

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:430–438  
 DOI 10.1007/s00103-012-1624-y  
 Online publiziert: 28. Februar 2013  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

J. Zeidler<sup>1</sup> · A. Lange<sup>1</sup> · S. Braun<sup>2</sup> · R. Linder<sup>3</sup> · S. Engel<sup>3</sup> · F. Verheyen<sup>3</sup> · J.-M. Graf von der Schulenburg<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover

<sup>2</sup> Health economic research & consulting, Herescon gmbh, Hannover

<sup>3</sup> Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen, Hamburg

# Die Berechnung indikationsspezifischer Kosten bei GKV-Routinedatenanalysen am Beispiel von ADHS

## Ein Methodenvergleich

### Hintergrund

Eine besondere Stärke von GKV-Routinedaten ergibt sich aus ihrer originären Zweckbestimmung. Da diese Daten routinemäßig für Abrechnungszwecke erhoben werden, haben sie sich als sinnvolle Möglichkeit zur Durchführung von Krankheitskostenanalysen erwiesen [1, 2]. Gesetzliche Krankenkassen in Deutschland haben in ihren Datenbanken Informationen über nahezu alle Ressourcenverbräuche gespeichert, die innerhalb einer Periode durch die Versicherten in Anspruch genommen wurden und einen Erstattungsanspruch an die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) beinhalten. GKV-Routinedaten umfassen demnach den Großteil aller Ressourcenverbräuche, die für die Behandlung jeglicher Erkrankungen, wie z. B. einer Grippe oder aber auch schwerwiegender chronischer Krankheiten wie Schizophrenie oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aufgewendet wurden. Um bei der Ermittlung der Krankheitskosten einer spezifischen Zielerkrankung eine Überschätzung der Kosten zu vermeiden, sind bei der Kalkulation indikationsspezifischer Kosten nur diejenigen Ressourcenverbräuche anzusetzen, die mit der Zielerkrankung zusammenhängen. In der Gesundheitsökonomie existieren verschiedene Methoden zur Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche.

Am Beispiel eines GKV-Routinedatensatzes zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) werden mit dem Kontrollgruppenansatz sowie der expertengestützten Identifikationsmethode 2 alternative Ansätze zur Ermittlung indikationsspezifischer Kosten verglichen und bewertet. Beim Kontrollgruppenansatz werden die gesamten Leistungsausgaben der ADHS-Patienten mit denen einer geeigneten Kontrollgruppe ohne ADHS verglichen. Die Mehrkosten der ADHS-Gruppe werden als die indikationsspezifischen Kosten interpretiert. Bei der expertengestützten Methode werden hingegen die gesamten Leistungsausgaben um die ADHS-unabhängigen Kosten gemindert, ohne dass eine Kontrollgruppe vorliegt.

Darüber hinaus wird eine umfassende Kostenanalyse für das Krankheitsbild ADHS präsentiert. ADHS ist eine der häufigsten Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen. Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, die mit erheblichen Einschränkungen für die Betroffenen verbunden ist. ADHS ist durch ein unaufmerksames und impulsives Verhalten mit oder ohne deutliche Hyperaktivität gekennzeichnet, das nicht dem Alter und Entwicklungsstand des Patienten entspricht und zu einer deutlichen Beeinträchtigung in verschiedenen sozialen Bezugssystemen und im Leistungsbe-  
 reich von Schule und Beruf führt [3]. Je nach Erhebungsmethode und Diagnose-

kriterien variieren die Schätzungen zur ADHS-Häufigkeit im Kindes- und Jugendalter zwischen 2 und 10% [4]. Im Jahr 2008 wurden etwa 407.000 GKV-Versicherte mit verschreibungspflichtigen Medikamenten gegen ADHS behandelt [5]. Die Fallzahlen sowie die Arzneimittelverschreibungen sind in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen [6].

Der Vergleich des Kontrollgruppenansatzes und der expertengestützten Methode zur Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche liefert erstmals für Deutschland wissenschaftliche Erkenntnisse zu der Fragestellung, ob es bei Anwendung der beiden Methoden bei einem Krankheitsbild diesbezüglich zu relevanten Unterschieden kommt. Außerdem werden am konkreten Beispiel von ADHS die Vor- und Nachteile der beiden Ansätze gegenübergestellt. Zusätzlich werden die Ergebnisse einer systematischen Literaturrecherche vorgestellt, die eine differenzierte Diskussion der unterschiedlichen Methoden aus einer internationalen Perspektive ermöglicht. Ein wesentliches Ziel der Literaturrecherche war es, die Frage zu beantworten, wie häufig die einzelnen Methoden zur Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche bei routinedatenbasierten Studien in der nationalen und internationalen Forschungspraxis eingesetzt werden. Eine weitere zentrale Zielsetzung war die Generierung belastbarer Erkenntnisse zur methodischen

Vorgehensweise bei den unterschiedlichen Ansätzen.

## Methoden

### Studienpopulation und Datengrundlage

Für die Studie standen anonymisierte Routinedaten der Techniker Krankenkasse (TK) mit etwa 6,3 Mio. Versicherten aus dem Jahr 2008 zur Verfügung. Die Studienpopulation umfasst alle Versicherten, für die im Jahr 2008 mindestens eine ADHS-Diagnose (ICD-10 F90.0, F90.1, F90.8 und F90.9) im Krankenhaus oder mindestens eine gesicherte ADHS-Diagnose (Zusatzkennzeichen Diagnosesicherheit = „G“) in 2 unterschiedlichen Quartalen im ambulanten Sektor dokumentiert wurden. Zusätzlich wurde eine 5-mal so große Kontrollgruppe ohne ADHS-Diagnose mit gleicher Verteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht aus dem Versichertenbestand extrahiert.

Neben den Stammdaten, die Informationen zum Alter und Geschlecht enthalten, wurden für die selektierten Versicherten ambulante Diagnose- und Abrechnungsdaten, stationäre Behandlungen in Krankenhäusern, Rehabilitationsmaßnahmen, eingelöste ambulante Arzneimittelverordnungen, Krankengeld- und Arbeitsunfähigkeitsdaten sowie eingelöste Heil- und Hilfsmittelverordnungen ausgewertet. Dabei wurden alle bei der Krankenversicherung abgerechneten Leistungen erfasst.

### Kontrollgruppenvergleich

Um Aussagen über den durch das Krankheitsbild ADHS verursachten Ressourcenverbrauch treffen zu können, ist es notwendig, die Analyse auf diejenigen Abrechnungsvorgänge zu fokussieren, die primär durch die ADHS-Behandlung sowie die damit zusammenhängenden Komorbiditäten verursacht wurden. Einer der hierfür geeigneten Ansätze ist der Kontrollgruppenvergleich. Bei diesem werden die Leistungsausgaben der ADHS-Patienten mit denen der Kontrollgruppe verglichen. Die krankheitsspezifischen Kosten ergeben sich bei diesem inkrementellen Ansatz rechnerisch aus der Differenz der jeweili-

gen krankheitsübergreifenden Gesamtkosten beider Gruppen.

### Expertengestützte Methode

Für die im Folgenden dem Kontrollgruppenansatz gegenübergestellte Methode der expertengestützten Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche sind keine Daten einer geeigneten Vergleichsgruppe erforderlich. Bei diesem Ansatz werden von den Gesamtkosten der ADHS-Patienten alle nicht mit der Zielerkrankung in Verbindung stehenden Leistungsausgaben abgezogen, sodass auch hier indikationsspezifische Kosten angegeben werden können. Zur Ermittlung der indikationsspezifischen Ressourcenverbräuche werden standardisierte Klassifikationsinstrumente eingesetzt. Beim hier vorliegenden Krankheitsbild wurden die ICD-Klassifikation, der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der KBV, die ATC-Klassifikation sowie das Heilmittelpositionsnummernverzeichnis verwendet.

Demnach wurden im Bereich der Krankenhausaufenthalte, Rehabilitation und des Krankengeldes alle Abrechnungsvorgänge, die auf die Diagnose F90.- (F90.0, F90.1, F90.8 und F90.9) zurückzuführen sind, als indikationsspezifisch definiert. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass nur bei Krankenhausaufenthalten zwischen Haupt- und Nebendiagnosen differenziert wird. In diesem Bereich wurden alle Aufenthalte als indikationsspezifisch definiert, unabhängig davon, ob es sich bei der ADHS-Diagnose um eine Haupt- oder Nebendiagnose handelt. Bei den Rehabilitationsmaßnahmen liegt eine eindeutige Diagnose vor. Im Bereich der Krankengeldzahlungen können wiederum mehrere Diagnosen gleichzeitig nebeneinander stehen [2]. Beim Vorliegen mindestens einer ADHS-Diagnose wurde ein Krankengeldbezugszeitraum als indikationsspezifisch definiert.

Auch im Bereich der ambulanten Arztbehandlungen können für einen Behandlungszeitraum mehrere Diagnosen kodiert worden sein [2]. Da Diagnosen in den ambulanten Daten quartalsweise, die einzelnen Leistungen (EBM-Ziffern) hingegen tagesgenau dokumentiert sind, wurde ein zweistufiges Verfahren zur Identifikation indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche eingesetzt. Zunächst wur-

de individuell für jeden Versicherten analysiert, ob im jeweiligen Quartal eine gesicherte ADHS-Diagnose kodiert wurde. War dies der Fall, wurden alle Kosten als indikationsspezifisch definiert, die auf ausgewählte Gebührenordnungspositionen von spezifischen Fachärzten (Kinder- und Jugendpsychiater, Psychiater) zurückzuführen waren. Die abgerechneten EBM-Punkte wurden mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 3,5001 Cent monetär bewertet [7, 8].

Im Bereich der Arzneimittel wurden alle Verordnungen für die Wirkstoffe Methylphenidat und Atomoxetin als ADHS-spezifisch definiert. Bei den Heilmitteln wurden alle Maßnahmen der Ergotherapie gemäß dem Heilmittelpositionsnummernverzeichnis ausgewählt. Diagnosen liegen für diese Leistungsbereiche im genutzten Datenbestand nicht vor, sodass diesem Verfahren die Annahme zugrunde liegt, dass die Leistungen ausschließlich zur ADHS-Behandlung bzw. der damit zusammenhängenden Komorbiditäten eingesetzt wurden.

### Systematische Literaturrecherche

Ergänzend zu den Datenanalysen wurde eine systematische Literaturrecherche nach relevanten Publikationen in englischer und deutscher Sprache durchgeführt. Hierfür wurde die kostenlose Datenbankrecherche des DIMDI genutzt. Folgende Datenbanken wurden dabei berücksichtigt: MEDLINE, BIOSIS Previews, DAHTA-Datenbank, Deutsches Ärzteblatt, EMBASE Alert, EMBASE, gms, gms Meetings, Karger-Verlagsdatenbank, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank, SciSearch, Thieme-Verlagsdatenbank Preprint und die Thieme-Verlagsdatenbank. In den Datenbanken wurden die Suchstichworte (Cost#; cost analysis; Kosten#; Kosten#analyse#; Ressourcen#; resource#; Krankheitskosten#; cost-of-illness#) mit den Suchstichworten (indikationsspezifisch#; krankheitsspezifisch#; krankheitsbezogen; indication#-specific#; disease#related; #related; treatment-related; behandlungsbezogen; therapiebezogen) und (Routinedaten#; GKV-Routinedaten#; Sekundärdaten#; secondary data; Abrechnungsdaten#; claims data#; administrative data) kombiniert. Es wur-

den sowohl der Titel als auch die Zusammenfassung sowie die Schlagwörter nach diesen Suchstichworten durchsucht. Studien wurden eingeschlossen, wenn indikationsspezifische Krankheitskosten mit einem Kontrollgruppenvergleich, der expertengestützten Methode oder einem Regressionsverfahren berechnet wurden. Anhand der eingeschlossenen Studien wurde erfasst, wie häufig die einzelnen Methoden zur Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche bei routinedatenbasierten Studien in der nationalen und internationalen Forschungspraxis eingesetzt werden. Zusätzlich wurden die Studien mit Blick auf die methodische Vorgehensweise ausgewertet. Dabei wurde insbesondere erfasst, welche Variablen für das Matching verwendet wurden, welche Ressourcenverbräuche der Zielerkrankung bei der expertengestützten Methode zugeordnet wurden und nach welchen Kriterien diese Zuordnung erfolgte.

Im Folgenden werden zunächst die mit den unterschiedlichen Methoden ermittelten Ergebnisse zu den indikationsspezifischen ADHS-Kosten dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse der Literaturrecherche zusammengefasst.

## Ergebnisse

### Studienpopulation

Mit dem beschriebenen Aufgreifalgorithmus konnten 30.264 ADHS-Patienten identifiziert werden. Ihr durchschnittliches Alter lag bei 15 Jahren, der Anteil männlicher Patienten bei 76%.

### Kontrollgruppenvergleich

Betrachtet man die durchschnittlichen gesamten Versorgungskosten pro ADHS-Patienten im Jahr 2008 (3888 EUR), so zeigt sich, dass sich diese ganz unterschiedlich auf die verschiedenen Kostenkategorien verteilen (■ Tab. 1).

Um die indikationsspezifischen Kosten der 30.264 ADHS-Patienten zu ermitteln, wurden ihnen 151.320 im Alter und Geschlecht vergleichbare Kontrollpersonen gegenübergestellt. Diese Kontrollgruppe mit Versicherten ohne ADHS-Diagnose hat im Durchschnitt in allen Kostenkategorien deutlich niedrigere Leis-

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:430–438 DOI 10.1007/s00103-012-1624-y  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

J. Zeidler · A. Lange · S. Braun · R. Linder · S. Engel · F. Verheyen ·  
J.-M. Graf von der Schulenburg

## Die Berechnung indikationsspezifischer Kosten bei GKV-Routinedatenanalysen am Beispiel von ADHS. Ein Methodenvergleich

### Zusammenfassung

Bei der Berechnung von Krankheitskosten auf Basis von GKV-Routinedaten sind nur diejenigen Ressourcenverbräuche anzusetzen, die mit der Zielerkrankung zusammenhängen. In der vorliegenden Studie wurden mit dem Kontrollgruppenansatz und der expertengestützten Methode 2 Ansätze zur Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche verglichen und am konkreten Beispiel von ADHS die Vor- und Nachteile gegenübergestellt. Für die Studie standen anonymisierte Routinedaten der Techniker Krankenkasse (TK) aus dem Jahr 2008 zur Verfügung. Die Studienpopulation umfasste alle ADHS-Patienten sowie eine 5-mal so große Kontrollgruppe. Ergänzend zu den Datenanalysen wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die mit dem Kontrollgruppenansatz ermittelten inkrementellen Kosten la-

gen bei durchschnittlich 2902 EUR im Jahr pro Patient. Die mit der expertengestützten Methode ermittelten indikationsspezifischen Kosten waren um 923 EUR geringer. Dies liegt vor allem daran, dass durch den Vergleich mit einer geeigneten Kontrollgruppe die Kosten aller denkbaren Komorbiditäten und Begleiterkrankungen berücksichtigt werden. Mit der systematischen Literaturrecherche wurden 65 relevante Studien identifiziert. Beide Methoden besitzen spezifische Vor- und Nachteile. Entsprechende Limitationen sind bei der Studienplanung zu berücksichtigen.

### Schlüsselwörter

ADHS · Expertengestützte Methode · GKV-Routinedaten · Kontrollgruppenansatz · Krankheitsspezifische Kosten

## Calculation of disease-related costs in claims data analyses with the example of attention-deficit hyperactivity disorder. Comparison of methods

### Abstract

Claims data have proven useful for carrying out cost-of-illness studies. To avoid overestimating disease-related costs, only those costs that are related to a specific disease should be considered. The present study demonstrates two basic approaches for identifying disease-related costs. Using the example of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), the advantages and drawbacks of expert-based approaches and those based on control groups are compared. Anonymized data from the "Techniker Krankenkasse" for 2008 were available for the study. The study population encompassed all ADHD patients and a control group that was five times bigger. Additionally, a systematic literature review was carried out on 65 relevant studies.

Compared with the control group, disease-related costs were EUR 2,902 per ADHD patient on average. However, using the expert-based approach, costs were established to be EUR 923 lower. This is mainly because a comparison with an appropriate control group incorporates all costs for possible comorbidities and concomitant diseases. Both approaches have specific advantages and drawbacks, and when planning studies the respective limitations need to be considered.

### Keywords

ADHD · Claims data · Disease related costs · Expert-based approach · Control-group design

tungsausgaben. Die Differenzen in den durchschnittlichen Kosten zwischen der ADHS- und Kontrollgruppe ergeben jeweils die mit der ADHS-Erkrankung im Zusammenhang stehenden Mehrausgaben in den einzelnen Kostenkategorien. Diese inkrementellen Kosten lagen im Jahr 2008 über alle Kostenkategorien hin-

weg bei durchschnittlich 2902 EUR pro Patient. Den mit Abstand größten Kostenanteil machen mit 1270 EUR die Ausgaben für Heil- und Hilfsmittel aus. Für ambulante Arztbehandlungen sowie stationäre Krankenhausbehandlungen sind jeweils circa 600 EUR angefallen, und für Arzneimittel wurden knapp 360 EUR ab-

**Tab. 1** Mittelwert der Kosten pro ADHS-Patient im Jahr 2008 in Euro nach Kostenkategorie

	Gesamtkosten	Kontrollgruppenvergleich	Indikationsspezifische Kosten gemäß Expertenbefragung
Ambulante Ärzte	837	606	204
Krankenhaus	779	601	404 <sup>a</sup>
Arzneimittel	483	359	262
Heil-/Hilfsmittel	1704	1270	1075
Krankengeld	50	39	24
Rehabilitation	35	26	10
Gesamt	3888	2902	1979

<sup>a</sup>Unter Berücksichtigung aller Haupt- und Sekundär Diagnosen. Bei ausschließlicher Betrachtung der Hauptdiagnosen ergibt sich ein Mittelwert von EUR 180.

gerechnet. Die Ausgaben für Krankengeldzahlungen und Rehabilitationen liegen im unteren zweistelligen Bereich.

## Expertengestützte Methode

Betrachtet man die mit dem expertengestützten Ansatz ermittelten indikationsspezifischen Kosten im Jahr 2008 in Höhe von 1979 EUR, so können auch hier die Ausgaben für Heil- und Hilfsmittel (Ergotherapie) als bedeutendster Kostentreiber identifiziert werden. Darüber hinaus sind die Leistungsausgaben für stationäre Krankenhausbehandlungen, Arzneimittel und ambulante Arztbehandlungen von besonderer Relevanz. Die Ausgaben für Krankengeld und Rehabilitation sind eher nachrangig, wobei für einzelne Patienten auch in diesen Bereichen durchaus fünfstellige Kosten pro Jahr anfallen können.

Die mit diesem Verfahren ermittelten indikationsspezifischen jährlichen Kosten sind um 923 EUR niedriger als die mit dem Kontrollgruppenansatz ermittelten Kosten (■ **Abb. 1**). Dies liegt vor allem daran, dass durch den Vergleich mit einer geeigneten Kontrollgruppe die Kosten aller denkbaren Komorbiditäten und Begleiterkrankungen berücksichtigt werden.

## Systematische Literaturrecherche

Die Datenbankrecherche ergab 2000 Treffer, deren Titel und Zusammenfassungen zunächst daraufhin untersucht wurden, ob sich die Studien mit der Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche befassen. In diesem ersten Analyseschritt wurden 1137 Duplikate ausgeschlossen. Außerdem wurden 459 Studien ausgeschlossen, in denen keine indikationsspezifischen Krankheitskosten berechnet wur-

den. Damit verblieben 404 Studien, die in einem zweiten Analyseschritt als Volltext durchgelesen wurden. Von diesen Studien wurden weitere 339 ausgeschlossen, da die indikationsspezifischen Kosten nicht mit dem Ziel einer umfassenden Krankheitskostenanalyse berechnet wurden, sondern um unterschiedliche Behandlungsstrategien (z. B. unterschiedliche Arzneimittel) oder Krankheitsstadien (z. B. Hochrisiko- vs. Niedrigrisikopatienten) zu vergleichen. Die verbleibenden 65 Studien wurden umfassend ausgewertet.

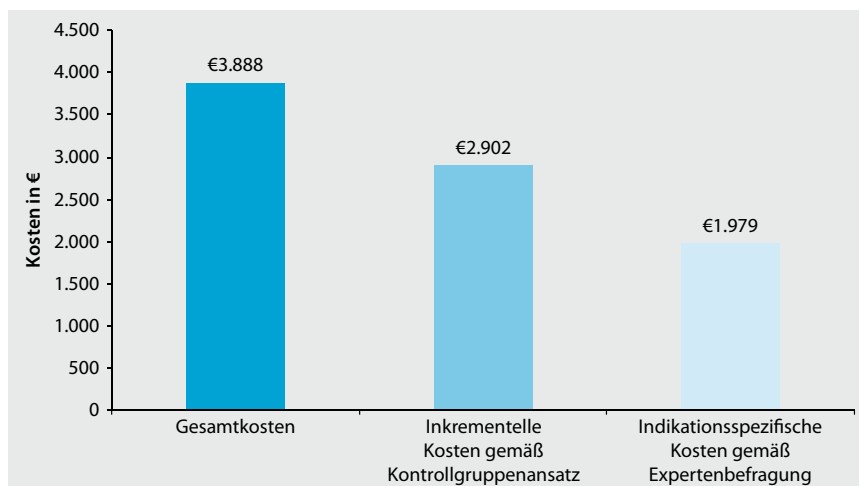
Es haben 22 internationale Studien den expertengestützten Ansatz zur Berechnung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche genutzt [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30]. Der Kontrollgruppenvergleich wurde in 13 Studien verwendet [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43]. Vier Studien haben Regressionsansätze eingesetzt [44, 45, 46, 47]. Am häufigsten wurde eine Kombination der Ansätze genutzt: In 10 Studien wurden die expertengestützte Methode und der Kontrollgruppenvergleich [48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57], in 2 Studien die expertengestützte Methode mit einem Regressionsansatz [58, 59] und in 10 Studien der Kontrollgruppenvergleich mit einem Regressionsansatz kombiniert [60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69]. Eine Kombination aller 3 Methoden ist bei 4 Studien zu finden [70, 71, 72, 73].

Beim Kontrollgruppenansatz werden unterschiedliche Gruppengrößen verwendet. Üblich ist ein 1:1- [34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 62, 65, 70, 71, 72, 73] oder 1:3-Matching [43, 60, 61, 63, 64, 67, 68, 69]. Teilweise wird jedoch auch ein 1:2- [66] oder 1:5-Matching [48] oder auch eine deutlich größere Kontrollgruppe verwendet [31, 32, 33, 56]. In einer Stu-

die wurde die Kontrollgruppe zufällig aus dem Gesamtversichertenbestand gezogen, und es erfolgte keine Adjustierung nach Confoundern [42]. Eine Studie verwendete als Kontrolle die Milliman's Health Cost Guidelines [40]. Diese Guidelines wurden auf Basis von Routinedaten ausgewählter US-amerikanischer Krankenversicherer entwickelt und dienen als Benchmark für die durchschnittlichen Krankenkassenausgaben. Übliche Matchingvariablen sind das Alter [31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 43, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73], das Geschlecht [34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 43, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73], die Versicherungsart [34, 48, 61, 64, 65], der Wohnort [34, 35, 36, 43, 48, 49, 52, 53, 55, 57, 61, 64, 65, 66, 68, 69, 71, 72, 73], der Erwerbsstatus des Patienten [39, 48, 49, 62, 63, 71, 72], die ethnische Zugehörigkeit [52, 54] und der Charlson-Comorbidity-Index [34, 50, 51] bzw. der Deyo-Charlson-modified-Comorbidity-Index [41, 55, 66] oder ausgewählte Komorbiditäten [37, 66]. In einzelnen Studien werden die Kosten stratifiziert nach verschiedenen Variablen mit der Kontrollgruppe verglichen [32, 33].

Bei der expertengestützten Methode werden primär ICD-Diagnosen zur Ermittlung der indikationsspezifischen Ressourcenverbräuche verwendet [9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 70, 71, 72, 73]. Teilweise werden ausschließlich Primär Diagnosen berücksichtigt [9, 15, 22, 26, 27, 55, 58, 59], es gibt aber auch Ansätze, die zusätzlich Sekundär Diagnosen einbeziehen [14, 16, 17, 19, 28, 29, 52, 54, 57, 70, 71, 72, 73]. Zur Ermittlung indikationsspezifischer Arzneimittelkosten werden in der Regel Arzneimittel berücksichtigt, die zur Behandlung der Zielerkrankung eingesetzt werden [9, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 48, 49, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 70, 71, 72, 73]. Zum Teil werden diese krankheitsspezifischen Arzneimittel nur dann der Zielerkrankung zugeordnet, wenn in einem bestimmten Zeitraum vor der Verordnung eine entsprechende stationäre oder ambulante Diagnose vorgelegen hat [11]. In einzelnen Studien werden auch nur Arzneimittelverordnungen als indikationsspezifisch definiert, die von bestimmten Fachärzten aus-





**Abb. 1** ▲ Übersicht über die nach dem Kontrollgruppenansatz und mit der expertengestützten Methode ermittelten jährlichen Kosten pro ADHS-Patient

gestellt wurden [9]. Teilweise werden auch weitere spezifische Leistungen ohne Diagnosekodierung berücksichtigt (z. B. Prozedurencodes für Operationen, Laboruntersuchungen oder Infusionen) und den indikationsspezifischen Kosten zugeschrieben [9, 14, 16, 17, 19, 24, 28, 30, 52, 55]. In einzelnen Studien kommt die sog. Episode-Treatment-Groups (ETG)-Software zur Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche zum Einsatz [18, 25]. Mittels dieser Software können ausgewählte Leistungen zur Behandlung spezifischer Erkrankungen anhand standardisierter Algorithmen automatisiert identifiziert werden.

Bei der Nutzung von Regressionsverfahren kommen häufig Generalisierte Lineare Modelle zum Einsatz [45, 47, 60, 62, 70]. Diese werden mitunter in ein zweistufiges Verfahren integriert, um dem Charakter von Kostendaten (schiefe Verteilung, ein gewisser Anteil an Nullkosten sowie die Verletzung der Annahme der Homoskedastizität) gerecht zu werden. Dabei wird auf der ersten Stufe mithilfe einer logistischen Regression ermittelt, welche Personen überhaupt Kosten größer als Null haben. Erst im Anschluss daran wird dann die eigentliche Regression zur Ermittlung der indikationsspezifischen Kosten durchgeführt [44, 58, 66, 68, 71, 72, 73]. Weiterhin wird die Methode der kleinsten Quadrate (Ordinary Least Squares, OLS) verwendet, wobei die Kostendaten aufgrund der häufig schiefen Verteilung zunächst log-transformiert und nach der Regression wieder retransformiert werden [61, 64, 67]. Unabhängig von der Methodik wurden in

Regressionen ähnliche Kovariablen wie im zuvor beschriebenen Kontrollgruppenansatz genutzt.

## Diskussion

Der Unterschied zwischen den in den beiden Ansätzen ermittelten indikationsspezifischen Ressourcenverbräuchen ist erheblich. Dieser lässt sich zum einen damit erklären, dass im Kontrollgruppenvergleich auch Kosten für Komorbiditäten abgebildet werden; und zwar im Idealfall genau in dem Anteil, in dem die Ressourcenverbräuche für die mit ADHS assoziierten Erkrankungen das Maß in der Kontrollgruppe übersteigen. Bei der expertengestützten Methode werden hingegen im Wesentlichen die auf die ADHS-Behandlung zurückzuführenden Kosten – mit Ausnahme inhärenter Unschärfen – ausgewiesen. Grundsätzlich wäre es auch möglich, die Kosten für Komorbiditäten anhand der standardisierten Klassifikationsinstrumente zu identifizieren. Hiermit wären jedoch umfassende methodische Zuschlüsselungsprobleme verbunden, da die Kosten der Komorbiditäten nicht vollständig der Zielerkrankung zugeschrieben werden dürfen, sondern nur in dem Umfang, in dem sie den normalen Anteil in der nicht an ADHS erkrankten Durchschnittsbevölkerung übersteigen. Daher werden auch nur in wenigen der identifizierten Studien, die ausschließlich auf den expertengestützten Ansatz zurückgreifen, Komorbiditäten abgebildet. Eine Lösung zur Aufschlüsselung der Kosten für Komorbiditäten bei der

expertengestützten Methode können jedoch Regressionsverfahren sein [13, 16, 17]. Mit dieser Methode kann für ausgewählte Komorbiditäten (adjustiert nach Confoundern) ermittelt werden, wie sich die krankheitsspezifischen Kosten bei Patienten mit einer entsprechenden Komorbidität im Vergleich zu Patienten ohne die spezifische Komorbidität verändern. Zusätzlich ist auch unter Nutzung der ETG-Software eine Abbildung möglich [25]. Dennoch ist die Berücksichtigung von Komorbiditäten nach wie vor eine der größten methodischen Herausforderungen bei routinedatengestützten Krankheitskostenanalysen [74, 75].

Wären die für eine valide Zuschlüsselung der Komorbiditäten erforderlichen Informationen transparent, wäre es möglich, mit beiden Ansätzen zu einem vergleichbaren Ergebnis zu gelangen. Jedoch könnte es auch in einem Szenario, in dem die Zuschlüsselungsproblematik der Komorbiditäten methodisch gelöst wäre, zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Dies hängt in erster Linie mit der Beschaffenheit von GKV-Routinedaten zusammen. Diese werden primär für Abrechnungszwecke erhoben und besitzen daher, wie jede andere Datenquelle im Gesundheitswesen auch, spezifische Limitationen [2]. So sind z. B. in den Arzneimittel-, Heil- und Hilfsmitteldaten keine Diagnosen gespeichert. Es kann also meist keine eindeutige Aussage darüber getroffen werden, ob die betrachteten Arzneimittel oder Heilmittel tatsächlich (ausschließlich) zur Behandlung der Zielerkrankung und der damit assoziierten Komorbiditäten eingesetzt wurden oder ob eine davon unabhängige Erkrankung behandelt werden sollte. Aber auch in Leistungsbereichen, in denen Diagnosen verfügbar sind, entstehen immer dann Unschärfen, wenn mehrere Diagnosen nebeneinander stehen und eine Leistung nicht ausschließlich einem Diagnoseschlüssel zugeordnet werden kann. Im ambulant-ärztlichen Versorgungsbereich wird diese Limitation noch verschärft, da die quartalsweise dokumentierten ICD-Diagnosen und die tagesgenau erfassten Leistungsdaten nicht eindeutig miteinander verknüpft werden können [76]. Ohne an dieser Stelle auf weitere Details eingehen zu können, sollte aber explizit hervorgehoben werden, dass die expertengestütz-

**Tab. 2** Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Methoden zur Ermittlung von Krankheitskosten im Vergleich

	Kontrollgruppenvergleich	Indikationsspezifische Kosten gemäß Expertenbefragung
Vorteile	Komorbiditäten erfasst Geringer Zeitaufwand der Kostenkalkulation	Leistungen eindeutig definiert Datensparsamkeit
Nachteile	Zugang zu einer geeigneten Kontrollgruppe nicht immer zeitnah möglich  Nicht alle für das Matching relevante Variablen in Routinedaten erfasst Ungeeignet für kleine Stichproben	Unsicherheiten bezüglich der Kausalität bei einzelnen Leistungen nicht vollständig lösbar Komorbiditäten nicht direkt erfasst Aufwendige Kostenkalkulation

te Methode mit einer Reihe von Unschärfen verbunden ist, die auf die Beschaffenheit der Routinedaten sowie den teilweise pauschalen Charakter der standardisierten Klassifikationsinstrumente zurückzuführen ist. Die mit diesem Ansatz ermittelten Kosten können demnach sowohl höher als auch geringer als beim Kontrollgruppenansatz ausfallen. Im vorliegenden Fall sind die Kosten schon allein deshalb geringer, weil ADHS mit einer umfassenden Zahl an Komorbiditäten (z. B. Depressionen, psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen, umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten, phobische Störungen und andere Angststörungen oder Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen) verbunden ist und diese in der präsentierten Form nur mit dem Kontrollgruppenvergleich vollständig abgebildet werden.

In **Tab. 2** werden die Vor- und Nachteile der beiden diskutierten Ansätze einander gegenübergestellt. Ein bedeutender Vorteil des Kontrollgruppenvergleichs ist die Möglichkeit, Komorbiditäten automatisch zu erfassen und abzubilden. Ein weiterer Vorteil ist der geringe Zeitaufwand für die Kostenkalkulation. Ein Nachteil des Kontrollgruppenansatzes liegt jedoch im schwierigen Zugang zu einer geeigneten Kontrollgruppe, da ein randomisiertes Studiendesign und ein zeitnaher Datenzugang meist nicht möglich sind. Außerdem sind unter Umständen nicht alle für eine Anpassung der Gruppen relevanten Variablen in GKV-Routinedaten erfasst. So lassen sich Informationen zum Sozialstatus der Versicherten nur begrenzt über den Tätigkeits-schlüssel abbilden. Ob die Ergebnisse eines nicht randomisierten Kontrollgruppenvergleichs mit einem Bias behaftet sind, hängt

generell davon ab, inwieweit das spezifische Studiendesign kritische Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen minimieren bzw. kontrollieren kann. Ein weiterer Nachteil des Kontrollgruppenansatzes ist, dass er sich für kleine Stichproben und seltene Krankheiten nur begrenzt eignet.

Im Gegensatz dazu, besitzt die expertengestützte Methode den Vorteil, dass die krankheitsrelevanten Leistungen eindeutig definiert und somit durch entsprechende medizintheoretische Vorüberlegungen strukturiert sind. Außerdem kann dem Grundsatz der Datensparsamkeit durch den Verzicht auf Kontrollgruppenvergleichsdaten besser Rechnung getragen werden. Ein wesentlicher Nachteil sind jedoch die bereits angesprochenen Unschärfen bei der Kausalität einzelner Leistungen. Außerdem sind Komorbiditäten nicht direkt erfasst, und für ihre adäquate Abbildung sind noch praktikable Aufschlüsselungslösungen zu entwickeln. Als weiterer Nachteil ist die aufwendige Kostenkalkulation zu nennen.

Geht man davon aus, dass in der Differenz alle Kosten für sonstige Erkrankungen repräsentiert sind, die in keiner Verbindung zur untersuchten Zielerkrankung stehen, würde eine alleinige Betrachtung der Gesamtkosten zu einer groben Überschätzung der Krankheitskosten führen. Hierin liegt ein wichtiges Indiz für die Notwendigkeit zur Ermittlung indikationsspezifischer Ressourcenverbräuche, wenn GKV-Routinedaten für die Kostenkalkulation genutzt werden. Nur einzelne der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien haben daher lediglich die Gesamtkosten untersucht, ohne eine Adjustierung für indikationsspezifische Ressourcenverbräuche vorzunehmen [77, 78, 79, 80, 81]. Um

die Qualität, Transparenz und Vergleichbarkeit von Krankheitskostenanalysen auf Basis der expertengestützten Methode zu verbessern, sollten standardisierte Leitlinien für relevante Kostendomänen bei ausgewählten Erkrankungen entwickelt und publiziert werden. Eine solche Liste an relevanten Kostendomänen wurde beispielsweise bereits für die rheumatoide Arthritis und auch für die Osteoporose und Arthrose entwickelt [82] und auf GKV-Routinedaten angewendet [83].

Bereits im Zuge der Darstellung der Ergebnisse der Literaturrecherche wurde deutlich, dass neben den beiden hier dargestellten Methoden weitere Verfahren zur Ermittlung indikationsspezifischer Kosten zum Einsatz kommen. Hierzu zählen insbesondere Regressionsmethoden, auf die im Folgenden kurz eingegangen wird.

Eine Regression ermittelt, vereinfacht ausgedrückt, den Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variable (hier: Kosten) und einer oder mehreren unabhängigen Variablen (hier: unter anderem einer Indikatorvariable für „erkrankt“/„nicht erkrankt“). Im Ergebnis können somit im Idealfall diejenigen Kosten, die auf die untersuchte Krankheit zurückzuführen sind, unter Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren, wie z. B. Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, ermittelt werden [84].

Zu den Besonderheiten von Kostendaten, die bei Regressionsansätzen berücksichtigt werden müssen, zählen mitunter eine schiefe Verteilung, ein gewisser Anteil an Nullkosten sowie die Verletzung der Annahme der Homoskedastizität, also einer gleichmäßigen Streuung [85]. Die Methode der kleinsten Quadrate (OLS; [86, 87, 88]) ist daher nur in Ausnahmefällen geeignet und kann zu nicht effizienten Schätzern führen [85, 89, 90]. Auch eine vorab durchgeführte Transformation der Daten mit entsprechender Retransformation nach der Regression, z. B. mithilfe einer Smearing-Estimation [91] birgt eine Reihe weiterer Herausforderungen [92, 93]. Der Herausforderung der Nullkosten kann jedoch unter anderem durch Two-stage-Models [94] begegnet werden.

Aufgrund der Nachteile der zuvor genannten Methoden finden seit einiger Zeit die generalisierten linearen Modelle (GLM) bei der Schätzung von Krank-

heitskosten gehäuft Anwendung [45, 47, 60, 62, 70]. GLMs umgehen dabei das Problem der Retransformation, erlauben eine Heteroskedastizität sowie nicht-normalverteilte Kostendaten [85]. Trotz einiger Vorteile der GLMs können sich auch hier Herausforderungen ergeben, die insbesondere die Ermittlung der angemessenen Link-Funktion betreffen [95].

Darüber hinaus wird in den letzten Jahren der komplementäre Einsatz von Matching- und Regressionsverfahren bei Krankheitskostenanalysen beobachtet [64, 95]. Es ist weiterhin anzumerken, dass keine der zuvor genannten Methoden, also weder der Kontrollgruppenvergleich noch die Regressionsmethoden, für den Einfluss von Ungleichheiten bei unbeobachtbaren Variablen adjustieren [96]. Hierfür wäre beispielsweise eine methodische Herangehensweise mit Instrumenten-Variablen oder einem Difference-in-Difference-Ansatz notwendig, welche allerdings ebenfalls mit einer Reihe von Problemen behaftet sind [96, 97].

Eine weitere Methode, die in internationalen Studien angewendet wird, ist der Vorher-Nachher-Vergleich [98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106]. Bei dieser Methode werden die Kosten vor und nach dem erstmaligen Auftreten einer Erkrankung gemessen. Die Untersuchungspopulation stellt somit ihre eigene Kontrollgruppe vor und nach einem Ereignis dar. Ein Vorteil dieses Designs besteht in dem vergleichsweise geringen Aufwand und der leichten Verständlichkeit der Ergebnisse, insbesondere wenn keine geeignete Kontrollgruppe vorhanden ist. In der Wissenschaft wird der Prä-/Post-Vergleich jedoch sehr kritisch diskutiert. Kernpunkt der Kritik ist, dass jeweils vor und nach den Messungen verschiedene zeitbezogene Effekte bzw. Veränderungen, die die Outcomevariable beeinflussen, auftreten können [107]. Eine Lösung für dieses Problem kann in einem Crossover-Design liegen, das sich jedoch für Krankheitskostenanalysen nur begrenzt eignet [108]. Außerdem erfordert der Vorher-Nachher-Vergleich das Vorliegen längsschnittlicher Daten und die Begrenzung der Krankheitskostenanalyse auf inzidente Fälle. Aufgrund dieser Einschränkung bei einem gleichzeitig erhöhten Datenbereitstellungsaufwand schien die Anwen-

dung dieses Verfahrens in der vorliegenden Studie nicht sinnvoll.

Eine weitere Möglichkeit ist der Vergleich mit standardisierten Referenzwerten. Bezogen auf GKV-Routinedaten können die Referenzwerte beispielsweise dem Risikostrukturausgleich entnommen werden. Der große Vorteil dieser Vorgehensweise liegt darin, dass diese Werte öffentlich verfügbar sind (wenn auch mit einem größeren Zeitverzug) und eine hohe Transparenz aufweisen. Gravierende Nachteile ergeben sich aus den häufigen Methodenänderungen und vor allem der unzureichenden Berücksichtigung regionaler und kassenspezifischer Besonderheiten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben gezeigt, dass die Kosten der ADHS-Behandlung aus der Krankenversicherungsperspektive relevant sind. Zentrale Kostentreiber sind dabei die Ausgaben für Heil- und Hilfsmittel. Die große ökonomische Bedeutung der Heil- und Hilfsmittelkosten ist ein sehr interessantes Ergebnis, dominieren bei anderen Erkrankungen doch häufig eher die Ausgaben für stationäre Krankenhausbehandlungen und Arzneimittel. Hier zeigen sich die spezifischen Therapieziele der ADHS-Behandlung im Sinne eines multimodalen und interdisziplinären Behandlungskonzeptes. Bislang existiert für Deutschland keine GKV-routinedatenbasierte und in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publizierte Krankheitskostenanalyse zu ADHS. Eine bisher nur als Konferenzbeitrag veröffentlichte Arbeit weist bezogen auf das Jahr 2003 deutlich niedrigere als die hier kalkulierten Kosten aus [109]: Die Gesamtkosten bei ADHS-Patienten lagen dort bei 622 EUR pro Jahr, bei der Kontrollgruppe bei 244 EUR. Zu berücksichtigen ist dabei, dass zentrale Kostenkategorien wie Heil- und Hilfsmittel in der Datengrundlage nicht verfügbar waren. Nur eine der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien hat sich mit den Kosten von ADHS aus einer internationalen Perspektive auseinandergesetzt [49]. Ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen von Birnbaum et al. ist jedoch wenig zielführend, da sich die Optionen zur ADHS-Behandlung zwischen dem deutschen Gesundheitssystem und dem US-amerikanischen System wesentlich voneinander unterscheiden. Andere ADHS-Studien wurden aus

der systematischen Literaturanalyse ausgeschlossen, da sie nur sehr spezifische Studienpopulationen untersuchten, z. B. ausschließlich ADHS-Patienten mit spezifischen Arzneimittelverordnungen [110].

Die Vorteile der vorliegenden Studie liegen in der Betrachtung eines großen bundesweiten Studienkollektivs einer Krankenkasse sowie in der routinedaten-gestützten Abbildung des realen Versorgungsgeschehens. Die Ressourcenverbräuche stellen die tatsächlich bei der Krankenversicherung angefallenen Kosten dar. Hier zeigt sich ein wesentlicher Vorteil von GKV-Routinedaten gegenüber anderen Primär- und Sekundärdatenquellen für gesundheitsökonomische Kostenanalysen.

Neben den genannten Vorteilen weist die Studie jedoch auch Limitationen auf. So enthalten die vorliegenden Stammdaten nur eingeschränkt weitergehende sozioökonomische und psychometrische Informationen, beispielsweise zur Einkommensklasse oder zum Sozialstatus der Versicherten. Unter der Annahme, dass sich die Vergleichsgruppen in diesen Parametern unterscheiden und die Parameter zusätzlich einen Einfluss auf die Leistungsausgaben haben, wäre die alleinige Übereinstimmung hinsichtlich Alter und Geschlecht unzureichend. Auch klinische Daten, z. B. zur Schwere der Erkrankungen, liegen den Krankenkassen in Deutschland in ihren Routinedaten bisher nicht vor. Außerdem sind im Krankenhaus verordnete Arzneimittel direkt in der Krankenhausvergütung enthalten und werden in den Abrechnungsdaten der GKV nicht gesondert aufgeführt. Bei Krankenhausaufenthalten verordnete Arzneimittel sind daher in den Krankenhauskosten enthalten. Bei der Berechnung der Krankenhauskosten mit der expertengestützten Methode wurden auch Krankenhausaufenthalte berücksichtigt, bei denen die ADHS-Diagnose als Nebendiagnose kodiert wurde. Dies könnte zu einer Überschätzung der Krankenhauskosten führen. Darüber hinaus besitzen Kostenanalysen, die auf den Routinedaten einzelner Krankenkassen basieren, in der Regel nur eine eingeschränkte Generalisierbarkeit [75].

Aufgrund der in den einzelnen KV-Bezirken sehr unterschiedlichen Abrechnungsmodalitäten ist die monetäre Be-

wertung der im ambulanten Bereich abgerechneten EBM-Punkte eine Herausforderung. Auf Basis eines Durchschnittswertes wurde die Monetarisierung der abgerechneten EBM-Punkte jedoch ermöglicht. Es sollte in diesem Zusammenhang aber berücksichtigt werden, dass die Punktwerte der ambulant ärztlichen Leistungen in einzelnen Regionen vom Durchschnittswert abweichen können. Außerdem finden die Auswirkungen der jeweils gültigen Budgetierung der ambulanten Leistungen keine Berücksichtigung.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass sowohl der Kontrollgruppenansatz als auch die expertengestützte Methode spezifische Vor- und Nachteile besitzen. Entsprechende Limitationen sind bei der Studienplanung zu berücksichtigen. Ungeachtet dieser Einschränkungen werden beide Ansätze häufig in internationalen Studien genutzt. Mit der Regressionsanalyse konnte eine weitere bedeutende Methode identifiziert werden, die in zukünftigen Methodenstudien auf ihre spezifischen Vor- und Nachteile hin bewertet werden sollte. Die vorliegende Studie stellt erstmals eine alle Ressourcenverbräuche umfassende Kostenkalkulation von ADHS dar, die auf einer breiten Datenbasis von ca. 6,3 Mio. Versicherten basiert.

## Korrespondenzadresse

### J. Zeidler

Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover  
Königsworther Platz 1, 30167 Hannover  
jz@ivbl.uni-hannover.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: Das Wissenschaftliche Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG) hat zur Aufgabe, die Wertigkeit von Innovationen und neuen programmatischen Ansätzen innerhalb der GKV zu hinterfragen. Die Autoren Prof. Dr. Roland Linder, Dr. Susanne Engel und Dr. Frank Verheyen erklären, dass aufgrund ihrer Zugehörigkeit zur Techniker Krankenkasse ein potenzieller Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

## Literatur

1. Reinhold T, Andersohn F, Hessel F et al (2011) Die Nutzung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) zur Beantwortung gesundheitsökonomischer Fragestellungen. Eine Potenzialanalyse. *Gesundh Ökon Qual Manag* 16:153–159

2. Zeidler J, Braun S (2011) Sekundärdatenanalysen. In: Schöffski O, Schulenburg JM von der (Hrsg) *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Springer, Berlin, S 243–274
3. Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. (2007) ADHS bei Kindern und Jugendlichen (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung) – Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. Aktualisierte Fassung Januar 2007
4. Schenk M (2009) ADHS bei Erwachsenen: Wenn Zappelphilipp erwachsen wird. *Dtsch Med Wochenschr* 134:p24
5. ABDA (2009) Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände: Pressemitteilung 30. März 2009. <http://www.abda.de>
6. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2009) Gutachten 2009 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen – Koordination und Integration Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. *Bundesanzeiger*, Köln
7. Prenzler A, Zeidler J, Braun S, Schulenburg JM von der (2010) Bewertung von Ressourcen im Gesundheitswesen aus der Perspektive der deutschen Sozialversicherung. *PharmacoEconomics (German Research Articles)* 8:47–66
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2008) Beschluss des erweiterten Bewertungsausschusses gemäß § 87 Abs. 4 SGB V in seiner Sitzung am 23. Oktober 2008 zur Anpassung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) sowie zur Neuordnung der vertragsärztlichen Vergütung im Jahr 2009. <http://www.kbv.de/8157.html>
9. Alemayehu B, Buysman E, Parry D et al (2010) Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *J Med Econ* 13:351–361
10. Bhattacharya A, Leigh JP (2011) Musculoskeletal disorder costs and medical claim filing in the US retail trade sector. *Ind Health* 49:517–522
11. Bhattacharya N, Grebner J, Martinson NG (2011) Recurrent acute rhinosinusitis: epidemiology and health care cost burden. *Otolaryngol Head Neck Surg* 146:307–312
12. Black L, Naslund MJ, Gilbert TDJ et al (2006) An examination of treatment patterns and costs of care among patients with benign prostatic hyperplasia. *Am J Manag Care* 12:99–110
13. Dalal AA, Stanford R, Henry H, Borah B (2008) Economic burden of rhinitis in managed care: a retrospective claims data analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 101:23–29
14. Dalal AA, Liu F, Riedel AA (2011) Cost trends among commercially insured and medicare advantage-insured patients with chronic obstructive pulmonary disease: 2006 through 2009. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 6:533–542
15. Freytag A, Thiede M, Schiffhorst G et al (2011) Versorgungskosten von Rückenschmerzen und die Bedeutung der Schmerzchronifizierung – Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse. *Gesundh Ökon Qual Manag*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1281578>
16. Guo JJ, Keck PE, Li H, Patel NC (2007) Treatment costs related to bipolar disorder and comorbid conditions among medicare patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 58:1073–1078
17. Guo JJ, Keck PEJ, Li H et al (2008) Treatment costs and health care utilization for patients with bipolar disorder in a large managed care population. *Value Health* 11:416–423
18. Lee PP, Levin LA, Walt JG et al (2007) Cost of patients with primary open-angle glaucoma: a retrospective study of commercial insurance claims data. *Ophthalmology* 114:1241–1247
19. Margolis J, Barron JJ, Grochulski WD (2005) Health care resources and costs for treating peripheral artery disease in a managed care population: results from analysis of administrative claims data. *J Manag Care Pharm* 11:727–734
20. Menzin J, Wygant G, Hauch O et al (2008) One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 24:461–468
21. Müller-Schwefe G, Freytag A, Höer A et al (2011) Healthcare utilization of back pain patients: results of a claims data analysis. *J Med Econ* 14:816–823
22. Nurmagambetov T, Atherly A, Williams S et al (2006) What is the cost to employers of direct medical care for chronic obstructive pulmonary disease? *COPD* 3:203–209
23. O'Sullivan AK, Sullivan J, Higuchi K, Montgomery AB (2011) Health care utilization & costs for cystic fibrosis patients with pulmonary infections. *Manag Care* 20:37–44
24. Ohsfeldt RL, Borisov NN, Sheer RL (2006) Fragility fracture-related direct medical costs in the first year following a nonvertebral fracture in a managed care setting. *Osteoporos Int* 17:252–258
25. Prescott JD, Factor S, Pill M, Levi GW (2007) Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *J Manag Care Pharm* 13:44–52
26. Priest JL, Cantrell CR, Fincham J et al (2011) Quality of care associated with common chronic diseases in a 9-state Medicaid population utilizing claims data: an evaluation of medication and health care use and costs. *Popul Health Manag* 14:43–54
27. Rein DB, Zhang P, Wirth KE et al (2006) The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol* 124:1754–1760
28. Saleh MN, Fisher M, Grotzinger KM (2009) Analysis of the impact and burden of illness of adult chronic ITP in the US. *Curr Med Res Opin* 25:2961–2969
29. Simoni-Wastila L, Blanchette CM, Qian J et al (2009) Burden of chronic obstructive pulmonary disease in Medicare beneficiaries residing in long-term care facilities. *Am J Geriatr Pharmacother* 7:262–270
30. Sun P, Seftel A, Swindle R et al (2005) The costs of caring for erectile dysfunction in a managed care setting: evidence from a large national claims database. *J Urol* 174:1948–1952
31. Amendah DD, Mvundura M, Kavanagh PL et al (2010) Sickle cell disease-related pediatric medical expenditures in the U.S. *Am J Prev Med* 38:550–556
32. Boulet SL, Molinari NA, Grosse SD et al (2008) Health care expenditures for infants and young children with Down syndrome in a privately insured population. *J Pediatr* 153:241–246
33. Boulet SL, Grosse SD, Honein MA, Correa-Villaseñor A (2009) Children with orofacial clefts: health-care use and costs among a privately insured population. *Public Health Rep* 124:447–453
34. Carls G, Li T, Panopalis P et al (2009) Direct and indirect costs to employers of patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *J Occup Environ Med* 51:66–79
35. Gore M, Sadosky A, Stacey BR et al (2011) The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and healthcare costs in usual care settings. *Spine*. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318241e5de
36. Gore M, Tai KS, Sadosky A et al (2011) Clinical comorbidities, treatment patterns, and direct medical costs of patients with osteoarthritis in usual care: a retrospective claims database analysis. *J Med Econ* 14:497–507
37. Häussler B, Gothe H, Göll D et al (2007) Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany – the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18:77–84
38. Köster I, Huppertz E, Hauner H, Schubert I (2011) Direct costs of diabetes mellitus in Germany – CoDiM 2000–2007. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 119:377–385
39. Ivanova JI, Birnbaum HG, Schiller M et al (2011) Real-world practice patterns, health-care utilization, and costs in patients with low back pain: the long road to guideline-concordant care. *Spine J* 11:622–632
40. Mirkin D, Murphy-Barron C, Iwasaki K (2007) Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis. *J Manag Care Pharm* 13:262–272
41. Palacio A, Uribe CL, Li H et al (2010) Financial and clinical characteristics of fibromyalgia: a case-control comparison. *Am J Manag Care* 16:118–125
42. White AG, Birnbaum HG, Mareva MN et al (2005) Economic burden of illness for employees with painful conditions. *J Occup Environ Med* 47:884–892



43. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L et al (2005) The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 66:1122–1129
44. Saigal S, Joyce G (2005) Economic costs of benign prostatic hyperplasia in the private sector. *J Urol* 173:1309–1313
45. Sarsour K, Kalsekar A, Swindle R et al (2011) The association between insomnia severity and healthcare and productivity costs in a health plan sample. *Sleep* 34:443–450
46. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro R (2009) Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther* 11:54
47. Untzinger J, Schoenbaum M, Katon WJ (2009) Healthcare costs associated with depression in medically ill fee-for-service medicare participants. *J Am Geriatr Soc* 57:506–510
48. Asche CV, Singer ME, Jhaveri M et al (2010) All-cause health care utilization and costs associated with newly diagnosed multiple sclerosis in the United States. *J Manag Care Pharm* 16:703–712
49. Birnbaum HG, Kessler JC, Lowe SW et al (2005) Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Curr Med Res Opin* 21:195–206
50. Cryer BL, Wilcox CM, Henk HJ et al (2010) The economics of upper gastrointestinal bleeding in a US managed-care setting: a retrospective, claims-based analysis. *J Med Econ* 13:70–77
51. Frick KD, Walt JG, Chiang TH et al (2008) Direct costs of blindness experienced by patients enrolled in managed care. *Ophthalmology* 115:11–17
52. Khanna R, Madhavan SS, Bhanagaonkar A, Remick SC (2011) Prevalence, healthcare utilization, and costs of breast cancer in a state Medicaid fee-for-service program. *J Womens Health* 20:739–747
53. Kim MH, Lin J, Hussein M et al (2009) Cost of atrial fibrillation in United States managed care organizations. *Adv Ther* 26:847–857
54. Marton JP, Boulanger L, Friedman M et al (2006) Assessing the costs of chronic obstructive pulmonary disease: the state medicare perspective. *Respir Med* 100:996–1005
55. Song X, Zhao Z, Barber B et al (2011) Cost of illness in patients with metastatic colorectal cancer. *J Med Econ* 14:1–9
56. Swearingen B, Wu N, Chen SY et al (2011) Health care resource use and costs among patients with cushing disease. *Endocr Pract* 17:681–690
57. Yu-Iseberg KS, Vanderplas A, Chang EY, Shah H (2005) Utilization and medical expenditures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a managed care claims data analysis. *Dis Manage Health Outcomes* 13:405–412
58. Brook RA, Kleinman NL, Patel PA et al (2006) The economic burden of gout on an employed population. *Curr Med Res Opin* 22:1381–1389
59. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM (2007) Acute/subacute herpes zoster: healthcare resource utilisation and costs in a group of US health plans. *PharmacoEconomics* 25:155–169
60. Bird TM, Bronstein JM, Hall RW et al (2010) Late pre-term infants: birth outcomes and health care utilization in the first year. *Pediatrics* 126:311–319
61. Chang S, Long SR, Kutikova L et al (2004) Estimating the cost of cancer: results on the basis of claims data analyses for cancer patients diagnosed with seven types of cancer during 1999–2000. *J Clin Oncol* 17:3524–3530
62. Ivanova JI, Birnbaum HG, Samuels S et al (2009) The cost of disability and medically related absenteeism among employees with multiple sclerosis in the US. *PharmacoEconomics* 27:681–691
63. Joish VN, Donaldson G, Stockdale W et al (2005) The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. *Curr Med Res Opin* 21:535–544
64. Kutikova L, Bowman L, Chang S et al (2006) Medical costs associated with non-Hodgkin's lymphoma in the United States during the first two years of treatment. *Leuk Lymphoma* 47:1535–1544
65. McCombs JS, Yuan Y, Shin J, Saab S (2011) Economic burden associated with patients diagnosed with hepatitis C. *Clin Ther* 33:1268–1280
66. Pollack M, Seal B, Joish VN, Cziraky MJ (2009) Insomnia-related comorbidities and economic costs among a commercially insured population in the United States. *Curr Med Res Opin* 25:1901–1911
67. Shih YC, Xu Y, Cormier JN et al (2009) Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *J Clin Oncol* 27:2007–2014
68. Tarride JE, Haq M, O'Reilly DJ et al (2011) The excess burden of osteo-arthritis in the province of Ontario, Canada. *Arthritis Rheum*, DOI: 10.1002/art.33467
69. Zhao Y, Kuo TC, Weir S et al (2008) Healthcare costs and utilization for medicare beneficiaries with Alzheimer's. *BMC Health Serv Res* 8:108
70. Davis KL, Mitra D, Medjedovic J et al (2011) Direct economic burden of chronic hepatitis C virus in a United States managed care population. *J Clin Gastroenterol* 45:17–24
71. Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y et al (2010) Economic burden of epilepsy among the privately insured in the US. *PharmacoEconomics* 28:675–685
72. Ivanova JI, Birnbaum HG, Kidolezi Y et al (2010) Direct and indirect costs associated with epileptic partial onset seizures among the privately insured in the United States. *Epilepsia* 51:838–844
73. Wu EQ, Patel PA, Yu AP et al (2008) Disease-related and all-cause health care costs of elderly patients with gout. *J Manag Care Pharm* 14:164–175
74. Reis A (2005) Krankheitskostenanalysen. In: Swart E, Ihle P (Hrsg) Routinedaten im Gesundheitswesen – Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Huber, Bern, S 291–300
75. Holle R, Behrend C, Reitmeir P, John J (2005) Methodenfragen der Nutzung von GKV-Routinedaten für Kostenanalysen. In: Swart E, Ihle P (Hrsg) Routinedaten im Gesundheitswesen – Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. Huber, Bern, S 301–318
76. Bowles D, Damm O, Greiner W (2011) Gesundheitsbezogene Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten – Grenzen am Beispiel der Prophylaxe venöser Thromboembolien in der Hüft- und Kniegelenkendoprothetik. *Gesundh Ökon Qual Manag* 16:96–107
77. Bass E, French DD, Bradham DD (2008) A national perspective of Medicare expenditures for elderly veterans with hip fractures. *J Am Med Dir Assoc* 9:114–119
78. Boulet SL, Amendah D, Grosse SD, Hooper WC (2011) Health care expenditures associated with venous thromboembolism among children. *Thromb Res*, DOI:10.1016/j.thromres.2011.08.006
79. Davis KL, Misurski DA, Miller JM et al (2011) Cost of acute hospitalization and post-discharge follow-up care for meningococcal disease in the United States. *Hum Vaccin* 7:96–101
80. Gupta JT, Marano A, Krueger A, Sanders DB (2011) Cost analysis of myasthenia gravis from a large U.S. insurance database. *Muscle Nerve* 44:907–911
81. Ritzwoller DP, Crounse L, Shetterly S, Rublee D (2006) The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 7:72
82. Ruof J, Hülsemann JL, Mittendorf T et al (2004) Konzeptionelle und methodische Grundlagen von Krankheitskostenerhebungen in der Rheumatologie. *Z Rheumatol* 63:372–379
83. Ruof J, Hülsemann JL, Mittendorf T et al (2003) Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. *Ann Rheum Dis* 62:544–550
84. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R (2000) Multivariate Analysemethoden – Eine anwendungsorientierte Einführung. Springer, Berlin
85. Blough DK, Ramsey SD (2000) Using generalized linear models to assess medical care costs. *Health Serv Outcomes Res Methodol* 1:185–202
86. Becker RB, Zimmerman JE, Knaus WA et al (1995) The use of APACHE III to evaluate ICU length of stay, resource use, and mortality after coronary artery by-pass surgery. *J Cardiovasc Surg* 36:1–11
87. Diehr P, Yanez D, Ash A et al (1999) Methods for analyzing health care utilization and costs. *Annu Rev Public Health* 20:125–144
88. Sznajder M, Leleu G, Buonamico G et al (1998) Estimation of direct cost and resource allocation in intensive care: correlation with Omega system. *Intensive Care Med* 24:582–589
89. Barber J, Thompson S (2004) Multiple regression of cost data: use of generalized linear models. *J Health Serv Res Policy* 9:197–204
90. Griswold M, Parmigiani G, Potosky A, Lipscomb J (2004) Analyzing health care costs: a comparison of statistical methods motivated by medicare colorectal cancer charges. *Biostatistics* 1:1–23
91. Duan N (1983) Smearing estimate: a nonparametric retransformation method. *J Am Stat Assoc* 78:605–610
92. Manning W (1998) The logged dependent variable, heteroscedasticity, and the retransformation problem. *J Health Econ* 17:283–295
93. Mullahy J (1998) Much ado about two, reconsidering retransformation and the two-part model in health econometrics. *J Health Econ* 17:247–281
94. Duan N, Manning WG, Morris CN, Newhouse JP (1984) Choosing between the sample-selection model and the multi-part model. *J Bus Econ Stat* 2:283–289
95. Basu A, Polsky D, Manning WG (2011) Estimating treatment effects on health care costs under exogeneity: Is there a "magic bullet"? *Health Serv Outcomes Res Method* 11:1–26
96. Basu O (2009) Too much ado about instrumental variable approach: Is the cure worse than the disease? *Value Health* 12:1201–1209
97. Basu O (2007) Choosing propensity score matching over regression adjustment for causal inference: when, why and how it makes sense. *J Med Econ* 10:379–391
98. Berger A, Sadosky A, Dukes EM et al (2010) Patterns of healthcare utilization and cost in patients with newly diagnosed fibromyalgia. *Am J Manag Care* 16:126–137
99. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M (2011) Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 144:440–445
100. Dunlay SM, Shah ND, Shi Q et al (2011) Lifetime costs of medical care after heart failure diagnosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4:68–75
101. Kilgore ML, Morrissey MA, Becker DJ et al (2009) Health care expenditures associated with skeletal fractures among medicare beneficiaries, 1999–2005. *J Bone Miner Res* 24:2050–2055
102. Long KH, Rubio-Tapia A, Wagie AE et al (2010) The economics of coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 32:261–269
103. Martin BC, Chisholm MA, Kotzan JA (2001) Isolating the cost of osteoporosis-related fracture for postmenopausal women – a population-based study. *Gerontology* 47:21–29
104. Reinhold T, Lindig C, Willich SN, Brüggengjürgen B (2011) The costs of atrial fibrillation in patients with cardiovascular comorbidities: a longitudinal analysis of German health insurance data. *Europace* 13:1275–1280
105. Sangsri SS, Joish VN, Boklage S et al (2011) Economic burden of pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *J Med Econ* 15:1–6
106. Zachry WM, Doan QD, Smith BJ et al (2009) Direct medical costs for patients seeking emergency care for losses of epilepsy control in a U.S. managed care setting. *Epilepsy Behav* 16:268–273
107. Linden A, Adams JL, Roberts N (2003) An assessment of the total population approach for evaluating disease management program effectiveness. *Dis Manag* 6:93–102
108. Welke S, Blettner M (2012) Vom richtigen Umgang mit dem Crossover-Design in klinischen Studien. *Dtsch Arztebl* 109:276–281
109. Schlöder M, Trott G, Schwarz O (2010) Gesundheitsökonomie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in Deutschland – Teil 1: Versorgungsepidemiologie und Krankheitskosten. *Nervenarzt* 81:289–300
110. Wu EQ, Birnbaum HG, Zhang HF et al (2007) Health care costs of adults treated for attention-deficit/hyperactivity disorder who received alternative drug therapies. *J Manag Care Pharm* 13:561–569