt</i>	31,0%	30,4%	45,0%
	<i>Ländliches Dorf</i>	48,8%	48,8%	50,0%
	<i>Allein stehendes Haus auf dem Land</i>	4,4%	4,5%	0,0%
Höchster Schulabschluss (%)				
	<i>(noch) kein Abschluss</i>	2,6%	2,3%	10,0%
	<i>Haupt- und Volksschule</i>	63,1%	63,0%	65,0%
	<i>Realschulabschluss</i>	19,9%	20,3%	10,0%
	<i>Fachhochschulreife, (Fach-)Abitur</i>	14,4%	14,4%	5,0%
Höchster Berufsabschluss (%)				
	<i>(noch) kein Abschluss</i>	15,7%	15,9%	12,5%
	<i>Lehre (Berufsausbildung)</i>	58,5%	58,4%	62,5%
	<i>Fachschule / Berufs- oder Fachakademie</i>	18,0%	17,9%	18,8%
	<i>(Fach-)hochschulabschluss, Universität, Promotion</i>	7,5%	7,8%	6,3%
Subjektiver Sozialer Status (MacArthur)				
	<i>Mittelwert</i>	7,0	7,0	7,7
	<i>Standardabweichung</i>	1,7	1,7	1,9
Haupttätigkeit (%)				
	<i>erwerbstätig</i>	41,7%	41,5%	47,1%
	<i>Rente / Pension</i>	48,2%	48,0%	52,9%
	<i>Häusliche Tätigkeit</i>	5,7%	5,9%	0,0%
	<i>arbeitslos</i>	2,5%	2,6%	0,0%
	<i>dauerhaft arbeitsunfähig</i>	1,9%	2,0%	0,0%

*Eine Person gab an, mit 33 Personen in einem Haushalt zu leben.

2.3.4 Experteninterviews und –befragungen

2.3.4.1 Ziele

Zur Evaluation des SEAL-Programms aus Sicht der teilnehmenden Versorger (Primärversorgung und Fachärzte) waren leitfadengestützte Experteninterviews am Ende der Projektlaufzeit vorgesehen (Endpunkt 13). Ziel dieses Ansatzes war es, die Stärken und Schwächen des SEAL-Programms, seine Integrierbarkeit in die Versorgungspraxis sowie Verbesserungspotentiale aus Sicht der beteiligten Akteure zu untersuchen.

2.3.4.2 Forschungsfragen

Die Experteninterviews und -befragungen dienten der Beantwortung folgender Forschungsfragen:

- Wie beurteilen Haus- und Fachärzte die Abläufe in SEAL?
- Welche Einstellung haben Haus- und Fachärzte gegenüber der zusätzlichen Leberwerterhebung im Rahmen von SEAL?
- Ist das SEAL-Programm aus Sicht der Ärzte in die Regelversorgung integrierbar?
- Welches Verbesserungspotenzial weist das SEAL-Programm auf?
- Unterscheiden sich die Einstellungen gegenüber SEAL zwischen Haus- und Fachärzten?

2.3.4.3 Forschungsdesign

Für die Experteninterviews wurde zunächst ein Leitfaden entlang der Projektziele entwickelt, der mit insgesamt neun offenen Hauptfragen und 22 Unterfragen die Gespräche mit den Versorgern strukturieren sollte (siehe *Anhang 2*). Die Rekrutierung der Ärzte erfolgte über die Projektkoordinatorin. Hierzu wurde ein Anschreiben mit einer entsprechenden Projektaufklärung verfasst. Mit einer Zielfallzahl von insgesamt zehn Interviews wurde eine Rekrutierungsstrategie festgelegt, auf Basis derer eine Liste mit möglichen Teilnehmenden von der Projektkoordinatorin erstellt wurde. Alle Kriterien waren mindestens einmal vertreten: Viel rekrutierende vs. weniger rekrutierende Ärzte, mutmaßlich positive Haltung vs. negative Haltung⁵⁶ gegenüber dem SEAL-Programm, weibliche vs. männliche Ärzte, Fachärzte vs. Hausärzte, städtische vs. ländliche Praxen und Saarland vs. Rheinland-Pfalz. Die Projektkoordinatorin versandte nach Ende der hausärztlichen Patientenrekrutierung am 03.03.21 E-Mails und Faxe an insgesamt 16 Praxen. Diese Ansprache führte zu zwei Teilnehmenden. Ein Erinnerungsscheiben am 23.03.21. induzierte eine weitere Rückmeldung. Angesichts der niedrigen Rücklaufquote wurde die Rekrutierungsliste um 23 Praxen erweitert und diese am 29.04.21 ebenfalls per E-Mail und teilweise per Fax kontaktiert. Diese Ansprache löste keine weiteren Rückläufer aus, sodass in Absprache mit der Konsortialführung eine Anpassung des Evaluationsverfahren entschieden wurde.

Auf Basis der drei erfolgreich geführten Interviews wurde ein standardisierter Kurzfragebogen mit insgesamt zehn geschlossenen und vier offenen Fragen entwickelt (siehe *Anhang 3*). Dieser wurde an alle aktiv am SEAL-Programm beteiligten Haus- und Fachärzte (n=210) und Ärzte in Leberzentren (n=5) versandt. Der Versand erfolgte per E-Mail Ende Juni bis Anfang Juli 2021 durch die Projektkoordinatorin in Form eines Word-Formulars mit Steuerelementen. Vereinzelt wurde im Nachgang angesichts fehlender technischer Ausstattung um eine zusätzliche Zusendung des Dokuments per Fax gebeten.

⁵⁶ Diese Kategorisierung basiert auf der subjektiven Einschätzung aus Gesprächen zwischen den Praxen und der Projektkoordination

2.3.4.4 Datengrundlage

Insgesamt wurden 41 Rückläufer entgegengenommen, darunter 90% von SEAL-Hausärzten und je 5% von Leberzentren und Fachärzten. Damit ergibt sich eine Gesamtrücklaufquote von 19%. Angesichts fehlender Incentivierung sowie eines verhältnismäßig kurzen Antworthorizontes (Antwortfrist binnen einer Woche) ist diese Rücklaufquote als zufriedenstellend anzusehen.

2.3.5 Prozessbezogene Evaluation

2.3.5.1 Ziele

Ein weiterer Endpunkt im Evaluationskonzept (Endpunkt 14) zielte auf die Identifikation von Schwierigkeiten und Problemen in der Etablierungsphase ab. In diesem Zusammenhang sollten Schwachstellen auf Mikro- und Makro-Ebene entdeckt werden, die es auch für zukünftige Innovationsfondsprojekte zu kennen gilt.

2.3.5.2 Forschungsfragen

Die leitenden Forschungsfragen zur Evaluation des Implementationsprozesses lauten:

- Wie gestaltete sich die Etablierung des SEAL-Programms auf Projektebene?
- Wie gestaltete sich die Etablierung des SEAL-Programms auf Arztelebene?
- Welche Probleme / Barrieren gab es in der Implementierungsphase?
- Welches Verbesserungspotenzial hat SEAL hinsichtlich der Etablierung?

2.3.5.3 Forschungsdesign

Die Forschungsfragen sollten ursprünglich aus zwei Perspektiven betrachtet werden. Aus Sicht der teilnehmenden Ärzte und aus Sicht der Programmleitung. Da sich angesichts des Pandemieverlaufs der Rekrutierungsprozess für die Arztinterviews schwieriger gestalten als erwartet, wurde zur Beantwortung der Forschungsfragen ergänzend ein leitfadengestütztes Tiefeninterview mit der Projektkoordinatorin durchgeführt. Aufgrund des intensiven Kontakts mit den Praxen durch die Rekrutierung von Ärzten und die Studienbetreuung, verfügt die befragte Person über gute Einblicke in die Prozesse während der Etablierungsphase. Die Analyse der Daten erfolgte interpretativ und gibt die Kernelemente des Interviews zur Beantwortung der Forschungsfragen wieder. Die Ergebnisse wurden weiterhin um die getroffenen Aussagen der durchgeführten Arztinterviews sowie die Nennungen aus der schriftlichen Befragung der Ärzte ergänzt.

2.3.5.4 Datengrundlage

Die Datengrundlage bildet Audiomaterial von ca. 60 Minuten, das mithilfe eines leitfadengestützten Telefoninterviews (siehe *Anhang 4*) generiert wurde.

3. Ergebnisse der Evaluation

3.1 Biostatistische Evaluation

Die Ergebnisse der biostatistischen Evaluation sind in drei Abschnitte gegliedert. Zunächst werden die Ergebnisse der deskriptiven Analysen dargestellt, welche die Fallzahlen, den Einschlussprozess, sowie allgemeine Patientencharakteristika betreffen. Im Abschnitt zum primären Endpunkt werden sowohl die Primärauswertung, als auch alle weiteren Analysen zum Endpunkt 1 beschrieben. Der dritte Abschnitt enthält die Ergebnisse zu den sekundären Endpunkten der biostatistischen Evaluation (Endpunkte 2-4).

3.1.1 Deskriptive Analysen

3.1.1.1 Das SEAL-Programm in Zahlen

Zur Charakterisierung der "SEAL-Teilnehmer" wird im Folgenden die Nennerpopulation der Primärauswertung beschrieben. Der Einschlussprozess lässt sich folgendermaßen zusammenfassen:

- **12093** Pat. wurden insgesamt im HA-eCRF erfasst
- **234** Pat. wurden ausgeschlossen (**1.94%**)
- Anzahl ausgeschlossener Patienten nach Ausschlussgrund (jeweils ohne Berücksichtigung der übrigen Ausschlussgründe):
 - **0** mit Check-up außerhalb des Zeitraums 01/2018-02/2021
 - **211** ohne Eingang der schriftl. Einverständniserklärung bei der AOK-RPS
 - **46** mit unvollständigem HA-eCRF (fehlende Werte in den Angaben APRI, AST und Normwert, Thrombozytenzahl, Alter, Geschlecht, Check-up-Datum)
 - **90** waren zum Zeitpunkt des Check-up nicht AOK-RPS-versichert
 - **16** waren zum Zeitpunkt des Check-up jünger als 35 Jahre
 - **6** mit vorbekannter Zirrhose
 - **0** kündigten die AOK-Mitgliedschaft vor Ende des SEAL-Programms und, falls vorhanden, vor positiver FA-Diagnose
- **11859** Pat. wurden eingeschlossen (Nennerpopulation der SEAL-Teilnehmer)

Der erste bzw. letzte SEAL-Check-up fand statt am **18.01.2018** bzw. **28.02.2021**. Die letzte Studienvsiste war am **29.04.2021**. Hohe Rekrutierungszahlen wurden nach einer Anfangsphase von 2 bzw. 3 Quartalen erreicht, wobei die meisten Rekrutierungen im ersten Quartal 2019 stattfanden.

Tabelle 10: Anzahl SEAL-Check-ups je Quartal

Quartal	SEAL-Check-ups (#)
2018/Q1	3
2018/Q2	181
2018/Q3	370
2018/Q4	855
2019/Q1	2658
2019/Q2	1855
2019/Q3	1530
2019/Q4	724
2020/Q1	1223
2020/Q2	793

2020/Q3	707
2020/Q4	490
2021/Q1	470
Gesamt	11859

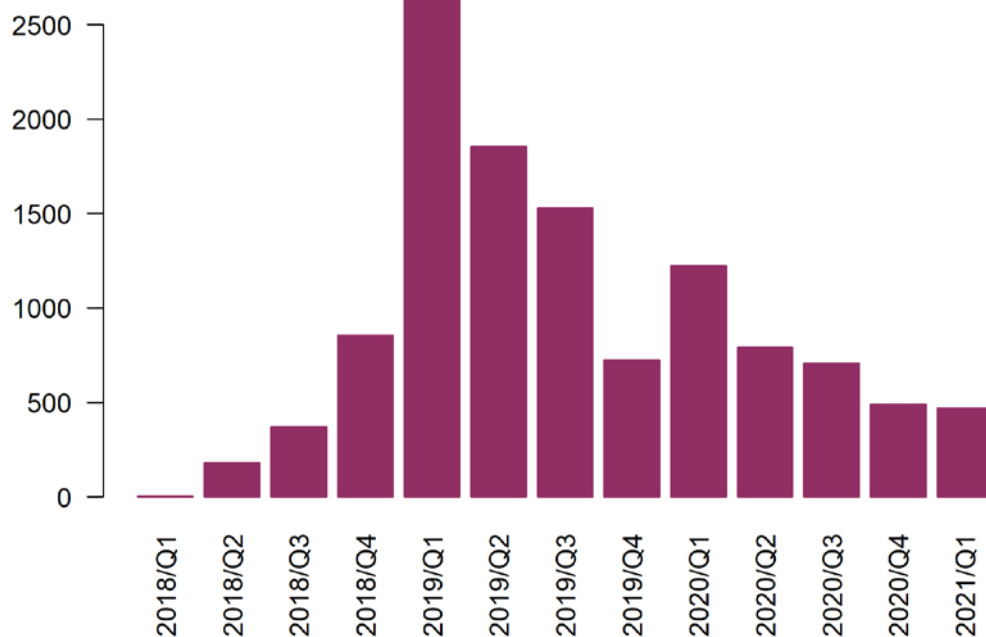


Abbildung 9: Anzahl SEAL-Check-ups je Quartal

Bei einem erhöhten APRI-Wert ($>0,5$) in Kombination mit mindestens einer erhöhten Transaminase (AST, ALT) wurden die Patienten von der Hausarztpraxis (HA) zur Abklärung an einen Facharzt bzw. ein Leberzentrum weitergeleitet, wobei nicht alle Weitergeleiteten abgeklärt wurden. Im Detail betraf das folgende Patientenzahlen:

1. **11859** Pat. nahmen beim HA am SEAL-Check-up teil
 - **488** Pat. hatten beim SEAL-Check-up einen erhöhten APRI in Kombination mit mindestens einer erhöhten Transaminase (AST, ALT)
 - **248** Pat. mit erhöhtem APRI in Kombination mit mindestens einer erhöhten Transaminase wurden nicht vom FA oder LZ abgeklärt
2. **179** Pat. wurden beim FA untersucht
 - **34** Pat. wurden vom FA zum LZ weitergeleitet
 - **16** Pat. wurden vom FA weitergeleitet, aber nicht im LZ abgeklärt
3. **79** Pat. wurden im LZ abgeklärt

Demnach wurden $240/488=49.2\%$ der abzuklärenden Patienten beim FA oder direkt im LZ untersucht. Zu Studienbeginn war von einer 100%igen Wahrnehmung der Facharzttermine ausgegangen worden (vgl. Abschnitt zur Fallzahlberechnung).

3.1.1.2 Bildung der Kontrollgruppe

Im Folgenden wird die Bildung der Kontrollgruppe für die Primärauswertung beschrieben. Grundmenge waren alle Versicherten der AOK-RPS, die in den Jahren 2016-2017 an mindestens einem Check-up 35 teilgenommen haben; im Fall mehrerer Check-up-Teilnahmen

wurde jeweils der erste Termin in diesem Zeitraum betrachtet. Dies traf auf **13808** Versicherte (**3.8%**) zu.

- **364053** Vers. der AOK-RPS nahmen im Zeitraum 2016-2017 am Check-up teil
- **14483** Vers. wurden ausgeschlossen (**3.98%**)
- Anzahl ausgeschlossener Personen nach Ausschlussgrund (jeweils ohne Berücksichtigung der übrigen Ausschlussgründe):
 - **7** waren zum Zeitpunkt des Check-up jünger als 35 Jahre
 - **2542** hatten bereits vor dem Check-up eine Zirrhose-/Fibrose-Diagnose
 - **11969** waren im Jahr vor bzw. nach dem Check-up nicht durchgängig bei der AOK-RPS versichert
- **349570** Vers. wurden eingeschlossen (Nennerpopulation der Kontrollgruppe)

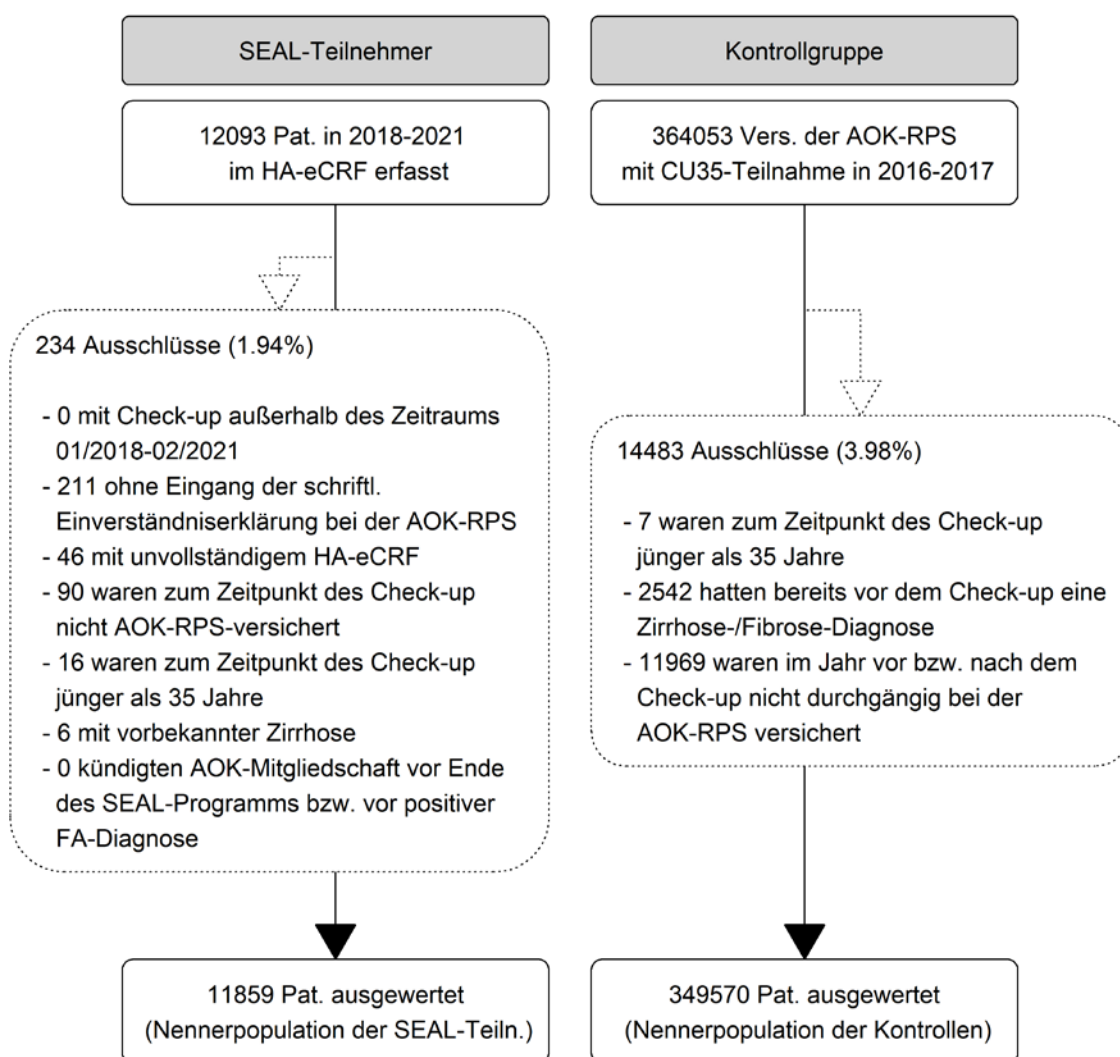


Abbildung 10: Einschlussprozess der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen. In den Listen der Ausschlüsse sind Mehrfachzählungen enthalten, da mehrere Ausschlussgründe gleichzeitig vorliegen können. Ein HA-eCRF galt als unvollständig, wenn mindestens eine der folgenden Angaben fehlte: APRI, AST, AST-Normwert, Thrombozytenzahl, Alter, Geschlecht, Check-up-Datum.

3.1.1.3 Charakteristika und Mortalität der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen

In diesem Abschnitt erfolgt ein Vergleich der allgemeinen Patientencharakteristika der SEAL-Teilnehmer und der Kontrollen. Als Vergleichszeitpunkt dient das dokumentierte Datum des SEAL-Check-up (SEAL-Teilnehmer) bzw. des ersten Check-up im Kontrollzeitraum (Kontrollgruppe).

Tabelle 11: Charakteristika der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen. MW, Mittelwert; Min, Minimum; Q1, erstes Quartil; Q3, drittes Quartil; Max, Maximum

	Anzahl	Frauen (#, %)	Alter (MW)	Alter (Min, Q1, Median, Q3, Max)
SEAL-Teiln.	11859	6465 (54.52%)	60.85	35 50 60 72 100
Kontrollen	349570	193860 (55.46%)	62.36	35 51 62 75 108

Der Frauenanteil unter den SEAL-Teilnehmern und Kontrollen ist vergleichbar. Auch die Altersstruktur ist sehr ähnlich, wobei auffällt, dass die SEAL-Teilnehmer im Schnitt geringfügig jünger sind. Dazu passend lässt sich bzgl. der Mortalität feststellen, dass die Überlebensraten der SEAL-Teilnehmer oberhalb derjenigen der Kontrollen liegen. Allerdings ist der Unterschied auch hier geringfügig und nur aufgrund der großen Fallzahlen sichtbar. Die Auswertung des primären Endpunkts der Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm erfolgte wie vorab festgelegt adjustiert für das Geschlecht und Alter.

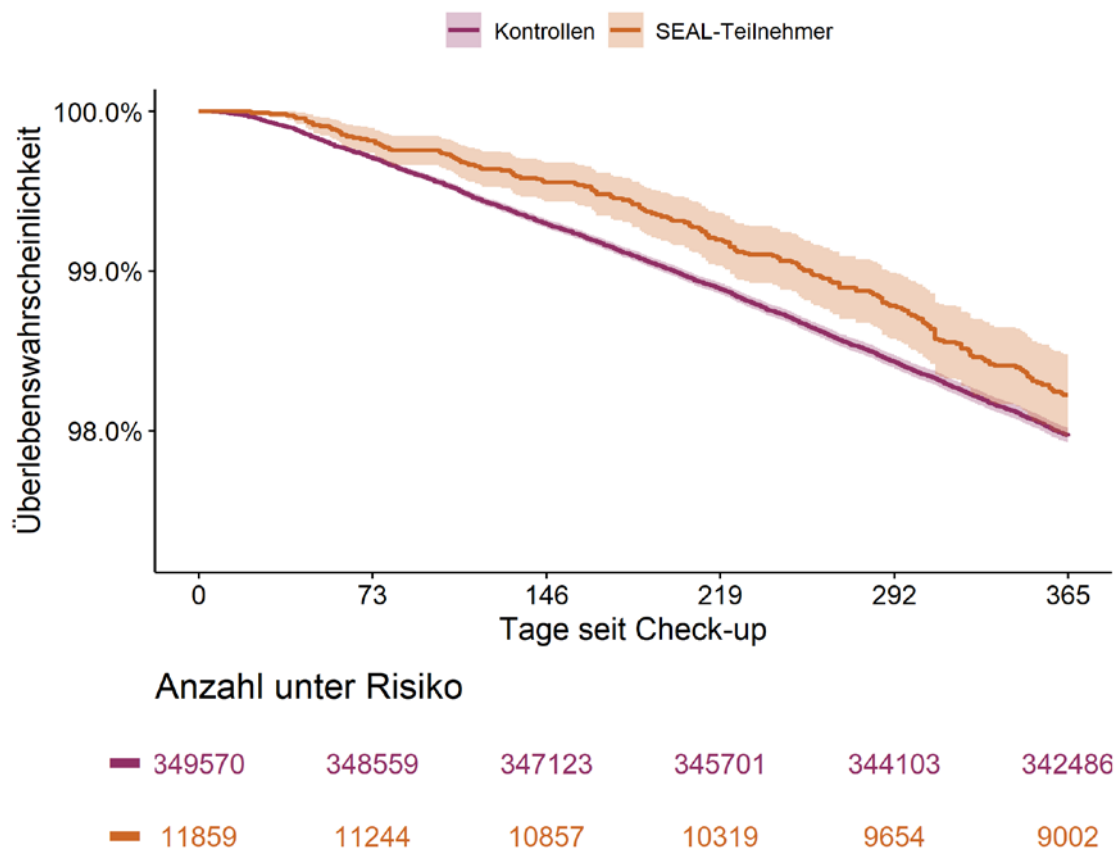


Abbildung 11: Überlebensraten von SEAL-Teilnehmern und Kontrollen seit dem individuellen Check-up-Termin nach Kaplan-Meier (keine Adjustierung für Confounder). Neben den geschätzten Überlebensfunktionen sind auch die punktwisen 95%-Konfidenzbänder dargestellt. Die Zensierung erfolgte spätestens nach 365 Tagen und ggf. früher zum 31.03.2021 (Datenstand der finalen AOK-Stammdaten) oder das Ende der individuellen AOK-RPS-Versicherung (nur bei SEAL-Teilnehmern, da die Kontrollen per Einschlusskriterium in den vier Folgequartalen des Check-up APK-RPS-versichert waren). Die geschätzte Ein-Jahres-Mortalität beträgt 1.78% unter den SEAL-Teilnehmern und 2.03% in der Kontrollgruppe.

3.1.1.4 Repräsentativität der Check-up-Teilnehmer für Versicherte ≥ 35 Jahre

Die Repräsentativitätsanalyse vergleicht zwei Kollektive: Check-up-Teilnehmer der AOK-RPS (mindestens ein Check-up im Zeitraum 2016-2017) und AOK-RPS-Versicherte der Zufallsstichprobe. Als Vergleichszeitpunkt dient für die Check-up-Teilnehmer das Datum des ersten Check-up im Zeitraum 2016-2017. Für die AOK-Versicherten der Zufallsstichprobe wird der 01.01.2016 herangezogen, da sie an diesem Tag definitionsgemäß mindestens 35 Jahre alt waren.

Tabelle 12: Charakteristika der Check-up-35-Teilnehmer und Versicherten über 35 Jahren. In Einzelfällen (n=7) sind Check-up-Teilnahmen von Personen unter 35 Jahren dokumentiert, welche in diesem Zeitraum aber nicht erstattungsfähig waren. MW, Mittelwert; Min, Minimum; Q1, erstes Quartil; Q3, drittes Quartil; Max, Maximum

	Anzahl	Frauen (#, %)	Alter (MW)	Alter (Min, Q1, Median, Q3, Max)
CU35-Teiln.	364053	201027 (55.22%)	61.94	32 51 61 75 108
Vers. Ü35	180000	93794 (52.11%)	60.33	35 48 59 74 108

Der Frauenanteil ist in der Gruppe der Check-up-35-Teilnehmer geringfügig höher. Bezüglich der Altersstruktur fällt auf, dass die Check-up-35-Teilnehmer im Durchschnitt etwas älter sind, als die (zur Check-up-Teilnahme berechtigten) AOK-RPS-Versicherten der Zufallsstichprobe. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass Frauen und Ältere eher das Angebot des Check-up-35 wahrnehmen; die Unterschiede sind allerdings klein.

3.1.2 Primärer Endpunkt

3.1.2.1 Primärauswertung des primären Endpunkts (wDef)

Ziel der Primärauswertung ist es abzuschätzen, welchen Effekt das SEAL-Programm auf die Frühdiagnoserate in der Regelversorgung und somit in der Kontrollpopulation gezeigt hätte. Als Effektmaß wurde a priori das marginale Odds-Ratio mit nach oben offenem einseitigem 95%-Konfidenzintervall zum Vergleich der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL festgelegt. Wie im Abschnitt zur Operationalisierung beschrieben, wurde außerdem vorab beschlossen, dass für die Primärauswertung die weiten Definitionen zugrunde gelegt werden.

In der SEAL-Nennerpopulation wurden bei 45 Patienten Diagnosen (nach der weiten Definition) gestellt, was nach Standardisierung mittels logistischer Regression einer Inzidenz von 3.83‰ entspricht. Demgegenüber gab es innerhalb der größeren Kontrollgruppe 1174 Fälle und damit eine standardisierte Inzidenz von 3.36‰, die aufgrund der Standardisierung auf die Kontrollpopulation mit der rohen Inzidenz übereinstimmt. Die Inzidenz in der SEAL-Population ist also im Vergleich etwas höher als in der Kontrollpopulation, wobei das Konfidenzintervall aufgrund der kleineren Gruppengröße breiter ausfällt.

Tabelle 13: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (jeweils wDef). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	11859	45	3.795	3.832	[2.475, 5.188]
Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]

Tabelle 14: Resultat der logistischen Regression (wDef). Der primäre Endpunkt (Frühdiagnose ja/nein) wurde auf Individualebene und gemeinsam in beiden Nennerpopulationen modelliert, wobei die Variable SEAL die Gruppenzugehörigkeit angibt (0 = Kontrollgruppe, 1 = SEAL-Teilnehmer). Das Alter bezieht sich auf das jeweilige Check-up-Datum und wurde in nicht gerundeten Dekaden angegeben, zusätzlich wurden das quadrierte und logarithmierte Alter in das Modell aufgenommen. Mögliche Abhängigkeiten innerhalb der Check-up-Praxen (HA) wurden durch cluster-robuste Standardfehler berücksichtigt. SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	1.142	0.207	[0.800, 1.629]	0.730	0.466
Weiblich	0.461	0.027	[0.411, 0.516]	-13.426	0.000
Alter	5.110	11.504	[0.062, 421.491]	0.725	0.469
Alter ²	0.891	0.081	[0.745, 1.066]	-1.265	0.206
log(Alter)	0.872	5.877	[0.000, 5e+05]	-0.020	0.984
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.001]	-5.387	0.000

Tabelle 15: Ergebnis der Primärauswertung - marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDef). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
1.141	0.207	[0.801, +Inf)	[0.736, 1.547]

Das anhand der standardisierten Inzidenzen bestimmte marginale Odds-Ratio beträgt 1.14 und kann folgendermaßen interpretiert werden: Die Chance der Kontrollen, eine Frühdiagnose zu erhalten, wäre laut Schätzung um 14.1% größer (einseitiges 95%-Konfidenzintervall: bis zu 19.9% kleiner) ausgefallen, wenn die Kontrollen am SEAL-Programm teilgenommen hätten. Auf Basis des Konfidenzintervalls kann die Erhöhung der Chance einer Diagnosestellung im SEAL-Programm somit nicht als erwiesen angesehen werden.

3.1.2.2 Sensitivitätsanalysen und weitere Analysen zum primären Endpunkt

Zusätzlich zur Primärauswertung wurden weitere sekundäre Analysen zum primären Endpunkt durchgeführt, um den Einfluss der Operationalisierung sowie Effekte in Subgruppen zu untersuchen. Ein Teil dieser Analysen wurde post-hoc durchgeführt und entsprechend gekennzeichnet. In den folgenden Abschnitten werden zunächst die verschiedenen Auswertungen spezifiziert und die Einzelergebnisse tabellarisch dargestellt. Im Anschluss folgt dann eine Zusammenfassung der wesentlichen Kennzahlen und eine Interpretation im Kontext der übrigen Analysen zum primären Endpunkt.

3.1.2.2.1 Primärer Endpunkt bzgl. absolutem Effektmaß

Als Ergänzung zum marginalen Odds-Ratio der Primäranalyse wird hier die absolute Differenz der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten geschätzt.

Tabelle 16: Absolute Differenz der standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm in Promille. SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Absolute Differenz (‰)	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
0.473	0.691	[-0.663, +Inf)	[-0.880, 1.827]

Die absolute Differenz der standardisierten Frühdiagnoseraten beträgt 0.5‰ und entspricht damit einem Plus von 0.5 Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen innerhalb der

SEAL-Teilnehmer (einseitiges 95%-Konfidenzintervall: bis zu 0.7 Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen weniger). Analog zum marginalen Odds-Ratio kann die Erhöhung der Anzahl an Frühdiagnosen unter dem SEAL-Programm auf Basis des Konfidenzintervalls nicht als erwiesen angesehen werden.

3.1.2.2.2 Primärer Endpunkt vor der COVID-19-Pandemie (wDef, prä-COVID)

In dieser Analyse wird die Primärauswertung unter Ausschluss aller SEAL-Teilnehmer mit Check-up nach dem 30.06.2019 wiederholt, um den SEAL-Effekt ohne einen eventuellen Einfluss der COVID-19-Pandemie zu schätzen. Der relativ frühe Stichtag wurde aus zwei Gründen gewählt: Einerseits ist so sichergestellt, dass Teilnehmer auch im Fall von Weiterleitungen den SEAL-Algorithmus vor Beginn der Pandemie vollständig durchlaufen konnten. Andererseits ermöglicht dieser Analysezeitraum direkte Vergleiche mit weiteren Analysen, in denen derselbe Zeitraum betrachtet wird (wDefAOK, eDefAOK).

Tabelle 17: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDef, prä-COVID). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	5922	27	4.559	4.512	[2.214, 6.809]
Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]

Tabelle 18: Resultat der logistischen Regression (wDef, prä-COVID). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	1.345	0.351	[0.807, 2.243]	1.137	0.255
Weiblich	0.463	0.027	[0.413, 0.518]	-13.259	0.000
Alter	4.342	9.835	[0.051, 367.876]	0.648	0.517
Alter ²	0.897	0.082	[0.749, 1.074]	-1.182	0.237
log(Alter)	1.384	9.402	[0.000, 8e+05]	0.048	0.962
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.001]	-5.349	0.000

Tabelle 19: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDef, prä-COVID). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
1.345	0.350	[0.769, +Inf]	[0.658, 2.032]

3.1.2.2.3 Post-hoc: Primärer Endpunkt während der COVID-19-Pandemie (wDef, COVID)

Als Ergänzung zur Auswertung des Prä-COVID-19-Zeitraums wird hier der übrige Zeitraum ausgewertet, d.h. es gehen nur diejenigen SEAL-Teilnehmer in die Analyse ein, deren Check-up nach dem 30.06.2019 stattfand. Abgesehen von diesem Auswahlkriterium entspricht diese Analyse der Primärauswertung.

Tabelle 20: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDef, COVID). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	5937	18	3.032	3.133	[1.566, 4.700]
Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]

Tabelle 21: Resultat der logistischen Regression (wDef, COVID). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	0.933	0.240	[0.564, 1.543]	-0.272	0.786
Weiblich	0.456	0.026	[0.407, 0.511]	-13.549	0.000
Alter	2.032	4.663	[0.023, 182.370]	0.309	0.757
Alter ²	0.923	0.086	[0.769, 1.108]	-0.860	0.390
log(Alter)	16.693	114.753	[0.000, 1e+07]	0.410	0.682
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.000]	-5.789	0.000

Tabelle 22: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDef, COVID). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
0.933	0.239	[0.539, +Inf)	[0.463, 1.402]

3.1.2.2.4 Primärer Endpunkt bzgl. „enger Definition“ (eDef)

Hier wird die Primärauswertung im Sinne einer Sensitivitätsanalyse bzgl. der Operationalisierung unter Anwendung der „engen Definition“ anstelle der „weiten Definition“ wiederholt. Dies betrifft sowohl den Einschluss in die Nennerpopulationen als auch die Falldefinitionen.

Tabelle 23: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (eDef). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	11859	22	1.855	1.883	[0.998, 2.768]
Kontr.	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]

Tabelle 24: Resultat der logistischen Regression (eDef). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	0.688	0.165	[0.429, 1.101]	-1.561	0.119
Weiblich	0.462	0.030	[0.406, 0.526]	-11.742	0.000
Alter	0.502	1.272	[0.003, 72.316]	-0.272	0.786
Alter^2	0.977	0.100	[0.800, 1.193]	-0.231	0.817
log(Alter)	1372.401	10536.789	[0.000, 5e+09]	0.941	0.347
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.000]	-5.747	0.000

Tabelle 25: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (eDef). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
0.688	0.165	[0.416, +Inf]	[0.364, 1.011]

3.1.2.2.5 Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. „enger Definition“ vor der COVID-19-Pandemie (eDef, prä-COVID)

In dieser Analyse wird die Auswertung bzgl. der engen Definition unter Ausschluss aller SEAL-Teilnehmer mit Check-up nach dem 30.06.2019 wiederholt, um den SEAL-Effekt ohne einen eventuellen Einfluss der COVID-19-Pandemie zu schätzen.

Tabelle 26: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (eDef, prä-COVID). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (%)	Std. Inzidenz (%)	95%-KI
SEAL	5922	11	1.857	1.838	[0.606, 3.071]
Kontr.	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]

Tabelle 27: Resultat der logistischen Regression (eDef, prä-COVID). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	0.671	0.230	[0.343, 1.315]	-1.161	0.246
Weiblich	0.466	0.031	[0.409, 0.530]	-11.565	0.000
Alter	0.371	0.945	[0.003, 54.909]	-0.389	0.697
Alter^2	0.988	0.101	[0.809, 1.207]	-0.117	0.907
log(Alter)	3657.403	28290.182	[0.001, 1e+10]	1.061	0.289
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.000]	-5.808	0.000

Tabelle 28: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (eDef, prä-COVID). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
0.671	0.230	[0.293, +Inf]	[0.220, 1.123]

3.1.2.2.6 Primärer Endpunkt bzgl. „weiter Definition“ nur anhand AOK-Daten (wDefAOK, prä-COVID)

Diese Sensitivitätsanalyse bzgl. der verwendeten Datenquelle modifiziert die Primärauswertung in folgenden Punkten:

- Für die SEAL-Teilnehmer wurden, soweit möglich, AOK-Daten anstelle der eCRF-Daten herangezogen. Aus den eCRF-Daten verwendet wurden lediglich das Check-up-Datum sowie das Anonym der Check-up-Praxis. Stamm- und Diagnosedaten sowie Meldezeiten wurden den AOK-Daten entnommen.
- Analog zur Kontrollgruppe wurden ausschließlich SEAL-Teilnehmer mit „durchgängiger AOK-RPS-Versicherung“ in den vier Quartalen vor sowie den vier Quartalen nach dem Check-up-Quartal ausgewertet.
- Zur Operationalisierung eines Zirrhose-/Fibrose-Falls innerhalb der SEAL-Teilnehmer wurde die Definition der Kontrollgruppe verwendet. Ebenso wurden prävalente Fälle mit bereits dokumentierter Diagnose laut dieser Definition ausgeschlossen.
- SEAL-Teilnehmer mit Check-up nach dem 30.06.2019 wurden aus der Nennerpopulation ausgeschlossen, damit die Diagnosedaten vollständig vorliegen (der ausgewertete Zeitraum entspricht also dem der Analyse „Primärer Endpunkt vor der COVID-19-Pandemie“).

Tabelle 29: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefAOK, prä-COVID). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	5632	24	4.261	4.205	[2.436, 5.974]
Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]

Tabelle 30: Resultat der logistischen Regression (wDefAOK, prä-COVID). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	1.253	0.272	[0.819, 1.918]	1.040	0.299
Weiblich	0.462	0.027	[0.413, 0.517]	-13.450	0.000
Alter	1.458	3.351	[0.016, 131.748]	0.164	0.870
Alter^2	0.936	0.087	[0.780, 1.123]	-0.714	0.475
log(Alter)	44.738	308.853	[0.000, 3e+07]	0.551	0.582
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.000]	-5.841	0.000

Tabelle 31: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefAOK, prä-COVID). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
1.253	0.272	[0.806, +Inf)	[0.720, 1.786]

3.1.2.2.7 Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. „enger Definition“ nur anhand AOK-Daten (eDefAOK, prä-COVID)

Diese Sensitivitätsanalyse bzgl. der verwendeten Datenquelle modifiziert die reguläre Auswertung gemäß „enger Definition“ in folgenden Punkten (analog zur Analyse wDefAOK):

- Für die SEAL-Teilnehmer wurden, soweit möglich, AOK-Daten anstelle der eCRF-Daten herangezogen. Aus den eCRF-Daten verwendet wurden lediglich das Check-up-Datum sowie das Anonym der Check-up-Praxis. Stamm- und Diagnosedaten sowie Meldezeiten wurden den AOK-Daten entnommen.
- Analog zur Kontrollgruppe wurden ausschließlich SEAL-Teilnehmer mit „durchgängiger AOK-RPS-Versicherung“ in den vier Quartalen vor sowie den vier Quartalen nach dem Check-up-Quartal ausgewertet.
- Zur Operationalisierung eines Zirrhose-/Fibrose-Falls innerhalb der SEAL-Teilnehmer wurde die Definition der Kontrollgruppe verwendet. Ebenso wurden prävalente Fälle mit bereits dokumentierter Diagnose laut dieser Definition ausgeschlossen.
- SEAL-Teilnehmer mit Check-up nach dem 30.06.2019 wurden aus der Nennerpopulation ausgeschlossen, damit die Diagnosedaten vollständig vorliegen (der ausgewertete Zeitraum entspricht also dem der Analyse „Primärer Endpunkt vor der COVID-19-Pandemie“).

Tabelle 32: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (eDefAOK, prä-COVID). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	5639	15	2.660	2.621	[1.268, 3.974]
Kontr.	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]

Tabelle 33: Resultat der logistischen Regression (eDefAOK, prä-COVID). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	0.958	0.254	[0.570, 1.610]	-0.162	0.871
Weiblich	0.458	0.030	[0.402, 0.521]	-11.861	0.000
Alter	0.203	0.518	[0.001, 30.263]	-0.625	0.532
Alter^2	1.011	0.103	[0.827, 1.236]	0.109	0.913
log(Alter)	26154.918	203061.812	[0.006, 1e+11]	1.310	0.190
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.000]	-6.042	0.000

Tabelle 34: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (eDefAOK, prä-COVID). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
0.958	0.254	[0.541, +Inf)	[0.461, 1.455]

3.1.2.2.8 Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. „Facharzt-dominierter weiter Definition“ (wDefFA)

Hier wird die Primärauswertung im Sinne einer Sensitivitätsanalyse bzgl. der Operationalisierung unter Anwendung der „Facharzt-dominierten weiten Definition“ (kurz „FA-dominierte Definition“) wiederholt. Die FA-dominierte Definition entspricht bis auf ein Kriterium der weiten Definition: SEAL-Teilnehmer, bei denen laut FA ein Anhalt für eine Leberfibrose/-zirrhose vorlag, der aber bei einer nachfolgenden LZ-Abklärung ausgeschlossen wurde, werden hier als Fall gewertet. Die Operationalisierung der Fälle innerhalb der Kontrollgruppe sowie beider Nennerpopulationen bleibt im Vergleich zur Primärauswertung unverändert.

Tabelle 35: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefFA). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	11859	53	4.469	4.513	[2.939, 6.086]
Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]

Tabelle 36: Resultat der logistischen Regression (wDefFA). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	1.346	0.241	[0.948, 1.911]	1.659	0.097
Weiblich	0.461	0.027	[0.411, 0.517]	-13.339	0.000
Alter	4.870	10.926	[0.060, 395.515]	0.706	0.480
Alter ²	0.892	0.081	[0.746, 1.066]	-1.257	0.209
log(Alter)	1.075	7.219	[0.000, 6e+05]	0.011	0.991
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.001]	-5.475	0.000

Tabelle 37: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefFA). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
1.345	0.240	[0.950, +Inf)	[0.874, 1.816]

3.1.2.2.9 Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. „Facharzt-dominierter weiter Definition“ vor der COVID-19-Pandemie (wDefFA, prä-COVID)

In dieser Analyse wird die Auswertung bzgl. „Facharzt-dominierter weiter Definition“ unter Ausschluss aller SEAL-Teilnehmer mit Check-up nach dem 30.06.2019 wiederholt, um den SEAL-Effekt ohne einen eventuellen Einfluss der COVID-19-Pandemie zu schätzen.

Tabelle 38: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefFA, prä-COVID). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	5922	33	5.572	5.514	[2.809, 8.219]
Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]

Tabelle 39: Resultat der logistischen Regression (wDefFA, prä-COVID). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	1.646	0.414	[1.006, 2.695]	1.982	0.047
Weiblich	0.463	0.027	[0.412, 0.519]	-13.183	0.000
Alter	4.227	9.546	[0.051, 353.654]	0.638	0.523
Alter ²	0.897	0.082	[0.750, 1.074]	-1.181	0.237
log(Alter)	1.585	10.740	[0.000, 9e+05]	0.068	0.946
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.001]	-5.417	0.000

Tabelle 40: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefFA, prä-COVID). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
1.645	0.413	[0.966, +Inf)	[0.835, 2.455]

3.1.2.2.10 Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. weiter Definition mit längerer Rückschau unter Ausschluss von Patienten mit Zirrhosediagnose der Krankheitsstadien 2-4 (wDefXaL)

Hier wird die Primärauswertung im Sinne einer Sensitivitätsanalyse bzgl. der Operationalisierung hinsichtlich zweier Aspekte modifiziert:

- Anstelle der Rückschau von vier Quartalen vor dem Check-up-Quartal wird anhand der gesamten vorhandenen AOK-Daten (ab 2013) für SEAL-Teilnehmer und Kontrollen überprüft, ob bereits vor dem Check-up eine Zirrhose-/Fibrose-Diagnose vorlag. Die Rückschau fällt aufgrund unterschiedlicher Check-up-Termine und Versicherungszeiten individuell verschieden aus.
- SEAL-Teilnehmer und Kontrollen mit einer Zirrhosediagnose der Krankheitsstadien 2, 3 oder 4 nach D'Amico (vgl. gesundheitsökonomische Evaluation) werden aus der jeweiligen Nennerpopulation ausgeschlossen, da es sich um dekompenzierte Zirrhosen und nicht um Frühdiagnosen handelt.

Tabelle 41: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefXaL). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	11755	39	3.318	3.335	[2.024, 4.646]
Kontr.	348071	733	2.106	2.106	[1.927, 2.285]

Tabelle 42: Resultat der logistischen Regression (wDefXaL). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	1.586	0.322	[1.065, 2.361]	2.271	0.023
Weiblich	0.465	0.035	[0.402, 0.539]	-10.253	0.000
Alter	11.556	33.374	[0.040, 3319.223]	0.847	0.397
Alter ²	0.853	0.101	[0.677, 1.074]	-1.351	0.177
log(Alter)	0.130	1.118	[0.000, 3e+06]	-0.237	0.812
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.002]	-4.459	0.000

Tabelle 43: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefXaL). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
1.586	0.322	[1.056, +Inf)	[0.955, 2.216]

3.1.2.2.11 Post-hoc: Primärer Endpunkt bzgl. weiter Definition mit längerer Rückschau unter Ausschluss von Patienten mit Zirrhosediagnose der Krankheitsstadien 2-4 vor der COVID-19-Pandemie (wDefXaL, prä-COVID)

In dieser Analyse werden zusätzlich alle SEAL-Teilnehmer mit Check-up nach dem 30.06.2019 ausgeschlossen, um den SEAL-Effekt ohne einen eventuellen Einfluss der COVID-19-Pandemie zu schätzen.

Tabelle 44: Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDefXaL, prä-COVID). Die Inzidenzen sind in Promille angegeben, d.h. als Anzahl der Frühdiagnosen je 1000 Check-up-Untersuchungen. Zusätzlich zu den rohen Inzidenzen wurden auf die Kontrollpopulation standardisierte Inzidenzen durch logistische Regression geschätzt. KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	5861	24	4.095	4.056	[1.771, 6.342]
Kontr.	348071	733	2.106	2.106	[1.927, 2.285]

Tabelle 45: Resultat der logistischen Regression (wDefXaL, prä-COVID). SE, Standardfehler; z, Regressionskoeffizient geteilt durch seinen Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Variable	Odds-Ratio	SE	95%-KI	z	p-Wert
SEAL	1.931	0.560	[1.094, 3.408]	2.269	0.023
Weiblich	0.469	0.035	[0.404, 0.543]	-10.044	0.000

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Alter	13.207	38.359	[0.045, 3918.186]	0.889	0.374
Alter^2	0.850	0.101	[0.674, 1.072]	-1.374	0.170
log(Alter)	0.074	0.640	[0.000, 2e+06]	-0.301	0.764
(Intercept)	0.000	0.000	[0.000, 0.003]	-4.277	0.000

Tabelle 46: Marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDefXal, prä-COVID). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
1.93	0.559	[1.010, +Inf)	[0.834, 3.026]

3.1.2.2.12 Post-hoc: Primärer Endpunkt unter Annahme einer 95%igen Weiterleitungsquote (wDef95)

Vor Studienbeginn war zunächst von einer 95%igen Wahrnehmung der Facharzttermine ausgegangen worden (vgl. Abschnitt zur Fallzahlberechnung). Tatsächlich stellten sich nur 49.2% der abzuklärenden Patienten beim FA oder direkt im LZ vor. In dieser Hochrechnung wird hypothetisch von einer 95%igen Abklärung ausgegangen. Dabei wird angenommen, dass die Inzidenzen unter Abgeklärten und Nicht-Abgeklärten identisch sind.

Tabelle 47: Hypothetische Fallzahlen und Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer und Kontrollen (wDef95). KI, Konfidenzintervall

	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz (‰)	Std. Inzidenz (‰)	95%-KI
SEAL	11859	86	7.330	7.402	-
Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	-

Tabelle 48: Hypothetisches marginales Odds-Ratio der auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm (wDef95). SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall

Marginales Odds-Ratio	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
2.213	-	-	-

3.1.2.3 Übersicht der Ergebnisse der Analysen zum primären Endpunkt

Für eine bessere Übersichtlichkeit werden folgende Abkürzungen verwendet:

Tabelle 49: Abkürzungen für die Analysen zum primären Endpunkt

Abkürzung	Analyse bzw. zugrundeliegende Definition
wDef	weite Definition (bei Betrachtung des gesamten Zeitraums entspricht dies der Primärauswertung)
eDef	enge Definition
wDefAOK	weite Definition anhand AOK-Daten
eDefAOK	enge Definition anhand AOK-Daten
wDefFA	Facharzt-dominierte weite Definition
wDefXal	weite Definition mit längerer Rückschau unter Ausschluss von Patienten mit Zirrhosediagnose der Krankheitsstadien 2-4
wDef95	weite Definition unter Annahme einer hypothetischen 95%igen Weiterleitung

Die Fallzahlen und Inzidenzen sind in zwei Tabellen mit unterschiedlicher Sortierung zusammengefasst; Tabelle 50 ermöglicht je Auswertung einen direkten Vergleich zwischen SEAL- und Kontrollgruppe, Tabelle 51 erleichtert für die jeweilige Gruppe den Vergleich der Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 50: Übersicht der Fallzahlen und Inzidenzen aller Analysen zum primären Endpunkt (a): Die Zeitraumangaben prä-COVID bzw. COVID bedeuten, dass die jeweilige Analyse auf den Zeitraum vor bzw. während der COVID-19-Pandemie eingeschränkt wurde. Die Analysen wDefAOK/eDefAOK waren bedingt durch die Datenverfügbarkeit nur für den Prä-COVID-Zeitraum möglich. Die Inzidenzen sind in Promille angegeben. KI, Konfidenzintervall

	Zeitraum	Gruppe	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz	Std. Inz.	95%-KI
wDef	gesamt	SEAL	11859	45	3.795	3.832	[2.475, 5.188]
		Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]
	prä-COVID	SEAL	5922	27	4.559	4.512	[2.214, 6.809]
		Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]
COVID	SEAL	5937	18	3.032	3.133	[1.566, 4.700]	
	Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]	
eDef	gesamt	SEAL	11859	22	1.855	1.883	[0.998, 2.768]
		Kontr.	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]
	prä-COVID	SEAL	5922	11	1.857	1.838	[0.606, 3.071]
		Kontr.	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]
wDefAOK	prä-COVID	SEAL	5632	24	4.261	4.205	[2.436, 5.974]
		Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]
eDefAOK	prä-COVID	SEAL	5639	15	2.660	2.621	[1.268, 3.974]
		Kontr.	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]
wDefFA	gesamt	SEAL	11859	53	4.469	4.513	[2.939, 6.086]
		Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]
	prä-COVID	SEAL	5922	33	5.572	5.514	[2.809, 8.219]
		Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]
wDefXaL	gesamt	SEAL	11755	39	3.318	3.335	[2.024, 4.646]
		Kontr.	348071	733	2.106	2.106	[1.927, 2.285]
	prä-COVID	SEAL	5861	24	4.095	4.056	[1.771, 6.342]
		Kontr.	348071	733	2.106	2.106	[1.927, 2.285]
wDef95	gesamt	SEAL	11859	86	7.330	7.402	-
		Kontr.	349570	1174	3.358	3.358	-

Tabelle 51: Übersicht der Fallzahlen und Inzidenzen aller Analysen zum primären Endpunkt (b): Die Zeitraumangaben prä-COVID bzw. COVID bedeuten, dass die jeweilige Analyse auf den Zeitraum vor bzw. während der COVID-19-Pandemie eingeschränkt wurde. Die Analysen wDefAOK/eDefAOK waren bedingt durch die Datenverfügbarkeit nur für den Prä-COVID-Zeitraum möglich. Die Inzidenzen sind in Promille angegeben. KI, Konfidenzintervall

	Gruppe	Zeitraum	Nennerpop.	Fälle	Inzidenz	Std. Inz.	95%-KI	
wDef	SEAL	gesamt	11859	45	3.795	3.832	[2.475, 5.188]	
		prä-COVID	5922	27	4.559	4.512	[2.214, 6.809]	
		COVID	5937	18	3.032	3.133	[1.566, 4.700]	
	Kontr.	gesamt	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]	
		prä-COVID	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]	
		COVID	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]	
eDef	SEAL	gesamt	11859	22	1.855	1.883	[0.998, 2.768]	
		prä-COVID	5922	11	1.857	1.838	[0.606, 3.071]	
	Kontr.	gesamt	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]	
		prä-COVID	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]	
	wDefAOK	SEAL	prä-COVID	5632	24	4.261	4.205	[2.436, 5.974]
		Kontr.	prä-COVID	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]
eDefAOK	SEAL	prä-COVID	5639	15	2.660	2.621	[1.268, 3.974]	
	Kontr.	prä-COVID	349823	957	2.736	2.736	[2.542, 2.929]	
wDefFA	SEAL	gesamt	11859	53	4.469	4.513	[2.939, 6.086]	
		prä-COVID	5922	33	5.572	5.514	[2.809, 8.219]	
	Kontr.	gesamt	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]	
		prä-COVID	349570	1174	3.358	3.358	[3.136, 3.580]	
wDefXaL	SEAL	gesamt	11755	39	3.318	3.335	[2.024, 4.646]	
		prä-COVID	5861	24	4.095	4.056	[1.771, 6.342]	
	Kontr.	gesamt	348071	733	2.106	2.106	[1.927, 2.285]	
		prä-COVID	348071	733	2.106	2.106	[1.927, 2.285]	
wDef95	SEAL	gesamt	11859	86	7.330	7.402	-	
	Kontr.	gesamt	349570	1174	3.358	3.358	-	

Zusammenfassung der Ergebnisse (Tabelle 49 - Tabelle 51):

Es fällt auf, dass die rohen Inzidenzen mit den standardisierten Inzidenzen über alle Analysen hinweg weitestgehend übereinstimmen, was auf die sehr ähnlichen Kovariablenverteilungen der SEAL-Teilnehmer und der Kontrollen zurückzuführen ist. Vor Projektbeginn waren Frühdiagnoseraten (Inzidenzen) von 4.0‰ für die Kontrollgruppe und 6.0‰ für die SEAL-Teilnehmer angenommen worden. Im Vergleich mit dem Resultat der Primärauswertung (wDef) wird deutlich, dass die standardisierte Rate der Kontrollgruppe mit 3.4‰ nahe beim angenommenen Wert liegt, die standardisierte Rate der SEAL-Teilnehmer mit 3.8‰ aber niedriger als erwartet ist. Ein möglicher Grund dafür ist die unerwartet gering ausgefallene Weiterleitungsquote vom Hausarzt zum Facharzt oder Leberzentrum, die bereits im Abschnitt der deskriptiven Analysen beschrieben wurde. Geht man in einer - angesichts der Ergebnisse rein hypothetischen - Hochrechnung von einer 95%igen Weiterleitung aus (wDef95), so ergibt sich eine Inzidenz von 7.4‰, die sogar über der angenommenen Rate von 6.0‰ läge.

Die Subgruppenanalysen zur Primärauswertung zeigen, dass die Frühdiagnoserate unter den SEAL-Teilnehmern im Prä-COVID-Zeitraum (4.5‰) höher war als im COVID-Zeitraum danach (3.1‰). Es lässt sich nur mutmaßen, ob die Gesamtinzidenz ohne das Auftreten der COVID19-Pandemie höher gewesen wäre.

Betrachtet man die Ergebnisse der Auswertung gemäß enger Definition (eDef), fällt auf, dass im Vergleich zur Primärauswertung unter den SEAL-Teilnehmern nur halb so viele Fälle einfließen, aber unter den Kontrollen ein wesentlich geringerer Unterschied besteht. Diese selektive Diskrepanz könnte durch eine differenziertere Diagnostik mit höherer diagnostischer Genauigkeit für eine tatsächlich vorhandene Lebererkrankung im Rahmen des SEAL Programm erklärt und als Lerneffekt im Rahmen der Teilnahme an einem Lebervorsorgeprogramm gedeutet werden. Im Vergleich der Zeiträume zeigt sich hier kein Hinweis auf einen Unterschied, was aber auf die geringen Fallzahlen zurückzuführen sein könnte.

Legt man auch für die SEAL-Teilnehmer die AOK-Daten anstelle der prospektiven eCRF-Daten zugrunde und schränkt – bedingt durch die Datenverfügbarkeit – den Analysezeitraum ein, resultiert das in einer standardisierten Inzidenz von 4.2‰ (wDefAOK), was approximativ dem Ergebnis der entsprechenden Subgruppenanalyse zur Primärauswertung nach der weiten Definition (wDef, prä-COVID) entspricht. Die entsprechende Analyse bzgl. der engen Definition (eDefAOK) ergibt dagegen eine standardisierte Inzidenz von 2.6‰ für die SEAL-Teilnehmer, die im Vergleich zur Inzidenz der auf den Prä-COVID-Zeitraum eingeschränkten, regulären Auswertung nach der engen Definition (1.8‰) deutlich höher ausfällt. Dies könnte ebenfalls als Hinweis auf einen geschärften diagnostischen Blick im SEAL-Vorsorgeprogramm interpretiert werden.

Die Auswertung nach der Facharzt-dominierten weiten Definition (wDefFA) führt verglichen mit der Primärauswertung zu einer höheren Inzidenz, da hier - in besserer Analogie zu den Routinedaten-basierten Definitionen in der Kontrollgruppe - bereits der Verdacht eines Facharztes auf Leberfibrose/-zirrhose einen Fall konstituiert, selbst wenn eine nachfolgende Abklärung im Leberzentrum dies dann ausschloss.

Die Analyse wDefXaL (weite Definition mit längerer Rückschau unter Ausschluss von Patienten mit Zirrhosedignose der Krankheitsstadien 2-4) ergibt für beide Gruppen von der Primärauswertung abweichende Inzidenzen, und auch die Nennerpopulationen sind kleiner, da in dieser Auswertung zusätzlich Patienten ausgeschlossen werden. Es fällt auf, dass unter diesen Bedingungen insbesondere die Inzidenz der Kontrollgruppe mit 2.1‰ deutlich niedriger ausfällt als in der Primärauswertung. Das könnte verschiedene Ursachen haben: Eine lückenhafte Kodierung von ICD-10-Codes in der Regelversorgung kann dazu führen, dass prävalente Fälle in der Primärauswertung fälschlicherweise als inzident identifiziert werden, wohingegen sie aus dieser Analyse aufgrund der längeren Rückschau ausgeschlossen werden. Ebenfalls denkbar ist, dass in den GKV-Routinedaten anteilig mehr Fälle der Krankheitsstadien

2-4 bzw. weniger der Krankheitsstadien 0-1 dokumentiert sind, als in den eCRF-Daten der SEAL-Teilnehmer. Dies belegt die Schwierigkeit im Vergleich prospektiver Daten mit historischen Kodierungen.

Über alle Analysen hinweg lässt sich feststellen, dass die Einschränkung auf den Prä-COVID-Zeitraum zu einem gegenläufigen Effekt der Standardisierung führt, d.h. die Inzidenzen unter den SEAL-Teilnehmern werden im Gegensatz zur Betrachtung des gesamten Zeitraums nach unten korrigiert. Dies spricht für eine unterschiedliche Zusammensetzung der SEAL-Kollektive im Prä-COVID- und COVID-Zeitraum, wobei der Effekt der Standardisierung auch hier sehr gering ausfällt.

Tabelle 52: Übersicht der geschätzten marginalen Odds-Ratios aller Analysen zum primären Endpunkt: Die Zeitraumangaben prä-COVID bzw. COVID bedeuten, dass die jeweilige Analyse auf den Zeitraum vor bzw. während der COVID-19-Pandemie eingeschränkt wurde. Die Analysen wDefAOK/eDefAOK waren bedingt durch die Datenverfügbarkeit nur für den Prä-COVID-Zeitraum möglich. Das marginale Odds-Ratio vergleicht jeweils die auf die Kontrollpopulation standardisierten Frühdiagnoseraten mit versus ohne SEAL-Programm. mOR, marginales Odds-Ratio; SE, Standardfehler; KI, Konfidenzintervall; Inf, unendlich

	Zeitraum	mOR	SE	Einseitiges 95%-KI	Zweiseitiges 95%-KI
wDef	gesamt	1.141	0.207	[0.801, +Inf)	[0.736, 1.547]
	prä-COVID	1.345	0.350	[0.769, +Inf)	[0.658, 2.032]
	COVID	0.933	0.239	[0.539, +Inf)	[0.463, 1.402]
eDef	gesamt	0.688	0.165	[0.416, +Inf)	[0.364, 1.011]
	prä-COVID	0.671	0.230	[0.293, +Inf)	[0.220, 1.123]
wDefAOK	prä-COVID	1.253	0.272	[0.806, +Inf)	[0.720, 1.786]
eDefAOK	prä-COVID	0.958	0.254	[0.541, +Inf)	[0.461, 1.455]
wDefFA	gesamt	1.345	0.240	[0.950, +Inf)	[0.874, 1.816]
	prä-COVID	1.645	0.413	[0.966, +Inf)	[0.835, 2.455]
wDefXaL	gesamt	1.586	0.322	[1.056, +Inf)	[0.955, 2.216]
	prä-COVID	1.930	0.559	[1.010, +Inf)	[0.834, 3.026]
wDef95	gesamt	2.213	-	-	-

Da die standardisierten Inzidenzen über die Analysen hinweg recht unterschiedlich ausfallen, streuen die zur Quantifizierung des SEAL-Effekts herangezogenen marginalen Odds-Ratios ebenfalls deutlich. Die Primärauswertung ergibt mit einem marginalen Odds-Ratio von 1.141 einen Hinweis auf einen leicht positiven Effekt. Dagegen resultieren die auf den COVID-Zeitraum eingeschränkte Primärauswertung sowie die auf der engen Definition basierenden Analysen (eDef, eDefAOK) in Odds-Ratios kleiner als Eins und damit unterhalb des Nulleffekts, da die standardisierten Inzidenzen der SEAL-Teilnehmer kleiner ausfielen als die der Kontrollgruppe. Alle übrigen Analysen führen zu Odds-Ratios größer als Eins und damit geschätzten Effekten zugunsten des SEAL-Programms.

Es ist aber zu beachten, dass mit Ausnahme von wDefXaL sämtliche Auswertungen ein Odds-Ratio ergeben, dessen einseitiges 95%-Konfidenzintervall die Eins enthält, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die tatsächlichen Inzidenzen unter SEAL-Teilnehmern und Kontrollen gleich sind. Die einseitigen Konfidenzintervalle der Analyse wDefXaL liegen oberhalb des Nulleffekts, wobei berücksichtigt werden muss, dass es sich dabei um Post-hoc-Analysen handelt.

3.1.3 Sekundäre Endpunkte

3.1.3.1 Die Teilnahmeraten von Hausärzten (Endpunkt 2)

Als „Hausärzte“ werden in diesem Abschnitt keine Einzelpersonen, sondern Praxen bzw. Betriebsstätten bezeichnet.

Tabelle 53: Teilnahmerate von Hausärzten nach Bundesland. Als „SEAL-Hausärzte“ wurden alle Praxen gezählt, die in das SEAL-Programm eingeschrieben waren und mindestens ein HA-eCRF angelegt haben. „Alle Hausärzte“ bezeichnet sämtliche Hausärzte, die laut AOK-Daten im SEAL-Zeitraum mindestens einen Check-up durchgeführt haben.

	SEAL-Hausärzte	Alle Hausärzte	Teilnahmerate (%)
Rheinland-Pfalz	141	1764	7.99
Saarland	60	446	13.45
Gesamt	201	2210	9.10

Von insgesamt 2210 infrage kommenden Hausärzten in Rheinland-Pfalz und im Saarland nahmen 201 aktiv am SEAL-Programm teil, was einer Teilnahmerate von 9.1% entspricht. Weiterhin fällt auf, dass die überwiegende Mehrheit der SEAL-Hausärzte aus Rheinland-Pfalz stammen, die Teilnahmerate im kleineren Saarland aber deutlich höher ausfiel.

Tabelle 54: Anzahl rekrutierter Patienten je SEAL-Hausarzt nach Bundesland des Hausarztes

	Mittelwert	Minimum	Median	Maximum
Rheinland-Pfalz	61.7	1	30	420
Saarland	57.5	1	34	345
Gesamt	60.5	1	31	420

Die SEAL-Hausärzte rekrutierten im Mittel 60 Patienten, wobei kein nennenswerter Unterschied zwischen Rheinland-Pfalz und Saarland erkennbar ist. In beiden Bundesländern gab es Praxen, die 420 respektive 345 und damit außergewöhnlich viele Patienten rekrutierten. Das zeigt sich auch im nachfolgenden Histogramm und der Tatsache, dass die gemittelten Rekrutierungszahlen deutlich über den Medianen liegen.

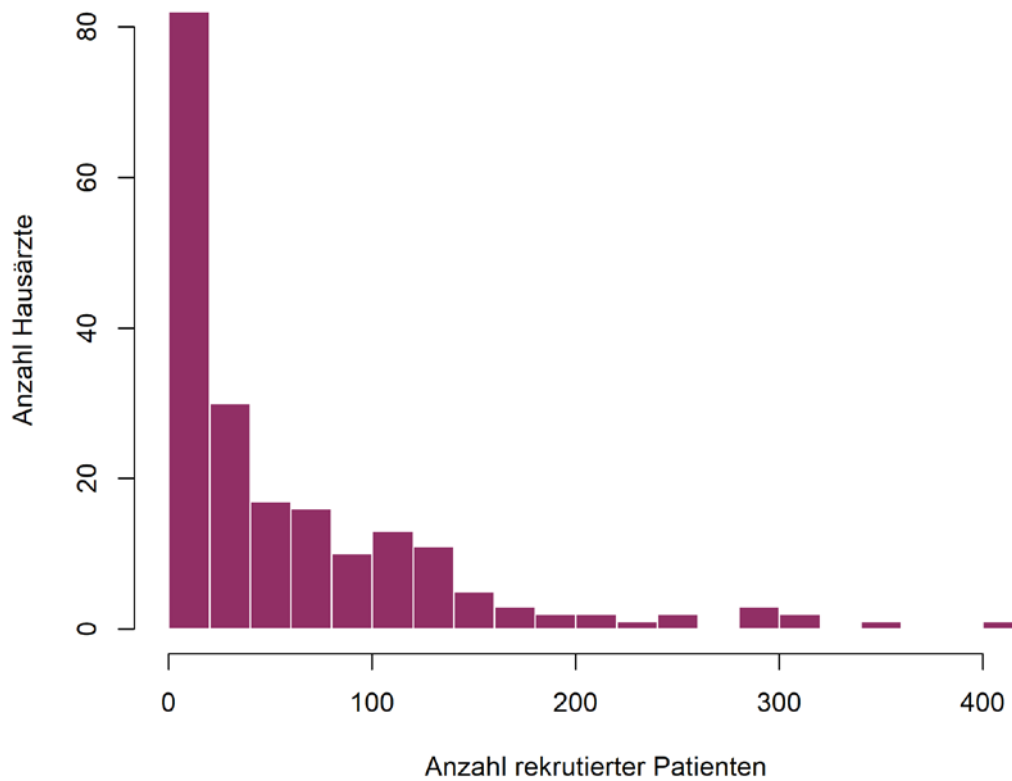


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Rekrutierungen je SEAL-Hausarzt

3.1.3.2 Die Prävalenz von erhöhten Leberwerten sowie der ursächlichen Grunderkrankungen (Endpunkt 3)

Diese Analysen betreffen die eCRF-Daten der SEAL-Teilnehmer. Hier sind auch Teilnehmer außerhalb der Nennerpopulation der Primärauswertung berücksichtigt.

3.1.3.2.1 Prävalenz erhöhter Leberwerte

Tabelle 55: Erhöhte AST- und ALT-Werte laut HA-eCRF. Grundmenge sind alle Patienten, für die beide Leberwerte und die zugehörigen Normwerte dokumentiert wurden. In Klammern angegeben ist jeweils der Anteil an der Grundmenge.

	AST normwertig	AST erhöht	Gesamt
ALT normwertig	10466 (86.9%)	220 (1.8%)	10686 (88.7%)
ALT erhöht	844 (7.0%)	517 (4.3%)	1361 (11.3%)
Gesamt	11310 (93.9%)	737 (6.1%)	12047 (100.0%)

Von den 12047 SEAL-Teilnehmern wiesen 10466 (86.9%) normwertige AST- und ALT-Werte auf. 6.1% der Teilnehmer hatten einen erhöhten AST-Wert und 11.3% einen erhöhten ALT-Wert. Bei 1581 (13.1%) Patienten war mindestens einer der beiden Werte erhöht.

3.1.3.2.2 Ursächliche Grunderkrankungen laut Facharzt

Tabelle 56: Ursachen der Leberwerterhöhungen laut fachärztlicher Schlussfolgerung. Grundmenge sind alle Patienten, für die im FA-eCRF mindestens eine Ursache oder „keine Ursache gefunden“ dokumentiert wurde (n=183). Die Anteilangabe bezieht sich jeweils auf diese Grundmenge. Je Patient können mehrere Ursachen vorliegen.

Ursache laut FA	Anzahl Pat.	Anteil (%)
Fettleber (NAFLD/NASH)	108	59.0
Keine Ursache gefunden	34	18.6
Alkoholische Hepatopathie	32	17.5
DILI	30	16.4
Autoimmune Lebererkrankung	12	6.6
– Autoimmune Hepatitis	8	4.4
– Primär biliäre Cholangitis (PBC)	4	2.2
– Nicht näher differenziert	1	0.5
– Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	0	0.0
Chronische Virushepatitis C	7	3.8
Eisenspeichererkrankung (Hämochromatose)	5	2.7
Rechtsherzinsuffizienz	4	2.2
Chronische Virushepatitis B	3	1.6
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	2	1.1
Maligner Lebertumor	2	1.1
Familiäre cholestatische Hepatopathie	0	0.0
Kupferspeicherkrankheit	0	0.0

3.1.3.2.3 Ursächliche Grunderkrankungen laut Leberzentrum

Tabelle 57: Ursachen der Leberwerterhöhungen laut Schlussfolgerung des Leberzentrums. Grundmenge sind alle Patienten, für die im LZ-eCRF mindestens eine Ursache oder „keine Ursache gefunden“ dokumentiert wurde (n=80). Die Anteilangabe bezieht sich jeweils auf diese Grundmenge. Je Patient können mehrere Ursachen vorliegen.

Ursache laut LZ	Anzahl Pat.	Anteil (%)
Fettleber (NAFLD/NASH)	49	61.3
Alkoholische Hepatopathie	15	18.8
Keine Ursache gefunden	8	10.0
Chronische Virushepatitis C	5	6.2
DILI	4	5.0
Autoimmune Lebererkrankung	4	5.0
– Autoimmune Hepatitis	2	2.5
– Primär biliäre Cholangitis (PBC)	1	1.2
– Nicht näher differenziert	1	1.2
– Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	0	0.0
Maligner Lebertumor	3	3.8
Chronische Virushepatitis B	1	1.2
Eisenspeichererkrankung (Hämochromatose)	1	1.2
Rechtsherzinsuffizienz	1	1.2
Familiäre cholestatische Hepatopathie	1	1.2
Kupferspeicherkrankheit	0	0.0
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	0	0.0

3.1.3.2.4 Vergleich des APRI beim Hausarzt und beim Facharzt

Zur Untersuchung der Entwicklung zwischen Hausarzt- und Facharzttermin sowie als Plausibilitätsprüfung werden im Folgenden die jeweiligen APRI-Werte gegenübergestellt. Als Grundmenge werden hier alle weitergeleiteten SEAL-Teilnehmer herangezogen, für die der APRI (bzw. AST, AST-Normwert und Thrombozytenzahl) beim Hausarzt und beim Facharzt bestimmt wurde ($n=173$). Beim Hausarzt wurde unter diesen Patienten im Mittel ein APRI von 0.9 beobachtet (Minimum 0.5, Median 0.7, Maximum 4.7), beim Facharzt betrug der mittlere APRI 0.7 (Minimum 0.1, Median 0.5, Maximum 5.5). Formal lässt sich also im Mittel ein Rückgang des APRI feststellen, wenn man die Messungen beim Hausarzt und Facharzt vergleicht. Dies lässt sich möglicherweise auf eine zwischenzeitliche Verhaltensänderung der Patienten zurückführen; allerdings ist auch nicht auszuschließen, dass der APRI natürlichen Schwankungen unterliegt und dadurch ein durch den Weiterleitungsalgorithmus bedingter Selektionseffekt vorliegt.

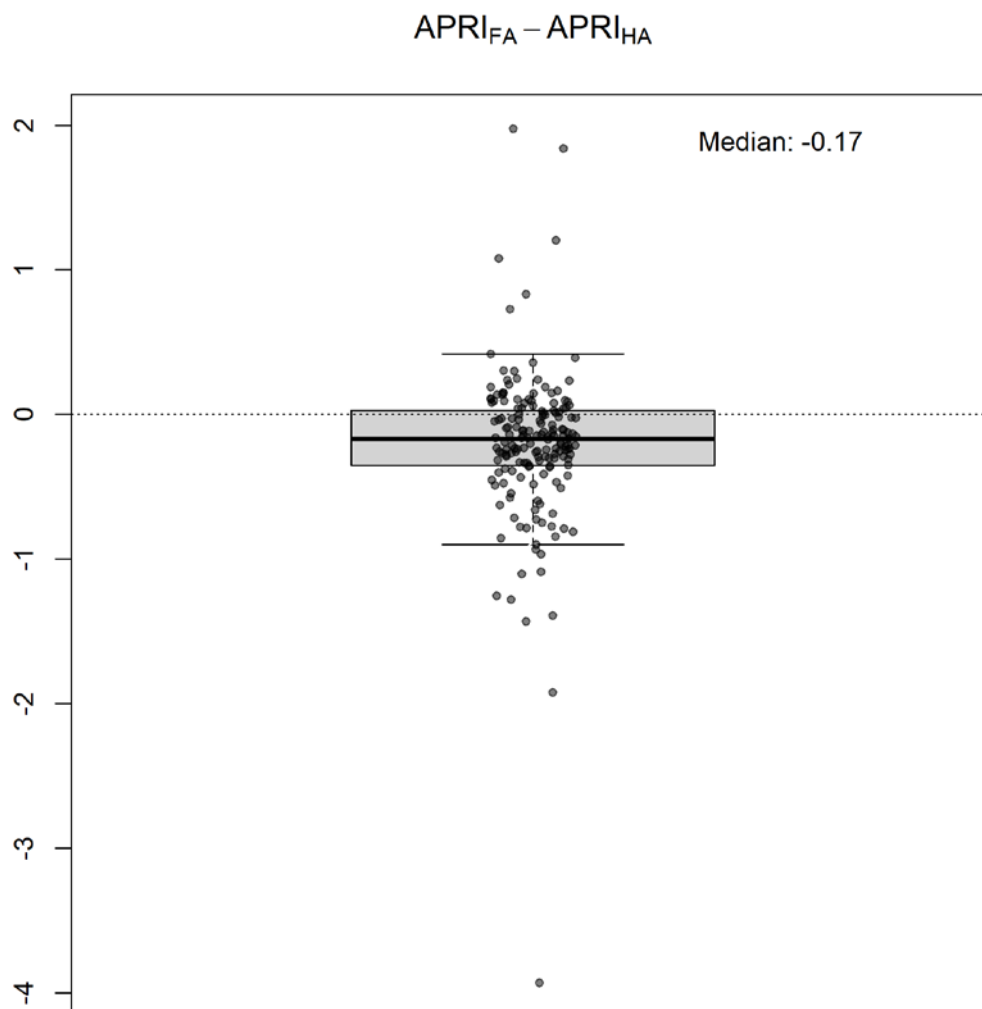


Abbildung 13: Verteilung der Differenz zwischen APRI beim Facharzt und beim Hausarzt. Grundmenge sind alle weitergeleiteten SEAL-Teilnehmer, für die beide APRI-Messungen vorliegen ($n=173$).

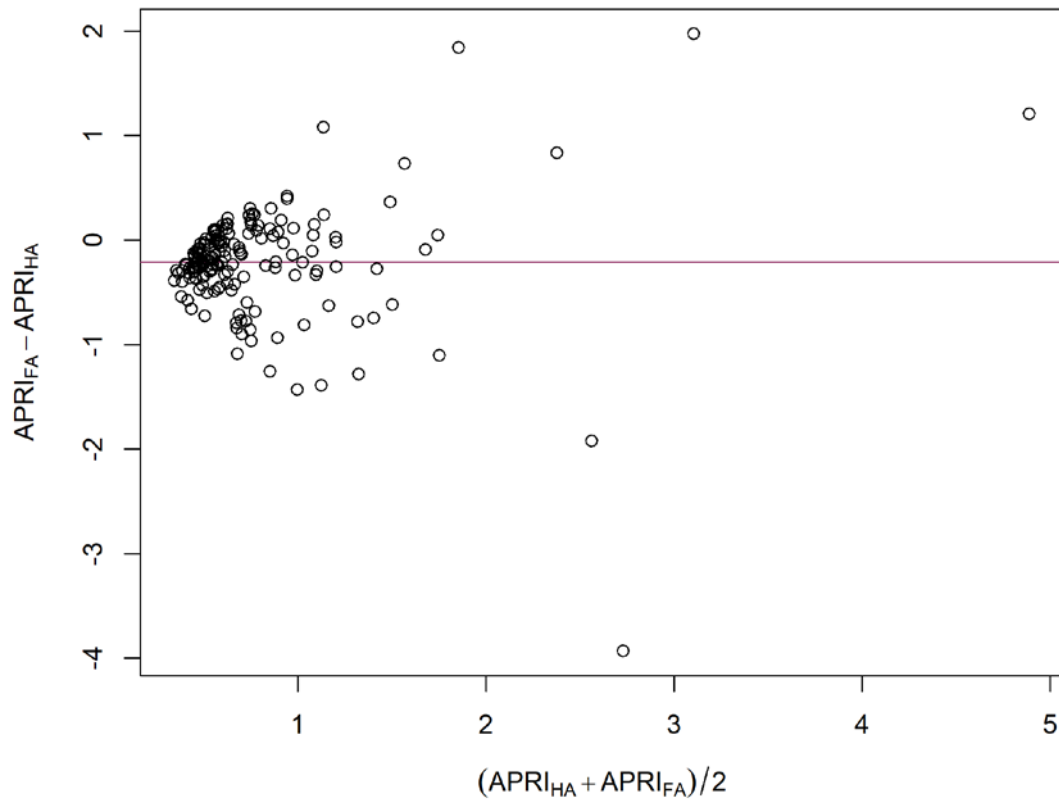


Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich des APRI beim Facharzt und beim Hausarzt. Grundmenge sind alle weitergeleiteten SEAL-Teilnehmer, für die beide APRI-Messungen vorliegen ($n=173$). Je Patient ist die Differenz der beiden APRI-Werte gegen den Mittelwert aufgetragen. Der Mittelwert der Differenzen beträgt -0.21 und ist durch die horizontale Linie gekennzeichnet.

3.1.3.3 Die Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population (Endpunkt 4)

Im Gegensatz zum primären Endpunkt werden bei dieser Auswertung Prävalenzen betrachtet. Daher wird bei Zirrhose-/Fibrose-Diagnosen nicht unterschieden, ob es sich um bereits bekannte oder um Erstdiagnosen im Rahmen eines Check-up handelt.

Tabelle 58: Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population auf der Basis der Diagnosen aller Versorgungssektoren. Als Nennerpopulation wurden je Jahr alle Versicherten der AOK-RPS betrachtet, die in dem Jahr an mindestens einem Check-up teilgenommen haben. Als prävalent nach der weiten Definition (wDef) bzw. der engen Definition (eDef) gelten dabei alle Personen der Nennerpopulation, für die im gleichen Jahr eine entsprechende Diagnose dokumentiert ist. Die Prävalenzen sind in Promille angegeben.

	Nennerpop.	Fälle [wDef]	Prävalenz [wDef]	Fälle [eDef]	Prävalenz [eDef]
2016	187689	1625	8.66	1445	7.70
2017	184917	1560	8.44	1396	7.55
2018	186161	1546	8.30	1408	7.56
2019	182331	1306	7.16	1190	6.53

Im Vergleich mit den in den Auswertungen zum primären Endpunkt ermittelten Inzidenzen fällt auf, dass die Zirrhose-/Fibrose-Prävalenzen deutlich höher ausfallen. Das entspricht den Erwartungen, da solche Diagnosen in der Regel nicht einmalig gestellt werden, sondern ab der Erstdiagnose über einen langen Zeitraum hinweg immer wieder dokumentiert werden. Zudem lässt sich für die Jahre 2016 bis 2019 bei beiden Definitionen ein leichter Abwärtstrend der Prävalenz feststellen.

Im Folgenden werden die diagnostizierten Fälle separat für die drei Versorgungssektoren ambulante Versorgung, Institutsambulanzen und stationäre Versorgung ausgewertet. Die überwiegende Mehrzahl der Diagnosen stammt dabei aus der ambulanten Versorgung und nur ein geringer Anteil wurde von Institutsambulanzen dokumentiert. Der im Gesamten beobachtete Abwärtstrend der Prävalenz im Zeitraum 2016 bis 2019 kehrt sich in einen Aufwärtstrend um, wenn man lediglich die Diagnosen der Institutsambulanzen betrachtet.

Tabelle 59: Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population auf der Basis der Diagnosen der ambulanten Versorgung. Als Nennerpopulation wurden je Jahr alle Versicherten der AOK-RPS betrachtet, die in dem Jahr an mindestens einem Check-up teilgenommen haben. Als prävalent nach der weiten Definition (wDef) bzw. der engen Definition (eDef) gelten dabei alle Personen der Nennerpopulation, für die im gleichen Jahr eine entsprechende Diagnose dokumentiert ist. Die Prävalenzen sind in Promille angegeben.

	Nennerpop.	Fälle [wDef]	Prävalenz [wDef]	Fälle [eDef]	Prävalenz [eDef]
2016	187689	1481	7.89	1330	7.09
2017	184917	1409	7.62	1271	6.87
2018	186161	1396	7.50	1295	6.96
2019	182331	1159	6.36	1070	5.87

Tabelle 60: Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population auf der Basis der Diagnosen der Institutsambulanzen. Als Nennerpopulation wurden je Jahr alle Versicherten der AOK-RPS betrachtet, die in dem Jahr an mindestens einem Check-up teilgenommen haben. Als prävalent nach der weiten Definition (wDef) bzw. der engen Definition (eDef) gelten dabei alle Personen der Nennerpopulation, für die im gleichen Jahr eine entsprechende Diagnose dokumentiert ist. Die Prävalenzen sind in Promille angegeben.

	Nennerpop.	Fälle [wDef]	Prävalenz [wDef]	Fälle [eDef]	Prävalenz [eDef]
2016	187689	32	0.17	28	0.15
2017	184917	35	0.19	33	0.18
2018	186161	52	0.28	48	0.26
2019	182331	55	0.30	52	0.29

Tabelle 61: Prävalenz der Leberzirrhose in der GKV-Check-up-Population auf der Basis der Diagnosen der stationären Versorgung. Als Nennerpopulation wurden je Jahr alle Versicherten der AOK-RPS betrachtet, die in dem Jahr an mindestens einem Check-up teilgenommen haben. Als prävalent nach der weiten Definition (wDef) bzw. der engen Definition (eDef) gelten dabei alle Personen der Nennerpopulation, für die im gleichen Jahr eine entsprechende Diagnose dokumentiert ist. Die Prävalenzen sind in Promille angegeben.

	Nennerpop.	Fälle [wDef]	Prävalenz [wDef]	Fälle [eDef]	Prävalenz [eDef]
2016	187689	486	2.59	445	2.37
2017	184917	490	2.65	449	2.43
2018	186161	471	2.53	425	2.28
2019	182331	416	2.28	380	2.08

3.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

3.2.1 Medizinischer Nutzen

3.2.1.1 Einleitung & Vorgehen

Das wesentliche Ziel der gesundheitsökonomischen Evaluation besteht darin, Kosten und Nutzenaspekte der SEAL-Präventionsmaßnahme zu beleuchten. SEAL soll der Sekundärprävention, also früheren Diagnose von Fibrosen dienen. Der primäre Endpunkt beleuchtet, ob Fibrosen im Rahmen von SEAL mit einer höheren Wahrscheinlichkeit entdeckt werden als im Falle des Check-up 35 ohne SEAL (siehe biostatistische Evaluation). Im Rahmen dieser gesundheitsökonomischen Evaluation wird darüber hinaus als erstes untersucht, ob sich die detektierten Fibrosen in einem früheren medizinischen Zustand befinden, also eine Verschiebung des Schweregrads der Fibrosen im Vergleich zur Regelversorgung erfolgt. (→ Casemix der Krankheitsstadien).

Über mögliche Vorteile durch die Frühdiagnose von Fibrosen (Sekundärprävention) hinaus könnte das SEAL-Programm auch positive Gesundheitseffekte im Sinne einer *Primärprävention* für Fibrose haben, wenn bei Patienten, die noch keine Fibrose haben, heilbare und/oder (medikamentös) kontrollierbare Lebererkrankungen frühzeitig entdeckt werden, welche ohne Behandlung mittel- oder langfristig zur Leberfibrose führen. Bestenfalls kann diese Entwicklung verhindert oder aber zumindest durch die Behandlung der Grunderkrankung verlangsamt werden. Es ist aber ebenso möglich, dass Lebererkrankungen entdeckt werden und Ressourcen in Anspruch nehmen, aber keiner therapeutischen Intervention zugänglich sind. Daher erfolgt anschließend eine Betrachtung aller Hepatopathien, die - unabhängig davon, ob bereits eine relevante Fibrose vorliegt - im Rahmen von SEAL diagnostiziert werden.

3.2.1.2 Casemix: Krankheitsstadien (Vorstufe Endpunkt 10)

Da SEAL der Frühdiagnose von Fibrosen dienen soll, wird als erstes im Rahmen der Evaluation untersucht, ob und in welchem Ausmaß Fibrosen mit dem Präventionsprogramm SEAL tatsächlich „früher“ detektiert werden. Konkret wird analysiert, ob im Rahmen von SEAL detektierte Fibrosen weniger oder weniger schwerwiegende Komplikationen aufweisen im Vergleich zu Fibrosen in der Regelversorgungs-Kontrollkohorte. Hierzu erfolgt eine vergleichende Beschreibung des Casemix der *Krankheitsstadien*⁵⁷ zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von SEAL-Fällen und Regelversorgungsfällen. Die Einteilung der Schweregrade der Fibrose erfolgt mit Hilfe der in Abschnitt 2.2.4 beschriebenen Krankheitsstadien in Anlehnung an D'Amico et al., (2006).

Innerhalb der SEAL-Population wird das Krankheitsstadium für alle Fibrosefälle im weiten bzw. engen Sinne bestimmt. Datenbasis hierzu bilden sowohl das eCRF als auch - sofern verfügbar - die GKV-Daten aus dem jeweiligen Quartal der Erstdiagnose. Bei abweichenden Krankheitsstadien gemäß eCRF und GKV-Daten wurde jeweils das höhere Stadium als maßgeblich erachtet.⁵⁸ SEAL-Teilnehmer ohne Angabe über Komplikationen im eCRF und zugleich ohne vorliegende GKV-Daten für das Quartal der Erstdiagnose (n=3) wurden dem Krankheitsstadium 0/1 zugeteilt.

Betrachtet man die Checkup-Teilnehmer in 2017 oder 2018 mit Fibrosediagnose im zeitlichen Zusammenhang zum Check-up 35, so können von den 1.174 Fibrose-Patienten 1.093 einem Krankheitsstadium zugeordnet werden. Innerhalb der GKV-Fibrose-Kontrollpopulation, sprich unter Ausschluss derjenigen Checkup-Teilnehmer, für die bereits eine Fibrosediagnose im

⁵⁷ Krankheitsstadien werden durch das Auftreten spezifischer Komplikationen charakterisiert.

⁵⁸ Dies trat (sowohl bei der engen als auch bei der weiten Betrachtung) in drei Fällen auf, bei denen laut eCRF Stadium 0/1 vorlag, die GKV-Daten jedoch zweimal auf Stadium 2 bzw. einmal auf Stadium 3 hinwiesen.

Weiteren (bzw. engeren) Sinne vor 2017 vorlag, sind es 1.016 (bzw. 818) Fibrose-Patienten, die einem Krankheitsstadium zugeordnet werden können und somit hier als Vergleichsgruppe dienen.

Tabelle 62 bzw. Abbildung 15 zeigen die deskriptive Auswertung der Krankheitsstadien bei Erstdiagnose innerhalb von SEAL im Vergleich zu den innerhalb der Regelversorgung diagnostizierten Fibrosen. Abbildung 15 zeigt den Casemix der Krankheitsstadien (links) für die SEAL-Teilnehmer mit Fibrosediagnose sowie (rechts) für die GKV-Fibrose-Kontrollkohorte (oben) für die weite Definition (F3 und F4-Zirrhosen) bzw. (unten) für die enge Definition (F4). Tabelle 62 fasst die entsprechenden Häufigkeiten der einzelnen Krankheitsstadien nochmals zusammen.⁵⁹

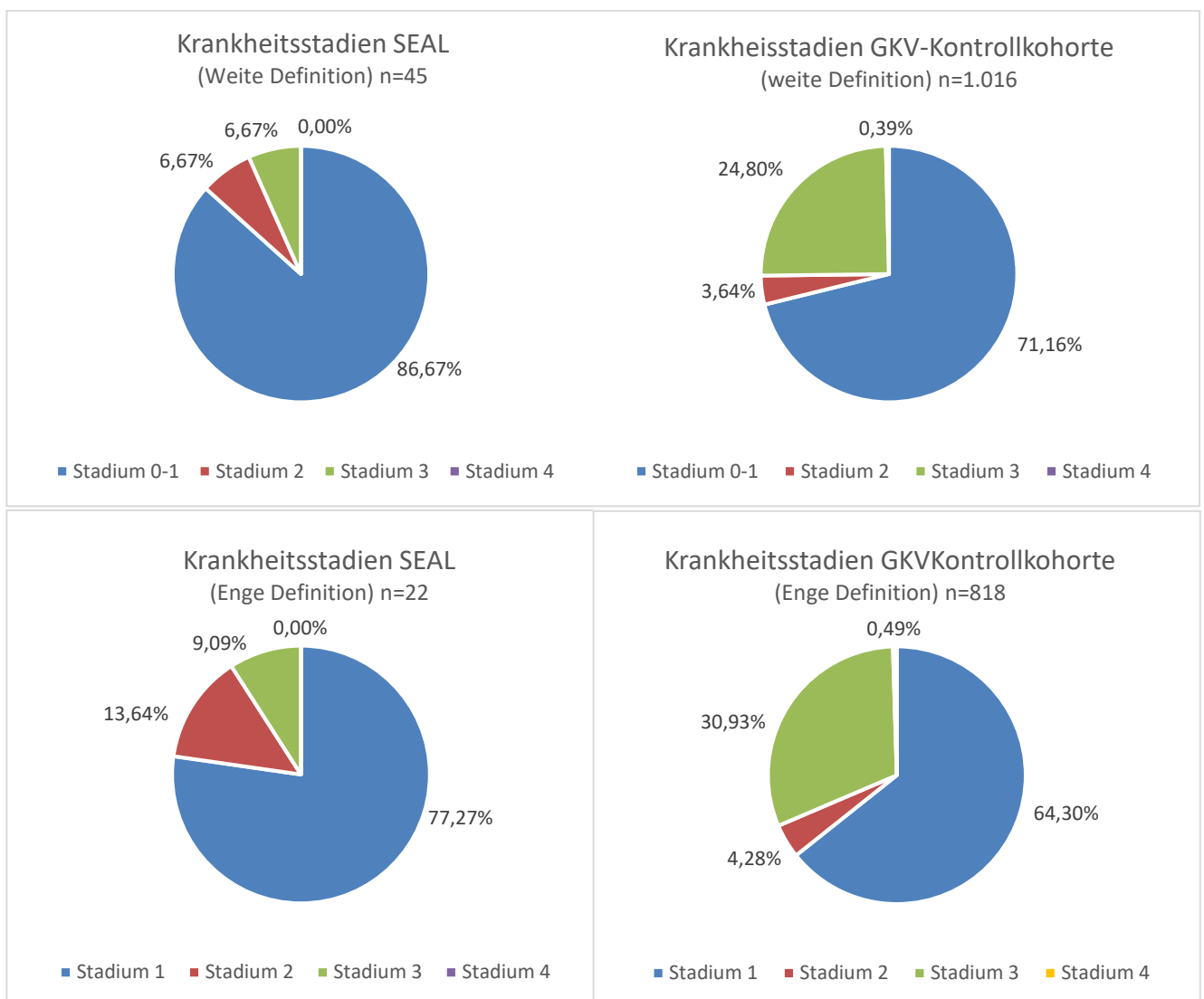


Abbildung 15: Casemix Krankheitsstadien - SEAL vs. Kontrollkohorte

Krankheitsstadien der SEAL-Teilnehmern bzw. GKV-Fibrose-Kontrollkohorte. Datenbasis für Zuteilung der Stadien der SEAL-Teilnehmer: eCRF-Diagnosedaten sowie GKV-Daten, sofern verfügbar. Bei unterschiedlicher Klassifikation gemäß eCRF und

⁵⁹ Anders als in der GKV-Kohorte, wäre in der SEAL-Kohorte eine Differenzierung zwischen Krankheitsstadium 0 und 1 möglich. SEAL-Patienten, die gemäß der engen Definition Fibrose haben, befinden sich im Krankheitsstadium 1, Krankheitsstadium 0 kann hier nicht auftreten.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

GKV-Daten wurde jeweils das höhere Stadium als maßgeblich erachtet. SEAL-Teilnehmer ohne Angabe über Komplikationen im eCRF ohne vorliegende GKV-Daten (n=3) wurden dem Stadium 0/1 zugeteilt. Datenbasis für Kontrollkohorte: GKV-Daten.

Tabelle 62: Krankheitsstadien - SEAL vs. Kontrollkohorte

Krankheitsstadien der SEAL-Fälle bzw. GKV-Fibrose-Kontrollkohorte jeweils im Sinne der weiten bzw. engen Definition. Datenbasis identisch zu Abbildung 2.

Krankheitsstadien (Anteile unter inzidenten Fibrose-Patienten)	Weite Definition		Enge Definition	
	SEAL n=45*	GKV- Kontrollkohorte n=1.016	SEAL n=22*	GKV- Kontrollkohorte n=818
Stadium 0-1 bzw. 1	86,67 %	71,16 %	77,27 %	64,30 %
Stadium 2	6,67 %	3,64 %	13,64 %	4,28 %
Stadium 3	6,67 %	24,80 %	9,09 %	30,93 %
Stadium 4	0,00 %	0,39 %	0,00 %	0,49 %

*Bei 3 (weit) bzw. 2 (eng) Beobachtungen im eCRF fehlende Angabe bei Fragen nach Komplikationen; im klinischen Alltag plausibel, dass dies bedeutet, dass keine Komplikationen vorlagen. Diese Fälle wurden daher als Krankheitsstadium 0/1 klassifiziert.

Die Angaben in Abbildung 15 bzw. Tabelle 62 machen deutlich, dass tatsächlich eine starke Verschiebung des Schweregrads der Fibrosen im Rahmen von SEAL im Vergleich zur Regelversorgung erfolgt. Während in der Regelversorgung 25,2 % der Zirrhosen im weiten Sinne bei Erstdiagnose bereits dekompensiert sind (Krankheitsstadien 3 oder 4), sind es im Rahmen des SEAL-Programms nur 6,7 %. Der Anteil an dekompensierten Zirrhosen in SEAL ist signifikant niedriger als in der Regelversorgung (zweiseitiger Test, $\chi^2(1)=8,02$, $p=0,005$). Während der Anteil an dekompensierten Zirrhosen im Krankheitsstadium 4 bei Erstdiagnose sowohl in der Regelversorgung als auch in SEAL gering ist, zeigt sich der Unterschied insbesondere in der relativen Häufigkeit des Krankheitsstadiums 3. Doch auch in Summe liegt der Anteil an kompensierten Fibrosen (Krankheitsstadien 0/1 und 2) in SEAL signifikant über dem der Regelversorgung (93,3 % vs. 74,8%).

Streng genommen gelten nur kompensierte Fibrosen als „echte Frühdiagnosen“. Bei einer Dekompensation hingegen ist die Fibrose bereits deutlich vorangeschritten. Theoretisch ist vorstellbar, dass der Anteil an bei Erstdiagnose dekompensierter Zirrhosen, die im Zuge der Frühprävention detektiert werden, bei längerfristiger Existenz des Präventionsprogramms (noch weiter) sinken könnte, da der Check-up 35 und somit die Präventionsmaßnahme dann alle drei Jahre stattfinden würden und die Patienten dann bereits früher auffallen.

3.2.1.3 Diagnostizierte Hepatopathien (Endpunkte 5 und 6)

3.2.1.3.1 Übersicht über die diagnostizierten Hepatopathien

Die Sekundärpräventionsmaßnahme SEAL zielt auf die (frühzeitige) Detektion von Fibrosen ab. Dennoch ist der medizinische Nutzen von SEAL nicht zwingend auf die Patienten mit relevanter Fibrose beschränkt. Tatsächlich haben 81,25 % der Patienten, die auf Grund des erhöhten APRI zur fachärztlichen Abklärung erscheinen, (noch) keine relevante Fibrose. Im Sinne des primären Endpunkts Leberfibrose $\geq F3$ würde man diese Patienten⁶⁰ daher als „Falsch-Positive“ erachten. Allerdings haben viele dieser Patienten ohne Fibrose dennoch eine

⁶⁰ Falsch-Positive im Sinne, dass $APRI > 0,5$ und zugleich pathologische Transaminasen vorlagen, obwohl keine Leberfibrose $\geq F3$ bestand.

andere relevante Lebererkrankung, auf die der erhöhte APRI hingewiesen hat. So zeigen die eCRF-Daten, dass bei einem nicht unerheblichen Anteil von ihnen eine spezifische - teils bislang unentdeckte - Lebererkrankung, die für die Leberwerterhöhung als ursächlich festgestellt wurde. Einige wenige der vorliegenden Lebererkrankungen sind vollständig heilbar (vgl. Abschnitt 3.2.1.3.2). Auch bei den meisten anderen kann man jedoch ebenfalls einen medizinischen Nutzen durch eine frühere Diagnose erwarten. Während man 195 der 240 Fibrose-Patienten (81,25 %) als Falsch-Positive erachten würde, trifft dies in Hinblick auf das Vorliegen irgendeiner (beliebigen) Lebererkrankung nur für 40 der 240 Patienten (16,67 %) zu.

Im eCRF werden verschiedene Grunderkrankungen als Ursache für den erhöhten APRI und Transaminasen abgefragt. Diese können, wie zuvor erwähnt, im Zusammenhang mit Fibrosen vorliegen oder auch ohne, dass (bereits) relevante Fibrosen entstanden sind. In beiden Fällen ist die Detektion wichtig. Im ersten Fall (späte Diagnose) kann durch die Behandlung der Grunderkrankung, das Fortschreiten der Fibrose (bestenfalls) noch verhindert oder verlangsamt werden. Im zweiten Fall (frühe Diagnose) kann die Grunderkrankung (bestenfalls) so gut unter Kontrolle gebracht werden, dass keine Fibrosen entstehen, wovon ohne Behandlung im Allgemeinen nicht auszugehen wäre. Laut Einschätzung der Leberexperten des SEAL-Konsortiums sind all diese Lebererkrankungen behandlungsbedürftig. Vor diesem Hintergrund ist sowohl im Falle früher als auch später Diagnose mit einem Nutzen für die Patienten im Sinne von Lebensqualitätsverbesserung und/oder Lebenszeitverlängerung zu rechnen.

Die folgende Tabelle 63 zeigt alle im Rahmen von SEAL diagnostizierten Hepatopathien der SEAL-Teilnehmer mit fachärztlicher Abklärung (sprich bei einem niedergelassenen Facharzt und/oder Leberzentrum) und entsprechender Dokumentation im eCRF (n=240). Es gilt zu beachten, dass diese Tabelle Mehrfachnennungen, sprich das Vorliegen mehrerer Hepatopathien, beinhaltet.

Für einen Kurzüberblick therapeutischer Interventionsmöglichkeiten sowie der SEAL-Leberexperteneinschätzung bzgl. Heilungschancen spezifischer (diagnostizierter) Lebererkrankungen siehe Abschnitt 2.2.4.

Bei 40 der 240 Patienten wurde keine Ursache für die Leberwerterhöhung gefunden (vgl. Tabelle 63). Diese Patienten würde man also auch in Hinblick auf beliebige Hepatopathien als Falsch-Positive erachten. Die Aufteilung auf niedergelassene Fachärzte und Leberzentren war dabei wie folgt: Für 34 Patienten wurde beim niedergelassenen Facharzt keine Ursache gefunden. Bei zwei von ihnen konnte jedoch am Leberzentrum anschließend eine Ursache identifiziert werden. Darüber hinaus konnte bei 8 Patienten am Leberzentrum, die zuvor keinen niedergelassenen Facharzt aufgesucht hatten, keine Ursache gefunden werden. Bei 27 der 40 Patienten (67,5 %), für die keine Ursache der Leberwerterhöhung festgestellt werden konnte, lag bei der fachärztlichen Abklärung bereits kein auffälliger APRI mehr vor, sprich, dieser war kleiner als 0,5.⁶¹ Ob für einige diese 40 Patienten durch SEAL ein medizinischer Nutzen entstanden sein könnte, lässt sich auf Basis unserer Daten nicht beurteilen. Theoretisch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die erhöhten Leberwerte zu einer Aufmerksamkeitshinwendung des Patienten auf seine Leber und seinen Leberstil geführt haben. Ggf. waren APRI-Werte bspw. bei der fachärztlichen Abklärung gerade deshalb nicht mehr erhöht, da zumindest kurzfristig eine Lebensstilanpassung (bspw. weniger Alkoholkonsum) erfolgt ist. Ob solche Effekte in der Praxis tatsächlich vorliegen und falls ja, von welcher Dauer sie sein könnten, bleibt offen.

⁶¹ Für 84 weitere Patienten lag ebenfalls bei der ersten fachärztlichen Abklärung keine APRI-Erhöhung mehr vor und dennoch konnte eine Lebererkrankung festgestellt werden.

Im Umkehrschluss ist jedoch für die übrigen 200 Patienten mit fachärztlicher Abklärung, also 83,8 % mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass für sie durch SEAL ein medizinischer Nutzen entstanden ist. Bei 45 dadurch, dass eine Fibrose (und bei 97,8 % mindestens eine ursächliche Grunderkrankung) diagnostiziert wurde und bei den übrigen 155 dadurch, dass zwar keine Fibrose, aber (mindestens) eine andere relevante Hepatopathie diagnostiziert wurde. Tabelle 63 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der entsprechenden Leberkrankungen, die bei diesen Patienten diagnostiziert wurden. Zusätzlich zu den Häufigkeiten der verschiedenen Lebererkrankungen in dieser SEAL-Population mit fachärztlicher Abklärung beinhaltet Tabelle 63 auch Informationen darüber, ob die jeweilige Hepatopathie bereits vorbekannt war⁶². Theoretisch könnte die Vorbekanntheit darauf hindeuten, ob ein Nutzen von SEAL darin besteht, dass die Lebererkrankungen neu (und somit ggf. früher als in der Regelversorgung) entdeckt werden. Doch aus einer hohen Vorbekanntheit kann nicht zwingend geschlossen werden, dass SEAL nicht von Nutzen sei. Ggf. erhalten bekannte Lebererkrankungen in der Regelversorgung auch zu wenig Beachtung - sei es seitens der Ärzte oder der Patienten. Ein Beitrag von SEAL könnte bspw. in einer möglichen Aufmerksamkeitshinwendung zur Leber bei Arzt und Patient bestehen. Es erscheint denkbar, dass Erkrankungen im Rahmen von SEAL durch die fachärztliche Abklärung, die im Diagnosepfad vorgesehen ist, eher abgeklärt und/oder behandelt werden.

Eine Hepatopathie wird hier als vorbekannt erachtet, wenn Sie in mindestens einem eCRF (HA, FA oder LZ) als vorbekannt dokumentiert wurde. In diesem Zusammenhang gilt es anzumerken, dass innerhalb von SEAL das Verhältnis von prävalenten gegenüber inzidenten Lebererkrankungen möglicherweise unterschätzt wird. Dies könnte damit zusammenhängen, dass Patienten im Rahmen von SEAL zu spezifischen an SEAL-teilnehmenden Fachärzten überwiesen wurden. Entsprechend sind die Patienten den Fachärzten ggf. bis dato unbekannt und haben somit keine Informationen über Vorerkrankungen. Bei der Operationalisierung erfolgt kein Abgleich mit GKV-Diagnosedaten o.ä. Der Anteil an *inzidenten* Erkrankungen wird somit möglicherweise überschätzt. Ein weiterer Aspekt, der zu einer Überschätzung der Inzidenz beigetragen haben könnte, besteht in einer Erfassungskomponente. In Hinblick auf das Inzidenz-Prävalenz-Verhältnis überrascht der in Tabelle 63 ersichtliche hohe Anteil an inzidenten Fällen unter den alkoholischen Hepatopathien (36 von 41). Ähnliches gilt für (nicht-alkoholische) Fettlebererkrankungen. In Hinblick auf die Erfassung kann jedoch beispielsweise nicht ausgeschlossen werden, dass die Frage nach vorbekannten Lebererkrankungen nicht von allen Ärzten auch im Sinne nach einer vorbekannten alkoholischen Hepatopathie bzw. NAFLD/NASH aufgefasst worden sein könnte. Vor diesem Hintergrund sollten die Angaben über die Inzidenz mit Vorsicht interpretiert bzw. eher als Obergrenze verstanden werden.

In Tabelle 63 wird insbesondere deutlich, dass eindeutig der Großteil, nämlich 60 % dieser SEAL-Teilnehmer mit fachärztlicher Abklärung eine nicht-alkoholische Fettleber aufweisen. Die zweit- bzw. dritthäufigst gefundenen Gründe für die Lebererkrankungen stellen Alkohol (17,1 %) bzw. Medikamenteneinnahmen (12,1 %) dar. Gerade diese Zahlen verdeutlichen, dass die Lebererkrankungen im deutlichen Großteil der Fälle zumindest auch vom Lebensstil geprägt werden. Vor diesem Hintergrund erscheint es wichtig, Patienten für die Bedeutung eines leberfreundlichen Lebensstils bzw. die Auswirkungen eines leberschädigenden Lebensstils zu sensibilisieren. Präventionsprogramme wie SEAL könnten ggf. dazu beitragen, eine höhere Aufmerksamkeit von Check-up-Patienten für Lebergesundheit zu erreichen. Es könnte sein, dass Menschen bei Existenz eines Präventionsprogramms dem Ausmaß möglicher Folgen (von Lebererkrankungen) mehr Bedeutung beimessen und/oder mehr Beachtung schenken. Falls die Einführung des Präventionsprogramms SEAL zu einer Aufmerksamkeitshinwendung zur Leber führen würde, könnten damit ggf. nochmals zusätzliche sogar

⁶² Es sei daran erinnert, dass lediglich vorbekannte Leberfibrosen ein Ausschlusskriterium für die SEAL-Teilnahme dargestellt haben, andere Hepatopathien waren hingegen zulässig.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Primärpräventionseffekte durch indirekte Auswirkungen auf den Lebensstil einhergehen. Es muss jedoch eingeräumt werden, dass selbst bei einer Existenz dieser Aufmerksamkeitshinwendung die Dauer des Effekts, welche von uns nicht eingeschätzt werden kann, berücksichtigt werden muss.

Die SEAL-Hepatopathien zeigen, dass nur sehr wenige chronische Hepatitis-Erkrankungen neu entdeckt wurden, was darauf hindeutet, dass in dieser Population mit erhöhtem APRI und Transaminasen relativ wenig unerkannte chronische Hepatitis-Erkrankungen vorliegen. Ab dem 1. Oktober 2021 werden Versicherte ab 35 Jahren die Möglichkeit haben, sich einmalig im Rahmen des Check-up-35 auf Hepatitis B und C Virusinfektionen testen zu lassen. Der niedrige Anteil an Hepatitis-Erkrankungen in der SEAL-Population deutete jedoch darauf hin, dass dieses Hepatitis-Screening kein alternative zum Präventionsprogramm SEAL darstellt, da durch SEAL im Wesentlichen andere Hepatopathien detektiert werden bzw. ursächlich für die in SEAL-detektierten Fibrosen sind. Nur in 2,5 % der in SEAL detektierten Fibrosefälle war eine Hepatitis ursächlich, wobei diese auch nur in höchstens der Hälfte der Fälle nicht bereits vorbekannt war. SEAL fängt also auch Hepatitis-Fälle auf, erscheint aber bezogen auf seinen medizinischen Nutzen deutlich vielfältiger.

Tabelle 63: Diagnostizierte Hepatopathien im Rahmen der fachärztlichen Abklärung von SEAL⁶³

Hepatopathien von SEAL-Teilnehmern mit Besuch eines niedergelassenen SEAL-Facharztes und/oder SEAL-Leberzentrums. Die Definition der SEAL-Teilnehmer mit Fibrose im weiten Sinne entspricht jener des primären Endpunkts. Datenbasis für Diagnosen: Ausschließlich eCRF-Daten. Für Diagnosedaten wurden die Angabe des LZ-eCRF ausgewertet, nur für Patienten wo diese fehlte (insb. da kein LZ-Besuch erfolgte), wurde die Angabe aus dem FA-eCRF genutzt. Mehrfachnennungen waren möglich und sind in der Tabelle enthalten. Zur Bestimmung der Vorbekanntheit wurden alle vorliegenden Angaben bezüglich vorbekannter Lebererkrankungen aus dem HA-, FA- und LZ-eCRF genutzt. Eine Erkrankung wurde als vorbekannt eingestuft, wenn sie mindestens einmal als vorbekannt angegeben wurde.

Diagnostizierte Hepatopathien im Rahmen von SEAL gemäß eCRF* *Mehrfachnennungen möglich		SEAL-Teilnehmer mit fachärztlicher Abklärung (niedergelassene Fachärzte und/oder Leberzentrum)			SEAL-Teilnehmer mit fachärztlicher Abklärung und Diagnose einer inzidenten Leberfibrose (niedergelassene Fachärzte und/oder Leberzentrum)		
		n=240 100 %	jeweilige Hepatopathie vorbekannt	jeweilige Hepatopathie inzident	n=45 18,8 %	jeweilige Hepatopathie vorbekannt	jeweilige Hepatopathie inzident
1.	Fettleber (NAFLD/NASH)	144 144/240=60 %	38 38/240=15,8 %	106 106/240=44,2 %	28 28/240=11,7 %	6 6/240=2,5 %	22 22/240=9,2 %
2.	Alkoholische Hepatopathie (ASH)	41 17,1 %	5 2,1 %	36 15 %	13 5,4 %	4 1,7 %	9 3,8 %
3.	Drug-induced liver injury (DILI)	29 12,1 %	0 0,0 %	29 12,1 %	2 0,8 %	0 0,0 %	2 0,8 %
4.	Chronische Virushepatitis	14 5,8 %	9 3,8 %	5 2,1 %	6 2,5 %	3 1,3 %	3 1,3 %
	a) Chron. Virushepatitis B	4 1,7 %	1 0,4 %	3 1,3 %	2 0,8 %	0 0,0 %	2 0,8 %

⁶³ Besuch beim niedergelassenen Facharzt und/oder Leberzentrum. Datenbasis: ausschließlich eCRF.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

	<i>b) Chron. Virushepatitis C</i>	10 4,2 %	8 3,3 %	2 0,8 %	4 1,7 %	3 1,3 %	1 0,4 %
5.	Autoimmune Lebererkrankung	10 4,2 %	1 0,4 %	9 3,8 %	5 2,1 %	0 0,0 %	5 2,1 %
	<i>a) Autoimmun Hepatitis</i>	6 2,5 %	0 0,0 %	6 2,5 %	4 1,7 %	0 0,0 %	4 1,7 %
	<i>b) Primär biliäre Cholangitis, PBC</i>	3 1,3 %	1 0,4 %	2 0,8 %	0 0,0 %	0 0,0 %	0 0,0 %
	<i>c) Nicht näher differenziert</i>	1 0,4 %	0 0,0 %	1 0,4 %	1 0,4 %	0 0,0 %	1 0,4 %
6.	Rechtsherzinsuffizienz	8 3,3 %	0 0,0 %	8 3,3 %	2 0,8 %	0 0,0 %	2 0,8 %
7.	Stoffwechselkrankheiten	5 2,1 %	0 0,0 %	5 2,1 %	1 0,4 %	0 0,0 %	1 0,4 %
	<i>a) Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose)</i>	4 1,7 %	0 0,0 %	4 1,7 %	1 0,4 %	0 0,0 %	1 0,4 %
	<i>b) Alpha-1-Antitrypsinmangel</i>	1 0,4 %	0 0,0 %	1 0,4 %	0 0,0 %	0 0,0 %	0 0,0 %
8.	Maligner Lebertumor	4 1,7 %	1 0,4 %	3 1,3 %	4 1,7 %	1 0,4 %	3 1,3 %
9.	Familiäre cholestatische Hepatopathie (PFIC)	1 0,4 %	0 0,0 %	1 0,4 %	1 0,4 %	0 0,0 %	1 0,4 %
10.	Keine Hepatopathie gefunden	40 16,7 %	-	-	1 0,4 %	-	-

Die in Tabelle 63 enthaltenen Informationen können als Basis für eine Einschätzung des möglichen medizinischen Nutzens dienen. Beispielsweise könnten sie bei einem Quantifizierungsversuch als Mengengerüst dienen, wenn zusätzlich Informationen über die Lebensqualitätsänderung bei Therapie für die einzelnen Erkrankungen vorlägen. Ein solcher Versuch wird in der vorliegenden Analyse nicht unternommen. Stattdessen erfolgt aber in den Folgeabschnitten (zumindest) auch eine differenziertere Betrachtung der gefundenen Hepatopathien unter Berücksichtigung ihrer Heilungschancen (Endpunkte 5 und 6), welche auch erheblichen Einfluss auf den jeweiligen Nutzen haben dürften.

3.2.1.3.2 Hepatopathien mit Aussicht auf Heilung (Endpunkt 5)

Für die Bewertung des Nutzens der (früheren) Diagnose von Lebererkrankungen sind auch die Therapiebarkeit sowie die Heilungschancen entscheidend. Diese können bspw. erheblichen Einfluss auf die Kostenentwicklungen haben. In Hinblick auf den Patientennutzen ist es aber wichtig zu berücksichtigen, dass selbst bei unheilbaren Krankheiten eine Therapie zu einer deutlichen Lebensqualitätsverbesserung führen kann. Selbst bei Krankheiten, die keiner spezifischen therapeutischen Intervention zugänglich sind, kann ein Nutzen für die Patienten nicht pauschal gänzlich abgestritten werden.

Bestenfalls kann durch die Behandlung der Lebererkrankung die Entwicklung von Fibrosen verhindert werden. Bestehen bereits Fibrosen, so kann die Behandlung der Grunderkrankung eine Stagnation oder Verlangsamung des Fibroseprozesses zur Folge haben, in einigen Fällen sogar eine Rückbildung der Fibrosen. Im Folgenden werden die beiden möglichen Extremfälle vollständig heilbar (Endpunkt 5) und nicht-therapierbar (Endpunkt 6) betrachtet. Es sei nochmals betont, dass diese insbesondere auch Einfluss auf den (weiteren) Kostenverlauf haben, aber nur bedingt Rückschlüsse über den Nutzen für die Patienten zulassen.

Hepatitis C

Sieht man von Lebertransplantationen ab, so ist im strengsten Sinne von Heilbarkeit unter den genannten und im Rahmen von SEAL diagnostizierten Hepatopathien nur die Hepatitis C-Viruserkrankung heilbar. Hepatitis C ist einer medikamentösen Therapie mit Aussicht auf vollständige Heilung zugänglich.⁶⁴ Die Medikationsdauer ist dabei zeitlich auf i.d.R. acht oder zwölf Wochen begrenzt. Wird eine Hepatitis C zu spät entdeckt, bleibt i.d.R. zwar die Viruserkrankung heilbar, die Leber kann jedoch bereits dauerhaft geschädigt sein (Fibrose). Dies war im Rahmen von SEAL bei einem Patienten der Fall (siehe Tabelle 63 in Abschnitt 3.2.1.3.1). Dennoch ist eine Heilung der Grunderkrankung auch in diesen Fällen relevant, um eine Verschlechterung der Leberfibrose zu verhindern/verlangsamen.

In Summe ist bei zehn der 240 Patienten mit fachärztlicher Abklärung eine Hepatitis C diagnostiziert worden (4,2 %). 80 % dieser Hepatitis C-Fälle waren beim Einschluss ins SEAL-Programm bereits bekannt. Zwei *Hepatitis C*-Erkrankungen wurden im Rahmen von SEAL *neu entdeckt*. Somit lag die Inzidenz von Hepatitis C bei SEAL-Teilnehmern mit fachärztlicher Abklärung bei 0,83 %.

Bei 40 % der SEAL-Teilnehmer mit fachärztlicher Abklärung mit Hepatitis C (prävalent oder inzident) wurde im Rahmen des SEAL-Programm eine *Leberfibrose* ($\geq F3$) *neu* entdeckt (inzident).

Unter allen durch SEAL detektierten Fibrose-Patienten, haben 8,89 % (4 Patienten) eine Hepatitis C als Grunderkrankung. Ein Patient unter ihnen hat jedoch auch (bereits) Leberkrebs

⁶⁴ Erfolgsrate laut ex ante Experteneinschätzung der Ärzte (Leberspezialisten) des SEAL-Konsortiums ca. 95 % (siehe Tabelle 2).

(HCC) entwickelt. Bei diesem erscheint eine vollständige Heilung der führenden Grunderkrankung nicht mehr möglich.⁶⁵

Hepatitis B

Wenngleich im strengsten Sinne nicht vollständig heilbar, ist auch Hepatitis B einer therapeutischen medikamentösen Intervention zugänglich. Bei dieser besteht eine hohe Chance auf dauerhafte Unterdrückung der Virusreplikation.⁶⁶ Dies kommt einer Heilung unter vielen Gesichtspunkten sehr nahe. Im Gegensatz zur Hepatitis C-Therapie, muss bei Hepatitis B die Medikamenteneinnahme jedoch dauerhaft erfolgen.

Bei vier der 240 SEAL-Teilnehmer mit fachärztlicher Abklärung wurde eine Hepatitis B-Infektion diagnostiziert (1,7 %). Davon waren drei (also 75 %) nicht-vorbekannt. Zwei der vier Patienten mit Hepatitis-B-Diagnose beim Facharzt haben auch eine inzidente Fibrose \geq F3 im Rahmen von SEAL diagnostiziert bekommen. Die Prävalenz von Hepatitis B unter den SEAL-Teilnehmern mit Fibrose lag somit bei 4,44 %. Bei einem Patienten war die Hepatitis B dabei auch die führende Grunderkrankung. Bei dem anderen Patienten lag zusätzlich eine maligne Tumorerkrankung vor, welche als führend erachtet wird. Im Fall der Tumorerkrankung erscheint eine vollständige Kontrolle der führenden Grunderkrankung nicht mehr möglich.

Fazit

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass im Rahmen von SEAL zwei Patienten ohne relevante Fibrose gefunden wurden, für die SEAL ggf. jedoch sogar im Sinne einer Primärprävention für Leberfibrose gewirkt haben könnte. Diese beiden Patienten hatten jeweils eine nicht-vorbekannte chronische Hepatitis-Viruserkrankung (einmal B, einmal C), welche im Allgemeinen mit hoher Wahrscheinlichkeit heilbar bzw. vollständig kontrollierbar ist, und es wurde keine andere Ursache für die Leberwerterhöhung festgestellt.

3.2.1.3.3 Nicht-therapiebare Hepatopathien (Endpunkt 6)

Grundsätzlich ist die Detektion von Lebererkrankungen insbesondere dann nutzenstiftend, wenn sie einer therapeutischen Intervention zugänglich sind. Ohne Interventionsmöglichkeit(en) könnte die Entdeckung ggf. zur (wiederholten) Inanspruchnahme von Ressourcen führen, ohne dass ein medizinischer Nutzen zu erwarten wäre.

Im Allgemeinen gilt aber keine der im Rahmen von SEAL-detektierten Hepatopathien als gänzlich nicht behandelbar. Im Schnitt ist somit jeweils für alle Hepatopathien auch mit einem gewissen medizinischen Nutzen zu rechnen.

Es bleibt jedoch anzumerken, dass bspw. die alkoholische und nicht-alkoholische Fettlebererkrankung insofern relativ schwer therapierbar sind, da diese Hepatopathien derzeit keiner medikamentösen Therapie zugänglich sind. Zur Verbesserung/Heilung der Fettleber ist eine Lebensstil-Änderung der Patienten die wichtigste Therapiemaßnahme. Die Erfolgswahrscheinlichkeit (sowie die Rückfallgefahr) sind daher stark vom individuellen Patienten abhängig. Dementsprechend sind hier auch die Erfolgsraten deutlich variabler einzuschätzen und (im Schnitt) deutlich niedriger als bspw. im Vergleich zu den oben genannten Virushepatitis-Infektionen. Auch auf eine Rechtsherzinsuffizienz können sich

⁶⁵ Es wird davon ausgegangen, dass ein maligner Tumor führend ist vor einer Hepatitis C. Bei diesem Patienten war die Hepatitis C bereits vorbekannt.

⁶⁶ Erfolgsrate laut ex ante Experteneinschätzung der Ärzte (Leberspezialisten) des SEAL-Konsortiums ca. 90 % (siehe Tabelle 2).

neben der medikamentösen Therapie Lebensstiländerung und diätetische Maßnahmen günstig auswirken.

Es sei angemerkt, dass zwei Patienten des SEAL-Programms, bei denen ein maligner Lebertumor vorlag, innerhalb des SEAL-Beobachtungszeitraums - konkret jeweils im fünften Quartal nach der Fibrosediagnose - verstarben. Inwiefern die Diagnose im Rahmen von SEAL die Lebensdauer erhöht oder die Lebensqualität dieser Patienten verbessert hat, kann von Seiten der Evaluatoren nicht beurteilt werden. Da die möglichst frühe Diagnose eines Leberkarzinoms mit einer Verbesserung der Gesamtprognose einhergeht, sollte jedoch auch nicht pauschal von keinem Nutzen für diese Patienten durch SEAL ausgegangen werden.

3.2.1.3.4 Verteilung der führenden Grunderkrankungen in SEAL

In Abschnitt 3.2.1.3.1 wurden *alle* Hepatopatien aufgeführt, die im Rahmen von SEAL bei der fachärztlichen Abklärung diagnostiziert wurden. Für die Kostenschätzung hingegen wird je Patient nur diejenige Hepatopathie betrachtet, welche die führende Grunderkrankung darstellt. Vor diesem Hintergrund wird in diesem Abschnitt die Verteilung der *führenden Grunderkrankungen* in der SEAL-Kohorte dargestellt. Zu Vergleichszwecken erfolgt auch eine Darstellung der Verteilung der führenden Grunderkrankungen in der GKV-Fibrose-Kontrollkohorte. Dabei wird ersichtlich, dass die Verteilungen der Grunderkrankungen in den beiden Kohorten nicht identisch sind. Wie in Abschnitt 2.2.8.3 dargelegt, erfolgt die Kostenschätzung auf Basis der Hintergrundmerkmale (einschließlich führender Grunderkrankung) der SEAL-Teilnehmer mit Fibrosediagnose.

Abbildung 16 zeigt die Verteilung der führenden Grunderkrankungen unter den SEAL-Patienten mit Fibrosediagnose. Als führend wird die Grunderkrankung erachtet, die gemäß Einschätzung der Leberexperten des SEAL-Konsortiums⁶⁷ sowohl den Behandlungsverlauf als auch die Kosten in der Regel am stärksten beeinträchtigen dürfte (siehe auch Abschnitt 2.2.4). Abbildung 17 zeigt das entsprechende Pendant für die GKV-Fibrose-Kontrollkohorte. Es sei daran erinnert, dass in den GKV-Daten die Gruppe aus alkoholischer und nicht-alkoholischer Fettleber aus Gründen der Datenqualität zur „metabolisch assoziierten Steatohepatitis (MASH)“ zusammengefasst wurde.

⁶⁷ Die Rangfolge der verschiedenen Grunderkrankungen wurde von den Leberexperten des SEAL-Konsortiums (ohne Kenntnis der tatsächlichen Häufigkeiten) aufgestellt.

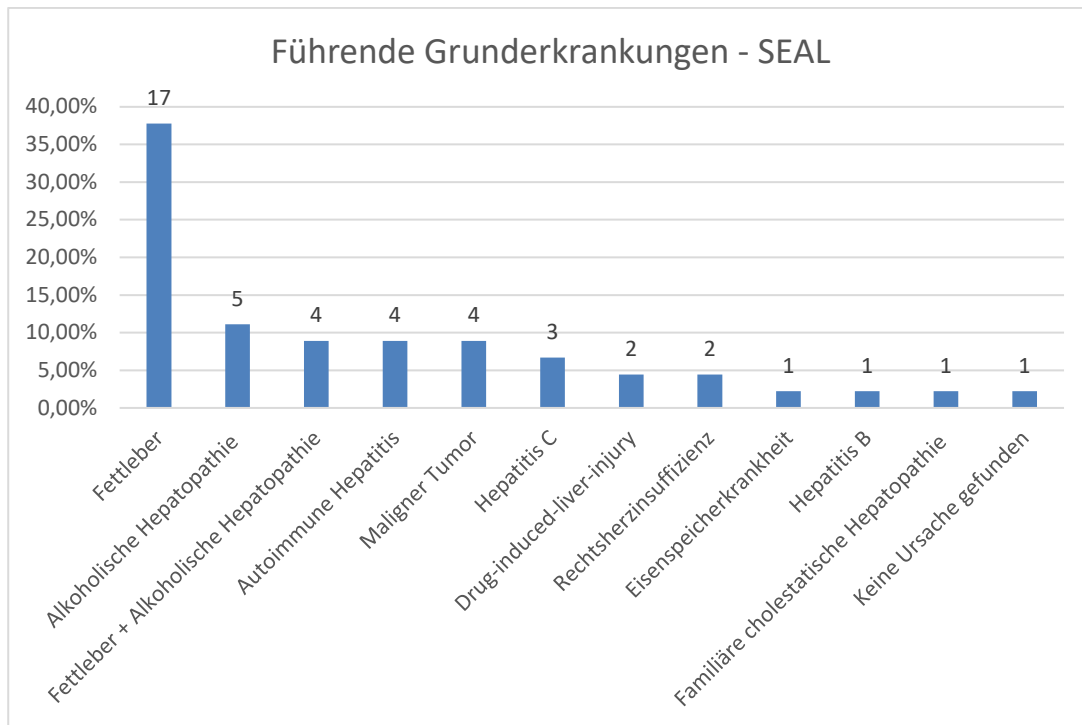


Abbildung 16: Führende Grunderkrankungen bei SEAL-Patienten mit Fibrose \geq F3

Führende Grunderkrankung von SEAL-Teilnehmern mit Fibrose im weiten Sinne entspricht jener des primären Endpunkts (n=45). Datenbasis: eCRF-Daten (FA und LZ). Bei widersprüchlichen Angaben wurden LZ-eCRF Angaben ggü. FA-eCRF-Angaben als maßgeblich erachtet. Die Überführung der Mehrfachnennungen in *eine* als in Hinblick auf die Kosten führend angenommene Grunderkrankung erfolgt auf Basis einer Rangordnung der Erkrankungen der Leberexperten des SEAL-Konsortiums.

Gemäß eCRF-Daten hatten 26 der 45 (57,8 %) SEAL-Patienten mit Fibrose als Ursache eine MASH, sprich explizit entweder eine nicht-alkoholische Fettleber und/oder eine alkoholische Hepatopathie. Ein direkter Vergleich der Anteile an MASH als führende Grunderkrankung (66,4 % GKV vs. 57,8 % SEAL) ist mit Vorsicht zu interpretieren. Es sei nämlich daran erinnert, dass im Rahmen der Operationalisierung der Grunderkrankungen Versicherte der *GKV-Fibrose-Kontrollgruppe* - über die explizite Kodierung hinaus - auch der MASH zugeordnet wurden, wenn im Quartal der Fibrose-Erstdiagnose keine Grunderkrankung kodiert worden ist. (Eine Überschätzung dieses Anteils kann daher nicht ausgeschlossen werden.) In Analogie dazu wird auch für den *SEAL-Patienten*, bei dem laut eCRF keine Ursache gefunden wurde, in späteren Kostenanalysen angenommen, dass die führende Grunderkrankung eine MASH ist. Unter Berücksichtigung dieser Anpassung liegt der MASH-Anteil unter den SEAL-Fibrosen bei 60,0% (anstatt bei 57,8 %).

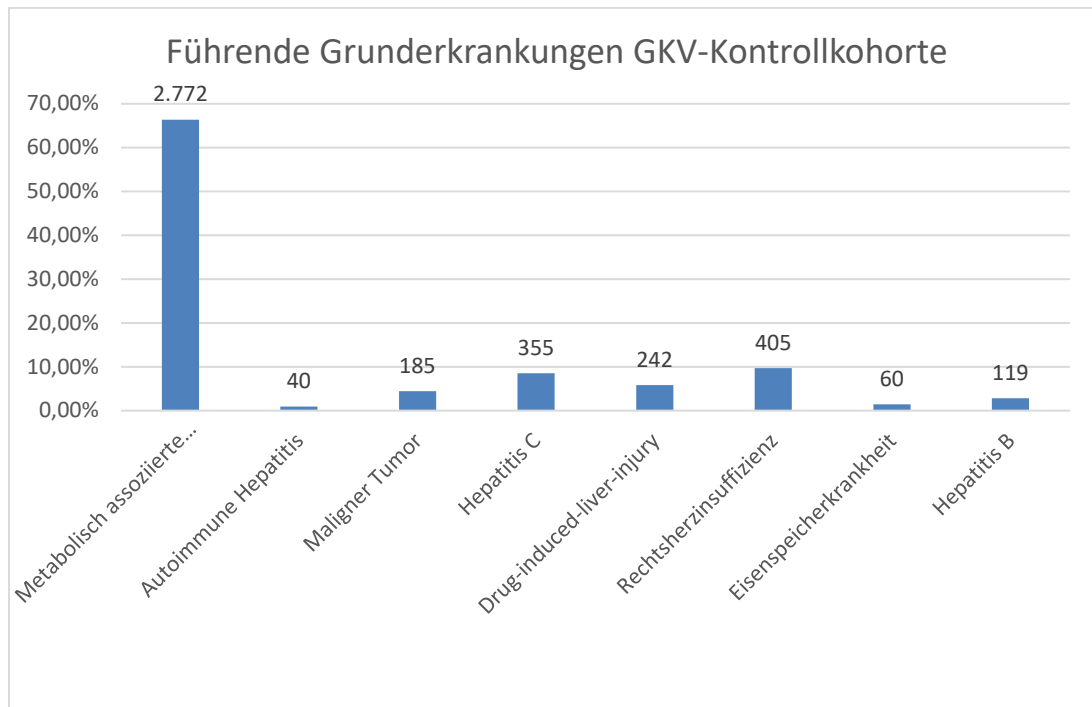


Abbildung 17: Führende Grunderkrankungen unter GKV-Versicherten mit Fibrose \geq F3

Verteilung derselben führenden Grunderkrankung wie in SEAL für Regelversorgungspatienten mit Fibrosediagnose vor 2018 und mindestens einem Checkup im Beobachtungszeitraum ($n=4.178$). Datenbasis: GKV-Daten. Fettleber und alkoholische Hepatopathie wurden zur metabolisch assoziierten Steatohepatitis (MASH) zusammengefasst. Patienten ohne explizit kodierte Grunderkrankung ohne anderweitige (auch nicht in SEAL aufgetretene) Grunderkrankung, wurden ebenfalls der MASH-Gruppe zugeordnet.

Nachdem bislang die nutzenseitigen Aspekte von SEAL beleuchtet wurden, erfolgt als nächstes eine Betrachtung der Kostenaspekte. Zunächst werden die zusätzlichen Kosten, die durch das Präventionsprogramm an sich entstehen, ermittelt. Anschließend werden die Behandlungskosten und deren mögliche Veränderung bei Frühdiagnose betrachtet.

3.2.2 Diagnosekosten (Endpunkt 7)

3.2.2.1 Motivation & Vorgehen

Zur Evaluierung von SEAL werden nun die zusätzlichen Diagnosekosten berechnet, die der GKV im Schnitt je Patient, bzw. je Leberfibrose entstehen, wenn SEAL in die Regelversorgung übernommen würde. Diese Kosten betreffen Leistungen im Rahmen der Bestimmung der Leberwerte sowie im Rahmen weiterer Schritte der Diagnosestellung (Facharzt-Diagnostik, LZ-Abklärung). Gemäß dem angestrebten SEAL-Algorithmus fallen die Diagnosekosten theoretisch innerhalb von 3 Monaten nach dem Check-Up an (maximaler vorgesehener Zeitraum von Check-Up bis zum Abschluss der Diagnostik). Für die Berechnung der empirischen Diagnosekosten wird jedoch der Diagnosezeitraum bis einschließlich dem Quartal der Diagnose bzw. dem Ende der fachärztlichen Abklärung berücksichtigt.

3.2.2.2 Hausarzt

Die erste Stufe des SEAL-Präventionsprogramms besteht aus der Erhebung eines Risikoscores, dem sogenannten APRI (AST to Platelet Ratio Index) im Rahmen des Check-up 35 beim Hausarzt. Hierbei entstehen über den regulären Check-up 35 hinaus Kosten für die erforderlichen drei Laborparameter, welche jedoch nicht regelhaft und somit über den Check-up 35 hinaus erhoben werden. Die Kosten hierfür werden theoretisch mit Hilfe von Kostenpositionen auf Einzelleistungsebene und empirisch beobachteten Mengen dieser

Einzelleistungspositionen bestimmt. Empirische Kostendaten können an dieser Stelle nicht genutzt werden, da sie nur kumuliert für den gesamten Checkup vorliegen.

In der Vergleichskohorte lagen beim GKV-Checkup im Zeitraum 2017-2018 alle drei genannten Werte gemeinsam sicher nur in 4,2 % der Fälle (maximal in 21,0 %) vor. Somit handelt es sich (wie angestrebt) um eine neue Versorgungsform, die so bisher nicht praktiziert wird.

Zur Ermittlung des APRI und Verfolgung des SEAL-Algorithmus sind die *Transaminasen ALT (GOT) und AST (GPT) sowie die Thrombozytenzahl* erforderlich.⁶⁸ Für jeden dieser Werte fallen bei Abrechnung gemäß EBM (ALT 32070, AST 32069 bzw. Thrombozyten 32037) Kosten in Höhe von 0,25 EUR an, sofern sie zusätzlich bei einer bestehenden Blutwertbestimmung erhoben werden, was beim Check-up 35 der Fall ist. Die zusätzlichen Laborkosten beim Hausarzt für APRI-Ermittlung beim Checkup 35 betragen somit theoretisch maximal 0,75 EUR.

Wie häufig die Transaminasen in der Regelversorgung miterhoben werden, lässt sich relativ genau bestimmen, da die Abrechnungsziffer gemäß EBM jeweils eindeutig ist. Die ALT wird in der Vergleichskohorte in 32,4 % der Fälle erhoben, die AST in 23,0 %. Anders verhält es sich mit der Thrombozytenzahl: Für diese existiert zwar ebenfalls eine separate Abrechnungsziffer (GOP 32037) sowie eine weitere Abrechnungsziffer, bei der die Thrombozytenzahl sicher enthalten ist, i.e. GOP 32122, allerdings existiert darüber hinaus noch die Abrechnungsziffer „GOP 32120 - Mechanisiertes Blutbild, Retikulozytenzählung“, welche die Thrombozytenzahl beinhalten kann, aber nicht zwingend muss.⁶⁹ In der Checkup-Vergleichskohorte wird die Thrombozytenzahl sicher in 8,3 %⁷⁰, möglicherweise zusätzlich in 40,7 % der Fälle erhoben.

Dies impliziert, dass unter Berücksichtigung der bisherigen Leberwerterhebungen beim Checkup für die (zusätzliche) Bestimmung des APRI sowie der ALT⁷¹ beim Hausarzt im Durchschnitt zusätzlich zwischen 0,49 EUR und 0,59 EUR anfallen.

Mögliche weitere Untersuchungen beim Hausarzt

17,5 % der Hausärzte (in der Kontrollkohorte) führen im Rahmen des GKV-Check-up 35 eine *abdominelle Sonografie* (Kosten pro Leistung 15,91 EUR (Stand Q2/2021)) durch. Im Rahmen von SEAL ist die Weiterleitung zum Facharzt jedoch allein vom APRI (bzw. der Überschreitung eines Schwellenwerts) in Kombination mit erhöhten Transaminasen abhängig, ungeachtet etwaiger Ergebnisse einer Ultraschalluntersuchung. Vor diesem Hintergrund besteht auch keine Empfehlung zur zusätzlichen Durchführung von Ultraschalluntersuchungen. Es könnte also davon ausgegangen werden, dass im Rahmen von SEAL (bzw. bei einer möglichen Einführung von SEAL) keine zusätzlichen Kosten für abdominelle Sonografien anfallen.

Die Daten aus der SEAL-Programmphase deuten jedoch auf eine höhere Häufigkeit von Ultraschallen des Bauchraums (GOP 33042) beim Checkup mit SEAL im Vergleich zu

⁶⁸ Die ALT ist zur Berechnung des APRI nicht zwingend erforderlich. Erhöhte ALT führt gemäß SEAL-Algorithmus jedoch bei einem APRI über dem Schwellenwert zur Weiterleitung. In der klinischen Praxis werden ALT und AST vielfach zusammen bestimmt.

⁶⁹ GOP 32125 kann diese ebenfalls enthalten ist jedoch eine präoperative Labordiagnostik.

⁷⁰ GOP 32122 beinhaltet Thrombozytenzählung, GOP 32120 kann diese enthalten. (GOP 32125 kann diese ebenfalls enthalten ist jedoch eine präoperative Labordiagnostik.)

⁷¹ Es sei erneut hingewiesen, dass zur Bestimmung des APRI an sich die ALT nicht erforderlich ist. Der SEAL-Algorithmus sieht jedoch vor, dass eine Weiterleitung zum Facharzt wohl ein Überschreiten des APRI-Schwellenwerts als auch die Erhöhung mindestens einer Transaminase (AST oder ALT) erfordert. Da die zusätzlichen Kosten für die Bestimmung der ALT relativ gering sind (im Schnitt 68 % * 0,25 EUR = 0,17 EUR), wird auf eine Berechnung der Kosten und Fallzahlen bei Durchführung des Algorithmus ohne zusätzliche ALT-Bestimmung verzichtet. Darüber hinaus werden ALT und AST in der klinischen Praxis (gemäß der Einschätzung der Leberexperten des SEAL-Konsortiums) häufig gemeinsam bestimmt.

Regelversorgungs-Checkups ohne SEAL im Zeitraum 2016 bis einschließlich 2017 hin: 23,9 % vs. 17,5 % ($\chi^2(1)=235,77$, $p<0,001$). Dieses Ergebnis ist auch robust, wenn für die Kontrollgruppe nur solche Ärzte berücksichtigt werden, die sich später in SEAL einschreiben ($\chi^2(1)=165,21$, $p<0,001$).⁷² Im Schnitt sind also gut ein Viertel (26,8 %) der im Rahmen von SEAL vorgenommenen Ultraschalle *zusätzlich* im Vergleich zur Kontrollkohorte angefallen.

Die Datenauswertung zeigt, dass dieser Unterschied zum Teil durch Patienten mit auffälligem APRI getriggert wird ($\chi^2(1)=40,83$, $p<0,001$), für welche der Ultraschallanteil beim Checkup bei 38,3 % liegt. Jedoch auch für die Patienten mit *unauffälligem* APRI unterscheidet sich die Ultraschallhäufigkeit, welche bei 23,3 % liegt, signifikant von der der Kontrollgruppe ($\chi^2(1)=186,64$, $p<0,001$).

Eine solche abdominelle Ultraschalluntersuchung (GOP 33042) kostet gemäß EBM ca. 16 EUR (bspw. 15,91 EUR Stand Q2/2021). Bezogen auf die Anzahl der SEAL-Teilnehmer von 11.859, impliziert die Differenz der Ultraschallhäufigkeiten das bei SEAL ca. 759 Sonographien zusätzlich vorgenommen wurden (im Vergleich zur Regelversorgung). Dies entspricht bei aktueller Bewertung in Summe 12.079,86 EUR Zusatzkosten für abdominelle Sonographien.⁷³ Somit fallen im Schnitt je SEAL-Teilnehmer für *zusätzliche* Sonographien, sprich die über das normale Maß der Regelversorgung hinausgehen, ca. 1 EUR an.

Es bleibt jedoch anzumerken, dass unklar ist, ob dieser Effekt auch bei einer Übernahme in die Regelversorgung bestehen bleiben würde. Die erhöhte Ultraschallhäufigkeit resultiert vermutlich aus einer Aufmerksamkeitshinwendung der Ärzte zur Leber. Darüber hinaus wurde im eCRF-Fragebogen auch explizit nach dem Ergebnis der Ultraschalluntersuchung gefragt. Wenngleich dies als optional gekennzeichnet war, könnte diese Art der Abfrage der Dokumentation in SEAL, Ärzte dazu angeregt haben, Ultraschalluntersuchungen vorzunehmen.

Es sei noch angemerkt, dass es grundsätzlich möglich erscheint, dass bei Einführung von SEAL in die Regelversorgung von Seiten der Ärzte eine Erhöhung der Pauschale für den Check-up 35, welche aktuell 36,27 EUR beträgt (GOP 01732), gefordert werden könnte.

3.2.2.3 (Niedergelassener) Facharzt

Im Rahmen des SEAL-Algorithmus konsultieren die Patienten bei einem erhöhten APRI in Kombination mit mindestens einer erhöhten Transaminase (ALT oder AST) in der Regel zunächst einen (niedergelassenen) Facharzt. Die Untersuchung liegt (weitestgehend) in seinem eigenen Ermessen. Ein vollständig dokumentiertes eCRF wurde jedoch als erforderlich angegeben, um die SEAL-Dokumentationspauschale von 35 EUR erhalten zu können.⁷⁴ Dies führt in der Regel dazu, dass alle im eCRF abgefragten Laborparameter im Rahmen von SEAL erhoben werden.⁷⁵ Die Dokumentationspauschale an sich wird im Rahmen der Kosten von

⁷² Die Daten deuten drauf hin, dass Ärzte die später an SEAL teilnehmen auch schon vor der SEAL-Programmphase häufiger Ultraschalle im Rahmen des Check-up 35 durchgeführt haben könnten als nicht an SEAL teilnehmende Ärzte (17,7 % vs. 17,4 %). Der Unterschied ist jedoch nur schwach signifikant ($\chi^2(1)=3,98$; $p=0,046$).

⁷³ Ggf. könnte der Effekt hier überschätzt werden, da die Erstattung für diese Untersuchung in Q4/2020 gesunken ist (von 16,99 EUR ab Q1/2019 auf 15,71 in Q1/2020 bzw. 15,91 EUR in Q2/2021), sofern nicht nur medizinische, sondern auch ökonomische Aspekte bei dieser Entscheidung zur Sonographie eine Rolle spielen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die allgemeine Ultraschallhäufigkeit aktuell niedriger ist als im Beobachtungszeitraum.

⁷⁴ Im Rahmen des SEAL-Projekts erhalten teilnehmende Fachärzte je vollständig dokumentierten SEAL-Patienten eine Dokumentationspauschale in Höhe von 35 EUR.

⁷⁵ Praktisch gab es letztlich Einzelfälle, in denen vereinzelte Laborparameter fehlten und dennoch die Pauschale gezahlt wurde.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

SEAL nicht berücksichtigt, da sie in der Regelversorgung nicht anfallen würde. Für die Erhebung der im eCRF abgefragten Laborparameter entstehen inkl. der Grundpauschale für Laborgemeinschaften aus theoretischer Sicht Kosten in Höhe von 72,16 EUR (Zusammensetzung siehe Tabelle 64).⁷⁶

⁷⁶ Es sei darauf hingewiesen, dass Versicherte ab dem 1. Oktober 2021 die Möglichkeit haben, sich *einmalig* bereits im Rahmen des Check-up 35 auf Hepatitis B und C Virusinfektionen testen zu lassen. In Einzelfällen könnte eine solche bereits erfolgte Testung, eine Untersuchung des Bluts auf das HBs-Antigen und auf HCV-Antikörper beim FA ersetzen, was zu einer Verringerung der Laborkosten beim FA um 15,30 EUR führen würde.

Tabelle 64: Theoretische Einzelleistungsaufstellung der eCRF-Facharzt-Laborleistungen inkl. Kosten

Auflistung aller im FA-eCRF als erforderlich markierten Laborleistungen, zzgl. Grundpauschale für Laboratoriumsmedizin. Zugehörige Gebührenordnungspositionen (GOP) sowie entsprechende Bewertung in Euro gemäß EBM (Stand: Q2/2021).

Gesamtkosten des eCRF:⁷⁷		
GOP	Bezeichnung	Kosten (EUR)
32070	GPT	0,25 €
32069	GOT	0,25 €
32071	Gamma-GT	0,25 €
32068	Alkalische Phosphatase	0,25 €
32058	Bilirubin gesamt	0,25 €
32037	Thrombozytenzählung	0,25 €
32106	Transferrin	0,60 €
32112	PTT Partielle Thromboplastinzeit	0,60 €
32113	Quick-Wert, Plasma	0,60 €
32435	Albumin	3,40 €
32325	Ferritin	4,20 €
32781	Nachweis von HBsAg	5,50 €
32617	HBs-Antikörper	5,50 €
32494	Antimitochondriale Antikörper (AMA), auch Subtypen, z. B. AMA-M2	6,00 €
32490	ANA Suchtest	7,30 €
32618	HCV-Antikörper	9,80 €
32438	Alpha-1-Antitrypsin	10,70 €
32497	Antikörper gegen glatte Muskulatur	14,90 €
12220	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	1,56 €
Summe		72,16€

Abgesehen von Kosten für die Laborparameter, fallen beim Facharzt theoretisch Kosten für die Ultraschalluntersuchung sowie eine Grundversorgungspauschale an. Diese belaufen sich auf ca. **37,71 EUR**, wenn man von einer internistischen Grundpauschale für eine Person, die älter als 60 Jahre ist, ausgeht.⁷⁸ Ggf. kommt unabhängig von möglichen weiteren Untersuchungen noch eine Versandpauschale (0,55 EUR) hinzu. Dies entspricht in Summe

⁷⁷ Bewertung Euro-Beträge aus Q2/2021.

⁷⁸ Dies deckt sich im Wesentlichen mit der Aussage eines niedergelassenen Internisten, der als Facharzt im SEAL-Programm teilnimmt. Wobei dieser noch zusätzlich angibt, „dass derzeit max. 88% des Honorarbetrages tatsächlich ausgezahlt werden.“

theoretischen Diagnosekosten (mindestens) in Höhe von **109,87 EUR** beim niedergelassenen SEAL-Facharzt im Rahmen des SEAL-Programms (siehe Tabelle 65). Da es im Ermessen des Facharztes liegt, weitere nicht im Rahmen des SEAL-Programms angefragte Laborparameter zu erheben und/oder zusätzliche Untersuchungen⁷⁹ vorzunehmen, sind diese **theoretischen Kosten** als **Untergrenze** zu verstehen.⁸⁰

Tabelle 65: Theoretische Leistungen beim Facharzt, Gebührenpositionen gemäß EBM sowie die zugehörige dort angegebene Bewertung in Euro (Stand: Q2/2021).

Facharzt:⁸¹		
• Blutbild/Labor	alle im eCRF als erforderlich markierte Angaben	72,16 EUR
• Fachärztliche Grundpauschale (GP)	GOP 13212 (ü60) internistisch	21,80 EUR
	Mögliche Alternativen: GOP 13211 (u60) internistisch	20,47 EUR
	GOP 13391 (u60) gastroent.	18,80 EUR
	GOP 13392 (ü60) gastroent.	19,69 EUR
• Ultraschall	GOP 33042 Abdominelle Sonographie	15,91 EUR
Summe		109,87 EUR

Neben dieser bisher dargelegten Untergrenze in Form der *rein theoretischen* Kosten auf Einzelleistungsebene, soll eine *empirische* Einschätzung der Kosten anhand der tatsächlichen **GKV-Abrechnungsdaten** erfolgen. Daher werden im Folgenden aus den ambulanten Abrechnungsdaten der SEAL-Teilnehmer die durchschnittlichen Kosten der SEAL-Teilnehmer, die von **SEAL-Fachärzten⁸² bzw. Laborgemeinschaften** in den Quartalen zwischen dem

⁷⁹ Im Rahmen von SEAL erfolgen bei niedergelassenen Fachärzten augenscheinlich keine Lebersteifigkeitsmessungen (Transiente Elastographie bzw. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)). In der Regel verfügen niedergelassene Fachärzte - anders als die Leberambulanzen der SEAL-Unikliniken Mainz und Homburg - nicht über die entsprechende technische Ausstattung. Darüber hinaus wäre eine solche Untersuchung beim niedergelassenen Facharzt keine Leistung, die von der gesetzlichen Krankenkasse grundsätzlich getragen würde (sprich auch GKV-Sicht würden hierdurch keine Kosten entstehen), da es als individuelle Gesundheitsleistung (iGeL) privat abgerechnet würde.

⁸⁰ Genau genommen als Größenordnung für eine Untergrenze. Im Einzelfall bei jüngeren Versicherten kann die FA-Pauschale bspw. minimal niedriger ausfallen (siehe Tabelle 65).

⁸¹ Kosten aus Q2/2021 gemäß EBM.

⁸² Genau genommen: Ärzte, die als Fachärzte im SEAL-Programm eingeschrieben sind. (Zuordnung gemäß Einschreibung, nicht nach Fachgruppenschlüssel o.ä.)

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Hausarzt-Checkup bis einschließlich Quartal des FA-Besuchs⁸³ abgerechnet wurden, ermittelt.⁸⁴

Die von SEAL-Fachärzten im relevanten Zeitraum (SEAL Checkup beim Hausarzt bis zum im eCRF dokumentierten SEAL-Facharztbesuch) abgerechneten Kosten belaufen sich dabei im Schnitt auf 53,65 EUR (Median 36,75 EUR; n=122).⁸⁵ Hinzukommen im Schnitt für von Laborgemeinschaften abgerechnete Leistungen (Blutwerte) Kosten in Höhe von 152,85 EUR (Median: 120,43 EUR; n=122). Bei den Laboraufträgen ist nicht bekannt, ob diese von SEAL-Fachärzten (oder irgendwelchen anderen Ärzten) in Auftrag gegeben wurden. Es handelt sich um alle in diesem Zeitraum von niedergelassenen Ärzten *beliebiger Fachrichtungen* in Auftrag gegebenen Laborleistungen, die über die gesetzliche Krankenkasse abgerechnet werden können, daher überschätzen sie tendenziell die SEAL-Diagnoselaborleistungen. In diesem Lichte sind die empirischen (Labor-)Diagnosekosten als Obergrenze zu verstehen. In Summe betragen die empirisch beobachteten abgerechneten Diagnosekosten für die fachärztliche Abklärung im Rahmen von SEAL somit im Schnitt 206,50 EUR (Median: 167,40; n=122).

Vergleicht man die theoretischen mit den empirischen Diagnosekosten beim Facharzt (109,87 EUR vs. 206,50 EUR), so fällt auf, dass die empirischen Kosten höher liegen und der Korridor zwischen ihnen im Schnitt 96,62 EUR beträgt. Die Breite des Korridors (87,9 % der theoretischen Kosten) ist einerseits auf die Laborkosten zurückzuführen, die innerhalb der empirischen Daten nicht SEAL-facharztspezifisch sind und daher die empirischen Kosten überschätzen. Andererseits rechnen die niedergelassenen Ärzte praktisch offensichtlich mehr als die theoretisch angenommenen Positionen (Grundpauschale & Ultraschall) ab (im Schnitt 15,91 EUR mehr). Dies spricht dafür, dass weitere Untersuchungen vorgenommen werden und/oder weitere Pauschalen bzw. Pauschalzuschläge gelten gemacht werden können. Es kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden, dass ggf. zum Teil Behandlungskosten in dieser Position enthalten sind. Hierzu sei daran erinnert, dass die Abrechnungsdaten quartalsweise kumuliert vorliegen und möglicherweise zur Behandlung in demselben Quartal weitere Facharzttermine, die zu weiteren Abrechnungen führen, erfolgen. Um die Kosten von SEAL keinesfalls zu unterschätzen, werden für die Berechnung der Gesamtdiagnosekosten (Abschnitt 3.2.2.6) jedoch die empirischen Facharztkosten, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Überschätzung darstellen, verwendet.

Abschließend sei daran erinnert, dass faktisch 24,5 % der SEAL-Patienten mit fachärztlicher Abklärung den niedergelassenen Facharzt „überspringen“ und unmittelbar im Leberzentrum vorstellig werden. Dies ist auch in der Regelversorgung außerhalb von SEAL möglich.⁸⁶ Somit fallen die hier beschriebenen Facharzt-Kosten nur für einen Teil der Patienten mit fachärztlicher Abklärung an.

3.2.2.4 Leberzentrum - ambulant

An den SEAL-Leberzentren wird bei SEAL-Patienten in der Regel, laut Auskunft der teilnehmenden Ärzte, eine Ultraschalluntersuchung sowie eine transiente Elastographie (nicht-invasives Verfahren) vorgenommen sowie eine (große) Blutuntersuchung. Die Abrechnung der Leistungen an Hochschulambulanzen erfolgt jedoch nicht auf Einzelleistungsebene, sondern über eine Pauschale. Die Pauschale für gesetzlich Krankenversicherte mit Überweisungsschein in Institutsambulanz beträgt im Mittel 152,06

⁸³ Die Quartale des Check-ups bzw. FA-Besuchs werden jeweils auf Basis der eCRF-Datumsangabe ermittelt.

⁸⁴ Dabei wurden nur SEAL Teilnehmer berücksichtigt für die sowohl ein HA- als auch ein FA eCRF mit [plausiblen] Untersuchungsdatum vorliegt.

⁸⁵ Hierbei gilt zu beachten, dass Abrechnungsdaten nur Quartalsweise vorliegen und somit keine saubere Trennung von Diagnose- und Behandlungskosten vorgenommen werden kann.

⁸⁶ Am Leberzentrum in Mainz mit Überweisung eines anderen Arztes; am Leberzentrum in Homburg auch ohne Überweisung.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

EUR. [145 EUR in RLP (2018, 2019, 2020) und im Saarland 150 EUR (in 2018) bzw. 165 EUR (in 2019) und 191,77 EUR (in 2020)⁸⁷].

3.2.2.5 Leberzentrum - stationär (Biopsien)

In Abhängigkeit der ambulanten Untersuchungsergebnisse beim Leberzentrum wird nach Ermessen der zuständigen Ärzte ggf. eine Leberbiopsie (invasives Verfahren) vorgenommen. An den SEAL-Hochschulambulanzen (Mainz und Homburg) werden Biopsien stationär vorgenommen und führen i.d.R. zu einem 2 bis 3-tägigen (stationären) Krankenhausaufenthalt.

Im Rahmen von SEAL wurden laut eCRF 11 Biopsien vorgenommen. Im SEAL-Zeitraum wurde somit bei 13,92 % der Patienten, die im Leberzentrum (ambulant) vorstellig wurden, eine Biopsie vorgenommen. Dies entspricht 0,09 % der SEAL-Nennerpopulation.

Von den elf Biopsien wurden 9 in Mainz und 2 in Homburg vorgenommen. Die Anteile der Leberbiopsien an denen, die beim FA und/oder Leberzentrum ankommen, unterscheiden sich signifikant für die beiden Leberzentren. Während der Anteil in Mainz bei 36,0 % liegt, liegt er in Homburg bei 3,7 %. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die Patienten in ihrem Krankheitsbild (Fibrosegrad) zum Zeitpunkt der Untersuchung im Leberzentrum an den beiden Standorten unterscheiden. Unter den diagnostizierten Fibrosen waren an beiden Standorten jeweils ein Drittel F4-Zirrhosen und zwei Drittel F3-Zirrhosen. Ein Vergleich der allgemeinen Biopsiequoten (Biopsien im Verhältnis zur Anzahl der stationären Patienten) unabhängig von SEAL, zeigt, dass Standortunterschiede bestehen, die vermutlich auf unterschiedliche SOP (standard operating procedures) an den Hochschulambulanzen zurückzuführen sind. Die Mainzer Hochschulambulanz hatte im Jahr 2020 eine Biopsiequote von 4,7 % (bzw. 5,6 % in 2019),⁸⁸ die der Uniklinik des Saarlandes hingegen von „nur“ 3,0 % in 2020 (bzw. 2,4 % in 2019).⁸⁹ Mainz zeigt generell eine höhere Biopsiebereitschaft. An diesem Leberzentrum wird neben der perkutanen und transjugulären, - im Gegensatz zum Leberzentrum Homburg - auch eine mini-laparoskopische⁹⁰ Biopsie vorgenommen. Die Unterschiede der allgemeinen Biopsiequoten sind jedoch deutlich geringer als die Unterschiede in SEAL und erklären diese daher vermutlich nur zum Teil.

Für neun dieser elf diagnostischen Biopsien liegen uns Abrechnungsdaten vor⁹¹: Die Kosten für einen solchen stationären Aufenthalt mit Leberbiopsie⁹² beliefen sich laut AOK-Abrechnungsdaten im Schnitt auf 3.318,80 EUR je Leberbiopsie (Median: 3.374,80 EUR).

Es wird deutlich, dass die Biopsiekosten im Vergleich zu den anderen bereits ermittelten Komponenten der Diagnosekosten relativ hoch sind. Vor dem Hintergrund erscheint der Standortunterschied hinsichtlich der Biopsiequoten nicht unwesentlich. Da die Biopsiequoten

⁸⁷ Pauschalen für Institutsambulanzen für 2021 liegen (auch den Unikliniken selbst) noch nicht vor. Stand: 26. Mai 2021.

⁸⁸ Leberzentrum Mainz: 197 Biopsien bei 4.166 Fällen in 2020 bzw. 248 Biopsien bei 4.454 Fällen in 2019.

⁸⁹ Leberzentrum Homburg: 82 Leberbiopsien bei 2.737 Fällen in 2020 bzw. 72 Leberbiopsien bei 2.965 stationäre Patienten.

⁹⁰ Minilaparoskopie: OPS: „1-694 Diagnostische Laparoskopie (Peritoneoskopie)“.

⁹¹ Eine nicht in den Abrechnungsdaten erscheinende Biopsie erfolgte erst in Q1/2021. Für den anderen Patienten erfolgte der ambulante Aufenthalt am LZ in Q2/2020, sodass die Biopsie ggf. ebenfalls außerhalb des Zeitraums, für den Abrechnungsdaten vorliegen, stattfand. Die Abrechnungsdaten für Q2/2020 weisen einen stationären Krankenhausaufenthalt aus, bei dem OPS „1-845“ in Kombination mit H62B dokumentiert wurde. Es wird daher angenommen, dass es sich nicht um den Aufenthalt der diagnostischen Leberbiopsie handelt. Die Kosten für diesen Aufenthalt lagen deutlich unter den Kosten für die anderen stationären Aufenthalte mit Leberbiopsie, nämlich bei 1.443,81 EUR. Die durchschnittlichen Biopsiekosten ohne diesen Patienten belaufen sich insgesamt auf 3.318,80 EUR (statt 3.131,30 EUR) bzw. in Mainz auf 3.376,48 EUR (statt 3.161,74).

⁹² DRG „H12C“ in Kombi mit OPS="1-551.1" (Mainz) bzw. OPS="1-442.0" (Homburg).

anderer Standorte nicht bekannt sind, besteht hier eine starke Unsicherheit in Hinblick auf mögliche Biopsiekosten bei Einführung von SEAL in die Regelversorgung. Bei der folgenden Zusammenführung der Diagnosekosten werden daher verschiedene Biopsiequoten aufgeführt.

3.2.2.6 Fazit - Diagnosekosten

In diesem Abschnitt erfolgt eine Zusammenführung der einzelnen zuvor ermittelten Komponenten der zusätzlichen Diagnosekosten. Auf dieser Basis wird zusätzlich ermittelt, wie hoch die zusätzlichen Diagnosekosten bei SEAL im Schnitt je SEAL-Teilnehmer bzw. je diagnostizierter Fibrose sind (Endpunkt 7).

Tabelle 66 stellt die (zusätzlichen) Diagnosekosten im Rahmen von SEAL differenziert nach den verschiedenen Abklärungsstufen zusammen. Sie enthält sowohl die rein theoretischen Kosten auf Einzelkostenbasis als auch die empirisch beobachteten Kosten. Die Berechnung der Kosten je SEAL-Teilnehmer erfolgt auf Basis der empirischen Kosten, welche eher als Obergrenze zu verstehen sind, da sie tendenziell die Kosten überschätzen. Sie liegen im Schnitt bei **8,86 EUR** je SEAL-Teilnehmer. Unter Verwendung der theoretischen Facharztkosten, welche als Untergrenze zu verstehen ist, lägen sie - bei gleichen Biopsiequoten wie in SEAL empirisch beobachtet - im Schnitt bei **7,40 EUR je SEAL-Teilnehmer** (nicht tabelliertes Ergebnis). Dabei stellen die Biopsiekosten mit im Schnitt 3,08 EUR je Teilnehmer jeweils mehr als ein Drittel der Diagnosekosten dar. Insbesondere vor diesem Hintergrund sollte bei der Entscheidung über die Einführung von SEAL in Erwägung gezogen werden, ob in der Regelversorgung ggf. sogar mit einer niedrigeren Biopsiequote als im SEAL-Projekt gerechnet werden könnte. Als Indikator hierfür könnten ggf. die aufgeführten niedrigeren allgemeinen Biopsiequoten beider Standorte, aber insbesondere die der Mainzer Uniklinik, in den Vorjahren gewertet werden. Die vergleichsweise niedrigere Biopsiequote in Homburg bei ähnlichen Krankheitsbildern und Diagnoseergebnissen, lässt zumindest darauf schließen, dass Fibrosen, die im Rahmen von SEAL detektiert werden, nicht zwingend so hohe Biopsiequoten erfordern wie in Mainz im Rahmen dieser Studie beobachtet wurden. Ausgehend von einer Biopsiequote wie in Homburg beliefen sich die zusätzlichen Diagnosekosten im Schnitt „nur“ auf **6,60 EUR je SEAL-Teilnehmer** (siehe Tabelle 67) (bzw. sogar 5,14 EUR unter Berücksichtigung der theoretischen Facharztkosten).

Tabelle 66: Zusammensetzung der zusätzlichen Diagnosekosten je SEAL-Teilnehmer

Auflistung (zusätzlicher) Leistungen im SEAL-Diagnoseprozess je Arzzebene, theoretische Einzelkosten, Zusatzkosten unter Berücksichtigung durchschnittlicher empirischer Preise aus GKV-Abrechnungsdaten (mit Mengengerüst aus SEAL-Daten).

Zusätzliche Diagnosekosten im Rahmen des SEAL-Programms	EBM bzw. OPS	Einzelkostenbasis (theoretisch) (mit EBM-Kosten aus Q2/2021 und LZ-Pauschale aus 2020)	durchschnittlich abgerechnete Zusatzkosten (Preisgerüst GKV-Daten; Mengengerüst SEAL-Daten)	
			Teilnehmer auf dieser Arzzebene	SEAL-Teilnehmer
Hausarzt / Check-up 35:			1,61 EUR	1,61 EUR
<ul style="list-style-type: none"> • APRI-Bestimmung - Leberwert ALT (GPT) 32070 - Leberwert AST (GOT) 32069 - Thrombozyten 32037 		0,75 EUR 0,25 EUR 0,25 EUR 0,25 EUR	0,59 EUR	0,59 EUR
<ul style="list-style-type: none"> • Abdomineller Ultraschall - je Schall 33042 - je Teilnehmer 		(15,91 EUR)*	1,02 EUR	1,02 EUR
Facharzt:			206,50 EUR	3,12 EUR
<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild/Labor 	s. Tab.	72,16 EUR	152,85 EUR	2,31 EUR
<ul style="list-style-type: none"> • Pauschale & Untersuchung 		37,71 EUR ^a	53,65 EUR	0,81 EUR
Leberzentrum:			620,09 EUR	4,13 EUR
<ul style="list-style-type: none"> • Ambulant (Pauschale) [M bzw. H] 		145,00 EUR bzw. 191,77 EUR	157,98 EUR ⁹³	1,05 EUR
<ul style="list-style-type: none"> • Stationär - diagnostische Biopsie [M bzw. H] 	1-551.1 ^b 1-442.0 ^b		462,11 EUR	3,08 EUR
Summe				8,86 EUR

* Ultraschalluntersuchungen bzw. Biopsien werden nicht bei allen SEAL-Teilnehmern vorgenommen. Biopsien bei 13,92 % der Patienten, die im LZ (ambulant) vorstellig wurden bzw. 0,09 % der Nennerpopulation.

** geschätzter Wert auf Basis von empirischen GKV-Abrechnungsdaten der SEAL-Patienten mit Biopsie

^{a)} Berechnet mit der Grundpauschale GOP 13212.

^{b)} in Verbindung mit DRG H12C oder H62B.

Tabelle 67 fasst die Gesamtdiagnosekosten bezogen auf alle SEAL-Teilnehmer zusammen und weist insbesondere die durchschnittlichen zusätzlichen Diagnosekosten je detektierter Fibrose für unterschiedliche Biopsiequoten aus.

Für die 11.859 SEAL-Teilnehmer (Nennerpopulation) betragen - unter der Annahme von zusätzlichen Diagnosekosten von 8,86 EUR je SEAL-Teilnehmer - die zusätzlichen

⁹³ Bereinigt um einen Patienten mit Behandlungskosten-Institutsambulanz für entdecken Leberkrebs. (3.434,45 EUR – 145 EUR=3.289,45 EUR)

Diagnosekosten in Summe von 105.043,71 EUR.⁹⁴ Tabelle 66 listet auf, wie hoch die Diagnosekosten somit im Schnitt je Patient mit fachärztlicher Abklärung bzw. je Patient mit Leberzentrumsbesuch und insbesondere je detektierter relevanter Fibrose (F3 oder F4) sind. Letzteres entspricht dem sekundären Endpunkt Nummer 7. Da die Biopsiequoten sich in Abhängigkeit des Leberzentrums stark unterscheiden und die Diagnosekosten nicht unerheblich beeinflussen, erfolgt bei der Aufstellung in Tabelle 66 jeweils zusätzlich eine separate Betrachtung unter der Annahme einer Biopsiequote eines spezifischen Standorts.

Die zusätzlichen Diagnosekosten im Rahmen des SEAL-Algorithmus belaufen sich - unter der Annahme einer durchschnittlichen Biopsiequote von 13,92 % wie im SEAL-Projekt - im Schnitt **auf 2.334,30 EUR je detektierter Fibrose im weiten Sinne (also F3 oder F4)** bzw. 4.774,71 EUR je detektierter Fibrose im engen Sinne (F4). Bei einer Biopsiequote von 3,7 % (wie im Homburg) lägen sie hingegen bei 1.738,62 EUR (bzw. 3.556,26 EUR) je Fibrose im weiteren (bzw. engeren) Sinne.

Tabelle 67: Zusätzliche SEAL-Diagnosekosten je detektierter Fibrose (Endpunkt 7)

(Zusätzliche) Diagnosekosten im Rahmen des SEAL-Programms	
Summe	105.043,71 EUR
Je SEAL-Teilnehmer	8,86 EUR
... falls Biopsiequote 36 % der am LZ-Ankommenden (wie in Mainz)	13,74 EUR
... falls Biopsiequote 3,7 % der am LZ-Ankommenden (wie in Homburg)	6,60 EUR
Je SEAL-Teilnehmer mit fachärztlicher Abklärung (niedergel. FA oder LZ)	439,51 EUR
Je SEAL-Teilnehmer mit LZ-Besuch	1.329,67 EUR
... falls es keine Biopsien gäbe	867,56 EUR
Je detektierter Leberfibrose im weiten Sinne (F3 und F4)	2.334,30 EUR
... falls Biopsiequote 36 % der am LZ-Ankommenden (wie in Mainz)	3.620,52 EUR
... falls Biopsiequote 3,7 % der am LZ-Ankommenden (wie in Homburg)	1.738,62 EUR
Je detektierter Leberfibrose im engen Sinne (F4)	4.774,71 EUR
... falls Biopsiequote 36 % der am LZ-Ankommenden (wie in Mainz)	7.405,62 EUR
... falls Biopsiequote 3,7 % der am LZ-Ankommenden (wie in Homburg)	3.556,26 EUR

Letztlich sei noch angemerkt, dass aus GKV-Sicht streng genommen von diesen Diagnosekosten jedoch nur die Kosten, die in den Leberzentren anfallen (also Hochschulambulanz oder stationäre Aufenthalte) als echte Zusatzkosten zu werten sind, da die anderen ambulanten Leistungen im Rahmen der morbiditätsbedingten Gesamtvergütung pauschalisiert erstattet werden.

Über die zusätzlichen Diagnosekosten hinaus werden als nächstes im Rahmen der Kostenanalyse die *Behandlungskosten* von frühdetektierten Leberfibrosen für verschiedene Fristigkeiten beleuchtet.

⁹⁴ Dies ist kein empirischer Wert. Dieser kann nicht ermittelt werden, insbesondere da nicht für alle SEAL-Patienten Abrechnungsdaten vorliegen.

3.2.3 Kurzfristige Behandlungskosten (Endpunkt 8a)

3.2.3.1 Kurzfristige SEAL-Kosten - Deskriptive Daten

Zunächst erfolgt eine Betrachtung der empirischen kurzfristigen GKV-Kosten für SEAL-Teilnehmer mit Fibrose im Sinne des primären Endpunkts. Einschlussvoraussetzung ist, dass uns für den jeweiligen Versicherten die Abrechnungsdaten der AOK RPS für den entsprechenden Zeitraum vorliegen. Es erfolgt unter anderem auch eine Aufspaltung nach Kosten aus ambulanter bzw. stationärer Versorgung und für Medikation. Diese Kosten stehen in einem zeitlichen, aber nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Fibrose-Erkrankung. Im zweiten Schritt erfolgt eine Betrachtung von spezifischen Kosten, die konkret mit Leberfibrose assoziiert werden können („lci-assoziierte Kosten“). Die kurze Frist beinhaltet Kosten vom Quartal der Inzidenz und dem Folgequartal. Tabelle 68 enthält die deskriptiven Statistiken der tatsächlich beobachteten Abrechnungsdaten für 28 der 45 SEAL-Teilnehmer mit Fibrose.⁹⁵

Tabelle 68: Kurzfristige Gesamtkosten der SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosediagnose bis einschließlich Q1/2020 in EURO

Kurzfristige Kosten n=28	Durchschnitt	Median	Standard- abweichung	Min	Max	Anteil
GKV gesamt	7.172,53	1.611,29	10.723,93	274,25	31.940,85	100 %
Ambulant (niedergelassen)	551,44	467,37	347,86	109,25	1.777,61	7,7 %
Institutsambulanz	295,57	150	733,00	0	3.707,11	4,1 %
Stationär	2.182,42	0	5.251,14	0	20.590,69	30,4 %
Medikamente	3.817,06	154,43	9.150,13	0	30.841,52	53,2 %
Sonstige	326,04	0	698,30	0	2.569,55	4,6 %
GPV gesamt	170,99	0	904,82	0	4.787,84	-

Tabelle 68 beinhaltet die deskriptiven Daten der empirisch beobachteten kurzfristigen Gesamtkosten sowie deren Aufteilung auf die verschiedenen Bereiche. Es wird deutlich, dass ein Großteil der GKV-Kosten, die im kurzfristigen zeitlichen Zusammenhang mit der Inzidenz der Fibrose abgerechnet wurden, für Medikamente (53,2 %) bzw. stationäre Krankenhausaufenthalte (30,4 %) anfallen. Im ambulanten Bereich (niedergelassene ambulante Ärzte und Institutsambulanzen) fallen im Schnitt nur 11,8 % der Kosten an. Der Anteil der Kosten für die gesetzliche Pflegeversicherung ist im Vergleich zu den Kosten der gesetzlichen Krankenversicherung im Schnitt äußerst gering. Nur bei einem der 28 SEAL-Teilnehmer mit Fibrose sind in diesem Bereich Kosten angefallen.

Im nächsten Schritt erfolgt in Tabelle 69 eine detaillierte Aufstellung für Teilbereiche der Kosten im ambulanten niedergelassenen Bereich, die vom Durchlauf des SEAL-Algorithmus betroffen sein könnten und daher von besonderem Interesse sind. Es ist davon auszugehen,

⁹⁵ GKV-Abrechnungsdaten für die kurze Frist können nur für SEAL-Teilnehmer vorliegen, deren Fibrose vor Q2/2020 diagnostiziert wurde.

dass - sofern eine Behandlung der Fibrose im niedergelassenen ambulanten Bereich erfolgt, diese vom Hausarzt oder dem spezifischen Facharzt vorgenommen wird.

Tabelle 69: Ausgewählte kurzfristige Kosten im ambulanten niedergelassenen Bereich der SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosedialyse bis einschließlich Q1/2020 in EUR

Kurzfristige ambulante Kosten n=28	Durchschnitt	Median	Standardabweichung	Min	Max	Anteil
Ambulant niedergel.	551,44	467,37	347,86	109,25	1.777,61	100,0 %
Hausarzt	186,86	173,04	75,66	43,72	434,55	33,8 %
SEAL-Hausärzte*	160,87	164,20	80,47	27,36	390,99	29,2* %
Laboratoriumsmedizin	99,73	18,95	133,00	0	374,55	18,1 %
Gastroenterologen + Internist AGS23	33,68	0	60,16	0	286,92	6,1 %
Gastroenterologen*	32,15	0	60,46	0	286,2	5,8* %
SEAL-Fachärzte*	26,73	0	40,38	0	171,95	4,8* %
Andere Facharztgruppen	231,17	178,47	251,24	0	1.149,88	41,9 %

* Überschneidungen mit anderen Arztgruppen. Im Wesentlichen ist SEAL-HA eine Teilmenge der Hausärzte sowie SEAL-FA eine Teilmenge der Gastroenterologen + Internist AGS 23.⁹⁶

Innerhalb des ambulanten niedergelassenen Bereichs entfallen ca. 1/3 der Kosten auf den Hausarzt und 18,1 % auf Laborleistungen, die durch Laborgemeinschaften abgerechnet wurden. Kosten, die bei spezifischen Fachärzten (eingeschriebene SEAL-Fachärzte, AGS26, AGS 23 & 26) anfallen, machen nur einen Anteil von ca. 5-6 % aus, ca. 41,9 % entfallen auf sonstige Arztgruppen.

Grundsätzlich handelt es sich bei diesen Kosten um Gesamtkosten, sie können SEAL- bzw. ICI-assoziierte Kosten und/oder sonstige nicht-ICI und nicht-SEAL-assoziierte Kosten beinhalten. Sie stehen lediglich in einem zeitlichen Zusammenhang zum SEAL-Checkup, aber nicht zwingend in einem kausalen Zusammenhang mit einer Lebererkrankung oder dem SEAL-Projekt. Da die kurze Frist das Diagnosequartal beinhaltet, sind in diesen Kosten teilweise auch Diagnosekosten im Rahmen von SEAL enthalten. Es soll an dieser Stelle betont werden, dass sich bei (SEAL-)Hausarzt-Kosten zum Großteil um nicht ICI-assoziierte Kosten handelt. Es muss davon ausgegangen werden, dass Gesundheitscheckups nicht nur bei ansonsten gesunden Patienten als „Einzelleistung“ durchgeführt werden, sondern diese auch bei Patienten „mitdurchgeführt“ werden, die wegen etwas Anderem (was auch zu Abrechnungspositionen führt) beim Hausarzt erscheinen. In diesem Sinne, können die Hausarztkosten keineswegs als (vollständig) ICI- bzw. SEAL-assoziiert gewertet werden. Auch für die durch Laborgemeinschaften abgerechneten Kosten ist keine Unterscheidung in ICI-assoziiert oder nicht-ICI-assoziiert möglich. Nur bei den spezifischen Facharztkosten (eingeschriebene SEAL-Fachärzte, AGS 26, 23 & 26) kann es als wahrscheinlich erachtet werden, dass sie ICI-assoziiert sind.

⁹⁶ Die Zuordnung zu SEAL-HA bzw. SEAL-FA richtet sich im Gegensatz zu den anderen Gruppen nicht nach dem AGS, sondern nach der Einschreibung der Ärzte ins SEAL-Programm als HA oder FA.

Als nächstes erfolgt eine nähere Betrachtung der stationären Kosten. Hierbei wird insbesondere fokussiert, ob es sich um Ici-assozierte Aufenthalte und somit Ici-assozierte Kosten handelt oder nicht. Des Weiteren soll unter den Ici-assozierten stationären Aufenthalten differenziert werden, ob es sich um diagnostische Aufenthalte (zwecks Biopsie) oder therapeutische Aufenthalte handelt. Insgesamt hatten knapp ein Drittel der 28 SEAL-Fibrose-Patienten, die in der kurzfristigen Kostenbetrachtung berücksichtigt werden (9 von 28), in der kurzen Frist mindestens einen stationären Aufenthalt. Sieben Patienten hatten genau einen stationären Aufenthalt, einer zwei und einer vier Aufenthalte. Im Durchschnitt über alle 28 SEAL-Fibrose-Patienten, die in der kurzfristigen Kostenbetrachtung berücksichtigt werden, fielen für kurzfristige stationäre Krankenhausaufenthalte Kosten in Höhe von 2.182,42 EUR an (siehe obige Tabelle 68). Die durchschnittlichen stationären Gesamtkosten je SEAL-Fibrose-Patienten *mit mindestens einem stationären Aufenthalt* in der kurzen Frist belaufen sich auf 6.789,74 EUR (siehe Tabelle 70).

In Summe hatten von den neun Patienten mit stationärem Aufenthalt fünf (genau) einen *Ici-assozierten* stationären Aufenthalt. Vier dieser fünf Personen hatten in der kurzen Frist keinen (weiteren) stationären Aufenthalt. Eine Person hatte zusätzlich einen nicht-Ici-assozierten stationären Aufenthalt. Die Ici-assozierten stationären Kosten betragen im Schnitt 1.906,93 EUR je SEAL-Fibrose-Patienten mit stationärem Aufenthalt bzw. 3.432,48 EUR je SEAL-Fibrose-Patienten mit *Ici-assoziertem* stationärem Aufenthalt. Drei dieser Ici-assozierten stationären Aufenthalte waren rein diagnostisch (Leberbiopsie). Somit gab es unter der 28 Patienten (nur) 2 Patienten (7,14 %) mit stationären Ici-assozierten *Behandlungskosten* (im engen Sinne), welche sich durchschnittlich auf 3.521,76 EUR beliefen.

Tabelle 70: Kurzfristige stationäre Kosten der SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosediagnose bis einschließlich Q1/2020 in EUR

Berücksichtigt werden hier nur SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosediagnose bis einschließlich Q1/2020, die im Quartal der Fibrosediagnose oder im Folgequartal mindestens einen stationären Aufenthalt hatten (Anzahl der Patienten: n=9). Bei Ici-assozierten Kosten, sogar nur diejenigen mit Ici-assoziertem stationären Aufenthalt (n=5 bzw. biopsiebereinigt n=2).

Kurzfristige stationäre Kosten	n	Durchschnitt	Median	Standardabweichung	Min	Max
Stationäre Gesamtkosten	9	6.789,74	3.374,80	7.607,30	125,78	20.590,69
Ici-assozierte stationäre Kosten	9	1.906,93	0	1.822,25	0	3.941,87
davon Patienten mit Ici-assozierten Aufenthalt	5	3.432,48	3.374,80	309,29	3.101,65	3.941,87
Biopsie-bereinigte Ici-assozierte stat. Behandlungskosten	2	3.521,76	3.521,76	594,13	3.101,65	3.941,87
Nicht-Ici-assozierte stat. Kosten bei Pat. ohne Ici-assozierten Aufenthalt	4	7.259,05	4.159,86	9.451,39	125,78	20.590,69

Bei diesen beiden Biopsie-bereinigten Ici-assozierten stationären Aufenthalten handelt es sich zum einem um die Behandlung von Komplikationen einer (bereits) dekompensierten Zirrhose (therapeutische Aszitespunktion), zum anderen um die Behandlung einer malignen

Tumorerkrankung der Leber auf dem Boden einer Leberfibrose und Hepatitis B. Für diese 7,14 % der SEAL-Patienten mit Fibrose, für die kurzfristig ICI-assoziierte stationäre Behandlungskosten im engen Sinne entstanden sind (2 von 28), kam die Entdeckung der Fibrose bereits zu spät, um Komplikationen und/oder Folgeerkrankungen vorzubeugen bzw. aufzuschieben. Dies impliziert jedoch keineswegs, dass die Entdeckung durch SEAL für diese Patienten keinen Nutzen gestiftet hätte - vermutlich ganz im Gegenteil. Dennoch würden Fibrosen bei Einführung des SEAL-Screenings in die Regelversorgung idealerweise frühzeitiger entdeckt. Ob bzw. zu welchen Anteilen dies möglich wäre, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Theoretisch sollten bei tatsächlich frühdiagnostizierten Fibrosen kurzfristig keine stationären Behandlungskosten entstehen. Auch die empirischen Daten lassen vermuten, dass der Anteil an nicht-diagnostischen ICI-assoziierten stationären Kosten bei einer Einführung von SEAL äußerst gering sein dürfte.

Abschließend erfolgt nun noch eine nähere Betrachtung der Medikation. Insbesondere sollen die Kosten für ICI-assoziierte Medikation identifiziert werden. Für 25 der 28 SEAL-Fibrosepatienten mit Abrechnungsdaten für die kurze Frist, sind in der kurzen Frist auch Medikationskosten angefallen. Diese beliefen sich im Schnitt über alle 28 Personen auf 3.817,06 EUR (siehe Tabelle 68). Der Großteil dieser Kosten (81,12 %) war ICI-assoziiert: im Schnitt also 3.096,44 EUR. Für 15 der 28 Patienten (53,57 %) wurde in der kurzen Frist ICI-assoziierte Medikation eingesetzt. Die kurzfristigen ICI-assoziierten Medikationskosten je Patient mit ICI-assoziiierter Medikation (n=15) belaufen sich im Schnitt auf 5.780,03 EUR (Median: 52,50; Standardabweichung: 11.871,49; Min. 9,03; Max. 29.986,58). Die ICI-assoziierten Medikationskosten werden insbesondere durch drei Patienten mit Hepatitis C und entsprechender Medikation⁹⁷ getrieben. Ihre kurzfristigen Medikationskosten belaufen sich auf ca. 26.000 EUR bzw. (zweimal) ca. 30.000 EUR.

Es erscheint erwähnenswert, dass bei drei Patienten (erst) in der kurzen Frist nach Fibrose-Diagnose die Hepatitis C-Medikation eingeleitet wurde, obwohl in zwei dieser Fälle die Hepatitis C-Erkrankungen bereits vorbekannt war (vgl. auch Tabelle 63 im Abschnitt 3.2.1.3.1). Dies unterstreicht nochmals die Nutzenkomponente des SEAL-Programms.

Es ist wichtig zu verstehen, dass auf Grund der geringen Beobachtungszahlen von Abrechnungsdaten für SEAL-Fibrose-Patienten sowie der hohen Varianz der Kosten und des kurzen Nachbeobachtungszeitraums, auf Basis der empirischen Daten der SEAL-Patienten jedoch keine präzisen Vorhersagen über die Kosten, die bei Einführung von SEAL in die Regelversorgung anfallen würden, getroffen werden können. Aus diesem Grund erfolgt im nächsten Abschnitt eine alternative Ermittlung der kurzfristigen Behandlungskosten auf Basis von GKV-Daten.

3.2.3.2 Schätzung kurzfristiger SEAL-Kosten (mit Hilfe von historischen GKV-Daten)

In diesem Abschnitt erfolgt eine alternative Ermittlung der kurzfristigen SEAL-Behandlungskosten, nämlich als Schätzung auf Basis historischer GKV-Kosten. Sie kann der Validierung der empirisch beobachteten kurzfristigen Behandlungskosten dienen.⁹⁸ Darüber hinaus soll eine mögliche Änderung der kurzfristigen Behandlungskosten bei Einführung von SEAL in die Regelversorgung beleuchtet werden. Dazu werden neben den kurzfristigen Behandlungskosten mit Frühdiagnose, in einem weiteren Modell auch die kurzfristigen Behandlungskosten unter der Annahme keiner Präventionsmaßnahme, d.h. ohne Frühdiagnose geschätzt.

⁹⁷ Zwei Patienten erhielten Maviret, einer Zepatier.

⁹⁸ Praktisch ist bei einem solchen Vergleich jedoch Vorsicht geboten, da sich die Stichprobenszusammensetzung unterscheidet, was insbesondere auf Grund des geringen Stichprobenumfangs ins Gewicht fällt.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Konkret erfolgt eine Schätzung der *durchschnittlichen erwarteten* kurzfristigen Kosten für SEAL-Fibrosen in zwei Modellen: Einmal mit und einmal ohne Früherkennung, was der Annahme der Existenz bzw. Nicht-Existenz eines Präventionsprogramms wie SEAL entspricht. Beide Modelle basieren auf GKV-Kostendaten für Fibrosen in der Regelversorgung. Im Rahmen der Kostenschätzung mit Früherkennung fließen das Alter und das Krankheitsstadium der SEAL-Patienten - im Gegensatz zur Schätzung ohne Früherkennung - als zusätzliche erklärende Variablen ein. Im Schnitt sind die SEAL-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ca. 5 ¼ Jahre jünger als die Fibrose-Patienten in der Kontrollkohorte.⁹⁹

Tabelle 71 zeigt diese durchschnittlichen „hypothetischen“ Kosten, die für diese SEAL-Patienten in der kurzen Frist erwartet würden, einmal wenn sie ohne Präventionsprogramm im Rahmen der Regelversorgung diagnostiziert würden und einmal für den Fall einer Früherkennung. Die Schätzungen erfolgen der Vollständigkeit halber für alle Kosten. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass nur für die ICI-assozierten Kosten mit einer Änderung durch die Frühdiagnose zu rechnen ist und diese somit im Folgenden im Fokus stehen.

⁹⁹ Die SEAL-Kontrollkohorte ist im Schnitt ca. 1,5 Jahre jünger als die SEAL-Kohorte (ca. 60,85 vs. 62,36 → siehe biostatistische Auswertung).

Tabelle 71: Schätzung der durchschnittlichen erwarteten kurzfristigen Kosten in EUR für SEAL-Fibrosen auf Basis von historischen Regelversorgungskosten

Kostenschätzung mittels zweistufigem Modell; Stufe 1: logistische Regression, ob Kosten entstehen; Stufe 2: GLM mit Gamma-Verteilung und log-Linkfunktion; Datenbasis: GKV-Daten¹⁰⁰ für Fibrosen in der Regelversorgung vor SEAL (n=3.924). Prognose dann für SEAL-Fibrosen mittels entsprechender Charakteristika (n=44); Ausschluss: GKV-Patienten, für die nur das Diagnosequartal vorliegt, sowie der SEAL-Patient mit PFIC, da diese Grunderkrankung in GKV-Daten nicht identifizierbar.

Durchschnittliche erwartete kurzfristige Kosten (Diagnosequartal + Folgequartal)	hypothetische Regelversorgungskosten auf Basis von Abrechnungsdaten von historischen Patienten mit Fibrose	
	OHNE Früherkennung n = 44	MIT Früherkennung n = 44
GKV gesamt*	10.620,66	9.373,20
Ambulant (niedergelassen)	594,21	588,99
- davon Internist/ Gastroenterologe	33,67	35,49
Institutsambulanz	39,83	42,08
Stationär	6.724,44 ^a	5.832,71 ^a
- davon Ici-assoziiert	1.547,53 ^b	987,39 ^b
Medikamente*	2.235,60 ^c	2.042,52 ^c
- davon Ici-assoziiert*	1.445,78 ^d	1.605,64 ^d
Sonstige ¹⁰¹	1.026,58	866,90

*Unter Anpassung für Hepatitis C-Medikation
Zweiseitiger t-Test: ^{a)} p<0,001; ^{b)} p<0,001; ^{c)} p=0,175; ^{d)} p=0,265

Die Kostenschätzung auf Basis der GKV-Daten (Tabelle 71) gibt einen Anhalt dafür, dass die erwarteten kurzfristigen GKV-Kosten im Schnitt im Falle mit Früherkennung etwas niedriger liegen als im Falle ohne Früherkennung (ca. 9.373 EUR vs. 10.621 EUR, p<0,001). Diese Tendenz ist auch in den (tendenziell) leber-assoziierten Behandlungskosten¹⁰² zu erkennen (2.629 EUR vs. 3.027 EUR, p=0,055) und wird dort durch die signifikant niedrigeren Ici-assoziierten Behandlungskosten getrieben (987 EUR vs. 1.547 EUR, p<0,001). Der Unterschied in den Ici-assoziierten stationären Behandlungskosten erscheint intuitiv, da Ici-assoziierte stationäre Aufenthalte bei Fibrose zumeist der Behandlung von Komplikationen dienen, welche im Fall mit Frühprävention weniger häufig auftreten sollten. Die Ici-assoziierten kurzfristigen Medikationskosten unterscheiden sich nicht signifikant.

Vergleicht man die geschätzten Kosten im Falle mit Früherkennung mit den empirischen Kosten aus SEAL, also ebenfalls mit Früherkennung, so zeigt sich, dass die empirischen

¹⁰⁰ Die Kosten der beiden Quartale (Diagnosequartal und Folgequartal) wurden vor der Schätzung kumuliert.

¹⁰¹ Sonstige GKV-Kosten umfasst die nicht explizit aufgeführten GKV-Leistungsbereiche Heil- bzw. Hilfsmittelverordnungen, Behandlungs- und häusliche Krankenpflege, Fahrtkosten, Krankengeld und Dialyse. Nicht enthalten da auch nicht in den GKV-Gesamtkosten enthalten sind die Bereiche zahnärztliche Behandlungen und Zahnersatz sowie Rehabilitation.

¹⁰² Diese setzen sich aus den von niedergelassenen Internisten bzw. Gastroenterologen abgerechneten Kosten sowie Ici-assoziierten stationären Kosten und Ici-assoziierten Medikationskosten zusammen.

Gesamtkosten der SEAL-Patienten mit Fibrose sogar noch niedriger liegen als die geschätzten Kosten (7.173 EUR vs. 9.373 EUR), auch die ICI-assozierten stationären Kosten sind deutlich geringer (613 EUR vs. 987 EUR)¹⁰³. Lediglich die empirisch beobachteten Medikationskosten, insbesondere die ICI-assozierten Medikationskosten sind im Schnitt signifikant höher als jene, die aus der Schätzung (ebenfalls unter der Annahme von Frühentdeckung) resultieren (3.096 EUR vs. 1.606 EUR). Hierbei gilt jedoch zu beachten, dass sich der Casemix der 28 empirisch beobachteten Versicherten von dem der 44 Personen für die hypothetische Kostenschätzung unterscheidet. Berücksichtigt man für die Kostenschätzung dieselben 28 Personen, so ergäben sich ICI-assozierte Medikationskosten in Höhe von ca. 2.394 EUR (statt 1.606 EUR). Damit liegt die Kostenschätzung aber immer noch unter den empirisch beobachteten ICI-assozierten Medikationskosten.

Es könnte sich also die Frage stellen, ob die ICI-assozierten Medikationskosten im Rahmen einer Frühdiagnose mit gezielten Präventionsprogramm höher sein könnten als in der Regelversorgung und in der Kostenschätzung leicht unterschätzt. Ob in der Regelversorgung medikamentöse Therapien im Vergleich zu SEAL verzögert eingeleitet werden oder ggf. auch bei anderen Grunderkrankungen Änderungen der Therapie stattgefunden haben, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. Theoretisch erscheint es wenig plausibel, dass die Behandlungskosten der Grunderkrankungen auf Grund der Frühdiagnose der Fibrose höher sein könnten als bei späterer Diagnose. Im Gegenteil ist es vorstellbar, dass bei fortgeschrittener Fibrose ggf. mehr Zurückhaltung bzgl. der Behandlung der Grunderkrankung bestehen könnte.

Es ist jedoch anzumerken, dass die ICI-assozierten empirischen Medikationskosten im Wesentlichen durch die Hepatitis-C-Behandlung getrieben werden. Im Rahmen des SEAL-Programms erfolgt die Hepatitis C-Medikation in drei der vier Fibrosefälle mit dieser Grunderkrankung in der kurzen Frist zur Entdeckung der Fibrose. In der Regelversorgungskohorte war dies seltener der Fall, was u.a. auch in Anbetracht erst späterer Zulassungen der Medikation plausibel erscheint. Diesem Effekt wurde zum Teil durch die Anpassung der Hepatitis C-Medikationskosten (zur Anpassung siehe Abschnitt 0) entgegengewirkt, jedoch nicht vollständig.

Vor diesem Hintergrund kann konservativ angenommen werden, dass die kurzfristigen Behandlungskosten mit Frühdiagnose sich nicht signifikant von denen ohne Frühdiagnose unterscheiden, da der Effekt niedriger stationärer ICI-assoziierter Kosten, ggf. durch höhere ICI-assozierte Medikationskosten aufgehoben wird. Zumindest ist aber unter dieser Annahme also nicht damit zu rechnen, dass durch Einführung von SEAL in die Regelversorgung in den ersten zwei Quartalen nach Fibrosediagnose höhere ICI-assozierte Behandlungskosten verursacht werden als in der Regelversorgung ohne Frühdiagnose.

Im Anschluss an diese Kurzfristbetrachtung erfolgt in nächsten Abschnitt eine Betrachtung der Behandlungskosten in der mittleren Frist.

3.2.4 Mittelfristige Behandlungskosten (Endpunkt 8b)

3.2.4.1 Mittelfristige SEAL-Kosten - Deskriptive Daten

Die mittlere Frist umfasst Kosten vom Quartal der Inzidenz sowie der vier Folgequartale. Es liegen nur vollständige Abrechnungsdaten für die mittlere Frist für 11 SEAL-Patienten mit

¹⁰³ Auch die stationären Gesamtkosten sind geringer, hier könnte sich jedoch auch zusätzlich ein Selektionseffekt ergeben haben, dass möglicherweise Teilnehmer wegen anderer Krankenhausteilnehmer SEAL nicht abgeschlossen haben könnten und somit nicht zu SEAL-Fällen wurden.

Fibrose vor.¹⁰⁴ Tabelle 72 enthält die deskriptiven Statistiken aus den beobachteten Abrechnungsdaten und wird der Vollständigkeit halber geliefert. Auf Grund des äußerst geringen Stichprobenumfangs ist die Übertragbarkeit jedoch als äußerst gering zu erachten. Es wird daher (ergänzend) auf die beiden Kostenschätzungen auf Basis historischer Abrechnungsdaten von GKV-Fibrosen im nachfolgenden Abschnitt verwiesen.

Ein Vergleich dieser mittelfristigen mit den kurzfristigen empirischen Behandlungskosten ist mit Vorsicht vorzunehmen, da es sich um eine andere (kleinere) Stichprobe mit geändertem Casemix handelt. Beispielsweise fallen die im Vergleich zur kurzen Frist niedrigeren stationären Kosten (gesamt und ICI-assoziiert) auf. Dies ist eine Folge der geänderten Stichprobe.¹⁰⁵ Biopsie-bereinigt gab es nur einen ICI-assoziierten stationären Aufenthalt in dieser Stichprobe, während es in der Stichprobe für die kurze Frist noch zwei waren. Bei diesem handelt es sich um den bereits unter kurzfristigen Kosten erwähnten Aufenthalt zwecks Aszitespunktion bei dekompensierter Zirrhose.

¹⁰⁴ GKV-Abrechnungsdaten für die mittlere Frist können nur für SEAL-Teilnehmer vorliegen, deren Fibrose bis einschließlich Q2/2019 diagnostiziert wurde.

¹⁰⁵ Fünf der elf der Fibrose-Patient mit Abrechnungsdaten für die mittlere Frist hatten mindestens einen stationären Aufenthalt in der mittleren Frist. Es gab zwei Patienten mit jeweils einem ICI-assoziierten Aufenthalt in der mittleren Frist, wobei dieser jeweils schon in der kurzen Frist stattgefunden hat und es sich bei einem lediglich um die diagnostische Biopsie handelt.

Tabelle 72: Mittelfristige Kosten der SEAL-Teilnehmer mit F3/F4-Fibrosediagnose bis einschließlich Q2/2019 in EUR

Mittelfristige Kosten	Durchschnitt n=11	Median	Std. Abw.	Min	Max	Anteil
GKV gesamt	7.519,34	2.478,63	13.777,50	801,50	47.814,24	100,00 %
Ambulant (niedergel.)	929,11	72,02	414,18	399,00	1.903,58	12,36 %
- davon SEAL-HA	423,98	376,24	139,03	224,29	657,46	5,64 %
- davon SEAL-FA	17,60	0	30,80	0	80,44	0,23 %
- davon Labor	99,25	40,75	125,50	5,90	365,91	1,32 %
Institutsambulanz	189,71	150,00	247,47	0	851,77	2,52 %
Stationär	1.359,86	0	2.360,10	0	7.334,75	18,08 %
- davon ICI-assoziiert	592,09	0	1.319,14	0	3.411,35	7,87 %
Medikamente	4.939,03	1.028,10	13.338,96	87,49	45.088,61	65,68 %
- davon ICI-assoziiert	4.125,88	0	13.541,49	0	44.979,69	54,87 %
Sonstige	101,63	0	183,97	0	498,71	1,36 %
GPV gesamt	0	0	0	0	0	-

3.2.4.2 Schätzung mittelfristiger SEAL-Kosten (mit Hilfe von historischen GKV-Daten)

Analog zum Vorgehen bei der kurzfristigen Betrachtung erfolgt nun eine Schätzung der mittelfristigen Behandlungskosten auf Basis von GKV-Daten einmal unter der Annahme keiner Früherkennung und einmal mit der Annahme von Früherkennung. Die Schätzung wird für die 44 SEAL-Teilnehmer mit Fibrose vorgenommen, also unter Verwendung ihrer Hintergrundmerkmale, insb. des entsprechenden Casemix.

Tabelle 73: Schätzung der durchschnittlichen erwarteten mittelfristigen Kosten in EUR für SEAL-Fibrose-Patienten auf Basis von historischen Regelversorgungskosten

Kostenschätzung mittels zweistufigem Modell; Stufe 1: logistische Regression, ob Kosten entstehen; Stufe 2: GLM mit Gamma-Verteilung und log-Linkfunktion; Datenbasis: GKV-Daten¹⁰⁶ für Fibrosen in der Regelversorgung vor SEAL (n=3.410). Prognose dann für SEAL-Fibrosen mittels entsprechender Charakteristika (n=44); Ausschluss: GKV-Patienten, die nach Diagnose bei nicht mindestens noch vier Quartale bei der AOK RPS versichert sind, sowie der SEAL-Patient mit PFIC, da diese Grunderkrankung in GKV-Daten nicht identifizierbar.

Durchschnittliche erwartete mittelfristige Kosten (Diagnosequartal + Folgejahr)	hypothetische Regelversorgungskosten auf Basis von Abrechnungsdaten von historischen Patienten mit Fibrose	
	OHNE Früherkennung n = 44	MIT Früherkennung n = 44
GKV gesamt*	17.465,53^a	16.597,12^a
Ambulant (niedergelassen)	1.338,24	1.315,42
- davon Internist/ Gastroenterologe	61,61	63,86
Institutsambulanz	95,94	96,69
Stationär	9.528,48 ^b	9.002,25 ^b
- davon Ici-assoziiert	1.966,50 ^c	1.450,32 ^c
Medikamente*	4.392,55 ^d	3.941,69 ^d
- davon Ici-assoziiert*	2.192,53 ^e	2.034,17 ^e
Sonstige ¹⁰⁷	2.110,32	2.241,07

*Unter Anpassung für Hepatitis C-Medikation

Zweiseitiger t-Test: ^{a)} p=0,026; ^{b)} p=0,017; ^{c)} p=0,004; ^{d)} p=0,105; ^{e)} p=0,348

Wie in Tabelle 73 ersichtlich sind auch in der mittleren Frist sowohl die GKV-Gesamtkosten als auch die stationären Kosten (gesamt sowie Ici-assoziierten) im Fall mit Früherkennung statistisch signifikant niedriger als im Fall ohne Früherkennung. In Summe sind die erwarteten Ici-assoziierten Kosten in der mittleren Frist im Schnitt ca. 672 EUR günstiger im Fall mit Früherkennung (zweiseitiger t-Test: p=0,014). Die Medikationskosten unterscheiden sich (nach wie vor) nicht signifikant.

Bei einem Vergleich der empirischen und der geschätzten Kosten bei Frühdiagnose (Tabelle 72 bzw. Tabelle 73) fällt auf, dass die empirisch beobachteten stationären Kosten deutlich niedriger liegen, während die Medikationskosten deutlich höher sind. Es sei jedoch erneut auf die niedrige Beobachtungszahl und den abweichenden Casemix der empirischen SEAL-Kosten hingewiesen. Für die Merkmale der 11 beobachteten SEAL-Fibrose-Patienten, welche nur eine Teilpopulation darstellen, lägen die geschätzten Ici-Medikationskosten im Fall mit Frühdiagnose bspw. bei 3.260 EUR (statt 2.034 für die 44 Fibrose-Patienten). Dies lässt

¹⁰⁶ Die Kosten der fünf Quartale (Diagnosequartal plus vier Folgequartal) wurden vor der Schätzung kumuliert.

¹⁰⁷ Sonstige GKV-Kosten umfasst die nicht explizit aufgeführten GKV-Leistungsbereiche Heil- bzw. Hilfsmittelverordnungen, Behandlungs- und häusliche Krankenpflege, Fahrtkosten, Krankengeld und Dialyse. Nicht enthalten da auch nicht in den GKV-Gesamtkosten enthalten sind die Bereiche zahnärztliche Behandlungen und Zahnersatz sowie Rehabilitation.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

vermuten, dass die empirischen mittelfristigen Medikationskosten durch den abweichenden Casemix gegenüber der SEAL-Fibrose-Population, in dem Sinne ein „verzerrtes“ Bild liefern, dass sie die durchschnittlichen Medikationskosten, die bei Einführung in die Regelversorgung entstehen, vermutlich überschätzen.¹⁰⁸

Nachdem nun die Behandlungskosten für die kurze und mittlere Frist beleuchtet wurden, erfolgt im nächsten Abschnitt eine Betrachtung der längerfristigen Kosten.

3.2.5 Längerfristige Behandlungskosten - Schätzung mit Hilfe von historischen GKV-Daten (Endpunkt 9a)

Analog zum Endpunkt 8 sollen die GKV-Kosten bzw. deren Änderungen durch die Präventionsmaßnahme auch für die längere Frist ermittelt werden (Endpunkt 9a). Für die SEAL-Patienten mit Fibrose liegen maximal empirische Abrechnungsdaten für fünf Quartale nach Diagnose vor.¹⁰⁹ Somit werden die längerfristigen Kosten ausschließlich auf Basis von historischen Abrechnungsdaten von GKV-Fibrosen geschätzt. Für die längere Frist wird der größtmögliche Zeitraum gewählt, für den Abrechnungsdaten von GKV-Versicherten mit Fibrose-Erstdiagnose zur Verfügung stehen. Die längere Frist umfasst daher Kosten vom Quartal der Inzidenz sowie der fünf Folgejahre.

Die geschätzten langfristigen Kosten unter der Annahme von Früherkennung sollen einen Anhaltspunkt dafür geben, mit welcher Belastung die GKV bei Einführung von SEAL in die Regelversorgung im Schnitt längerfristig, sprich in den ersten fünf Jahren nach Diagnose, für einen Versicherten mit inzidenter Fibrose rechnen muss.

Darüber hinaus sollen längerfristige Kostenänderungen bei Früherkennung von Fibrosen wie durch SEAL aufgezeigt werden. Um die Kostenunterschiede zu ermitteln, wird eine (weitere) Schätzung der Kosten unter der Annahme keiner Früherkennung vorgenommen. Tabelle 74 beinhaltet die Ergebnisse der beiden Kostenschätzungen mit und ohne Früherkennung für die SEAL-Fibrose-Population. (Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass die mögliche Verlängerung des (lebenszeitbezogenen) Behandlungszeitraums dabei nicht berücksichtigt wird. Insbesondere umfasst dieser Kostenvergleich nicht, dass bei Existenz von SEAL ab dem Zeitpunkt der früheren Diagnose Behandlungskosten entstehen (könnten), während im Fall ohne Frühdiagnose die Behandlung erst mit dem (späteren) Zeitpunkt der Entdeckung startet.¹¹⁰)

¹⁰⁸ Unter der Annahme, dass der Casemix bei Einführung in die Regelversorgung dem der SEAL-Fibrose-Population entspricht.

¹⁰⁹ Die Abrechnungsdaten liegen (nur) bis einschließlich Q2/2020 vollständig vor. Die frühesten Fibrose-Diagnosen im Rahmen von SEAL waren in Q1/2019.

¹¹⁰ Vgl. hierzu auch Ausführungen in Abschnitt 2.2.8.3.

Tabelle 74: Schätzung der durchschnittlichen erwarteten längerfristigen Kosten in EUR für SEAL-Fibrose-Patienten auf Basis von historischen Regelversorgungskosten

Jahrweise Kostenschätzung mittels zweistufigem Modell; Stufe 1: logistische Regression, ob Kosten entstehen; Stufe 2: GLM mit Gamma-Verteilung und log-Linkfunktion; Datenbasis: GKV-Daten für Fibrosen in der Regelversorgung vor SEAL (n=3.410). Prognose dann für SEAL-Fibrosen mittels entsprechender Charakteristika (n=44); Ausschluss: GKV-Patienten, die nach Diagnose nicht mindestens noch 1 bzw. 2 bzw. 3 bzw. 4 bzw. 5 Jahre bei der AOK RPS versichert sind, sowie der SEAL-Patient mit PFIC, da diese Grunderkrankung in GKV-Daten nicht identifizierbar. Die jährlichen Kosten wurden jeweils für die ersten fünf Jahre nach Diagnose (zzgl. Diagnosequartal) kumuliert.

Durchschnittliche erwartete mittelfristige Kosten (Diagnosequartal + 5 Jahre)	hypothetische Regelversorgungskosten auf Basis von Abrechnungsdaten von historischen Patienten mit Fibrose	
	OHNE Früherkennung n = 44	MIT Früherkennung n = 44
GKV gesamt* - davon Ici-assoziert	53.502,12^a 7.769,97 ^b	51.326,90^a 6.552,08 ^b
Ambulant (niedergelassen)	5.553,38 ^c	5.379,73 ^c
- davon Internist/ Gastroenterologe	181,01	187,30
Institutsambulanz	454,91	450,18
Stationär	25.764,6 ^d	24.714,49 ^d
- davon Ici-assoziert	4.186,26 ^e	3.094,18 ^e
Medikamente*	14.677,97 ^f	13.841,63 ^f
- davon Ici-assoziert*	3.402,70 ^g	3.270,60 ^g
Sonstige ¹¹¹	7.051,26	6.940,87

*Unter Anpassung für Hepatitis C-Medikation

Zweiseitiger t-Test¹¹²: a) p=0,014; b) p=0,015; c) p=0,129; d) p=0,034; e) p=0,001; f) p=0,068; g) p=0,466

Signifikante Unterschiede in den längerfristigen Kosten mit und ohne Frühdiagnose bestehen - wie bereits in der kurzen und mittleren Frist - in den GKV-Gesamtkosten und im stationären Bereich. Insbesondere sind die erwarteten durchschnittlichen Ici-assozierten stationären Kosten bei Frühdiagnose signifikant niedriger als im Fall ohne Frühdiagnose (3.094 EUR vs. 4.186 EUR, p=0,001). Dies erscheint plausibel, da insbesondere Komplikationen im Rahmen einer Dekompensation der Fibrose stationäre Aufenthalte erforderlich machen. Überdies scheinen auch die Gesamtmedikationskosten mit Frühdiagnose etwas niedriger zu liegen als im Fall ohne Frühdiagnose. Dies erscheint ebenfalls plausibel, sofern es nicht um die Behandlung der Grunderkrankung geht, da darüber hinaus Medikamente zur Vorbeugung und/oder Behandlung von (erneuten) Komplikationen anfallen können, die bei weiter

¹¹¹ Sonstige GKV-Kosten umfasst die nicht explizit aufgeführten GKV-Leistungsbereiche Heil- bzw. Hilfsmittelverordnungen, Behandlungs- und häusliche Krankenpflege, Fahrtkosten, Krankengeld und Dialyse. Nicht enthalten da auch nicht in den GKV-Gesamtkosten enthalten sind die Bereiche zahnärztliche Behandlungen und Zahnersatz sowie Rehabilitation.

¹¹² T-Test berücksichtigt nicht, dass es auf Grund von Stichprobenvariation (sampling error) in den GKV-Daten Schätzunsicherheit bei den hypothetischen Kosten pro Patient gibt.

fortgeschrittenen Fibrosen wahrscheinlicher sind. Der Unterschied ist jedoch nur schwach signifikant (13.842 EUR vs. 14.678 EUR, $p=0,068$).

3.2.6 Break-Even-Analyse (Endpunkt 9b)

Im Folgenden soll ausgehend von der vorangegangenen längerfristigen Kostenschätzung beurteilt werden, ob die zu erwartenden Kostensenkungen ausreichen, um auch die zusätzlichen (Diagnose)Kosten, die bei Einführung des Präventionsprogramms in die Regelversorgung entstehen, zu decken.

Die für die längere Frist geschätzten **durchschnittlichen erwarteten Ici-assoziierten Behandlungskosten ohne Frühdiagnose** als Summe aus Ici-Medikationskosten, Ici-assoziierten stationären Kosten sowie ambulanten Kosten von Internisten oder Gastroenterologen mit Arztgruppenschlüssel (AGS) 23 oder 26 (siehe Tabelle 74) betragen **je Fibrose - unter der Annahme desselben Casemix wie unter den 44 SEAL-Fibrose-Patienten - 7.769,97 EUR** (siehe Tabelle 74). Im Schnitt entstehen pro frühdiagnostizierter Fibrose im Rahmen von SEAL (zusätzliche) Diagnosekosten in Höhe von 2.334,30 EUR (vgl. Abschnitt 3.2.2.6). Entsprechend dem Verhältnis von (zusätzlichen) Diagnosekosten zur den 5-Jahres-Behandlungskosten ohne Frühdiagnose wäre das SEAL-Präventionsprogramm - unter Vernachlässigung weiterer Effekte, wie bspw. dass durch eine frühzeitige Erkennung der Lebererkrankung über die Lebenszeit betrachtet länger Kontrolltermine für diese Krankheit entstehen - kosteneffizient, wenn die frühzeitige Entdeckung und Behandlung der Grunderkrankungen die Ici-assoziierten Kosten innerhalb der ersten 5 Jahre im Schnitt um 30,0 % reduzieren könnten.

Gemäß der Schätzung **mit Früherkennung** belaufen sich die kumulierten Ici-assoziierten Kosten für die 5 Jahre nach der Diagnose (plus Diagnosequartal) auf **6.552,08 EUR** je Fibrose (siehe Tabelle 74). Dies entspricht einer durchschnittlichen **Einsparung von 15,7 %** gegenüber den geschätzten Kosten im Rahmen der Regelversorgung ohne Früherkennung. Dieser Größe liegt die Annahme zu Grunde, dass der Casemix bei Einführung der Früherkennungsmaßnahme vergleichbar mit dem der 44 SEAL-Patienten wäre.

Somit erscheint SEAL zumindest in den ersten 5 Jahren mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht kosteneffizient zu sein. Bei dieser Betrachtung wird jedoch - im Sinne des primären Endpunkts des SEAL-Projekts - ausschließlich auf entdeckte Fibrosen und die Kosten für ebendiese Patienten fokussiert. Vor diesem Hintergrund bleibt unklar, ob unter der Berücksichtigung möglicher Primärpräventionseffekte durch die Frühdiagnose und Behandlung anderer Hepatopathien ohne bereits vorliegende Fibrose (siehe Abschnitt 3.2.1.3), eine Kosteneffizienz in der 5-Jahres-Frist ggf. doch erreicht werden könnte. Zumindest ist innerhalb des 5-Jahres-Zeitraums mit einem (statistisch signifikanten) aber - aus unserer Sicht - ökonomisch nicht erheblichen Anstieg der Kosten bei Einführung des Präventionsprogramms unter Berücksichtigung der zusätzlichen Diagnosekosten zu rechnen. Für längere Zeithorizonte können auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussagen getroffen werden. Somit kann auch für diese eine Kosteneffizienz nicht ausgeschlossen werden.

3.2.7 Längerfristig durch Frühdiagnose mittels SEAL potentiell einzusparende Behandlungskosten (Klassenmodell) (Endpunkt 10)

Wie bereits dargelegt kann eine Verschiebung des Casemix des Fibroseausmaßes bei SEAL im Vergleich zu Fibrosen in der Kontroll-Kohorte festgestellt werden. Dadurch, dass Fibrosen in anderen (hier: früheren) Krankheitsstadien gefunden werden, könnten sich auch die Behandlungskosten ändern. Da es plausibel erscheint, dass die Behandlungskosten und insbesondere ihre Veränderung auch maßgeblich von der jeweiligen Grunderkrankung abhängen, erfolgt nun eine Auflistung der Häufigkeiten der Krankheitsstadien nach Grunderkrankungen sowohl für die SEAL-Patienten mit Fibrose als auch für die Patienten der GKV-Fibrose-Kontrollkohorte (siehe Tabelle 75).

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Tabelle 75: Verteilung der Grunderkrankungen & Krankheitsstadien in SEAL sowie in der GKV-Fibrose-Kontrollkohorte (Mengengerüst)

Führende Grunderkrankungen SEAL n=44 Kontrollkohorte n=1022	Stadium 0-1		Stadium 2		Stadium 3		Stadium 4		Gesamt	
	SEAL	Kontrollkohorte	SEAL	Kontrollkohorte	SEAL	Kontrollkohorte	SEAL	Kontrollkohorte	SEAL	Kontrollkohorte
Autoimmun Hepatitis	9,09 %	0,98 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,20 %	0,00 %	0,00 %	9,09 %	1,17 %
DILI	4,55 %	5,87 %	0,00 %	0,29 %	0,00 %	0,88 %	0,00 %	0,00 %	4,55 %	7,05 %
Eisenspeicherkrankheit	0,00 %	1,37 %	2,27 %	0,00 %	0,00 %	0,29 %	0,00 %	0,00 %	2,27 %	1,66 %
Fettleber oder Alkohol	54,55 %	51,86 %	2,27 %	2,84 %	4,55 %	17,81 %	0,00 %	0,29 %	61,36 %	72,80 %
Hepatitis B	2,27 %	1,96 %	0,00 %	0,10 %	0,00 %	0,59 %	0,00 %	0,00 %	2,27 %	2,64 %
Hepatitis C	4,55 %	5,87 %	2,27 %	0,10 %	0,00 %	0,98 %	0,00 %	0,10 %	6,82 %	7,05 %
Rechtsherzinsuffizienz	4,55 %	1,17 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %	2,25 %	0,00 %	0,00 %	4,55 %	3,42 %
Maligner Tumor	9,09 %	2,45 %	0,00 %	0,20 %	0,00 %	1,57 %	0,00 %	0,00 %	9,09 %	4,21 %
Gesamt	88,64 %	71,53 %	6,82 %	3,52 %	4,55 %	24,56 %	0,00 %	0,39 %	100 %	100 %

In Tabelle 75 wird beispielsweise deutlich, dass Fibrosen, die im Zusammenhang mit einer Fettleber und/oder alkoholischer Hepatopathie bestehen, in der GKV-Kontrollhorte anteilig deutlich häufiger bereits im Krankheitsstadium 3 waren (statt im Krankheitsstadium 1 oder 2 wie in SEAL). Auch die Fibrosen, die auf dem Boden einer Rechtsherzinsuffizienz entstanden sind, befanden sich in der Regelversorgung ohne Präventionsprogramm bei ihrer Entdeckung in deutlich fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Da die Behandlungskosten sowohl von der Grunderkrankung als auch von den Komplikationen (und somit von den Krankheitsstadien) abhängen, kann Tabelle 75 auch als Mengengerüst für eine mögliche grunderkrankungsspezifische Bewertung, wie sich die Behandlungskosten potenziell durch die frühzeitigere Diagnose verändern, dienen. Hierzu wäre in nächsten Schritt theoretisch eine Multiplikation der jeweiligen Menge mit dem entsprechenden Kosten je Grunderkrankung und Krankheitsstadium erforderlich. Eine solche Berechnung der durch SEAL potentiell einzusparenden Behandlungskosten wäre zwar theoretisch denkbar, erscheint praktisch in Anbetracht der verfügbaren Datenbasis jedoch sehr problematisch: In Anbetracht der niedrigeren Beobachtungsanzahlen für den SEAL-Casemix sowie für mehrjährige Behandlungskosten für die einzelnen Grunderkrankungen, in Kombination mit hohen Varianzen in den individuellen Kosten und resultierenden Powerproblemen, wird daher von der Berechnung des Preisgerüst abgesehen.

3.2.8 Anzahl Screening-Maßnahmen je diagnostizierte Leberfibrose (Endpunkt 11)

Die im Rahmen des SEAL-Programms gescreente Nennerpopulation umfasst 11.859 Checkup-Patienten. Unter Ihnen wurden 45 Fibrosen im weiten Sinne und 22 Fibrosen im engen Sinne entdeckt. Somit folgt, dass man mit dem im Rahmen des SEAL-Programms vorgesehenen spezifischen Algorithmus im Schnitt jeweils 264 Personen screenen muss, um eine Fibrose ($\geq F3$) zu entdecken bzw. 539 Personen um eine Fibrose im engen Sinne (F4) zu entdecken. Dieser sogenannten *number needed to screen (NNS)* unterliegt in Hinblick auf die Einführung in die Regelversorgung der Annahme, dass sich die SEAL-Teilnehmer in Hinblick auf relevante Merkmale (bspw. gegebene verdeckte Prävalenz sowie Weiterleitungswahrnehmungen) nicht von der Gesamtheit der regulären Check-up 35-Teilnehmern, die dann alle am Screening teilnehmen würden, unterscheiden.

Tabelle 76: Anzahl erforderlicher Screening-Maßnahmen je diagnostizierte Leberfibrose

Daten gemäß primärem Endpunkt (eCRF): SEAL-Nennerpopulation 11.859; Fibrose-Fälle i.w.S. 45; Fibrose-Fälle i.e.S. 22.

Number needed to screen (Stand: Juni 2021)	
Fibrose im weiten Sinne ($\geq F3$)	264
Fibrose im engen Sinne (F4)	539

Das SEAL-Screening umfasst auf der ersten Stufe keine (zusätzliche) invasive Maßnahme - eine Blutentnahme erfolgt im Rahmen des Checkup bereits standardmäßig. Daher führt dieses Screening auch zu keiner (zusätzlichen) körperlichen Belastung. Die NNS hat somit im Fall von SEAL keine Aussagekraft in Hinblick auf mögliche unnötige physische Belastungen der Teilnehmer ohne Fibrose.¹¹³

Auch unter Berücksichtigung des Kostenaspekts erscheint die Anzahl erforderlicher Screenings für sich betrachtet wenig kritisch. Zwar hängen die Diagnosekosten unmittelbar mit der erforderlichen Screeningzahl je Fibrose zusammen, allerdings sind die Diagnosekosten auf

¹¹³ Mögliche psychische Belastungen sowie weitere physische Belastungen dürften im Rahmen von SEAL - wenn überhaupt- nur die Teilnehmer mit Weiterleitung zum Facharzt betreffen, über welche die NNS nichts aussagt.

Hausarztbene, wo im Rahmen von SEAL die Screenings zunächst stattfinden, absolut sowie anteilig an den gesamten zusätzlichen Diagnosekosten mit 18,2% eher gering sind (siehe Abschnitt 3.2.2.6). Die SEAL-Diagnosekosten werden nicht (wesentlich) durch eine hohe NNS getrieben, sondern - wie bereits erwähnt - tendenziell durch die Anzahl an Biopsien und in einem gewissen Umfang durch fachärztliche Abklärungen, ohne dass Fibrosediagnosen vorliegen.

Verschiedene Screeningverfahren können - unter der Annahme gleicher Weiterleitungswahrnehmung und gleicher verdeckter Prävalenz - in einem gewissen Umfang auf Basis ihrer NNS in gewisser Hinsicht, wenngleich doch äußerst eingeschränkt, miteinander verglichen werden. Die Anzahl erforderlicher Screening-Maßnahmen kann sich bei einer Veränderung des Screening-Algorithmus ebenfalls verändern. Bspw. wenn das Leberscreening erst ab einer bestimmten Altersgrenze zum Check-up 35 hinzukäme oder eine alternative APRI-Cutoff-Grenze gewählt würde.

3.2.9 Alternative APRI-Cutoffs

Zur Beurteilung der Güte des SEAL-Präventionsprogramms und seiner Kosten ist u.a. das Verhältnis der Diagnosekosten aller gescreeenten Personen zur Anzahl der frühdiagnostizierten Fibrosen relevant. Es sollte entsprechend bei einer Evaluation des SEAL-Programms auch berücksichtigt werden, dass das Verhältnis der Diagnosekosten zur Anzahl der frühdiagnostizierten Fibrosen, auch maßgeblich durch die Wahl des APRI-Cutoff-Levels bzw. der mit ihr einhergehenden Sensitivität bzw. Spezifität des Screenings beeinflusst wird. Im SEAL-Programm erfolgte eine Weiterleitung ab einem APRI > 0,5 (in Kombination mit erhöhten Transaminasen ALT und/oder AST).

Im Rahmen der vorliegenden Evaluation kann kein „optimaler Cutoff“ bestimmt werden. Die Entscheidung über den Cutoff (hier: über einen höheren Cutoff) erfordert einen Trade-Off zwischen niedrigerer Sensitivität bei zugleich höherer Spezifität. Ein höherer APRI-Cutoff könnte somit - vor dem Hintergrund der relativ geringen Diagnosekosten auf Hausarztbene - durch sinkende Facharztweiterleitungen ggf. in Summe niedrigere Diagnosekosten je Fibrose implizieren, aber zugleich - durch eine höhere Anzahl an Falsch-Negativen, sprich Patienten, die, obwohl sie eine Fibrose (oder andere relevante Lebererkrankung) haben, nicht zum Facharzt weitergeleitet werden - auch einen niedrigeren medizinischen Nutzen herbeiführen.

Tabelle 77 zeigt die Auswirkungen einer APRI-Cutoff-Veränderung auf die Anzahl korrekt- bzw. falsch-positiv weitergeleiteter Patienten. Die Angaben sind in % bzw. normiert auf 100 Patienten, die bei einem Cutoff von 0,5 beim Facharzt ankommen würden. Es wird vereinfachend angenommen, die bei einem Cutoff von 0,5 entdeckten Fibrosen, seien die Gesamtheit der „true positives“, da nicht berücksichtigt werden kann, wie viele von denjenigen, die nicht weitergeleitet wurden (bzw. nicht beim Facharzt ankommen) in Wirklichkeit auch eine Fibrose haben.¹¹⁴ Entsprechend existieren in der Darstellung bei einem Cutoff von 0,5 gar keine als negativ klassifizierten. Negativ klassifizierte, also die Summe der Spalten „richtig-negativ“ und „falsch-negativ“, würden bei dem entsprechenden Cutoff gar nicht erst zum Facharzt weitergeleitet werden.

¹¹⁴ Diese Annahme ist nicht unproblematisch. Uns fehlt aber eine Informationsgrundlage, um es anders zu machen.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Tabelle 77: Auswirkungen alternativer APRI-Cutoffs

Auswirkung alternativer APRI-Cutoffs auf verschiedene Kennzahlen unter Vornahme einer Normierung auf 100 Patienten, die bei einem APRI-Cutoff von 0,5 beim Facharzt ankommen. Der Übersichtlichkeit halber ist die Darstellung auf ausgewählter (statt aller gemessenen) APRI-Werte verkürzt.

Cutoff APRI	Weitergeleitete	Richtig-Positiv (TP)	Falsch-Positiv (FP)	Richtig-Negativ (TN)	Falsch-Negativ (FN)	TP-Rate (Sensitivität) TP/(TP+FN)	TN-Rate (Spezifität) TN/(TN+FP)	Accuracy (TP + TN)/total	Präzision (TP/(TP+FP))
0,5	100	19	81	0	0	100,00%	0,00 %	0,19	0,19
0,55	84	17	67	14	2	88,89 %	17,44 %	0,31	0,20
0,6	71	14	57	24	5	73,33 %	29,74 %	0,38	0,20
0,65	58	13	45	36	6	68,89 %	44,62 %	0,49	0,22
0,7	50	11	39	42	8	57,78 %	52,31 %	0,53	0,22
0,75	42	10	32	49	9	51,11 %	60,00 %	0,58	0,23
0,8	36	8	28	53	11	42,22 %	65,13 %	0,61	0,22
0,85	32	8	24	57	11	40,00 %	70,26 %	0,65	0,24
0,9	29	8	21	60	11	40,00 %	73,85 %	0,68	0,26
0,95	27	7	20	61	12	35,56 %	75,38 %	0,68	0,25
1,05	23	6	17	64	13	31,11 %	78,97 %	0,70	0,25
1,1	20	5	15	67	13	28,89 %	82,05 %	0,72	0,27
1,15	17	5	12	69	14	24,44 %	85,13 %	0,74	0,28
1,2	15	5	10	71	14	24,44 %	87,69 %	0,76	0,31

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

1,25	13	5	8	73	14	24,44 %	90,26 %	0,78	0,37
1,56	8	4	5	77	15	20,00 %	94,36 %	0,80	0,45
1,8	5	3	3	78	16	13,33 %	96,41 %	0,81	0,46
2,12	3	2	1	80	17	11,11 %	98,46 %	0,82	0,63
3,52	2	1	1	80	18	6,67 %	98,97 %	0,82	0,60
4,29	2	1	0	81	18	6,67 %	99,49 %	0,82	0,75
4,7	1	1	0	81	18	4,44 %	99,49 %	0,82	0,67
5,12	1	1	0	81	18	4,44 %	100,00 %	0,82	1,00
5,85	0	0	0	81	19	0,00 %	100,00 %	0,81	-

Ein möglicher weiterer Indikator für eine Entscheidung über den Cutoff könnte der Zusammenhang der True Positive-Rate (auch bekannt als Sensitivität) und der False Positive-Rate (1-Spezifität) bei verschiedenen Cutoffs darstellen. Dieser Zusammenhang wird in der folgenden Abbildung grafisch in Form der sogenannten ROC¹¹⁵-Kurve veranschaulicht. Die ROC-Kurve verläuft oberhalb der Diagonalen und hat zu Beginn, wenn auch nur in einem kurzen Abschnitt, einen relativ steilen Anstieg.

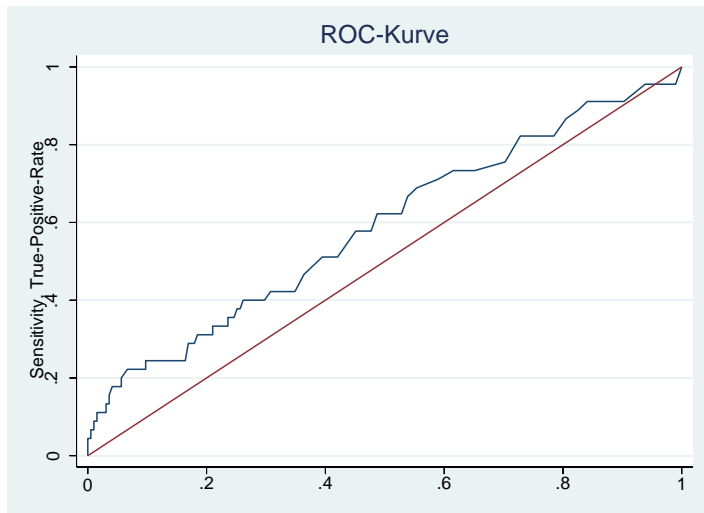


Abbildung 18: ROC-Kurve - Sensitivität in Abhängigkeit der FP-Rate bei alternativen APRI-Cutoffs

3.2.10 Fachärztliche Abklärung außerhalb von SEAL

Innerhalb der Nennerpopulation gab es 488 Patienten, die beim Hausarzt das Kriterium zur Weiterleitung erfüllen (APRI > 0,5 in Kombination mit mind. einer erhöhten Transaminase ALT oder AST). Die Auswertung der Primärdaten ergibt, dass von diesen 488 SEAL-Teilnehmern 240, also 49,2 % bei einem SEAL-Facharzt, niedergelassen oder Leberzentrum, abgeklärt und dokumentiert wurden.

Im Folgenden soll überprüft werden, ob ggf. eine fachärztliche Abklärung außerhalb von SEAL stattgefunden haben könnte oder auch innerhalb von SEAL, aber lediglich nicht dokumentiert wurde. Dies ist nur für den niedergelassenen ambulanten Bereich möglich und nur für Patienten, für die mindestens für das Checkup-Quartal selbst Abrechnungsdaten vorliegen. Idealerweise liegen Abrechnungsdaten noch für vier Quartale nach dem Checkup vor, um zu prüfen, ob innerhalb der mittleren Frist eine Abklärung der Leberwerterhöhung bei einem niedergelassenen Facharzt erfolgt sein könnte.

Für 213 der 248 nichtangekommenen SEAL-Teilnehmer liegen Abrechnungsdaten aus dem niedergelassenen Bereich vor. Zur Identifikation einer fachärztlichen Abklärung wird jeweils ermittelt, ob für den entsprechenden Patienten im Checkup-Quartal oder in den vier folgenden Quartalen von einem Arzt Abrechnungen einer spezifischen Facharztgruppe (operationalisiert über den Facharztgruppenschlüssel) vorliegen. Eine Auswertung dieser Abrechnungsdaten ergibt, dass 4 dieser SEAL-Teilnehmer von einem SEAL-Facharzt behandelt wurden (unklar, ob nur nicht dokumentiert oder wegen etwas Anderem untersucht). 70 Patienten wurden von einem Facharzt der Gruppen 23-32 behandelt, wobei dies die 4 Patienten mit SEAL-Facharzt-Abklärung ohne Dokumentation einschließt. Von den verbleibenden 143 Patient, ohne fachärztliche Abklärung innerhalb von SEAL und ohne Abrechnung aus der Gruppe AGS 23-32, war bei 63 Personen der SEAL-Hausarzt bereits ein

¹¹⁵ ROC = receiver operating characteristic.

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Internist (Arztgruppenschlüssel 03), sodass er möglicherweise selbst eine Abklärung vorgenommen haben könnte. 23 weitere Patienten haben einen anderen hausärztlich niedergelassenen Internisten (Arztgruppenschlüssel 03), der nicht ihr SEAL-Hausarzt war, innerhalb der 4 Quartale nach dem Checkup aufgesucht.

Somit ist anhand der Abrechnungsdaten von einer maximalen realen Abklärung innerhalb von SEAL von 81,1 % auszugehen (nämlich 240 innerhalb von SEAL-Abgeklärte, zuzüglich 156 möglicherweise außerhalb von SEAL-Abgeklärte von den 488 mit (theoretischer) Weiterleitung (gemäß SEAL-Algorithmus)). Diese Abklärungsquote ist als Obergrenze zu verstehen. Sie deutet darauf hin, dass der (kumulierte) medizinische Nutzen von einem solchen Präventionsprogramm praktisch (deutlich) höher liegen könnte, als es die SEAL-Fallzahlen vermuten lassen. Gleichzeitig implizieren die möglichen Abklärungen außerhalb von SEAL auch eine mögliche Unterschätzung der Summe der Kosten über die SEAL-Teilnehmer.

Unseres Erachtens muss bei einer Abklärungsquote zwischen 49,2 % und 81,1 % nicht von einem Akzeptanzproblem der Teilnehmer hinsichtlich des Präventionsprogramm, im Sinne eines massiven „Wegduckens“ ausgegangen werden. Hierbei sei jedoch angemerkt, dass bei den SEAL-Teilnehmern auf Grund ihrer aktiven Teilnahmeentscheidung mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Selektionseffekt in Richtung Leberbewusstsein aufgetreten ist. In diesem Lichte, könnten diese Abklärungsquoten in Hinblick auf eine Einführung in die Regelversorgung auch überschätzt sein und die „Wegduck“-Problematik unterschätzt.

3.3 Psychosoziale Evaluation und prozessbezogene Evaluation

3.3.1 Qualitative Evaluation

Insgesamt wurde Audiomaterial mit Umfang von vier Stunden und 32 Minuten produziert. Die durchschnittliche Interviewdauer für die Erstgespräche liegt bei ca. 19 Minuten. Die durchschnittliche Länge der Zweitgespräche liegt bei ca. 17 Minuten. Das längste Interview dauerte ca. 30 Minuten und das kürzeste Interview etwa acht Minuten. Insgesamt wurden 323 Textstellen codiert, wobei im Durchschnitt pro Interviewpartner 29 relevante Textstellen identifiziert wurden. Sofern Themen mehrfach angesprochen wurden, wurden sie auch mehrfach als Textstellen codiert. Insgesamt wurden acht Oberkategorien mit 25 Unterkategorien definiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Basis des Codesystems Schritt für Schritt dargestellt (Tabelle 78):

Tabelle 78: Oberkategorien und Anzahl Codierungen

Oberkategorie	Anzahl Codierungen (n)
Informationen über das SEAL-Programm	20
Arzt-Patienten-Beziehung	110
Subjektive Gründe für das Entstehen des Testergebnisses	99
Emotionale Reaktionen auf das Screening und dessen Ergebnisse	37
Hinzuziehen externer Informations- und Unterstützungsquellen	25
Barrieren im Ablauf des SEAL-Programms	12
Einstellungen gegenüber Screenings	20

Informationen über das SEAL-Programm

Nicht alle Patienten waren sich dessen bewusst, dass sie an einem Lebervorsorgeprogramm teilnehmen. Vier Personen gaben an, dass ihnen in der hausärztlichen Versorgung Information darüber gegeben wurden, was das SEAL-Programm ist und warum es sinnvoll wäre, daran teilzunehmen.

"Ja. Und dann ist mir so ein Programm vorgestellt worden, hat er mir ein Schreiben gegeben." (P 11)

"Er hat mir halt empfohlen, da dran teilzunehmen, hat mich zu einem anderen Spezialisten für Leberwerte weitergeschickt, also gesagt, ich soll bitte zu der und der Ärztin, die halt bei dieser Umfrage hier auch mitmacht, und das habe ich ja dann natürlich auch befolgt." (P 7)

Zwei Patienten äußerten sich jedoch gegensätzlich. Ihnen war nicht bewusst, was das SEAL-Programm ist und sie wurden erst durch die schriftliche Einladung zum Telefoninterview darauf aufmerksam.

"Unser Hausarzt hat mir ein Schreiben hingelegt und hat gesagt, ich soll das unterschreiben. Ich wusste momentan nicht, was ich unterschreibe. Ich habe gedacht das wäre durch den Datenschutz, weil man das überall momentan unterschreiben muss. Das habe ich nachher erst erfahren, wie ich Post von euch gekriegt habe." (P 1)

"Wie komme ich überhaupt dazu, in dieses Programm zu kommen? Aus welchem Grund?" (P 4)

Das fehlende Bewusstsein über die Teilnahme an SEAL und damit auch über dessen Inhalte, Abläufe und Bedeutung kann mit zwei Faktoren zusammenhängen: Einerseits spielten mangelndes Interesse, eingeschränkte kognitive Fähigkeiten und damit verbunden unzureichende Gesundheitskompetenz in Kombination mit Verständnisproblemen eine Rolle.

"Ach was haben Sie denn gemacht? Ultraschall. Das weiß ich. Es ist mir jetzt nicht alles geläufig, muss ich sagen." (P 10)

"Ich verstehe die Medizin gar nicht." (P 3)

"Der hat mir das gesagt, ich konnte mir das aber nicht merken, weil, ja, das sind immer so spezielle Namen." (P 7)

Andererseits wurde der Informationsfluss zwischen den Versorgern und den Patienten als nicht ideal empfunden. Die Patienten sahen hier mehrheitlich die Mediziner bzw. das Praxispersonal in der Pflicht, aktiv Informationen zu vermitteln.

"Der hat mich dumm sterben lassen (lacht)." (P 1)

"Er saß praktisch mit dem Rücken zu mir am PC, und ich saß hinter ihm noch auf dieser Untersuchungsliege und habe dann mitgelesen, was er getippt hat." (P 9)

"Aber ich weiß, dass eine Arzthelferin, so wie ich das gehört habe, hat die das mit reingebracht und hat gesagt: "Herr Doktor, das nehmen wir auch mit ins Programm. Und irgendwie ... na, er hat es mir dann angeboten. Aber wie und was? Einen Haufen Blut habe ich abgenommen gekriegt, aber ich weiß nicht wofür, was da alles analysiert wurde oder sonst irgendwas. Das kann ich nicht sagen." (P 2)

Arzt-Patienten-Beziehung

Der nicht optimal laufende Informationsfluss hängt mit der Arzt-Patienten-Beziehung zusammen. Die Hälfte der Patienten stellten sich in ihren Erzählungen überwiegend passiv dar.

"Es hat mich ja keiner danach gefragt." (P 8)

"Also wenn sie jetzt sagen würde: "kommen Sie dann einmal" schon, aber ansonsten würde ich jetzt von mir aus jetzt nicht noch einmal hinlaufen, weil, wenn sie das sagt, das müsste so gehen, und dann, sie als Ärztin dürfte das ja dann wissen." (P 7)

Andere hingegen schildern ihren Umgang mit dem medizinischen Personal deutlich aktiver, wobei dies jedoch meist mit Unzufriedenheit über die Behandlungssituation einhergeht.

"Ich werde das jetzt abwarten, was sie mir erzählt. Wenn ich damit nicht zufrieden bin, dann würde ich vielleicht noch mal einen Termin beim Internisten abmachen und fragen, ob er mir noch mal ein bisschen dazu erzählen kann." (P 9)

"Ich muss ja jetzt dann wieder dahin, und dann werde ich das auch ansprechen. Deshalb sage ich ja, ich ärgere mich über mich selbst, dass ich das da nicht gleich angesprochen habe." (P 8)

"Dann werde ich sofort reagieren, werde ich das Gespräch suchen." (P 10)

"Ich muss mich sehr stark einbringen. Sehr stark." (P 11)

Die Bewertung der Kommunikation steht direkt in Verbindung mit dem Vertrauen der Patienten in ihre Versorger und der Beurteilung deren Kompetenz. In den meisten Fällen, in denen von guter Kommunikation berichtet wurde, fiel auch ein insgesamt positives Urteil über

die versorgende Person. Gleichwohl schätzten manche Patienten vor allem bei komplexeren Gesundheitsproblemen ihre Hausärzte als nicht kompetent genug ein.

"Und ich glaube auch, mein Hausarzt ist da nicht so der maßgebende Mann, finde ich." (P 11)

"Ach na ja, hat man kein Vertrauen." (P 3)

Die Mehrheit jedoch war sehr zufrieden mit ihrer hausärztlichen Versorgung. Es ist anzunehmen, dass selten extrem negative Einschätzungen in diesem Bereich auftreten, da Selektionsprozesse bei der Wahl des Versorgers wirken, bis man eine Person gefunden hat, bei der man sich wohl fühlt.

"Ich vertraue meinem Arzt blind." (P 2)

"Der ist gut. [...] Ist halt der Hausarzt. Zu dem geht man nur, wenn man zufrieden ist" (P 5)

"Sehr gutes Vertrauen." (P 7)

"Wenn sie sich [...] damit auskennt, geht sie schon sehr stark auf mich ein." (P 9)

Diejenigen, die bereits in fachärztlicher Abklärung waren, beschrieben auch die dortige Behandlung äußerst positiv.

"Das war eine super Untersuchung. [...] Die Praxis auch ganz toll. Sehr genau in allem, was er gemacht hat." (P 10)

"Also da fühle ich mich ja jetzt wirklich in guten Händen, denke ich mal, dass es da vorangeht und die irgendwas dann auch herausfinden." (P 8)

Subjektive Gründe für das ungünstige Testergebnis

Zum besseren Verständnis des Kontexts, in dem sich die Befragten befanden, wurden die subjektiv wahrgenommenen Risikofaktoren und mögliche Entstehungsgründe für schlechte Leberwerte aus Sicht der Befragten ebenfalls codiert. Zwar waren für alle Patienten zum Zeitpunkt des Interviews erhöhte Leberwerte dokumentiert worden, nicht alle hatten jedoch eine entsprechende Aufklärung von ihrem Arzt bereits erhalten. Insgesamt 34 Nennungen beziehen sich auf andere Erkrankungen, die bei den Personen vorab diagnostiziert wurden, darunter Nierenkrebs, Hautkrebs, Magenschleimhautentzündung, Asthma, Herzinfarkte, Fettleber, Gallenentfernung, Rheuma. Die Population ist also als eher krankheitserfahren einzustufen. Komorbidität und damit verbundene Medikation wurde häufig als Grund für ein negatives Testergebnis angeführt.

"Nein, weil ich musste ja viele Tabletten nehmen, und da hat mir die gesagt, das kommt durch die Tabletten." (P 1)

"Aber ich nehme natürlich verdammt viele Tabletten." (P 4)

Auch ungesunde Lebensstile wurden als mögliche Risikofaktoren gesehen, wobei die Frage nach Tabak- und Alkoholkonsum häufig verneint wurde. Wenn riskanter Substanzkonsum genannt wurde, so liegt der bei allen Befragten in der Vergangenheit. Aktuelles Risikoverhalten zeigte sich nach Angabe der Befragten nur in Fehlernährung und mangelnder Bewegung.

"Ich bin ein Sportlegastheniker." (P 4)

"Ich bin kein sportlicher Typ, bin ich ehrlich." (P 1)

"Ich habe 50 Zigaretten am Tag geraucht. Mache ich jetzt nicht mehr." (P 2)

"Meine Ernährung müsste ich eigentlich total umstellen." (P 6)

Emotionale Reaktionen auf das Screening und dessen (vorläufige) Ergebnisse

Insgesamt hielten sich die kurzfristigen negativen Konsequenzen des Screenings in Grenzen. Außer Patientin 5, die berichtete, dass ihre Leberwerte gut seien, hat sich jeder Patient zu den eigenen Emotionen hinsichtlich der zu hohen Leberwerte geäußert. Da es sich hierbei um die Kernfragestellung der Untersuchung handelt, werden alle Äußerungen tabellarisch dargestellt und eingestuft (vgl. Tabelle 79). Die negativen genannten Emotionen beschreiben dabei vor allem Sorge und Angst. Es zeigte sich, dass sich die positiven und negativen Nennungen die Waage halten. Bei zwei der Patienten, die negative Emotionen berichteten, stellten sich allerdings nach abschließender Befundklärung auch wieder positive Emotionen ein. Dies zeigt, dass vor allem eine schnelle Diagnosestellung relevant ist, um negative Emotionen im Rahmen eines Abklärungsprozesses niedrig zu halten. Auch das Vertrauen in das behandelnde Personal wurde von einer Person im Kontext mit Sorgen genannt und half dabei, diese anfänglich entstandenen Emotionen zu reduzieren.

"Nein, jetzt ist alles weg, ich vertrau denen voll." (P 3)

Weiterhin muss hier angeführt werden, dass die Patientenpopulation höheren Alters ist und bereits einige Erfahrungen mit Erkrankungen hat. Dies kann zu einer eher gelassenen Haltung führen, die unter Umständen nicht für alle Check-Up-35-Teilnehmenden gilt.

"Wissen Sie, ich habe Krebs vor zwei Jahren gehabt. Also, da habe ich jetzt mit der Leber so gar keine Probleme." (P 2)

Tabelle 79: Positive und negative Emotionen im Rahmen des Screenings

Patient	Richtung	Zitat
1	+	"Normal, wie normal, bin ich ganz ehrlich. [...] Und ich fühle mich auch wohl und ... deswegen."
2	+	"Ich habe mir da eigentlich kein Kopfzerbrechen gemacht wegen der Leber. [...] Es geht mir gut, wunschlos glücklich."
3	-	"Wenn da noch gesagt wird (lacht), die Werte sind so schlimm, wenn der Arzt schon Angst hat, dann kriegt man auch Angst."
4	-	"Ach Gott, dann sage ich: O.k., dann ist es so. Ich habe mein Leben gelebt, fertig, dann ist halt vorbei. Also sagen wir mal so, ich habe keinen ausgeprägten Lebenswillen im Moment."
5	/	/
6	+	"Nein, direkt besorgt nicht. [...] ich dachte, och ja, wenn der meint in zehn Jahren, dann ist das gar nicht so schlimm (lacht)."
7	+	"Nein, ich meine, mehr als drauf achten kann ich eh nicht."
8	-	"Also emotional ging es mir schlecht, bis dass die mir dann gestern gesagt haben eigentlich, dass ich ... dass es schon mal kein Leberkrebs ist. [...] Mal denkt man, na ja wird schon nichts sein, und ein andermal dann steigert man sich dann doch da rein, dass man doch mehr hätte."
9	-	"Ich war schon etwas ... [...] Ich habe gedacht: Erst mal abwarten, was er sagt, aber ich war natürlich erleichtert, als er dann geschrieben hat: keine Anzeichen."
10	+	"Ich bin keiner, der Angst hat vor irgendwas. Ich denke, es ist alles gut. [...] Tief in meinem Innersten habe ich es gewusst und habe das jetzt bestätigt bekommen, und jetzt bin ich glücklich."
11	-	"Also nicht so gut. Ich habe gedacht, erst das Herz, jetzt kommt die Leber auch noch."

Hinzuziehen externer Informations- und Unterstützungsquellen

Sei es aufgrund schlechter Informationslage oder aufgrund möglicher seelischer Beeinträchtigungen durch die schlechten Leberwerte, gaben einige der Befragten an, sich externe Quellen gesucht zu haben. Diese dienten der Information, der sozialen Unterstützung oder der Interpretation und Einordnung von Befunden. Die externen Quellen konnten Gesundheitsfachpersonen sein oder Experten mit Erfahrungswissen.

"Das ist mein Patenkind, die ist Ergotherapeutin: Sag mir mal bitte, was die Leberwerte sind. Und die hat mir das gesagt, dann wusste ich es." (P 1)

"Nein, ich habe nur bei denen gefragt, bei den Menschen, wer schon die Galle entfernt gekriegt hat." (P 3)

"Mein Bruder war Altenpfleger, und der hat auch so ein bisschen Ahnung. [...] Und dann unterhalten wir uns ab und zu mal darüber." (P 6)

"Die Apothekerin hat mir auch gesagt, ich soll mir keine Sorgen machen, so schlimm wäre das nicht." (P 1)

"Ich habe eine Nichte, die schafft in der Apotheke. Ich dachte, wenn sie kommt, dann guckt sie sich das an (stöhnt), aber bis jetzt ist sie nicht gekommen." (P 3)

Zwei Personen gaben an, zwar eine Familie zu haben, mit der potenziell gesundheitliche Probleme besprochen werden könnten, diese Gespräche fanden jedoch nicht statt. Eine Person nahm sich als isoliert wahr und erweckte den Eindruck, nicht glücklich darüber zu sein.

"Über Krankheiten reden wir überhaupt nicht in der Familie oder sonst irgendwas." (P 2)

"Die Familie ist groß. [...] Aber ich sage denen nicht so viel, weil die haben eigene Sorgen, jeder hat was Eigenes." (P 3)

"Ich habe auch niemanden, der so darüber Bescheid weiß. Das Einzige, was ich gehabt habe, war meine Mutter, aber die ist jetzt schon auch bald zehn Jahre tot und sonst (seufzt) niemanden, der mit mir sich unterhalten könnte." (P 11)

Barrieren im Ablauf des SEAL-Programms

Wie bereits angeführt, stellt eine schleppende Zuweisung und entsprechende Diagnosestellung einen Risikofaktor für die Entwicklung negativer Emotionen dar. Eine Person beschrieb die Wartezeit als nervenaufreibend.

"Also, ich muss sagen, man hat schon relativ Wartezeit dazwischen, obwohl es ja doch schon schneller geht [...] als wenn man sich jetzt selbst um alles kümmern muss, nur, es ist schon nervenaufreibend." (P 8)

Die Person erläuterte, dass sie viele verschiedene Abklärungstermine hatte, die nicht nur zeitlich, sondern auch räumlich voneinander entfernt waren.

"Ich wäre lieber eine Woche dageblieben [...] und man hätte dann da alles nacheinander gemacht. So warte ich dann ja, wie jetzt mit der Darmspiegelung, habe dann hier gewartet auf die Ergebnisse von der Darmspiegelung, musste dann zu meinem Hausarzt, mir den Arztbericht ausdrucken lassen, den er von (Ort) gekriegt und, und bin dann damit wieder nach (anderer Ort) gefahren. Ich meine, das ist ja für mich nicht mal um die Ecke." (P 8)

Auch andere Patienten brachten Mobilität als mögliches Hindernis in das Gespräch ein, während zwei Befragte mitteilten, sie hätten kein Problem mit größeren Distanzen.

"Ja, und es ist schlechtes Parken und meinem Mann war es nicht gut, der muss mich ja fahren, dem geht es nämlich auch nicht so gut. Und deswegen allein schon." (P 1)

"Das ist ein kleiner Ort, in dem ich wohne, wir haben praktisch nicht so groß die Auswahl, aber (seufzt) ich muss mir schon Alternativen suchen, weil ich weiß nicht, wie lange ich noch Auto fahren kann." (P 11)

Einstellungen gegenüber Screenings

Zwei Personen gaben an, sie würden weitere Vorsorgeuntersuchungsverfahren kennen, und zwar Lungenscreening und Brustkrebsscreening. Insgesamt äußerten sich die Befragten mehrheitlich positiv gegenüber Screeningverfahren und speziell auch bzgl. des SEAL-Programms. Auffallend ist, dass sich auch drei der Personen, die negative Emotionen im Rahmen des Abklärungsprozesses berichteten, eindeutig für Vorsorgeprogramme aussprachen. Ausschlaggebend sei dabei ein reibungsloser und schneller Ablauf.

"Ja, das finde ich eine gute Sache, wenn man da in Behandlung ist und befragt wird. Und: Ist es nichts, ist es auch gut." (P 11)

"Und das ergibt dann hinterher mit dem besseren Wissen [...] ist in jedem Fall absolut ein Vorteil." (P 10)

"Ja, das ist beruhigend. Also, ich muss sagen, das war das Beste, was ich machen konnte, dem Projekt hier zuzustimmen, weil ich doch merke, das geht Hand in Hand, das geht schnell, und man ist in guten Händen." (P 8)

"Es tut ja nicht weh. Und das beruhigt ja auch, wenn man weiß, dass sich da nichts zum Schlimmen verändert." (P 9)

3.3.2 Schriftliche Patientenbefragung

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der schriftlichen Patientenbefragung dargestellt und die Hypothesen schrittweise geprüft. Zunächst erfolgt eine systematische Prüfung des eingesetzten, für diese Studie ins Deutsche übersetzten Messinstruments zur Beantwortung der Frage wie psychosoziale Effekte eines Leberscreenings standardisiert erfasst werden können.

3.3.2.1 Messung psychosozialer Konsequenzen

Der Psychological Consequences Questionnaire (PCQ) wurde 1992 in Australien entwickelt und misst mit drei Subskalen (körperlich, emotional und sozial) negative (12 Items) und positive (10 Items) Konsequenzen von Brustkrebscreenings (Cockburn et al. 1992). Die PCQ-Items können sowohl zu den drei Subskalen (körperliche, emotionale und soziale Dysfunktion) addiert werden, als auch zu einem positiven (PCQ-pos) und negativen (PCQ-neg) Gesamtscore. Ein höherer Wert bedeutet jeweils eine höhere Belastung bzw. weniger positivere Effekte auf den entsprechenden Dimensionen. Der Wertebereich für die negative Subskala des PCQ ist 0 „keinen negativen psychosozialen Konsequenzen“ und 36 „maximal negative psychosoziale Konsequenzen“ und für die positive Subskala 0 „maximale positive psychosoziale Konsequenzen“ und 30 „minimal positive psychosoziale Konsequenzen“. Wie in Kapitel 2.3.3.3 bereits angeführt, erfolgte für das SEAL-Projekt eine Übersetzung der Skalenwerte ins Deutsche mithilfe der Methode der Übersetzung-Rückübersetzung unter Beteiligung zweier bilingualer (deutsch und englisch) Experten. Die Items wurden sprachlich an den Kontext des Leberscreenings angepasst und im Rahmen einer Expertenrunde konsentiert. In einer psychometrischen Analyse wurden die Eigenschaften der deutschen Version des PCQ für Lebererkrankungen überprüft (Fichtner et al. 2021). Das Instrument weist hohe Akzeptanz (Unit-Non-Response-Raten 3,3% bis 8,8% für positive Items und 2,3% bis 3,9% für negative Items), hohe interne Konsistenz (Cronbach's Alpha 0,95 (negative Subskala) bzw. 0,90 (positive Subskala) und angemessene Konvergenzvalidität auf. Die Drei-Faktor-Struktur konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Bodeneffekte deuten auf eingeschränkte Inhaltsvalidität hin, könnten aber auch mit der unpassenden Stichprobe zusammenhängen (mehrheitlich negativ gescreente Personen). Hierzu bedarf es weiterführender Studien. Alles in allem zeigt die deutschsprachige Version des PCQ ausreichend gute psychometrische Eigenschaften, um psychosoziale Konsequenzen eines Leberscreenings zu messen.

3.3.2.2 Unterschiede zwischen positiv und negativ Gescreenten

Zunächst wurden die gemessenen Konstrukte deskriptiv betrachtet und Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (positiv gescreente vs. negativ gescreente Personen) analysiert (vgl. Tabelle 80). Die beiden Vergleichsgruppen unterscheiden sich sehr stark hinsichtlich ihrer Stichprobengröße, was die statistische Power der Aussagen einschränkt. Die Normalverteilungsannahme ist für alle untersuchten Variablen verletzt. Dies gilt insbesondere für die Gesamtstichprobe sowie für die negativ Gescreenten. Der Test auf Varianzhomogenität (Levene-Test) wird für alle gemessenen Konstrukte insignifikant, sodass von

Varianzhomogenität ausgegangen werden kann. Gemäß (Kubinger et al. 2009) begründet der zentrale Grenzwertsatz für Stichproben ab 30 Fällen, dass Normalverteilung keine zwingende Voraussetzung für den t-Test ist. Diese Fallzahlgrenze ist nur für eine der beiden Gruppen überschritten, sodass ein non-parametrisches Verfahren (Mann-Whitney-U-Test) vorzuziehen wäre. Allerdings ist Normalverteilung in der kleinen Gruppe der positiv Gescreenten gegeben. Da der t-Test auf Verletzung der Normalverteilungsannahme als robust angesehen wird, solange die Varianzen gleich sind, wird hier die Welch-Korrektur des t-Tests angewandt. (Kubinger et al. 2009, Eid et al. 2017). Zur Berechnung der Effektstärke wurde Cohen's d mit dem Korrekturverfahren nach Hedge verwendet.

Hinsichtlich der negativen psychosozialen Konsequenzen unterscheiden sich die beiden Gruppen stark voneinander. In allen Teilskalen (körperliche, emotionale und soziale Dysfunktion) sowie auf der negativen Gesamtskala wurden höhere Mittelwerte bei positiv Gescreenten als bei negativ Gescreenten gemessen, sodass sich dies erwartungsgemäß als stärkere psychosoziale Belastung unter den positiv Gescreenten interpretieren lässt. Der Welch-Test ist nur für die emotionale Subskala mit $p=0,027$ signifikant und weist mit 0,626 einen mittleren Effekt auf. Für die Gesamtskala der negativen Konsequenzen des Screenings wird ebenfalls ein Effekt mittlerer Stärke mit einem korrigierte Cohen's d von 0,521 berechnet. Der Mittelwert für die negative Gesamtskala des PCQ liegt bei 6,6 für negativ Gescreente und mit 11,2 deutlich höher für positiv Gescreente. Insgesamt sind diese Skalenwerte allerdings als mäßig negative Konsequenzen zu interpretieren, da sie unterhalb des mittleren Werts der Gesamtskala (18) liegen.

Bezüglich der positiven psychosozialen Konsequenzen wurden geringere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sowohl auf den Subskalen als auch auf der Gesamtskala verzeichnet. Für alle Skalen wurden keine signifikanten Unterschiede und niedrige Effektstärken (unter 0,2) ausgewiesen. Mit einem Mittelwert von etwa 17 auf der Gesamtskala liegt der Durchschnitt allerdings über der Mitte des Wertebereiches, sodass dieses Ergebnis als mäßiges Auftreten positiver Effekte für beide Gruppen zu bewerten ist.

Zur Messung von Ängstlichkeit wurde die Kurzform des State-Trait-Angst-Inventars (STAI) genutzt und auf einen Wertebereich von 0 „niedrig“ bis 80 „hoch“ normiert (Bekker et al 2003). Positiv Gescreente liegen zwar mit 43,8 im Durchschnitt etwas über den negativ Gescreenten (MW=39,3), dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant und weist eine geringe Effektstärke auf. Die beiden Gruppen liegen mit diesen Durchschnittswerten in der Skalenmitte.

Der Schweregrad der Komorbidität wurde über den KOMO-Score mit einem normalisierten Wertebereich zwischen 0 und 10 operationalisiert. Höhere Werte stehen für schwerwiegendere Komorbidität. Es zeigte sich, dass in der positiv gescreenten Gruppe ein höherer Mittelwert mit 2,5 im Vergleich zu den negativ Gescreenten (1,1) gemessen wird. Dieser Unterschied ist signifikant und weist einen starken Effekt von 0,801 auf. Die positiv Gescreenten sind also signifikant stärker von schwerwiegender Komorbidität betroffen.

Ähnliches spiegelt sich auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider, die über die SF-12-Subskalen (körperlich und psychisch) abgebildet wurde. Die Skala wurde für eine deutsche Stichprobe normiert und höhere Werte stehen für höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Wirtz et al 2018). Es werden höhere Mittelwerte für negativ Gescreente (MW=43,2, resp. MW=48,8) als für positiv Gescreente (MW=40,6, resp. MW=45,1) gemessen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist und mit 0,24 resp. 0,34 niedrige Effektstärken aufweist.

Die Gesundheitskompetenz wurde über den HELP-Fragebogen abgebildet, der zwischen Gesundheitskompetenz in der Anwendung medizinischer Informationen und Gesundheitskompetenz in der Kommunikation mit Behandlern unterscheidet. Je höher die Skalenwerte, desto größer sind die subjektiv eingeschätzten Schwierigkeiten, die die Patienten in diesen Bereichen haben. Insgesamt gaben beide Gruppen durchschnittlich eher

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

höhere Kompetenzen an und die Unterschiede zwischen ihnen waren gering. Dies spiegelt sich auch im Welch-Test und in geringer Effektstärke wider.

Zuletzt wurde die Kommunikationskompetenz betrachtet, die als Selbsteinschätzung über zwei Subskalen des KOKO-Fragebogens gemessen wurden (kritische und partizipative Kommunikation sowie aktive und krankheitsbezogene Kommunikation). Beide Subskalen bilden Gesprächskompetenzen ab, die Patienten in der Interaktion mit ihren behandelnden Ärzten zur gelungenen Verständigung befähigen. Höhere Werte stehen für höhere Gesprächskompetenzen. Auffallend ist, dass die Gruppe der positiv Gescreenten einen höheren Mittelwert hinsichtlich kritischer und partizipativer Kommunikation aufweist als die negativ Gescreenten, aber hinsichtlich aktiver und krankheitsbezogener Kommunikation unter der Vergleichsgruppe liegt. Insgesamt liegen die Mittelwerte für beide Skalen im etwas über dem Skalenmittelpunkt, sodass von durchschnittlich guter Kommunikationskompetenz ausgegangen werden kann. Die Unterschiede sind nicht signifikant und weisen geringe Effektstärken auf.

Tabelle 80: Merkmalsunterschiede zwischen den Teilpopulationen

Skala	Gesamt- population		Negativ Gescreente		Positiv Gescreente		Varianzhomogenität (Levene-Test)	Gruppenvergleich (Welch-Test)	Cohen's d (Hedges' Korrektur)
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)			
PCQ-negative Konsequenzen									
Körperliche Dysfunktion Wertebereich [0-12]	495	2,4 (3,1)	476	2,3 (3,1)	19	3,5 (3,7)	0,283	0,201	-0,366
Emotionale Dysfunktion Wertebereich [0-15]	496	3,4 (4,5)	476	3,3 (4,4)	20	6,1 (5,1)	0,231	0,027	-0,626
Soziale Dysfunktion Wertebereich [0-9]	495	1,3 (2,1)	476	1,2 (2,1)	19	1,7 (1,8)	0,661	0,340	-0,197
PCQ-negative Konsequenzen Gesamt Wertebereich [0-30]	479	6,8 (8,8)	461	6,6 (8,8)	18	11,2 (9,5)	0,516	0,059	-0,521
PCQ-positive Konsequenzen									
Körperliche Dysfunktion Wertebereich [0-9]	468	5,9 (2,8)	449	5,9 (2,8)	19	5,5 (3,0)	0,728	0,520	0,164

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Emotionale Dysfunktion Wertebereich [0-15]	472	7,2 (3,8)	453	7,2 (3,8)	19	7,7 (3,8)	0,558	0,580	-0,130
Soziale Dysfunktion Wertebereich [0-6]	467	3,9 (1,9)	450	3,9 (2,0)	17	4,1 (1,9)	0,740	0,672	-0,102
PCQ-positive Konsequenzen Gesamt Wertebereich [0-36]	450	17,1 (7,7)	433	17,0 (7,7)	17	17,8 (7,9)	0,851	0,715	-0,094
<hr/>									
STAI-Y-6 (normiert) Wertebereich [20-80]	443	39,4 (13,3)	428	39,3 (13,2)	15	43,8 (15,1)	0,627	0,274	-0,338
<hr/>									
KOMO-Score (normiert) Wertebereich [0-10]	503	1,6 (1,2)	484	1,5 (1,1)	19	2,5 (1,6)	0,009	0,018	-0,801
<hr/>									
SF-12 Körperliche Summenskala (normiert) Wertebereich [0-100]	454	43,1 (10,8)	436	43,2 (10,9)	18	40,6 (10,5)	0,655	0,318	0,239
SF-12 Psychische Summenskala (normiert) Wertebereich [0-100]	454	48,7 (11,1)	436	48,8 (11,1)	18	45,1 (10,9)	0,905	0,170	0,338

HELP (Anwendung medizinischer Informationen)	482	1,8 (0,8)	463	1,8 (0,8)	19	2,0 (0,8)	0,951	0,408	-0,214
Wertebereich [1-5]									
HELP (Kommunikation mit Behandlern)	498	1,9 (0,9)	479	1,9 (0,9)	19	1,8 (1,0)	0,941	0,889	0,035
Wertebereich [1-5]									
Kritische und partizipative Kommunikation	483	60,3 (21,8)	464	60,2 (21,7)	19	64,9 (24,1)	0,852	0,406	-0,219
Wertebereich [0-100]									
Aktive und krankheitsbezogene Kommunikation	477	58,2 (24,3)	458	58,4 (24,4)	19	53,5 (23,4)	0,282	0,384	0,200
Wertebereich [0-100]									

3.3.2.3 Zusammenhänge unter den Variablen

Vor der Anwendung multivariater Verfahren, wurden die Zusammenhänge zwischen den zu untersuchenden Variablen bivariat betrachtet (Tabelle 81). Dies ermöglicht neben der Analyse von Unterschieden auch die Identifikation von Zusammenhängen zwischen den gemessenen Konstrukten. Schwerpunkt der Untersuchung lag hierbei auf den Variablen, die (möglicherweise) mit negativen psychosozialen Konsequenzen zusammenhängen.

Die drei Subskalen der positiven und negativen PCQ-Scores korrelieren jeweils positiv und stark untereinander (Pearson's $r=0,840$; $0,761$ und $0,842$; $0,597$). Zwischen dem positiven und dem negativen PCQ-Gesamtscore wurde ein signifikanter schwach positiver Zusammenhang gemessen ($r=0,120$). Ängstlichkeit korreliert mit allen Subskalen positiv auf einem Signifikanzniveau von $0,01$. Die Krankheitsschwere weist einen signifikant positiven Zusammenhang mit negativen psychosozialen Screening-Konsequenzen auf, keinen Zusammenhang jedoch mit positiven Konsequenzen. Zwischen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperlich und psychisch) und negativen Konsequenzen ergeben sich ebenfalls erwartete negative Zusammenhänge: Je niedriger die Lebensqualität, desto höher die negativen psychosozialen Konsequenzen. Während für die Kommunikationskompetenzen kaum signifikante Zusammenhänge erkennbar sind, korrelieren die Gesundheitskompetenz in der Anwendung medizinischer Informationen und im Umgang mit Behandlern positiv mit den negativen Konsequenzen des Screenings. An dieser Stelle sei wiederholt betont, dass höhere Werte auf den Gesundheitskompetenzskalen für größere Schwierigkeiten in den entsprechenden Kompetenzen stehen, sodass stärkere Schwierigkeiten in den beiden Domänen mit stärkeren negativen psychosozialen Screening-Konsequenzen einhergehen. Das Vorhandensein sozialer Unterstützung korreliert positiv mit negativen Konsequenzen, was sich unter Umständen dadurch erklären lässt, dass sie durch das Auftreten jener überhaupt in Anspruch genommen werden. Mit $r=-0,177$ und $r=-0,160$ korrelieren die Variablen Zufriedenheit mit Informationen zum Ablauf des Screenings und über Risikofaktoren negativ mit psychosozialen Konsequenzen. Auch dieses Ergebnis ist plausibel. Weiterhin wurden auch die Zusammenhänge mit Geschlecht und Alter untersucht, wobei sich hier keine signifikante Korrelation mit der negativen PCQ-Skala feststellen lässt. Höheres Alter hängt negativ mit körperlichen ($r=-0,144$) und sozialen ($r=-0,191$) positiven Screening-Konsequenzen zusammen, was sich auch in der schwachen Korrelation mit dem Gesamt-Score ($r=-0,117$) widerspiegelt.

Tabelle 81: Bivariate Korrelationen

	PCQ negative Konsequenzen				PCQ positive Konsequenzen				gesundheitsbez. Lebensqualität			Gesundheitskompetenz		Kommunikationskompetenz		Informationszufriedenheit				Geschlecht	Alter		
	Körperlich	Emotional	Sozial	Gesamt-Score	Körperlich	Emotional	Sozial	Gesamt-Score	Ängstlichkeit	Krankheits-schweregrad	körperlich	psychisch	Anwendung med. Info.	Umgang mit Behandlern	kritische und part. Komm.	Aktive und krankheitsbezogene Komm.	Soziale Unterstützung	Screening-ablauf	Risiko-faktoren			Screening-ergebnis	
PCQ negativ	Körperlich	1	,840**	,761**	,939**	0,045	,242**	-0,063	,115	,442**	,451**	-,498**	-,542**	,323**	,330**	-,120**	-0,075	,240**	-,196**	-,188**	0,070	-0,007	0,062
	Emotional		1	,730**	,958**	-0,019	,239**	-0,059	,095	,513**	,447**	-,427**	-,584**	,310**	,304**	-0,026	0,005	,187**	-,153**	-,140**	,123**	-0,059	0,046
	Sozial			1	,859**	0,018	,192**	-0,036	0,089	,388**	,331**	-,333**	-,493**	,296**	,271**	-0,017	-0,016	,177**	-,093**	-,105**	0,038	0,049	-0,053
	Gesamt-Score				1	0,014	,259**	-0,048	,120**	,493**	,458**	-,462**	-,591**	,339**	,334**	-0,070	-0,036	,228**	-,177**	-,160**	,099**	-0,038	0,020
PCQ positiv	Körperlich				1	,625**	,842**	,899**	,169**	0,025	-,108*	-,159**	,141**	,124**	-0,013	-0,068	,117**	-,194**	-,198**	-0,032	-0,034	-,144**	
	Emotional					1	,597**	,886**	,348**	,246**	-,278**	-,288**	,234**	,246**	-0,081	-0,080	,204**	-,365**	-,358**	0,026	0,025	-0,009	
	Sozial						1	,868**	,153**	-0,019	-0,043	-,123**	,106**	,098**	0,030	-0,068	0,089	-,170**	-,157**	0,019	0,031	-,191**	
	Gesamt-Score							1	,282**	,128**	-,191**	-,239**	,196**	,191**	-0,035	-0,078	,167**	-,307**	-,301**	0,018	0,012	-,117**	
gesundheitsbezogene LQ	Ängstlichkeit								1	,246**	-,327**	-,627**	,296**	,344**	-,128**	-0,070	,244**	-,167**	-,220**	0,061	-,127**	-,102**	
	Krankheits-schweregrad									1	-,630**	-,270**	,261**	,224**	-0,040	0,006	,127**	-,134**	-0,089	,151**	0,062	,282**	
Gesundheitskompetenz	körperlich										1	,222**	-,296**	-,293**	0,058	0,008	-,190**	,180**	,139**	-0,047	0,025	-,257**	
	psychisch											1	-,300**	-,327**	0,070	0,070	-,221**	,194**	,219**	-0,066	0,040	,150**	
Kommunikationskompetenz	Anwendung medizinischer Kompetenz im Umgang mit												1	,725**	-,186**	-0,069	,214**	-,181**	-,244**	0,042	0,042	0,024	
	kritische und partizipative													1	-,312**	-,233**	,258**	-,220**	-,275**	-0,007	-0,053	0,031	
Infozufriedenheit	Aktive und krankheits-														1	,754**	-,121**	,100**	,160**	0,043	0,054	-0,086	
	Soziale Unterstützung															1	-0,051	0,090	,147**	-0,039	-0,017	-0,067	
	Screening-ablauf																1	-,105**	-,142**	0,011	-0,043	-0,068	
	Risikofaktoren																	1	,791**	-0,043	-0,018	-0,011	
	Screening-ergebnis																		1	-0,054	0,009	-0,008	
Geschlecht																				1	-0,003	0,012	
Alter																					1	0,047	

3.3.2.4 Multivariate Analyse

Um mögliche Einflussfaktoren (unabhängige Variablen) der psychosozialen negativen Konsequenzen des Screenings (abhängige Variable) zu überprüfen und so die in Kapitel 2.3.3.2 aufgestellten Hypothesen zu testen, wurden multiple lineare Regressionen berechnet. Angesichts der nicht-normalverteilten abhängigen Variable wurde dieser einer Transformation unterzogen, sodass der negative PCQ-Gesamtscore mit 1 addiert und logarithmiert wurde. Die Regressionsdiagnostik zeigt, dass im Gesamtmodell Heteroskedastizität vorliegt, sodass die Fehlerterme nicht linear streuen und damit die Schätzung der Koeffizienten ungenau wird. Aus diesem Grund wurden die Parameter mit robusten Standardfehlern (HC3) geschätzt. Die Multikollinearitätsdiagnose liefert für alle Prädiktoren einen Varianzinflationsfaktor von unter 3, sodass keine starke Korrelation unter den unabhängigen Variablen angenommen werden muss. Auch von Autokorrelation der Residuen ist nicht auszugehen (Durbin-Watson's $d=2,048$). Tabelle 82 zeigt das finale Regressionsmodell. Die in Kapitel 2.3.3.2 formulierten Hypothesen H1, H3 und H5 müssen in diesem Modell mit diesen Daten verworfen werden: das Screeningergebnis, die Kommunikationskompetenz und die Informationszufriedenheit haben keinen signifikanten Einfluss auf psychosoziale Belastungen. Die Annahme, dass eingeschränkte Gesundheitskompetenz mit höheren negativen psychosozialen Konsequenzen zusammenhängt, wurde im finalen Regressionsmodell nachgewiesen, sodass H2 vorläufig beibehalten werden kann. Hinsichtlich sozialer Unterstützung zeigt sich, wie schon in der bivariaten Betrachtung ein gegenläufiger Effekt. Je höher das Maß an sozialer Unterstützung, desto höher die psychosozialen negativen Konsequenzen des Screenings. Insofern muss die Hypothese H4 verworfen werden. Weiterhin ist zu beobachten, dass mit höherem Alter die psychosoziale Belastung durch das Screening ebenfalls steigt.

Tabelle 82: Multiple Regression (AV: logarithmierter PCQ-Score-negativ), Robuste Standardfehler (HC3)

	Korrigiertes Modell				
	Regressionskoeffizient	Robuster Standardfehler	p-Wert	95% KI (Untergrenze)	95% KI (Obergrenze)
Konstante	- 1,165	0,629	0,065	- 2,402	0,072
GK: Anwendung medizinischer Informationen	0,259	0,127	0,042	0,009	0,510
GK: Kommunikation mit Behandlern	0,247	0,112	0,028	0,027	0,468
KK: kritisch und partizipativ	- 0,004	0,004	0,401	- 0,012	0,005
KK: aktiv und krankheitsbezogen	0,003	0,004	0,446	- 0,005	0,011
Soziale Unterstützung	0,302	0,123	0,014	0,061	0,543
Infozufriedenheit: Screeningablauf	- 0,157	0,097	0,108	- 0,348	0,034
Infozufriedenheit: Risikofaktoren	0,099	0,094	0,293	- 0,086	0,284
Alter	0,011	0,005	0,022	0,002	0,021
Geschlecht	0,098	0,121	0,420	- 0,140	0,335
Screeningergebnis	0,621	0,322	0,055	- 0,012	1,255
<i>korrigiertes R²</i>	0,145				
<i>F-Wert (p)</i>	7,647 (0,000)				

3.3.3 Experteninterviews und -befragungen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der standardisierten Kurzbefragung der Ärzte dargestellt. Es erfolgte keine statistische Testung nach Gruppen, da die fachärztliche Sicht (n=2) und die Sicht der Leberzentren (n=2) zu geringe Fallzahlen im Verhältnis zu den hausärztlichen Teilnehmenden (n=37) aufweisen. Für einen besseren Überblick werden die Ergebnisse dennoch getrennt dargestellt, wobei die fachärztliche Seite und die Sicht der Experten aus den Leberzentren zusammengefasst wurde. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 83.

Tabelle 83: Beurteilungsparameter schriftliche Umfrage Ärzte

	Mittelwert	Standardabweichung	N
1 Gesamtbeurteilung SEAL			
Gesamt	1,49	0,60	41
HA	1,49	0,56	37
FA/LZ	1,50	1,00	4
2 Kommunikation mit Projektkoordination			
Gesamt	1,27	0,51	40
HA	1,28	0,51	36
FA/LZ	1,25	0,50	4
3 Kommunikation mit Haus- oder Fachärzten			
HA	2,34	1,13	32
FA/LZ	3,75	0,96	4
4 Dokumentations- und Verwaltungsaufwand			
Gesamt	2,90	0,70	41
HA	2,86	0,71	37
FA/LZ	3,25	0,50	4
5 Erhebung von ALT / AST			
Gesamt	1,27	0,50	41
HA	1,27	0,51	37
FA/LZ	1,25	0,50	4
6 Beschleunigung der Zuweisung			
Gesamt	2,13	0,94	38
HA	2,14	0,98	35
FA/LZ	2,00	0,00	3
7 APRI-Berechnung zur besseren Versorgung			
Gesamt	1,80	0,79	40
HA	1,78	0,79	37
FA/LZ	2,00	1,00	3
8 Befürwortung Leberwertbestimmung			
Gesamt	1,18	0,45	40
HA	1,19	0,46	37
FA/LZ	1,00	0,00	3

Legende: HA=Hausärzte; FA/LZ= Fachärzte, Leberzentren.

Items 1,2,3: 1"sehr gut", 2"gut", 3"befriedigend, 4"ausreichend", 5"mangelhaft", 6"ungenügend".

Item 4: 1"sehr hoch", 2"hoch", 3"angemessen", 4"niedrig", 5"sehr niedrig".

Item 5: 1"sehr sinnvoll", 2"eher sinnvoll", 3"weiß nicht/egal", 4"weniger sinnvoll", 5"überhaupt nicht sinnvoll".

Items 6,7,8: 1"Ja, auf jeden Fall", 2"Eher ja", 3"weiß nicht/egal", 4"eher nein", 5"nein, keinesfalls".

Gesamtbeurteilung SEAL-Programm

Zunächst wurden die Befragten gebeten, ein Gesamturteil über das SEAL-Programm auf einer Schulnotenskala von 1 für „sehr gut“ und 6 für „ungenügend“ abzugeben. Im Mittel wurde die Note 1,49 vergeben (SD=0,60). Der schlechteste vergebene Wert war zwei Mal „befriedigend“. Die Mittelwerte der Gesamtbeurteilung unterscheiden sich nicht zwischen den Haus- und den Fachärzten.

Beurteilung der Kommunikation mit Projektkoordination

Die Kommunikation mit der Projektkoordination wurde ebenfalls auf einer Schulnotenskala abgefragt und es wurde ein sehr guter Mittelwert mit 1,27 (SD=0,51) erreicht. Auch hier ist die schlechteste vergebene Note ein „befriedigend“. Es sind keine Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar.

Beurteilung der Kommunikation mit den beteiligten Fach- oder Hausärzten

Weiterhin wurde gefragt, wie die Kommunikation mit beteiligten Fach- bzw. Hausärzten eingeschätzt wird. Das Urteil wurde erneut auf einer Schulnotenskala abgebildet. Primärversorger sollten dabei die Kommunikation mit ihren Kollegen aus der fachärztlichen Versorgung beurteilen und anders herum. Vier Personen gaben hier keine Antwort und kommentierten, dass keine Kommunikation erfolgte, drei davon begründeten dies als nicht erforderlich.

Hinsichtlich der Kommunikation mit den ärztlichen Kollegen waren sich die Haus- und Fachärzte weniger einig. Die Kommunikation mit Fachärzten wurde von Hausärzten im Durchschnitt mit 2,34 (SD=1,13) bewertet. Die Kommunikation mit Hausärzten hingegen wurde von den SEAL-Fachärzten mit 3,75 (SD=0,96) schlechter benotet.

Beurteilung Dokumentations- und Verwaltungsaufwand

Der Dokumentationsaufwand sollte auf einer fünfstufigen bipolaren Skala (1=„sehr hoch“, 2=„eher hoch“, 3=„angemessen“, 4=„eher niedrig“, 5 „sehr niedrig“) ausgedrückt werden. Das Gesamturteil bzgl. des Dokumentations- und Verwaltungsaufwands in SEAL lag bei 2,90 (SD=0,70), also „angemessen“. Auffallend ist, dass die Fachärzte im Durchschnitt ihrer Einschätzungen eher bei „geringem Aufwand“ mit einem Wert von 3,25 lagen, während die Hausärzte mit einem Wert von 2,85 das Gros der Antwortenden ausmachte. Möglich ist, dass der Dokumentationsaufwand noch niedriger beurteilt worden wäre, wenn mehr fachärztliche Befragte in der Stichprobe gewesen wären. Weiterhin sollte in Erwägung gezogen werden, dass diese Ergebnisse möglicherweise von Selektionseffekten betroffen sind, da diejenigen Ärzte, denen der Aufwand unverhältnismäßig hoch erschien, unter Umständen nicht bis zum Ende des SEAL-Programms an der Studie teilgenommen haben.

Beurteilung der Erhebung von ALT und AST

Hinsichtlich der Sinnhaftigkeit der zusätzlichen Erhebung von Leberwerten (ALT und AST) im Rahmen des Check-Up 35 waren sich Fach- und Hausärzte einig. Mit einem Mittelwert von 1,27 (SD=0,50) auf einer Likertskala von 1 „sehr sinnvoll“ bis 5 „überhaupt nicht sinnvoll“ sprachen sich nahezu alle Befragten positiv dazu aus. Eine Person antwortete mit „weiß nicht / egal“.

Beschleunigung der Zuweisung

Die Befragten wurden gebeten, abzuschätzen inwiefern die Zuweisung zur fachärztlichen Behandlung ihrer Patienten durch das SEAL-Programm beschleunigt wurde. Auch hier wurde eine Likertskala von 1 „Ja, auf jeden Fall“ bis 5 „Nein, keinesfalls“ angeboten. Im Vergleich zu anderen Urteilen waren sich die Antwortenden hier weniger einig. Der Mittelwert lag bei 2,13 (SD=0,94), wobei die Durchschnittswerte auf der positiven Seite der Skala lagen (Hausärzte: 2,14; Fachärzte 2,00). 10,5% der Antwortenden antworteten mit „eher nein“ und 18,4% antworteten mit „weiß nicht / egal“.

APRI-Berechnung zur besseren Versorgung

Ebenso auf einer fünfstufigen Likertskala wurde gemessen, inwiefern die Befragten der Meinung waren, dass die Berechnung des APRI-Scores zu einer verbesserten Versorgung der Patienten beiträgt. Der Gesamtmittelwert lag hier bei 1,80 (SD=0,79), also bei „eher ja“. Hausärzte antworteten marginal besser (MW=1,78, SD=0,78) als Fachärzte (MW=2,00, SD=1,0). 5% der Befragten antworteten mit „eher nein“ und 7,5% mit „weiß nicht / egal“.

Befürwortung der Leberwertbestimmung

Die Ärzte wurden gefragt, inwiefern sie die Einführung einer Leberwertbestimmung im Rahmen des Check-Up 35 in die Regelversorgung befürworten. Auch hier wurde die fünfstufige Likertskala genutzt. Die Antwortenden waren sich in diesem Punkt sehr einig mit einem Mittelwert von 1,18 (SD=0,45), wobei die Fachärzte noch etwas überzeugter (MW=1,00, SD=0,00) waren als die Hausärzte (MW=1,19, SD=0,46). Keine Person äußerte sich zu dieser Frage im negativen Bereich.

Net Promoter Score

Die letzte geschlossene Frage im Fragebogen lautete „Wenn das SEAL-Programm fortgesetzt werden würde, wie wahrscheinlich ist es, dass Sie das SEAL-Programm einem Kollegen / einer Kollegin weiterempfehlen würden?“. Die Befragten konnten ihr Urteil auf einer Skala von 0 „absolut unwahrscheinlich“ bis 10 „sehr wahrscheinlich“ ausdrücken. Aus den Antworten lässt sich der Net Promoter Score (NPS) berechnen, eine Maßzahl die angibt, inwiefern ein Produkt weiterempfohlen wird. Hierfür werden die Detraktoren (Personen, die Zahlen zwischen 0 und 6 angeben) von den Promotoren (Personen, die die Werte 9 und 10 angeben) abgezogen (Greve & Benning-Rohnke 2010). Der Wertebereich des NPS liegt also bei -100 bis +100. Für das SEAL-Programm lässt sich ein NPS von 65 ermitteln. Zwar ist zur Einordnung dieses Wertes ein Vergleich mit anderen Produkten oder Unternehmen in der Branche erforderlich, aber in jedem Fall ist ein positiver Wert über 50 ein deutliches Zeichen dafür, dass das SEAL-Programm mehrheitlich von den beteiligten Ärzten weiterempfohlen wurde.

Lob & Kritik, Verbesserungspotenzial

Am Ende des Fragebogens wurden vier offene Fragen gestellt. Es wurde nach positiven und negativen Aspekten des SEAL-Programms gefragt sowie nach Verbesserungsvorschlägen. Außerdem wurde ein Notizfeld für weitere Mitteilungen angeboten. Tabelle 84 zeigt die Antworten im Detail.

Unter den besonders positiv hervorgehobenen Aspekten dominiert die gute Kommunikation mit der Studienzentrale (Mainz/Homburg) und Betreuung durch die Projektkoordination. Die Eingabe der Daten in die SEAL-Webplattform wurde widersprüchlich wahrgenommen; einerseits als einfach und schnell, andererseits auch als umständlich und mit hohem

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

Dokumentationsaufwand verbunden. Dies könnte mit dem unterschiedlichen Grad der informationstechnologischen Ausstattung in den Praxen zusammenhängen, der auch bei der Rekrutierung für die Expertenbefragung eine Barriere dargestellt hat. Verbesserungspotenzial besteht aus Sicht der Ärzte in einem Einbezug weiterer Krankenkassen, in der Teilnehmerverwaltung (vorzugsweise online) gegenüber der AOK, der Überarbeitung der Fragebögen im Hinblick auf Vereinfachung und der Aufnahme weiterer Leberwerte sowie einer strukturierteren und flächendeckenden Rekrutierung von Patienten.

Tabelle 84: Lob & Kritik, Verbesserungspotenzial (offene Angaben)

Gibt es etwas, das Ihnen am SEAL-Programm besonders gut gefallen hat?
Bindung an Check-Up 35
Vielen Dank an [Projektkoordination] für die angenehme Zusammenarbeit
Organisation und Kommunikation mit der Universität; Möglichkeit die Leber im Vorsorgeprogramm zu checken
Sehr gute Kommunikation mit [Projektkoordination]
Der Besuch der koordinierenden Abteilung brachte Licht ins Dunkel
Die gute Betreuung
Kommunikation mit Studienzentrale
schnelle und einfache Eingabe der Daten
Dass man selbst aufmerksamer auf Leberwerte achtet
Hervorragende Kommunikation mit dem Studienzentrum in Mainz, sofortiges Ergebnis auf der Internetplattform sichtbar zur zeitgleichen Kommunikation mit den Patienten
Zügige Untersuchungstermine beim FA, schnelle Abklärung der Verdachtsdiagnose
Es wurden nur die Patienten auffällig, bei denen eine Lebererkrankung sowieso schon bekannt war. ¹
Umsetzung und Dokumentation sehr gut. Bei Nachfragen kompetente Hilfe
Gibt es etwas, das Ihnen am SEAL-Programm überhaupt nicht gefallen hat?
Hoher Dokumentationsaufwand
Sonderprogramme sind immer schwer in die Praxisroutine zu integrieren
Fehlende Kommunikation mit Hausärzten
Gespräch im Vorfeld des Check-Ups mit Patienten [...] nicht nach der Datenerhebung
Wenn Sie die Zeit zurückdrehen könnten, und wir das SEAL-Programm noch einmal durchführen würden, was würden Sie anders machen?
Versuchen, noch mehr Patienten anzusprechen und einzuschreiben
Alle Kassen einbeziehen
GGT hinzufügen
fand es umständlich
strukturierter Patienten suchen und motivieren, was nur mit mehr Personal möglich ist. Von den Ärzten allein nicht leistbar
Fragebogen eventuell etwas komfortabler gestalten (v.a. Stammdaten)
Meldung an AOK online
Möchten Sie uns darüber hinaus etwas mitteilen?
Alle Leber-Neudiagnosen waren leider nicht in der Dokumentation. Ich befürworte die Leberwertbestimmung im Check-Up sehr
Sehr freundliche und hilfsbereite Mitarbeiter in Ihrem Team
¹ Anmerkung: diese Äußerung wurde vom Antwortenden vermutlich fälschlicherweise den positiven Aspekten zugeordnet.

3.3.4 Prozessbezogene Evaluation

Die Ergebnisse werden strukturiert nach den Forschungsfragen dargestellt:

Etablierung des SEAL-Programms auf Projektebene

Phase 1: Strukturschaffung

Zuerst musste ein Projektteam zusammengestellt werden, um das Projektbüro zu etablieren. Es erfolgte eine strukturierte Verankerung des Projektmanagements unter Verwendung von Softwarelösungen, wie MS Office, EndNote, Todoist, XMind und OneNote. Diese dienten der Absprache und Koordination von Arbeitspaketen innerhalb des Teams. Weiterhin wurden ein Corporate Design und ein Logo festgelegt sowie die SEAL-Website und SEAL Management Konsole (SMC) durch das IZKS eingerichtet. Letztere wurde in der Etablierungsphase umfangreich getestet und um Funktionen erweitert, sodass ein Controlling über den Status der Arztpraxen möglich wurde. Später erfolgte eine Erweiterung um ein Abrechnungstool. Zur Dokumentation der Patientendaten durch die Haus- und Fachärzte sowie Leberzentren wurde die elektronische Datenerfassungsmaske (eCRF) entwickelt.

Phase 2: Administrative Vorbereitung des Projekts

Im nächsten Schritt erfolgte die Planung und Erstellung diverser administrativer Dokumente, wie der Patienteninformation, der Teilnahmeeinwilligung, dem Ethikantrag sowie der Weiterleitungsverträge.

Außerdem mussten Vereinbarungen mit Kooperationspartnern und der Rahmenvertrag mit beteiligten Institutionen sowie der AOK RPS aufgesetzt und geschlossen werden.

Phase 3: Rekrutierung von Arztpraxen

Der Erfolg des SEAL-Programms war stark abhängig von einer soliden Basis an rekrutierenden Arztpraxen. Es konnte auf keine bestehende Versorgungsstruktur zurückgegriffen werden, sodass zunächst ein Netzwerk aufgebaut werden musste. Aus diesem Grund wurde eine Rekrutierungsstrategie festgelegt und dafür erforderliches Material (Informationsbroschüren für Ärzte, Flyer, Flyeraufsteller und Poster zur Auslage in den Praxen, Aufkleber, Stifte, Haftnotizen) produziert. Zur Rekrutierungsstrategie gehörten:

- Tagungs- und Kongressbesuche
- Vorträge bei Qualitätszirkeln
- Informationsveranstaltungen bei Kreisvereinigungen der Hausärzte und dem Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen
- Versand von Newslettern
- Internetauftritt (SEAL-Website und Partner-Websites; Facebook)
- Versand von Broschüren
- Veröffentlichung von Informationen zum SEAL-Programm in lokalen Printmedien (Rheinland-Pfalz und Saarland) (Zielgruppe Arztpraxen)
- Kontaktaufnahme via E-Mail, Fax und Telefon
- Bekanntmachung durch die Hausärzteverbände Rheinland-Pfalz und Saarland und den Berufsverband niedergelassener Gastroenterologen
- Bekanntmachung über den Arzt-Partner-Service der AOK RPS
- Publikation in Fachzeitschriften (z.B. Ärzteblatt in Rheinland-Pfalz und Saarland)

Die Rekrutierungsstrategien hatten laut Auffassung der Konsortialführung unterschiedlich starke Wirkung. So zeigte sich der Versand der Broschüren im Sommer 2018 als äußerst

effiziente Maßnahme, die zu starken Beitrittsquoten führten. Auch die Teilnahme an Qualitätszirkeln wurde als effektiv wahrgenommen.

Der Rekrutierungsprozess als solches umfasste die Kontaktaufnahme mit der Praxis, der Versand der Beitrittserklärung zum Rahmenvertrag an die AOK RPS, die Rückmeldung über die erfolgreiche Einschreibung an die Projektkoordinatorin sowie der Versand der „Starterpakete“, die alle für die Durchführung des SEAL-Programms in der Praxis benötigten Materialien enthielten.

Etablierung des SEAL-Programms auf Arztebene

Phase 4: Betreuung der Arztpraxen

Neben der kontinuierlichen Rekrutierung von Arztpraxen, erforderte die Etablierung des SEAL-Programms auch eine Betreuung der bereits eingeschriebenen Ärzte. Ausschlaggebend war hierfür die Beobachtung, dass trotz offizieller Teilnahme am SEAL-Programm einige Praxen nicht mit dem Einschluss von Patienten begonnen hatten. Daher wurden Praxisbesuche angeboten, um den Ablauf, die Dokumentation, die Abrechnung und die individuelle Integration des SEAL-Programms in den Praxisablauf mit den Mitarbeitenden zu besprechen. Durch die pandemiebedingten Reise- und Kontaktbeschränkungen wurde das Betreuungsangebot durch Videokonferenzen ergänzt. Dies förderte den Aufbau persönlicher Bindungen, was die aktive Teilnahme am SEAL-Programm begünstigte.

Zur Betreuung der Arztpraxen gehörte nicht nur die telefonische und Vor-Ort-Beratung, sondern auch die Unterstützung der Patientenrekrutierung:

- Auslage von Informationsflyern für Patienten und Postern in den Praxen, Apotheken, Leberzentren, Geschäftsstellen der AOK RPS
- Versand von Informationsflyern zur Auslage in Praxen mit Präventionsgedanken (Zahnmedizin, Urologie, Gynäkologie)
- Distribution von Informationsflyern an Mitarbeitende über interne Kanäle (Intranet, Mitarbeitenden-Newsletter Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Universität des Saarlandes)
- Postalische Anschreiben von über 30.000 Mitgliedern der AOK RPS mit Einladung zum Check-Up 35
- Veröffentlichungen in lokalen Printmedien (Zielgruppe Patienten)
- Artikelpublikation in der AOK-Mitgliederzeitschrift und weiteren Gesundheitsmagazinen
- TV-Beitrag im öffentlich-rechtlichen Fernsehen (SWR)
- Teilnahme an mehreren Telefonaktionen
- Produktion eines SEAL-Image-Films und Publikation in sozialen Medien (Facebook)

Probleme / Barrieren in der Implementierungsphase

In **Phase 2** der Etablierungsphase auf Projektebene stellten vor allem *rechtliche und bürokratische Aspekte* eine Barriere dar. Die Beteiligung mehrerer Vertragspartner ging mit dem Einbezug mehrerer Datenschutzbeauftragter einher und führte zu großem administrativem Aufwand. In der Folge verzögerten sich Abstimmungsprozesse und störten den geplanten Projektablauf.

Eine Barriere, die sich in **Phase 3**, der Rekrutierung der Arztpraxen zeigte, war die *Kommunikation mit den Arztpraxen*. Da nicht auf ein bestehendes Versorgungsnetz

zurückgegriffen werden konnte, mussten Praxen individuell kontaktiert werden. Durch die hohe Auslastung in den Praxen wurde die Kontaktaufnahme durch fehlende Erreichbarkeit sowie geringe Rückrufbereitschaft erschwert. Dies wurde auch in den Arztinterviews deutlich:

"Hausärztlicher Nachwuchs fehlt (aus politischen Gründen), was dazu führt, dass Praxen zu voll sind. Dadurch wird jeder Zeitaufwand vermieden (sei es eine extra Unterschrift, wie es im SEAL-Programm erforderlich war)." (SEAL-Arzt)

Ein Phänomen, das der **Phase 4** zuzuordnen ist, und mit einem höheren Betreuungsaufwand von Arztpraxen verbunden war, war die ausbleibende Rekrutierung von Patienten. In manchen Fällen, so berichtete die Konsortialführung, wurde die Integration in den Praxisalltag und der Aufwand der Dokumentation als *initiale Hürde* gesehen. Diese manifestierte sich dadurch, dass das Informationsmaterial (Navigationsleitfaden) teilweise nicht aufmerksam gelesen wurde und dadurch Fehler in der Dokumentation entstanden. Diese initiale Hürde konnte meist durch eine Vor-Ort-Demonstration überwunden werden. Die pandemiebedingten Reise- und Kontaktbeschränkungen erschwerten jedoch die Betreuung.

"Sonderprogramme sind schwer in die Praxisroutine zu integrieren." (SEAL-Arzt)

"SEAL wurde anfangs schlecht integriert, weil die Praxisabläufe die zusätzliche Leberwertbestimmung nicht ermöglichten. Durch ein paar Umstrukturierungen in der Praxisorganisation war es dann aber relativ einfach umsetzbar." (SEAL-Arzt)

Ein weiteres Problem in **Phase 4**, das die Rekrutierung von Patienten hinsichtlich der *Adhärenz* zum SEAL-Programm behinderte, waren die technische Ausstattung (z.B. fehlender Internetzugang, strikte Sicherheitseinstellungen) sowie die personellen Ressourcen und Fähigkeiten die vor allem in Hausarztpraxen mangelhaft waren. Häufig war eine speziell ausgebildete Fachkraft für die Dokumentation im Rahmen des SEAL-Programms zuständig, die im Fall von Personalausfall durch z.B. Schwangerschaft oder Kündigung nicht unmittelbar oder gar nicht ersetzt werden konnte. Auch das Verlegen des Zugangspassworts wurde als Barriere in diesem Zusammenhang genannt. Weiterhin wurde berichtet, dass manche Ärzte falsche Vorstellungen vom SEAL-Programm hatten und den damit verbundenen Aufwand fehleinschätzten.

"Ausweitung des Programms ist ohne zusätzliches Personal nicht möglich" (SEAL-Arzt)

"Das Portal reagierte abhängig vom Internet unterschiedlich schnell" (SEAL-Arzt)

Ebenfalls der **Phase 4** zuzuordnen ist der Umstand, dass in manchen Fällen die projektspezifischen Unterlagen (z.B. Patientenfragebögen und Teilnahmeerklärungen) in den Praxen nicht rechtzeitig bei der Projektkoordination oder der AOK RPS nachbestellt wurden und damit Patienten nicht in das SEAL-Programm eingeschrieben werden konnte. Als Reaktion darauf wurden alle erforderlichen Unterlagen auf der Website zum Download angeboten.

Als weitere Hürde ist zu nennen, dass externe Faktoren den **Projektablauf insgesamt** störten. Hierzu zählen die Änderung der Gesetzgebung (Veränderung der Frequenz des Check-Ups von zwei auf drei Jahre), das Inkrafttreten der neuen Datenschutz-Grundverordnung, die eine Überarbeitung der Teilnahmeerklärung nach sich zog, sowie die SARS-CoV-2-Pandemie, die die Priorisierung der Tätigkeiten in der hausärztlichen Praxis neu ordnete und teilweise durch Kurzarbeit die Teilnahme am SEAL-Programm aussetzte. Außerdem hemmte die SARS-CoV-2-Pandemie auch die Bereitschaft von Patienten Vorsorgeuntersuchungen durchzuführen. Laut Angaben der Projektleitung hätten diese Hürden vor allem dann die Rekrutierungsrate von Praxen gehemmt, wenn sie verhältnismäßig spät in der Projektphase mit der Rekrutierung begonnen hätten. Die Ärzte berichteten ebenfalls von störenden externen Faktoren:

"Die größte Schwierigkeit mit der Rekrutierung hatte ich durch die Veränderung der Check-Up-Abstände. Dadurch sind einige Patienten, die eigentlich Anspruch gehabt hätten, durch das Raster gefallen." (SEAL-Arzt)

"Durch COVID-19 sind weniger Patienten in die Praxis gekommen, was sich auch auf die Rekrutierung ausgewirkt hat." (SEAL-Arzt)

Im SEAL-Projekt war es nicht möglich, die Kontaktdaten von Patienten über die Versichertenkarten abzurufen, stattdessen mussten sie manuell eingegeben werden, was zu Fehlern in der Dokumentation führte, sodass manche Patienten nicht korrekt zugeordnet werden konnten. In diesem Zusammenhang ist zu nennen, dass auch stark zeitversetzte Dokumentationszeitpunkte die Zuordnung von Patienten verzögerte. Teilweise waren diese in der Zwischenzeit verzogen, verstorben, hatten ihre Teilnahmeeinwilligung zurückgezogen oder haben die Krankenkasse bzw. Praxis gewechselt. Dies führte zu einem hohen Nachverfolgungsaufwand und behinderte außerdem auch die Rekrutierung für die Befragung im Rahmen der psychosozialen Evaluation. Weiterhin wurden durch diesen Zeitversatz auch Fehler in der Dokumentation (z.B. Unvollständigkeit der Dokumente) erst spät bemerkt, sodass diese nur schwer bzw. in einzelnen Fällen überhaupt nicht nachträglich korrigiert wurden.

Verbesserungspotenzial von SEAL hinsichtlich der Etablierung

Eine Möglichkeit, die Dokumentationstätigkeit in den rekrutierenden Praxen zu unterstützen wäre eine zielgruppengerechtere Anpassung des Informationsangebotes, beispielsweise durch ein Demonstrationsvideo. Der Navigationsleitfaden wurde im Laufe des Rekrutierungsprozesses auf Basis von Rückmeldungen der Praxen zwar überarbeitet, könnte aber durch Expertenrunden weiter auf die Bedürfnisse des dokumentierenden Personals angepasst und hinsichtlich dessen Verständlichkeit verbessert werden. Gleichzeitig sollte der Umfang des Angebots eher reduziert werden, da zu umfassendes Informationsmaterial mit höherer Wahrscheinlichkeit ignoriert wird.

Laut Aussagen der Projektleitung hätte ein stärkerer Einbezug der Haus- und Fachärzteverbände sowie die Hinzunahme der Kassenärztlichen Vereinigung den Projektablauf begünstigen können. Seitens der Ärzte wurde ein stärkeres Engagement der beteiligten Krankenkasse gewünscht.

"Krankenkassen sollten stärkere Beteiligung zeigen und ihre Patienten kontaktieren und zum Check-Up motivieren." (SEAL-Arzt)

Zur Erhöhung der Teilnahmebereitschaft der Fachärzte im SEAL-Programm hätte sich vermutlich eine höhere Vergütungspauschale positiv ausgewirkt, sodass mehr Fachärzte teilgenommen hätten. Vereinzelt wurden fachärztliche Termine nicht wahrgenommen, da die zuständigen Praxen zu weit vom Wohnort der Patienten entfernt waren. Hinweise hierzu finden sich ebenfalls in der qualitativen Evaluation (vgl. Kapitel 3.3.1). In diesem Zusammenhang wird empfohlen, Fördermittel für den Transport der Patienten bereitzustellen.

Weiterhin hätte die Abrechnung der Ärzte im Rahmen von SEAL durch Erstellung einer einheitlichen Gebührensiffer vereinfacht werden können.

Der Einbezug weiterer Krankenkassen hätte insofern zum Projekterfolg beigetragen, dass mehr Patienten im gleichen Zeitraum in das SEAL-Programm gelangen hätten können. Dies wäre zwar mit einem erhöhten administrativen Aufwand speziell in **Phase 1** verbunden, es war jedoch ein Kritikpunkt, der vor allem seitens der Praxen geäußert wurde. Einige Praxen

Akronym: SEAL

Förderkennzeichen: 01NVF16026

teilten der Projektkoordination mit, dass der Anteil an AOK-Patienten, speziell derer, die für den Check-Up-35 geeignet waren, zu gering sei.

Ein weiterer Verbesserungsvorschlag, der genannt wurde, war die Übersetzung des Informationsmaterials. Die Teilnahmeerklärung für Patienten sollte angesichts der demografischen Zusammensetzung der AOK RPS-Patienten in mehrsprachiger Form angeboten werden.

In zukünftigen Projekten ist darauf zu achten, dass die Dokumente (z.B. Teilnahmeerklärungen) nicht denen aus anderen Projekten oder Verfahren ähneln (konkret der Teilnahmeerklärung zur Hausarztzentrierten Versorgung), da sonst ein hohes Verwechslungspotenzial und folglich Nachbearbeitungsaufwand entsteht.

Ein Voranschreiten der Digitalisierung bzw. eine Optimierung von technischen Schnittstellen in Praxen könnte fehlerhafter Dokumentation durch Abruf von Daten auf der Versichertenkarte vorbeugen.

4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators

4.1 Biostatistische Evaluation

Das Ziel der in SEAL implementierten neuen Versorgungsform ist es, die Frühdiagnose von Patienten mit asymptomatischer und bisher nicht diagnostizierter Leberzirrhose (Stadium 4) oder einer weit fortgeschrittenen Leberfibrose (Präzirrrose-Stadium F3) zu verbessern. Grundlage dieser Versorgungsform ist erstens die Bestimmung der Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Thrombozytenzahl im Rahmen der in der Regelversorgung etablierten Check-up-Untersuchung, und zweitens das Schaffen eines strukturierten transsektoralen Versorgungskreises, um für Risikopatienten einen definierten Diagnosepfad bereitzustellen. Zur Evaluation wurden im Zeitraum vom 01.01.2018 bis zum 28.02.2021 von 201 in den SEAL-Rahmenvertrag zur besonderen Versorgung nach §140 a SGB V eingeschriebenen Hausärzten 11859 Patienten rekrutiert, die in die Auswertungen gingen. Die Einführung des SEAL-Programms in die ambulante Versorgung war damit erfolgreich, und das Erreichen der geplanten Rekrutierungszahl belegt die Anwendbarkeit des SEAL-Algorithmus.

In der a priori spezifizierten Primärauswertung wurden für die SEAL-Teilnehmer eCRF-Daten herangezogen, die mittels der eigens eingerichteten SEAL-Webplattform von den Hausärzten sowie im Falle beim Hausarzt diagnostizierter erhöhter Leberwerte von Fachärzten bzw. Leberzentren erhoben wurden. Für die Kontrollgruppe wurden GKV-Routinedaten durch die AOK Rheinland-Pfalz/Saarland bereitgestellt. Dieser Vergleich liefert einen Hinweis auf einen positiven Effekt des SEAL-Programms auf die Frühdiagnoserate von Leberfibrosen/-zirrhosen, dieser kann aufgrund der dem geschätzten Effekt zugrundeliegenden Unsicherheit jedoch nicht als erwiesen angesehen werden. Daher kann eine eindeutige Empfehlung zur Übernahme des SEAL-Programms in die Regelversorgung aus Sicht der biostatistischen Evaluation auf Basis der vorhandenen Ergebnisse nicht ausgesprochen werden.

Die methodische Herausforderung der Evaluation bestand in der Gegenüberstellung der prospektiv erhobenen eCRF-Daten für die SEAL-Teilnehmer und Krankenkassendaten für die Kontrollgruppe, sowie in den notwendigen Operationalisierungen der Frühdiagnosen von Leberfibrosen/-zirrhosen. Um den Einfluss dieser Faktoren zu untersuchen, wurden ergänzend zur Primärauswertung weitere sekundäre Analysen zum primären Endpunkt durchgeführt. So fiel eine präspezifizierte Sekundäranalyse bei alternativer Operationalisierung zuungunsten des SEAL-Programms aus. Da eine tatsächliche Verschlechterung durch das SEAL-Programm nicht plausibel erscheint, ist es naheliegend, dass dies auf Unterschiede in der Genauigkeit der dokumentierten Diagnosen zurückzuführen ist. Um dem nachzugehen, wurde die Auswertung um einige Post-hoc-Analysen ergänzt.

Die Identifikation von Kontrollpatienten mit früher, kompensierter Leberzirrhose in der Routineversorgung anhand des deutschen ICD-10-Systems gestaltete sich schwierig – Patienten mit einer Dekompensation bei Erstdiagnose der Leberzirrhose waren nicht Zielgruppe des SEAL-Programms. Daher wurde auch eine Post-hoc-Analyse durchgeführt, bei der Patienten der Kontrollgruppe mit Leberzirrhose und gleichzeitig kodiertem Dekompensationsereignis ausgeschlossen wurden. Auf Basis dieser Post-hoc-Analyse würde man auf eine deutliche Verbesserung der Frühdiagnoserate bei SEAL-Teilnehmern schließen. Insgesamt betrachtet deuten die Ergebnisse der Sekundäranalysen einen positiven Effekt des SEAL-Programms an, sie lassen aber aufgrund der Heterogenität keine eindeutige Interpretation zu.

Hervorzuheben ist das Resultat der Weiterleitungen bzw. der Anteil der vom Facharzt oder im Leberzentrum untersuchten Patienten an allen SEAL-Teilnehmern, welche aufgrund erhöhter Leberwerte vom Hausarzt weitergeleitet wurden. Während in der Planungs- und Anfangsphase des SEAL-Programms von einer nahezu vollständigen Wahrnehmung der Termine beim Facharzt bzw. im Leberzentrum ausgegangen worden war, stellte sich tatsächlich nur rund die Hälfte dieser Patienten zur Abklärung vor. Die im SEAL-Programm

angestrebte Detektion bislang nicht diagnostizierter und asymptomatischer Leberfibrosen/-zirrhosen konnte in diesen Fällen somit nicht wie geplant erfolgen.

Es ist daher naheliegend anzunehmen, dass die Diskrepanz zwischen prognostizierter und tatsächlicher Wahrnehmung der fachärztlichen- bzw. Leberzentrum-Termine wesentlich dazu beitrug, dass der beobachtete Effekt des SEAL-Programms kleiner ausfällt als erwartet. Dass trotz der im Rahmen des SEAL-Programms ergriffenen Maßnahmen ein großer Anteil der Teilnehmer nicht abgeklärt werden konnte, ist eine wichtige Erkenntnis für die künftige Planung und Implementierung eines Lebervorsorgeprogramms und weist darauf hin, dass ergänzende Maßnahmen zur Senkung der Drop-out-Quote in dieser vulnerablen Patientenpopulation von großer Bedeutung sind.

4.2 Gesundheitsökonomische Evaluation

Wie angestrebt handelt es sich bei SEAL um eine neue Versorgungsform, d.h. die Daten geben Evidenz dafür, dass in der Regelversorgung in zeitlicher Nähe zum Checkup die Laborparameter zur Bestimmung des APRI bzw. zur Entscheidung über die Weiterleitung (ALT, AST und Thrombozytenzahl) nicht regelhaft in enger zeitlicher Nähe zum Checkup sowieso erhoben werden. Vor diesem Hintergrund ist die Entscheidung über die Einführung von SEAL in die Regelversorgung relevant.

Die gesundheitsökonomischen Analysen geben an vielen Stellen Anhalt für einen Nutzen des SEAL-Programms. Es konnte u.a. gezeigt werden, dass SEAL tatsächlich zu einer früheren Diagnose im medizinischen Sinne führt. So hat die vergleichende Analyse des Casemix der Krankheitsstadien im Fall mit und ohne SEAL-Präventionsprogramm gezeigt, dass Fibrosen bei einer Entdeckung im Rahmen von SEAL tatsächlich weniger oder weniger schwerwiegende Komplikationen aufweisen als in der Kontrollkohorte. Während in der Regelversorgung bereits 25,2 % dekompenziert sind, sind es im Rahmen von SEAL nur 6,7 %. Es ist daher davon auszugehen, dass sich der SEAL-Algorithmus zur Früherkennung von Fibrosen eignet. Es ist zudem möglich, dass dieser Effekt und damit auch der Nutzen hier auf Grund der kurzen Beobachtungsdauer der SEAL-Studie unterschätzt werden. Es erscheint plausibel, dass der Anteil an bei Erstdiagnose bereits dekompenzierten Zirrhosen bei längerfristiger Existenz des Präventionsprogramms (noch weiter) sinken könnte, da der Check-up 35 und somit die Präventionsmaßnahme dann alle 3 Jahre stattfinden würden und die Patienten dann bereits früher auffallen würden.

Darüber hinaus sind Primärpräventionseffekte von SEAL denkbar: Es ist davon auszugehen, dass der Nutzen von SEAL unterschätzt wird, wenn nur auf bereits bestehende relevante Fibrosen fokussiert wird bzw. nur diese als „korrekt positive Fälle“ eingestuft werden. Wie die Analyse der weiteren Hepatopathien gezeigt hat, werden im Rahmen von SEAL auch weitere behandlungsbedürftige und zum Teil sogar heilbare Lebererkrankungen erkannt. Bezogen auf die SEAL-Teilnehmer mit fachärztlicher Abklärung wurde im Rahmen von SEAL bei 18,8 % eine Leberfibrose entdeckt, bei weiteren 64,6 % zwar keine Fibrose, jedoch mindestens eine andere relevante Hepatopathie. Somit liegt die Falsch-Positive-Rate unter Einbezug der anderen Lebererkrankungen bei 16,6% (anstelle von 81,2 % bei ausschließlicher Berücksichtigung von Fibrosen). Innerhalb der Analyse zum offiziellen Endpunkt 5 bzgl. der Heilbarkeit der entdeckten Hepatopathien wurde Heilbarkeit im engsten Sinne definiert. Somit wurden nur die Hepatitis C Virus-Infektion und etwas weiter gefasst noch die Hepatitis B als heilbare Grunderkrankungen eingestuft. Viele der anderen Hepatopathien sind jedoch ebenfalls therapierbar und es besteht eine (wenngleich geringere) Chance auf Ausheilung. Nicht zuletzt können auch die Fibrosen selbst heilbar sein, der Endpunkt 5 zielt jedoch nur auf die Grunderkrankung ab.

Die Diagnose und Behandlung dieser anderen Leberkrankheiten kann für die Patienten ebenfalls - bspw. im Sinne einer Lebensqualitätsverbesserung - von Nutzen sein. Dieser Effekt

ist theoretisch umso stärker, wenn deren frühzeitige Erkennung und Behandlung sogar zur Verhinderung einer Leberfibrose beiträgt. Diese möglichen Sekundär- sowie Primärpräventionseffekte von SEAL konnten im Rahmen der vorliegenden Analyse nicht quantifiziert werden. Sie sollten jedoch bei der Entscheidung über die Einführung von SEAL unseres Erachtens beachtet werden. Theoretisch können Prävention- und Früherkennung über den Nutzen für die Patienten hinaus auch finanziellen Nutzen stiften, falls dadurch längerfristig Behandlungskosten eingespart werden.

Die Analyse der Kostenveränderungen durch SEAL hat zum einen zusätzliche Diagnosekosten, die bei Verfolgung des SEAL-Algorithmus anfallen, sowie zum anderen Behandlungskosten nach Entdeckung der Fibrosen für verschiedene Fristigkeiten analysiert.

Die zusätzlichen Diagnosekosten im Rahmen des SEAL-Algorithmus wurden auf 2.334,30 EUR je detektierter relevanter Fibrose (F3 und F4) bzw. 4.774,71 EUR je frühdiagnostizierter Zirrhose im engen Sinne (F4) beziffert. Hierbei gilt es zu beachten, dass diese Werte eher als Obergrenze zu verstehen sind, da sie tendenziell eine Überschätzung darstellen dürften. So enthalten sie auch Laborleistungen von Fachärzten anderer Fachrichtungen, und es wurde eine gleichermaßen hohe Biopsiequote wie in der SEAL-Programmphase unterstellt. Welche konkrete Biopsiequote sich in der Praxis bei bundesweiter Einführung von SEAL ergäbe, kann auf Basis der uns vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden.

Hinsichtlich der Behandlungskosten zeigt sich, dass diese sowohl für die kurze Frist als auch die mittlere und längere Frist im Fall einer Frühdiagnose jeweils signifikant unter denen im Fall ohne Früherkennung der Fibrosen liegen. Insbesondere die Fibrose-assoziierten stationären Kosten sind bei Früherkennung von Fibrosen für denselben Zeitraum nach Diagnose jeweils deutlich niedriger. Die ICI-Medikations- und Facharztkosten bei niedergelassenen Internisten und/oder Gastroenterologen scheinen sich hingegen nicht zu unterscheiden. Die kumulierten Fibrose-assoziierten Kosten für die fünf Jahre nach der Diagnose (einschließlich Diagnosequartal) wurden für den Fall mit Frühdiagnose auf durchschnittlich 6.552,08 EUR je Fibrose geschätzt (vs. 7.769,97 EUR ohne Früherkennung).

Bezogen auf den (nur) fünfjährigen Zeithorizont und die isolierte Berücksichtigung von relevanten Fibrosen (d.h. Präzirrrosen und Zirrhosen) im Sinne des primären Endpunkts scheint SEAL nicht kosteneffizient zu sein. Andererseits ist innerhalb dieses Zeitfensters auch kein Anstieg der Behandlungskosten zu verzeichnen. Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Diagnosekosten, die mit der Präventionsmaßnahme einhergehen, lägen die geschätzten 5-Jahreskosten der Fibrosepatienten im Schnitt über den aktuellen Kosten ohne Präventionsprogramm. Konkret stehen den geschätzten durchschnittlichen Einsparungen bei den Fibrose-assoziierten Kosten in Höhe von 1.217,89 EUR je Fibrose zusätzliche Diagnosekosten von 2.334,30 EUR je Fibrose gegenüber. Der Anstieg von 1.116,41 EUR je Fibrose ist zwar statistisch signifikant, erscheint uns jedoch nicht so erheblich.

Für die Frage, ob SEAL sich lohnt bzw. eingeführt werden sollte, ist neben der reinen Kostenkomponente der zuvor dargelegte medizinische Nutzen einer früheren Detektion von entscheidender Bedeutung, welcher jedoch bei der Frage der Kosteneffizienz keine Berücksichtigung findet. Es gilt daher für die Evaluation des SEAL-Programms auch abzuwägen, in welchem Verhältnis die Zusatzkosten zum Nutzen durch die frühere Diagnose der Fibrosen (und anderer Lebererkrankungen) stehen. Dabei müssten streng genommen für eine ganzheitliche Abwägung weitere Kosten- und Nutzen-Aspekte berücksichtigt werden. Auf der Kostenseite müsste bspw. zusätzlich zu den dargelegten Kosten berücksichtigt werden, dass die Patienten bei früherer Diagnose - unabhängig davon, ob sich ein Nutzen für sie ergibt - ggf. einfach nur länger in Behandlung sind, um eine Unterschätzung der Kosten zu vermeiden. Auf der Nutzenseite müsste bspw. neben dem Nutzen aus der Sicht der Patienten, auch der ökonomische Nutzen durch Vermeidung von Produktionsausfällen einfließen. Darüber hinaus wäre es hilfreich, Nutzenaspekte für die Patienten wie eine Verbesserung der Lebensdauer und/oder der Leberqualität bei früherer Diagnose der Leberfibrose und/oder

anderer spezifischer Lebererkrankungen durch quality adjusted life years (QALYs) o.ä. zu quantifizieren. Hierzu bedarf es jedoch weiterer Forschung. Eine Vernachlässigung dieser Nutzenkomponenten für die betroffenen Patienten würde zu einer Unterschätzung des Nutzens von SEAL führen und SEAL damit nicht gerecht werden. Theoretisch sind zwar auch negative Effekte für Teilnehmer des SEAL-Programms bspw. durch psychische Belastung im Rahmen der Diagnosestellung bzw. die Unsicherheit im Verlauf des Abklärungsprozesses denkbar. Die folgende psychosoziale Evaluation (siehe Abschnitte 3.3 bzw. 4.3) deutet jedoch nicht darauf hin, dass erhebliche dauerhafte Belastungen im Zusammenhang mit SEAL bestehen.

Weitere Kosten- und Nutzen-Aspekte, die bei einer ganzheitlichen Betrachtung nicht unberücksichtigt bleiben sollten, könnten aus einer verstärkten Aufmerksamkeitshinwendung zur Leber von Ärzten und Patienten resultieren. So gibt es bspw. Anzeichen (in Form von erhöhten Ultraschallhäufigkeiten) dafür, dass das Verhalten der Ärzte durch das SEAL-Programm selbst im Sinne einer entsprechenden Aufmerksamkeitshinwendung beeinflusst worden sein könnte. Dies kann zu einer anderen Versorgungsqualität führen (mehr Ultraschalluntersuchungen beim Check-up 35 mit SEAL), welche zugleich auch kostenseitige Effekte impliziert. Ob eine solche Aufmerksamkeitshinwendung zur Leber auch bei einer Aufnahme der Überprüfung der Leberwerte in den (regulären) Check-up 35 erfolgen würde, kann an dieser Stelle mit den vorliegenden Daten nicht beantwortet werden. Es ist ebenfalls möglich, dass auch bei Patienten durch SEAL eine Aufmerksamkeitshinwendung zur Leber stattgefunden haben könnte. Dies erscheint insbesondere für Patienten, die beim Hausarzt durch einen erhöhten APRI-Score auffallen und zum Facharzt weitergeleitet werden, plausibel: So wäre eine Lebensstiländerung, insbesondere in Hinblick auf den Alkoholkonsum, denkbar. Die vorliegenden Daten zeigen tatsächlich im Schnitt eine Reduktion des APRI-Score zwischen dem Hausarzt und dem Facharztbesuch. Ob dies auf (kurzfristige) Lebensstiländerungen zurückzuführen ist, kann jedoch nicht beantwortet werden. Dies kann nicht ausgeschlossen werden, es könnte sich jedoch alternativ um eine Angleichung Richtung Mittelwert auf Grund eines Selektionseffekts handeln.

Abschließend bleibt festzustellen, dass bei ausschließlicher Evaluation hinsichtlich der Krankenkassenkosten auf Basis der verfügbaren Informationen - insbesondere auf Grund der Kürze des Betrachtungshorizonts - keine eindeutige Entscheidung getroffen werden kann. Bezogen auf die 5 Jahresfrist erscheint das SEAL-Präventionsprogramm aus GKV-Sicht, obwohl es zu Einsparungen bei den Behandlungskosten führt - ohne Berücksichtigung möglicher Effekte von anderen frühdetektierten Leberkrankheiten neben der Fibrose - im direkten Sinne nicht kosteneffizient, da diese nicht ausreichen, um die zusätzlichen Diagnosekosten zu decken. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass SEAL bei Betrachtung eines längeren Zeithorizonts (bspw. 10, 15 oder 20 Jahre) und/oder Berücksichtigung anderer Lebererkrankungen, ohne dass bereits eine Fibrose vorliegt, aus GKV-Sicht kosteneffizient wäre.

Da in der aktuellen Analyse keine Kosteneffizienz belegt werden konnte, ist für die Frage nach der Übernahme von SEAL in die Regelversorgung auch die Nutzenseite höchst relevant. Streng genommen sind für eine rationale Entscheidung alle Nutzenkomponenten gegen die zusätzlichen Kosten abzuwägen. Die Evaluation hat viele bedeutende Nutzenkomponenten von SEAL aufgezeigt. Die ihnen gegenüberstehenden zusätzlichen längerfristigen Kosten sind hingegen aus unserer Sicht überschaubar. Somit ist unseres Erachtens aus gesundheitsökonomischer Sicht eher von einer Vorteilhaftigkeit des SEAL-Programms auszugehen.

4.3 Psychosoziale Evaluation und prozessbezogene Evaluation

4.3.1 Qualitative Evaluation

Die elf Patienteninterviews zeigten, dass die Betroffenen eine positive Einstellung gegenüber dem Lebervorsorgeprogramm SEAL haben. In der retrospektiven Betrachtung wurden negative Emotionen wie Ängste und Sorgen berichtet, die sich aber teilweise nach Abklärung des Befundes wieder relativierten. Dies stimmt zumindest partiell mit den Ergebnissen anderer Studien zu psychosozialen Effekten überein. Die kurzfristigen Folgen (nach einer Woche) werden in diesen meist am stärksten beschrieben und schwächen sich dann wieder ab (Rasmussen et al. 2020, Solbjør et al. 2018). Negative Emotionen entstehen vor allem dann, wenn Unsicherheit herrscht, Informationsmangel besteht, eine mangelhafte Gesundheitskompetenz oder eine schlechte Arzt-Patienten-Beziehung vorliegt. Dementsprechend ist es wichtig, zur Reduktion negativer Emotionen im Rahmen des diagnostischen Prozesses bei der Lebervorsorge möglichst umfassende Informationen bereitzustellen und die Abklärungsdauer zu minimieren. Durch Weiterbildungen im Umgang mit Patienten sowie durch gutes Praxismanagement, aber auch durch Förderung von Gesundheitskompetenz bei Patienten könnte der Informationsfluss zwischen Versorgern und Patienten verbessert werden. Fehlende Informationen werden von Patienten kompensiert, indem sie mit externen Quellen, wie zum Beispiel Gesundheitsfachpersonen im Freundes- und Bekanntenkreis kommunizieren. Dieses Verhalten kann zwar die Ängste und Sorgen mindern, könnte aber je nach Quelle auch zu Fehlinformationen führen. Die erhöhte Nutzung von Gesundheitsdienstleistern zur Vergewisserung stimmt mit den Ergebnissen einer qualitativen Studie zu falsch-positiven Darmkrebscreenings überein (Toft et al. 2019).

Die Tatsache, dass sich vereinzelt Patienten nicht mehr an die Teilnahme am SEAL-Programm erinnern, muss nicht zwingend dessen geschuldet sein, dass sie falsch oder gar nicht aufgeklärt wurden. Faktisch hatten alle Teilnehmenden eine Einwilligung unterschrieben, aber im Gespräch könnte z.B. eine andere Bezeichnung für das SEAL-Programm vom aufklärenden Arzt verwendet worden sein. Dennoch zeigt diese Irritation, dass die Kommunikation, sei es seitens der Patienten oder seitens der Ärzte, Verbesserungspotenzial aufweist. Weiterhin sei an dieser Stelle erwähnt, dass in dieser Studie nicht klar kontrolliert werden konnte, wie groß der Abstand zwischen dem Programmeinschluss, der Dokumentation und damit auch dem Zeitpunkt des Interviews ist. Es ist anzunehmen, dass hier auch größerer Zeitversatz eine Rolle spielt, sodass Informationen, aber auch mögliche Sorgen und Ängste, unter Umständen vergessen wurden.

Die teilnehmende Patientengruppe zeigte sich insgesamt als eher höheren Alters und mit teilweise hoher Multimorbidität. Die qualitativen Interviews geben daher keinen Aufschluss darüber, wie sich jüngere, weniger von Krankheit betroffene Patienten im Rahmen eines Abklärungsprozesses verhalten oder fühlen. Eine weitere Limitation begründet sich in der Art der Rekrutierung. Für aussagekräftige Ergebnisse sollte die Spanne zwischen Screening und Befragungszeitpunkt für jede Person etwa gleich sein. Aus diesem Grund wurde eine kaskadische Kontaktaufnahme zur Rekrutierung gewählt. Der Dokumentationszeitpunkt, der dafür genutzt werden musste, entsprach allerdings nicht immer dem Überweisungszeitpunkt und hing davon ab, wie schnell die Praxen dokumentierten.

4.3.2 Schriftliche Patientenbefragung

Mithilfe der schriftlichen Befragung konnten die psychosozialen Effekte eines Leberscreenings erstmals quantifiziert gemessen werden. Die deutschsprachige Version des PCQ zeigt sich dabei als reliables und valides Messinstrument, bedarf allerdings weiterer Erprobungen und damit verbundenen psychometrischen Überprüfungen in anderen Studien.

Die vergleichende Betrachtung der beiden Teilpopulationen (positiv vs. negativ Gescreente) zeigte, dass starke Unterschiede hinsichtlich der negativen psychosozialen Konsequenzen und hinsichtlich des Schweregrads der Komorbidität beobachtbar sind. Dennoch liegt der

Mittelwert der negativen Konsequenzen mit 11,2 unterhalb der Skalenmitte, sodass von vergleichsweise geringen negativen Konsequenzen ausgegangen werden kann. Angesichts des innovativen Charakters dieser Studie liegen (noch) keine Referenzwerte des deutschsprachigen PCQ aus anderen Populationen vor, was allerdings hilfreich wäre, um die Ergebnisse in einen größeren Kontext einzubetten.

Im multivariaten Modell kann zwar kein Unterschied hinsichtlich negativer psychosozialer Konsequenzen zwischen den Gruppen festgestellt werden, jedoch konnte gezeigt werden, dass eingeschränkte Gesundheitskompetenz und höheres Alter das Ausmaß negativer Konsequenzen verstärken. Dieses Ergebnis korrespondiert mit dem Eindruck aus den Patienteninterviews, in denen manche Patienten erzählten, wie schwierig es sei, Gesundheitsinformationen (vor allem in den Gesprächen mit ihren Versorgern) zu verstehen.

Der Zusammenhang zwischen hohem Maß an sozialer Unterstützung und negativer psychosozialer Konsequenzen lässt sich insofern erklären, dass diese Ressource unter Umständen überhaupt erst erforderlich wird, wenn Belastungssituationen auftreten. Anders formuliert ist soziale Unterstützung unter Umständen erst dann erwähnenswert, wenn sie als Coping-Ressource eingesetzt wird. Dies konnte auch in den qualitativen Interviews gezeigt werden, in denen häufig vom Aufsuchen von Fachpersonen im Bekannten- und Freundeskreis berichtet wurde.

Zur Modellierung der Zusammenhänge mussten angesichts der Datenqualität einige Modifikationen unternommen werden, um robuste Aussagen treffen zu können. Eine andere Stichprobe mit einem größeren Anteil positiv gescreenter Personen könnte mit höherer statistischer Power unter Umständen die aus den qualitativen Interviews abgeleiteten Hypothesen annehmen.

Ein weiterer methodischer Schwachpunkt der Studie liegt in der Erfassung der Daten zu einem prädefinierten Stichtag. Zwar war in diesem Projekt kein anderes Design implementierbar, es könnte aber dazu geführt haben, dass kurzfristige negative Konsequenzen des Screenings unbeobachtet blieben und von einer Abmilderung über die Zeit hinweg maskiert wurden. Der über die Zeit mildere Verlauf wurde auch in anderen Studien berichtet (vgl. Cockburn et al. 1994).

Als Limitation ist außerdem zu nennen, dass in diesem Studiendesign die negativen psychosozialen Effekte von richtig-positiven Screeningergebnissen und von falsch-positiven Ergebnissen vermischt werden. Um diese Unterscheidung zu treffen, hätte ein aufwändiges Längsschnittdesign konzipiert werden müssen, was nicht im Fokus der Evaluation stand und angesichts der geringen Fallzahlen in diesem Programm wenig Erkenntnisgewinn gebracht hätte.

Zusammenfassend lassen sich diese Ergebnisse so bewerten, dass im Rahmen des Screenings kaum negative psychosoziale Konsequenzen des Screenings beobachtbar sind. Erhöhte Werte gehen allerdings mit eingeschränkter Gesundheitskompetenz und höherem Alter einher, sodass es sinnvoll ist, diese speziell bei ältere Altersgruppen konsequent zu fördern.

4.3.3 Experteninterviews und -befragungen

Die ursprünglich angesetzten qualitativen Experteninterviews konnten nicht wie geplant durchgeführt werden. Es ist anzunehmen, dass die niedrige Teilnahmebereitschaft auch mit erhöhter Arbeitsbelastung in den niedergelassenen Praxen angesichts der COVID-19-Pandemie zusammenhängt. Durch die schriftliche Befragung konnte dennoch eine standardisierte Messung aus Sicht der beteiligten Ärzte erfolgen, wenngleich diese nicht die gleiche qualitative Tiefe hat, wie leitfadengestützte Interviews. Alles in allem zeigten sich die Antwortenden positiv eingestellt gegenüber dem SEAL-Programm, der Kommunikation mit der Koordinationszentrale, der Sinnhaftigkeit der Leberwertbestimmung, der Beschleunigung der Zuweisung durch das SEAL-Programm und der Verbesserung der Versorgung durch die

Berechnung des APRI. Die Kommunikation zwischen den Schnittstellen wurde als weniger gut eingeschätzt, wenn auch teilweise als nicht erforderlich. Alle Antwortenden befürworteten die Einführung des SEAL-Lebervorsorgeprogramms in die Regelversorgung, schlugen allerdings auch Verbesserungen vor.

Hierzu zählen eine vereinfachte, überarbeitete Dokumentation, eine breitere Ansprache von Patienten, eine Öffnung für alle Krankenkassen sowie die zusätzliche Erhebung weiterer Laborparameter. Bei der Einführung des SEAL-Programms in die Regelversorgung sollte beachtet werden, dass viele positive Nennungen personengebunden waren und mit der Projektkoordination zusammenhängen. Es ist anzunehmen, dass eine gut funktionierende und motivierte Koordinierungsstelle bedeutsam für eine positive Wahrnehmung des Programms durch die Ärzte ist.

Als Limitation ist zu nennen, dass die Antworten von Ärzten stammen, die das SEAL-Programm aktiv in ihren Praxen implementiert haben. Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass eine systematische Selektion derer, die von der Leberwertbestimmung oder dem SEAL-Projekt nicht überzeugt sind und dementsprechend aus dem Projekt ausgeschieden sind oder nie daran teilgenommen haben, dazu führt, dass die Ergebnisse in die positive Richtung verzerrt sind. Es handelt sich folglich nicht um eine repräsentative Stichprobe der Ärzteschaft in Rheinland-Pfalz oder im Saarland und negative Einschätzungen sind vermutlich unterrepräsentiert. Weiterhin muss beachtet werden, dass sich im SEAL-Programm der administrative Aufwand für die untersuchte Versorgungsform und der Aufwand für die Evaluation im Rahmen des Programms vermengen, sodass eine eindeutige Gesamteinschätzung der Intervention schwierig ist.

4.3.4 Prozessbezogene Evaluation

Insgesamt zeigte die Evaluation der Implementierungsphase, dass einige Schwierigkeiten in der Einführung des SEAL-Programms auftraten. Unerwartet hohe administrative Hürden, zum Beispiel durch die intensive Betreuung von Hausarztpraxen, aber auch insbesondere durch externe Faktoren außerhalb des SEAL-Programms führten zu hohem Arbeitsaufwand seitens des Projektmanagements, der nur bedingt durch die zur Verfügung stehenden Mittel bewältigt werden konnte.

Die prozessbezogene Evaluation liefert einige Hinweise für Verbesserungsmöglichkeiten in SEAL, die auch auf andere, zukünftige Projekte übertragbar sind:

- Zielgruppengerechte, maßgeschneiderte Entwicklung von Informationsmaterial für Praxen
- Intensive Betreuung von Praxen, teilweise durch Visiten mit ausreichendem Personal
- Systematische Integration aller beteiligten Akteure von Beginn an
- Ausreichende finanzielle Anreizsetzung für Haus- und Fachärzte
- Bereitstellung von finanziellen Mitteln für Patiententransporte
- Beschränkung des Zusatzaufwands für Arztpraxen auf das Minimum
- Durchführung von Projekten unter Einbezug mehrerer Krankenkassen
- Berücksichtigung der multikulturellen Zusammensetzung der Patientenpopulation
- Förderung und Unterstützung der Digitalisierung in Praxen und Vereinfachung von Dokumentations- und Abrechnungsprozessen

5. Literaturverzeichnis

- Bekker, H.L., Legare, F., Stacey, D., O'Connor, A., Lemyre, L. (2003). Is anxiety an appropriate measure of decision aid effectiveness: a systematic review? *Patient Education and Counselling*, 50, 255-262.
- Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, Cristianini G. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*. 1994; 20:1442-1449
- Bitzer, E.M., Dierks, M.L., Dörning, H.L., Schwartz, F.W. (1999). Zufriedenheit in der Arztpraxis aus Patientenperspektive – Psychometrische Prüfung eines standardisierten Erhebungsinstrumentes. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*, 7(3), 196-209.
- Brewer, N.T., Salz, T. & Lillie, S.E. (2007). Systematic review: the long-term effects of false-positive mammograms. *Ann Intern Med*, 146(7), 502-10.
- Brodersen, J., & Siersma, V. D. (2013). Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. *The Annals of Family Medicine*, 11(2), 106-115.
- Chang T, Liaw Y, Wu S, Schiff E, Han K, Lai C, Safadi R, Lee SS, Halota W, Goodman Z, Chi Y, Zhang H, Hindes R, Iloeje U, Beebe S, Kreter B. Long-Term Entecavir Therapy Results in the Reversal of Fibrosis/Cirrhosis and Continued Histological Improvement in Patients with Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-893
- Cockburn, J., De Luise, T., Hurley, S., Clover, K. (1992). Development and validation of the PCQ: A questionnaire to measure the psychological consequences of screening mammography. *Social Science & Medicine*, 34(10), 1129-1134.
- Cockburn, J., Staples, M., Hurley, S., De Luise, T. (1994). Psychological consequences of screening mammography. *Journal of Medical Screening*, 1, 7-12.
- Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver International*. 2009;29 Suppl 1(212):143-147
- Dalgard, O.S., Bjørk, S., Tambs, K. (1995). Social support, negative life events and mental health. *The British Journal of Psychiatry*, 166(1), 29–34.
- D'Amico G, Garcia-Tsao G & Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: *Journal of Hepatology* 2006. 44(1): 217-231.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994 Jun; 19(6):1513-20.
- Deutsche Rentenversicherung (2018). Reha-Qualitätssicherung der Deutschen Rentenversicherung.
- Dufour JF, Greten TF, Raymond E, et al. Clinical Practice Guidelines EASL – EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of Hepatology*. 2012;56:908-943
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H.

Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Journal of Hepatology*. 2018 Oct; 69(4):896-904.

- Farin, E., Schmidt, E., Gramm, L. (2014). Patient communication competence: Development of a German questionnaire and correlates of competent patient behavior. *Patient Education and Counseling*, 94(3), 342-350.
- Farin, E., Ullrich, A., Nagl, M. (2013). Health education literacy in patients with chronic musculoskeletal diseases: development of a new questionnaire and sociodemographic predictors. *Health Education Research*, 28:6.
- Fichtner, U.A., Maun, A., Farin-Glattacker, E. (2021). Psychometric properties of the German Version of the Psychological Consequences of Screening Questionnaire (PCQ) PREPRINT available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-120430/v1>]
- Fyrö, K. & Bodegård, G. (1987). Four-year follow-up of psychological reactions to false positive screening tests for congenital hypothyroidism. *Acta Paediatrica*, 76(1), 107-114.
- Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;46:922-938
- Gasser-Steiner P. & Freidl, W. (1995) Soziale Netzwerke und soziale Unterstützung. In: Frischenschlager O., Hexel M., Kantner-Rumplmair W., Ringler M., Söllner W., Wisiak U.V. (eds) *Lehrbuch der Psychosozialen Medizin*. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6602-4_8
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) - Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren ab 1998. www.gbe-bund.de (letzter Zugriff am 13.05.2016)
- Glattacker, M., Meixner, K., Farin, E., Jäckel, W.H. (2007). Entwicklung eines rehabilitationsspezifischen Komorbiditätsscores und erste Prüfung methodischer Gütekriterien. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, 17(5), 260-270.
- Grambihler, A., & Schuchmann, M. (2014). Der Patient mit kompensierter Leberzirrhose: Überwachung und Verlauf. In M. Schuchmann, *Klinisches Management der Leberzirrhose und ihrer Komplikationen* (S. 20-21). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Greve, G. & Benning-Rohnke, E. (2010). *Kundenorientierte Unternehmensführung*. Springer.
- Gurian, E.A., Kinnamon, D.D., Henry, J.J., Waisbren, S.E. (2006). Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics*, 117(6), 1915-21.
- Hewlett, J. & Waisbren, S.E. (2006). A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inher Metab*, 29(5), 677-82.

- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010; 51:1675-1682
- Kubinger, K. D., Rasch, D., & Moder, K. (2009). Zur Legende der Voraussetzungen des t-Tests für unabhängige Stichproben. *Psychologische Rundschau*, 60(1), 26–27.
- Kuckartz, U. (2018). *Qualitative Inhaltsanalyse. Methoden, Praxis, Computerunterstützung*. BELTZ Juventa.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., Spielberger, C.D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar*. Beltz Test GmbH Göttingen.
- Morfeld, M., Kirchberger, I., Bullinger, M. (2011). SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (2. Ergänzte und überarbeitete Auflage). Hogrefe.
- Pugh, R.N., & Murray-Lyon, I.M. (1973). Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, 646-649
- Rasmussen, J. F., Siersma, V., Malmqvist, J., & Brodersen, J. (2020). Psychosocial consequences of false positives in the Danish Lung Cancer CT Screening Trial: a nested matched cohort study. *BMJ open*, 10(6), e034682.
- Robert-Koch-Institut (2021). *Gesundheitskompetenz / Health Literacy*. https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/G/Gesundheitskompetenz/Gesundheitskompetenz_node.html (zuletzt aufgerufen am: 06.09.2021).
- Solbjør, M., Forsmo, S., Skolbekken, J. A., Siersma, V., & Brodersen, J. (2018). Psychosocial consequences among women with false-positive results after mammography screening in Norway. *Scandinavian journal of primary health care*, 36(4), 380–389.
- Statistisches Bundesamt. *Todesursachenstatistik 2011*. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html> (letzter Zugriff am 01.06.2016)
- Tae HL, Kim WR, Benson JT, Therneau TM, Melton LJ. Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology*. 2008;47:880-887
- Tluczek, A., Mischler, E. H., Bowers, B., Peterson, N. M., Morris, M. E., Farrell, P. M., ... & Carey, P. (1991). Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 11(S7), 29-37.
- Toft, E. L., Kaae, S. E., Malmqvist, J., & Brodersen, J. (2019). Psychosocial consequences of receiving false-positive colorectal cancer screening results: a qualitative study. *Scandinavian journal of primary health care*, 37(2), 145-154.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok A S-f. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38:518-526.
- Wedemeyer H, Hofmann WP, Lueth S, Malinski P, Thimme R, Tacke F, Wiegand J. ALT screening for chronic liver diseases: Scrutinizing the evidence. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2010;48:46-55
- Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110:85-91

- Williams R, Aspinall R, Bellis M, Camps-Walsh G, Cramp M, Dhawan A, Ferguson J, Forton D, Foster G, Gilmore I, Hickman M, Hudson M, Kelly D, Langford A, Lombard M, Longworth L, Martin N, Moriarty K, Newsome P, O'Grady J, Pryke R, Rutter H, Ryder S, Sheron N, Smith T. Addressing liver disease in the UK: A blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet*. 2014; 384:1953-1997
- Wirtz, M.A., Morfeld, M., Glaesmer, H., Brähler, E. (2018). Normierung des SF-12 Version 2.0 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer deutschen bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe, *Diagnostica*, 64(4): <https://doi.org/10.1026/0012-1924/a000205>
- Zoutendijk R, Reijnders JGP, Zoulim F, et al. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut*. 2013;62:760-765

6. Anhang

Anhang 1: Identifikationsstrategie für Grunderkrankungen in den GKV-Daten

Anhang 2: Interviewleitfaden (Ärzte)

Anhang 3: Fragebogen (Ärzte)

Anhang 4: Leitfaden prozessbezogene Evaluation

7. Anlagen

keine

Anhang 1: Identifikationsstrategie für Grunderkrankungen in den GKV-Daten

Eine der folgenden Hepatopathien wird als Grunderkrankung der Fibrose angenommen, wenn sie im Quartal der Fibrose-Erstdiagnose als gesicherte Diagnose (ambulant) bzw. Entlassdiagnose (stationär) kodiert wurde. Folgende Hepatopathien wurden anhand der nachstehend aufgelisteten ICD-10-Codes überprüft (Anhang 1).

Tabelle 85: Operationalisierung spezifischer Hepatopathien in den GKV-Daten für Grunderkrankungen

Grunderkrankungen nach eCRF	ICD-10 - Pendant
Alkoholische Hepatopathie	Alkoholische Leberkrankheit (K70.-) Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol (F10.-)
Fettleber (NAFLD/NASH)	Fettleber (inkl. nicht-alkoholische Fettleber) (K76.0) Nicht-Alkoholische Steatohepatitis (NASH) (K75.8) Adipositas (E66.-)
Medikamente	Toxische Leberkrankheit (K71.-)
Chronische Virushepatitis B	Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus (B18.0) Chronische Virushepatitis B ohne Delta-Virus (B18.1)
Chronische Virushepatitis C	Chronische Virushepatitis C (B18.2)
Autoimmune Lebererkrankung a) Autoimmun Hepatitis b) Primär biliäre Zirrhose, PBC c) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) d) Nicht näher differenziert	a) Autoimmune Hepatitis (K75.4) b) Primäre biliäre Zirrhose (K74.3) c) Cholangitis (inkl.: u.a. sklerosierend Cholangitis: stenosierend) (K83.0) d) Sekundäre biliäre Zirrhose (K74.4)
Stoffwechselkrankheiten a) Eisenspeicherkrankheit (Hämochromatose) b) Kupferspeicherkrankheit (M. Wilson) c) Alpha-1-Antitrypsinmangel	Störungen des Eisenstoffwechsels (E83.1) Störungen des Kupferstoffwechsels (E83.0) Störungen des Plasmaprotein-Stoffwechsels (E88.0) Störungen der Lipidspeicherung inkl. Wolman-Krankheit (E75.5)

d) Wolman-Krankheit e) Bilirubin	Störungen des Porphyrin- und Bilirubinstoffwechsels (E80.-)
Rechtsherzinsuffizienz	Rechtsherzinsuffizienz (I50.0-) Chronische Stauungsleber (inkl. Vaskuläre Störung) (K76.1)
Familiäre cholestatische Hepatopathie (PFIC)	Sonstige nicht näher bezeichnete Krankheiten der Leber (76.8)
Maligner Tumor	Leberzellkarzinom (C22.0) Intrahepatisches Gallengangskarzinom (C22.1) Sonstige nicht näher bezeichnete Karzinome der Leber (C22.7) Leber, nicht näher bezeichnet (C22.9) Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Gallenwege (C24.-)
Sonstige	a) Sonstige (B18.8) bzw. nicht näher bezeichnete (B18.9) chronische Virushepatitis b) Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber (K74.6) c) Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet (K74.5) d) Entzündliche Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet (K75.9)

Anhang 2: Interviewleitfaden (Ärzte)

Einstiegsfrage
Kurzinfo SEAL: Versorgungsprogramm gefördert durch den Innovationsfonds. Erweiterte Labordiagnostik zur Bestimmung von Parametern, die mit einer frühen Leberzirrhose /-fibrose zusammenhängen. Ziel ist eine Frühzeitige Identifikation von Lebererkrankungen und damit eine bessere Versorgung für Betroffene
Frage 1
Wie haben Sie das SEAL-Programm in Ihrem Praxisalltag umgesetzt? Nachhaken: <ul style="list-style-type: none">→ Bezüglich der Rekrutierung→ Bezüglich der Kommunikation→ Bezüglich der Dokumentation
Frage 2
Gab es Schwierigkeiten bei der Rekrutierung? Nachhaken: <ul style="list-style-type: none">→ Grippe, COVID?→ Räumliche Distanz→ Kommunikation mit Patient*innen
Frage 3
Gab es Schwierigkeiten hinsichtlich der Abläufe in SEAL? Nachhaken: <ul style="list-style-type: none">→ Bei der Kommunikation des APRI / Haben Sie den APRI für die Kommunikation genutzt?→ Bei der Dokumentation (Lücken, Unvollständigkeit)→ NUR HÄ: Bei der Zuweisung zu Fachärzten oder ins Leberzentrum→ NUR FÄ/LZ: Bei der Kommunikation mit Hausärzten
Frage 4
Wie beurteilen Sie die Zusammenarbeit und Kommunikation zwischen den beteiligten Akteuren im SEAL-Projekt? Nachhaken: <ul style="list-style-type: none">→ Mit der Projektkoordination→ Mit den Patientinnen und Patienten (Zusatzaufwand)→ Mit anderen (Fach-) und Allgemeinärzten
Frage 5
Welche Vorteile oder Stärken sehen Sie im SEAL-Programm? Nachhaken:

- Potenziale/ Vorteile für Patient*innen (Behandlungspfad)
- Einsetzbarkeit des APRI für die Kommunikation
- Weiterbildungscharakter
- Vernetzungsmöglichkeit / bessere/schnellere/effizientere Zuweisung?

Frage 6

Welche Nachteile oder Schwächen sehen Sie im SEAL-Programm?

Nachhaken:

- imitierende Faktoren
- Aufwand
- Patientenbelastung /-kommunikation
- Falsch-positive Ergebnisse

Frage 7

Wie kann ein strukturiertes Programm wie SEAL dem fragmentierten System entgegen wirken?

Frage 8

Wie beurteilen Sie die Erhebung eines Leberwertes an sich?

Nachhaken:

- Sinnvoll / unnötig
- Haben Sie früher schon Leberwerte regelmäßig bestimmen lassen?

Frage 9

Wie beurteilen Sie den Erfolg des SEAL-Projekts insgesamt?

Anhang 3: Fragebogen (Ärzte)

1. Wie beurteilen Sie die Umsetzung des SEAL-Programms insgesamt?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehr gut	Gut	Befriedigend	Ausreichend	Mangelhaft	Ungenügend

2. Wie beurteilen Sie die Kommunikation mit der SEAL-Projektkoordination?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehr gut	Gut	Befriedigend	Ausreichend	Mangelhaft	Ungenügend	entfällt

3. Bitte beurteilen Sie den zusätzlichen Dokumentations- und Verwaltungsaufwand, den Sie durch das SEAL-Programm hatten:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehr hoch	Hoch	Angemessen	Niedrig	Sehr niedrig

4. Haben Sie als Facharzt oder als Hausarzt am SEAL-Programm teilgenommen?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hausärztliche Praxis	Fachärztliche Praxis
↓	↓

5a. Wie beurteilen Sie die Kommunikation mit den beteiligten Fachärzten?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehr gut	Gut	Befriedigend	Ausreichend	Mangelhaft	Ungenügend

5b. Wie beurteilen Sie die Kommunikation mit den beteiligten Hausärzten?

6. Halten Sie die Erhebung der zusätzlichen Leberwerte ALT (GPT) und AST (GOT) im Rahmen des Check-Up 35 für sinnvoll?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sehr sinnvoll	Eher sinnvoll	Weiß nicht/egal	Weniger sinnvoll	Überhaupt nicht sinnvoll

7. Wurde die Zuweisung zur fachärztlichen Behandlung Ihrer Patienten durch das SEAL-Programm beschleunigt?

Ja, auf jeden Fall Eher ja Weiß nicht/egal Eher nein Nein, keinesfalls

8. Trägt die Berechnung des Leberfibrose-Risikoscores APRI zu einer verbesserten Versorgung Ihrer Patienten bei?

Ja, auf jeden Fall Eher ja Weiß nicht/egal Eher nein Nein, keinesfalls

9. Würden Sie die Einführung der Leberwertbestimmung im Rahmen des Check-Up 35 in die Regelversorgung befürworten?

Ja, auf jeden Fall Eher ja Weiß nicht/egal Eher nein Nein, keinesfalls

Warum nicht?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

Bitte wenden!

10. Wenn das SEAL-Programm fortgesetzt werden würde, wie wahrscheinlich ist es, dass Sie das SEAL-Programm einem Kollegen/ einer Kollegin weiterempfehlen würden?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Absolut
unwahr-
scheinlich

Sehr
wahr-
scheinlich

11. Gibt es etwas, das Ihnen am SEAL-Programm besonders gut gefallen hat?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

12. Gibt es etwas, das Ihnen am SEAL-Programm überhaupt nicht gefallen hat?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

13. Wenn Sie die Zeit zurückdrehen könnten, und wir das SEAL-Programm noch einmal durchführen würden, was würden Sie anders machen?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

14. Möchten Sie uns darüber hinaus noch etwas mitteilen?

Klicken oder tippen Sie hier, um Text einzugeben.

Vielen Dank für das Ausfüllen dieses Evaluationsbogens!

Bitte senden Sie das ausgefüllte Formular bis Freitag, 25.06.2021

per E-Mail an: Urs.Fichtner@uniklinik-freiburg.de

oder per Fax an: **0761 270-73310**

oder per Post an: **Sektion Versorgungsforschung und Rehabilitationsforschung (SEVERA),
Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetter Straße 49, 79106 Freiburg**

Anhang 4: Leitfaden prozessbezogene Evaluation

Wir befinden uns am Ende des SEAL-Programms. Bitte denken Sie vier Jahre zurück an den Anfang des SEAL-Programms.

1. Wie wurde das SEAL-Programm etabliert?
2. Welche Probleme gab es in der Implementierungsphase?
3. Wie genau lassen sich diese Probleme beschreiben?
4. Sie hatten viel Kontakt zu den Ärzt*innen: Welche Probleme haben Sie auf deren Seite mitgekriegt?
5. Was schlagen Sie vor: wie hätte man diese Probleme vermeiden können?
6. Wenn Sie das SEAL-Programm noch einmal von vorne starten könnten. Was würden Sie hinsichtlich dieser Punkte anders gestalten?
7. Gab es Aspekte in der Implementierungsphase, die besonders gut gelaufen sind?