

# Ökonomische Dimensionen der Versorgungsforschung

Von der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Wirtschaftswissenschaften  
– Doctor rerum politicarum –

genehmigte Dissertation  
von

Diplom-Ökonom Ansgar Lange  
geboren am 01.02.1984 in Hannover

2015

Referent: Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg

Korreferent: Prof. Dr. Wolfgang Greiner

Tag der Promotion: 19.08.2014

## **Zusammenfassung**

Die geänderten Rahmenbedingungen der gesundheitlichen Versorgung stellen unser Gesundheitssystem vor eine zunehmende Anzahl von Herausforderungen. Die Betrachtung der gesundheitlichen Versorgung als Prozess – nicht nur als Summe der verschiedenen Gesundheitsleistungen und -güter – ist daher sowohl in der politischen Diskussion als auch in der Wissenschaft in den Fokus gerückt. Die Prozessbetrachtung der Versorgung kann dazu beitragen, Ineffizienzen im System zu erkennen und zu beseitigen. Vor dem Hintergrund der eingangs genannten Herausforderungen stellt sich die Frage, welche Gesundheitsversorgung Patienten benötigen. Zudem sind die Kosten und die Effizienz der Versorgung von zentraler Bedeutung.

Die Bereitstellung von wissenschaftlich fundierten Informationen zur Optimierung des Gesundheitssystems ist dabei das Ziel der Versorgungsforschung. Traditionelle Forschungsansätze können die Versorgung und die damit einhergehenden Fragestellungen nur unzureichend beantworten. Sekundärdaten, also Daten, die nicht für den eigentlichen Analysezweck erhoben wurden, stellen eine Möglichkeit dar, dieser Problematik zu begegnen. Daher zeigt das in dieser Arbeit zusammengefasste Forschungsprogramm exemplarisch auf, wie Sekundärdaten zur Analyse von Versorgungsprozessen genutzt werden können.

Dazu werden zunächst vier Arbeiten präsentiert, die die Nutzung von GKV-Routinedaten zur Analyse von Versorgungsprozessen veranschaulichen. Sowohl die Nutzung dieser Daten für Kostenanalysen als auch für Untersuchungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten und der Qualität der Versorgung werden demonstriert. Aufgrund der besonderen methodischen Herausforderungen bei der Nutzung von Sekundärdaten werden im Anschluss zwei methodische Arbeiten dargelegt. Sie geben Aufschluss über die Verwendungsmöglichkeiten von sozioökonomischen Informationen in GKV-Routinedaten und diskutieren die Perspektive der PKV bei Studien. Eine weitere Arbeit zeigt auf, wie Daten des sozio-oekonomischen Panels zur Analyse der Versorgung genutzt werden können. Abschließend wird anhand von zwei Studien veranschaulicht, wie Literaturdatenbanken systematisch genutzt werden können, um versorgungsrelevante Fragestellungen zu beantworten.

Das vorliegende Forschungsprogramm verdeutlicht die Nutzungsmöglichkeiten von Sekundärdaten zur Analyse und Optimierung von Versorgungsprozessen. Sekundärdaten enthalten dabei regelmäßig unspezifische, aber umfassende Informationen, die im Sinne des primären Erhebungszweckes erfasst wurden. Diese bieten damit eine günstige und breite Datenbasis, um versorgungsrelevante Fragestellungen zu beantworten. Sie gehen allerdings auch mit einigen Limitationen einher, da die Daten nicht für den speziellen Analysezweck erhoben wurden. Aufgrund dessen fehlen mitunter wichtige Informationen oder liegen z. B. nur in aggregierter Form vor. Zukünftige Forschungsprojekte sollten insbesondere die zahlreichen methodischen Fragestellungen adressieren sowie die Verknüpfungsmöglichkeiten von verschiedenen Sekundär- und Primärdaten weiterentwickeln.

**Schlagwörter:** Versorgungsforschung, Gesundheitsökonomische Evaluationen, GKV-Routinedaten, Versorgungsprozesse, Sekundärdaten

## **Abstract**

The German health care system is facing an increasing number of challenges. Considering health care as a process - not only as the sum of the various health care services and goods – has therefore moved into the focus both in the political debate as well as in science. This approach can help to detect and to eliminate inefficiencies in the system. Against the background of the aforementioned challenges, the question arises, what patients need as health care. In addition, the cost and efficiency of the supply are of central importance.

The provision of scientific information to optimize the health system is the aim of the health services research. Traditional research approaches can answer the supply and the related questions only inadequate. Secondary data – data that were not collected for the actual purpose of the analysis – provide a way to overcome this problem. Therefore, the present research program demonstrates how secondary data can be used for the analysis of supply processes.

The first four papers illustrate how SHI routine data can be used for the analysis of health care processes. The use of this data for cost analysis, as well as for studies on survival probabilities and on quality of care is demonstrated. Subsequently, two methodological papers are shown, because of the methodological challenges in the utilization of secondary data. They provide information on the uses of socio-economic information in SHI routine data and discuss the perspective of private health insurance in studies. Another work shows an example of how data from the socio-economic panel can be used to analyze the supply. Finally, two studies demonstrate how literature databases can be used systematically to answer relevant questions.

This research program demonstrates the possibilities of using secondary data for the analysis of health care processes. Secondary data included nonspecific but comprehensive information that has been provided for the purposes of the primary data collection. Thus, they offer an affordable and broad database to supply answers to relevant questions in health care. However, they are accompanied with some limitations, because the data were not collected for the specific purpose of the analysis. Because of this, sometimes important information is omitted or only available in aggregated form. Future research projects should in particular address the numerous methodo-

logical questions and develop the possibilities of linking different secondary data as well as with primary data.

**Key words:** Health Services Research, Health Economic Evaluations, Claims Data, Secondary Data, Health Care Process

## **Inhalt**

1	Motivation und Zielsetzung.....	1
2	Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertationsarbeit.....	3
3	Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick auf den weiteren Forschungsbedarf .....	10
	Referenzen.....	14
	Module der kumulativen Dissertation .....	15

# 1 Motivation und Zielsetzung

Die geänderten Rahmenbedingungen der gesundheitlichen Versorgung stellen unser Gesundheitssystem vor eine zunehmende Anzahl von Herausforderungen. Das sich ändernde Krankheitsspektrum, die gestiegene Komplexität der Versorgung, die begrenzten finanziellen und personellen Ressourcen, aber auch das geänderte Selbstverständnis von vielen Beteiligten und der gesellschaftliche sowie demografische Wandel machen ein Umdenken bei der Ausrichtung und Gestaltung unseres Gesundheitssystem unabdingbar. Die stetige Zunahme von chronisch kranken, alten und multimorbiden Patienten erfordert eine umfassende und ganzheitliche Betrachtungsweise der gesundheitlichen Versorgung.

Die Betrachtung der gesundheitlichen Versorgung als Prozess ist sowohl in der politischen Diskussion als auch in der Wissenschaft daher in den Fokus gerückt. Dies zeigt sich nicht zuletzt durch die gesundheitspolitischen Bestrebungen der letzten Dekade, die eine Reihe von Lösungen mit dem Ziel der besseren Koordination, Integration und Steuerung der Versorgung umfassen. Die Versorgung wird dabei nicht als Summe der unterschiedlichen Gesundheitsleistungen und -güter verstanden, sondern als ein Prozess, in dem parallel und sequenziell verschiedene Leistungen in Kombination mit vorhandenen Versorgungsstrukturen ablaufen. Grund für diese Betrachtungsweise ist u. a. die Erkenntnis, dass die einzelnen, heute vorhandenen Versorgungsleistungen und -güter dem Grunde nach ausreichend und zweckmäßig sind, um eine qualitativ hochwertige und effiziente Kranken- und Gesundheitsversorgung zu schaffen. Ineffizienzen entstehen allerdings heutzutage vor allem bei den Übergängen zwischen den Sektoren oder Versorgungsleistungen. Eine Prozessbetrachtung kann dazu beitragen, diese Defizite in einem ersten Schritt zu erkennen und langfristig zu beseitigen.

Vor dem Hintergrund der eingangs genannten Herausforderungen stellt sich die Frage, welche Gesundheitsversorgung Patienten benötigen und wie diese ausgestaltet sein sollte. Die Versorgung darf dabei im Sinne der Prozessbetrachtung wiederum nicht nur als Summe der verschiedenen Gesundheitsleistungen und -güter verstanden werden. Die zentrale Fragestellung ist also, wie vorhandene und/oder neue Leistungen, Güter und Strukturen kombiniert und verknüpft werden können, um eine optimale Kranken- und Gesundheitsversorgung zu erreichen. Diese umfassende und



mehrdimensionale Betrachtung ermöglicht es dabei auch, z. B. Koordinationsdefizite beim Übergang zwischen verschiedenen Sektoren zu berücksichtigen. Ferner sind besonders Fragen nach den Kosten und der Effizienz im Sinne der Zielsetzung der Gesundheitsversorgungsprozesse von zentralem Interesse.

Die Bereitstellung von wissenschaftlich fundierten Informationen zur Optimierung des Gesundheitssystems ist dabei das Ziel der Versorgungsforschung. Mit ihrer Hilfe soll die Kranken- und Gesundheitsversorgung hinsichtlich der Kriterien Patientenorientierung, Qualität und Wirtschaftlichkeit optimiert werden. Es existiert eine Reihe von Definitionen für den Begriff „Versorgungsforschung“. In Deutschland hat sich folgende Definition etabliert: *„Versorgungsforschung ist die wissenschaftliche Untersuchung der Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen.“*[1] Die Versorgungsforschung hat somit die Aufgabe, Versorgungsdefizite zu identifizieren, neue Versorgungskonzepte mit zu entwickeln sowie umzusetzen und deren Wirksamkeit zu evaluieren.[2]

Traditionelle Forschungsansätze, einschließlich der klinischen Forschung, können die Versorgung und die damit einhergehenden Fragestellungen nicht oder nur unzureichend beantworten. Randomisierte klinische Studien, als höchste Stufe der Evidenz in der medizinischen Forschung, eignen sich zwar, um einzelne Strukturen oder Leistungen zu analysieren, nicht aber, um den gesamten Versorgungsprozess zu erfassen. Diese Problematik ergibt sich insbesondere aufgrund der verwendeten Daten, die regelmäßig nur sehr ausgewählte Aspekte der Versorgung umfassen und unter kontrollierten und optimierten Umständen erhoben wurden. Alternative Daten, mit denen zunehmend im Bereich der Versorgungsforschung gearbeitet wird, sind Daten, die für den eigentlichen Analysezweck nicht erhoben wurden. Unter diesem Begriff können nicht nur Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) – sogenannte GKV-Routinedaten –, sondern auch weitere Datenquellen wie Literaturdatenbanken und Bevölkerungssurveys zusammengefasst werden. Aufgrund der häufig deutlich breiteren Datenbasis und Vollständigkeit von Sekundärdaten – im Gegensatz zu klinischen Daten – ermöglichen sie es, die Besonderheiten der Versorgungsprozesse umfassender zu analysieren und die zuvor genannten Fragestellungen besser zu beantworten. Aufgrund der Tatsache, dass die Daten nicht für den

Analysezweck erhoben wurden, kann weiterhin vermutet werden, dass Sekundärdaten im Vergleich zu Daten aus klinischen Studien einer geringeren Gefahr der Verzerrung im Hinblick auf die Fragestellung unterliegen.[3] Ergänzend kann erwähnt werden, dass Sekundärdaten regelmäßig einen hohen Bevölkerungsbezug haben und schnell sowie kostengünstig verfügbar sind.

Aufgrund der vielen verschiedenen Sekundärdatenquellen und der Komplexität der Versorgungsprozesse erfordert die Verwendung von Sekundärdaten zu Analysezwecken spezifische methodische und institutionelle Kenntnisse. Das in dieser Arbeit zusammengefasste Forschungsprogramm zeigt, anhand eigener Studien, exemplarisch auf, wie Sekundärdaten zur Analyse von Versorgungsprozessen genutzt werden können. Hierbei werden insbesondere die Chancen und die Möglichkeiten, aber auch die Limitationen der Nutzung von Sekundärdaten deutlich. Diese werden im Folgenden am Beispiel von GKV-Routinedaten dargestellt. Die Heterogenität von Sekundärdaten zur Versorgungsforschung stellt weiterhin hohe Anforderungen an die methodischen Fertigkeiten und Ansätze. Daher leistet die vorliegende Arbeit einen Beitrag zur Entwicklung geeigneter Methoden im Bereich der Versorgungsforschung, indem u. a. verschiedene methodische Ansätze miteinander verglichen und kritisch diskutiert werden.

## **2 Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertationsarbeit**

Im Folgenden werden zunächst vier Arbeiten präsentiert, die exemplarisch auf Grundlage von GKV-Routinedaten die Nutzung von Sekundärdaten zur Analyse von Versorgungsprozessen aufzeigen. Anschließend folgen zwei Arbeiten, die explizit methodische Aspekte betrachten. Die siebte Arbeit veranschaulicht, wie mithilfe von Daten des sozio-oekonomischen Panels (SOEP) die Versorgung erfasst und ausgewertet werden kann. Abschließend folgen zwei Artikel, die Literaturdatenbanken dazu nutzen, Arbeiten zu identifizieren, die die Kosteneffektivität von Therapiealternativen vergleichen.

Aufgrund der eingangs bereits erwähnten Kostenproblematik im Gesundheitswesen wird exemplarisch anhand von zwei Beiträgen zunächst die Analyse der Kosten der Versorgung anhand von GKV-Routinedaten aufgezeigt. Die Publikation „One-year disease-related health care costs of incident osteoporotic vertebral fractures in Ger-

many" (siehe Modul 1) ermittelt die krankheitsspezifischen Kosten der Versorgung am Beispiel von osteoporosebedingten Wirbelkörperkompressionsfrakturen aus der Perspektive der GKV. Die Kostenermittlung erfolgt dabei unter Zuhilfenahme von GKV-Routinedaten. Diese Daten besitzen alle gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland zum Zweck der Abrechnung von Erstattungsansprüchen. Sie umfassen Informationen über alle Leistungsvorgänge und Ressourcenverbräuche der Versicherten. Die Analyse von inzidenten osteoporosebedingten Wirbelkörperkompressionsfrakturen mithilfe von Generalisierten Linearen Modellen zeigt hohe Kosten im Vergleich zu einer entsprechend gesunden Vergleichspopulation auf. Vor dem Hintergrund des demografischen Wandels sowie einer bereits hohen und steigenden Inzidenz in der Gruppe der über 60-Jährigen verdeutlichen die Ergebnisse der Studie die hohe Relevanz dieses Bereiches für die GKV. Weiterhin werden Determinanten der Krankheitskosten identifiziert. Die Studie leistet damit einen Beitrag zur Beschreibung und Erklärung der Kosten der Versorgungsprozesse am Beispiel von osteoporosebedingten Wirbelkörperkompressionsfrakturen. Darüber hinaus zeigt sie auf, dass Abrechnungsdaten der Krankenkassen für die Versorgungsforschung den großen Vorteil haben, dass sie unter Alltagsbedingungen entstanden sind und eine gute Abschätzung von Ressourcenverbräuchen in der aktuellen Versorgungssituation ermöglichen. Die methodische Herangehensweise mit aktuellen und komplexen Regressionsverfahren verdeutlicht zusätzlich die Möglichkeiten einer unverzerrten Schätzung bei der Nutzung von GKV-Routinedaten

Das Ziel bei der Ermittlung von indikationsspezifischen Kosten einer spezifischen Zielerkrankung ist es, nur diejenigen Ressourcenverbräuche und Kosten anzusetzen, die mit der entsprechenden Erkrankung zusammenhängen. Im Gegensatz zu klinischen Studien, bei denen die Ressourcenverbräuche direkt einer spezifischen Erkrankung zugerechnet werden können, gibt es bei Studien mit GKV-Routinedaten allerdings ein Abgrenzungsproblem. Um eine Überschätzung der Kosten zu vermeiden, existieren hierzu in der Gesundheitsökonomie verschiedene Methoden.

Am Beispiel von GKV-Routinedaten zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) werden in der Publikation „Die Berechnung indikationsspezifischer Kosten bei GKV-Routinedatenanalysen am Beispiel von ADHS“ (siehe Modul 2) zwei Ansätze miteinander verglichen und bewertet. Bei dem Kontroll-

gruppenansatz, der auch in der zuvor genannten Publikation zu osteoporosebedingten Wirbelkörperkompressionsfrakturen zum Einsatz gekommen ist, werden hier die Ausgaben für ADHS-Patienten mit den Ausgaben für eine vergleichbare Kontrollgruppe ohne ADHS verglichen. Die inkrementellen Kosten zwischen beiden Gruppen können als indikationsspezifische Kosten interpretiert werden. Eine ergänzend durchgeführte, systematische Literaturrecherche zeigt, dass die Kostenunterschiede gelegentlich durch zusätzliche Regressionsverfahren hinsichtlich verschiedener Parameter (z. B. Alter, Komorbiditäten) adjustiert werden. Der zweite Ansatz, der in dieser Arbeit betrachtet wird, ist die expertengestützte Methode. Hierbei werden von den Gesamtkosten die Kostenbestandteile, die nicht mit der Zielerkrankung in Verbindung stehen und auf Grundlage von Expertenmeinungen ermittelt werden, subtrahiert. Eine Kontrollgruppe ist somit nicht erforderlich. Im Ergebnis zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen beiden Ansätzen, die auf die umfassende Berücksichtigung der Kosten aller möglichen Komorbiditäten beim Kontrollgruppenansatz zurückzuführen sind. Die Arbeit leistet mit ihrer Methodendiskussion einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung einer evidenzbasierten Versorgungsforschung. Sie präsentiert insbesondere auch die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Verfahren bei der Analyse der Versorgungsprozesse auf. Die Aufarbeitung von Vor- und Nachteilen ist dabei unabdingbar für die Entwicklung einheitlicher methodischer Standards. Eine Standardisierung wiederum ist notwendig, damit die Ergebnisse der Versorgungsforschung in Zukunft gebührend anerkannt und vergleichbar werden. Die unterschiedlichen Herangehensweisen, gepaart mit den umfassenden Informationen von GKV-Routinedaten, die in diesem Artikel präsentiert werden, verdeutlichen die Möglichkeiten, die Sekundärdaten zur Analyse von Versorgungsprozessen bieten.

Neben den Kosten lassen sich anhand von GKV-Routinedaten auch weitere Aspekte analysieren, die Auskunft über die Qualität und die Outcomes von Versorgungsprozessen geben können. Die beiden folgenden Artikel widmen sich diesen Aspekten. Der Artikel „Survival and Cost Comparison of Kyphoplasty and Percutaneous Vertebroplasty Using German Claims Data“ (siehe Modul 3) zeigt daher mit Hilfe von GKV-Routinedaten auf, wie sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit osteoporosebedingten Wirbelkörperkompressionsfrakturen darstellen. Hierbei findet ein Vergleich zwischen minimalinvasiven operativen Therapien und einer konservativen Therapie statt. Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, die operativ behandelt

wurden, eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit besitzen als Patienten, die einer konservativen Therapie unterzogen wurden. Diese Unterschiede bleiben trotz einer Adjustierung von anderen Kovariaten (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten) bestehen. Die Arbeit verdeutlicht, dass GKV-Routinedaten auch zur Analyse von Überlebenszeiten verschiedener Alternativen genutzt werden können. Dieses Forschungsgebiet stellt sonst eine klassische Teildisziplin der klinischen Forschung dar. Unterschiedliche Versorgungsprozesse können somit auch im Hinblick auf ihren Outcome untersucht werden. Die Ergebnisse veranschaulichen zudem, wie etablierte methodische Ansätze der klinischen Forschung, wie die Kaplan-Meier-Methode und die Cox-Regression, im Rahmen von Sekundärdatenanalysen genutzt werden können.

Ein politisch häufig diskutierter Aspekt ist der potenzielle Qualitätsunterschied zwischen den Versorgungsprozessen in städtischen und ländlichen Gebieten. Diesbezüglich wird u. a. befürchtet, dass auf dem Land eine Unterversorgung besteht oder sich entwickelt. Die Arbeit „Are there regional differences in health care of patients with Inflammatory Bowel Disease in Germany?“ (siehe Modul 4) widmet sich der zuvor genannten Problematik der Versorgungsunterschiede zwischen Stadt und Land am Beispiel der Indikation chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Dabei werden einzelne Aspekte der CED-Versorgungspfade evaluiert und hinsichtlich eventueller Versorgungsunterschiede zwischen verschiedenen Kreistypen analysiert. Das Erkrankungsbild der CED, das die beiden Indikationen Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) umfasst, eignet sich hierfür im besonderen Maße, da die Versorgung der Patienten vor allem durch spezialisierte Fachärzte durchgeführt werden sollte. Etwaige Versorgungsunterschiede müssten somit eindeutig erkennbar sein. Als Datengrundlage dienen GKV-Routinedaten, die mit Informationen zur Ärztedichte von den Kassenärztlichen Vereinigungen sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung kombiniert werden. Die Daten des Bundesinstituts für Bau-, Stadt- und Raumforschung werden ergänzend zur Ermittlung der siedlungsstrukturellen Kreistypen genutzt. Die Analyse erfolgt anhand logistischer Regressionen, deren Resultate mit Hilfe von marginalen Effekten anschaulich dargestellt werden. Im Ergebnis können keine klaren Indizien für eine generelle Unterversorgung in ländlichen Gebieten bezüglich der untersuchten Aspekte identifiziert werden. Bei einzelnen Aspekten, wie z. B. regelmäßigen Facharztbesuchen und regelmäßigen Koloskopien, deuten die

Ergebnisse allerdings darauf hin, dass signifikante Versorgungsunterschiede zwischen städtischen und ländlichen Kreisen existieren. Die Arbeit verdeutlicht, wie eine Kombination von verschiedenen Datenquellen (GKV-Routinedaten, Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen sowie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, Daten des Bundesinstituts für Bau-, Stadt- und Raumforschung) zur Analyse von Versorgungsprozessen genutzt werden können. Diese Kombination ermöglicht dabei Auswertungen unter Berücksichtigung von regionalen Unterschieden, denen mit Hilfe von komplexen methodischen Interaktionseffekten Rechnung getragen wird. Weiterhin werden aber auch die Limitationen von GKV-Routinedaten deutlich, deren Aussagekraft mitunter insbesondere durch fehlende klinische Informationen beschränkt ist.

Die beiden folgenden Arbeiten widmen sich ausgewählten methodischen Aspekten der Versorgungsforschung. Aufgrund des noch recht jungen Forschungsgebietes in Deutschland sind umfassende methodische Diskussionen notwendig, um einheitliche Standards zu schaffen und zukünftige Forschungsprojekte vergleichbar und valide zu gestalten. Dazu stellt die Übersichtsarbeit *„Einführung des neuen Tätigkeitsschlüssels und seine Anwendung in GKV-Routinedatenauswertungen – Möglichkeiten und Limitationen“* (siehe Modul 5) die Struktur des neuen Tätigkeitsschlüssels vor. Der Schlüssel umfasst in GKV-Routinedaten standardisierte Informationen zum Schulabschluss, dem sozialen Status und der ausgeübten Tätigkeit der Versicherten. Diese Informationen können in Sekundärdatenanalysen genutzt werden, um sozioökonomische Aspekte zu berücksichtigen, die nachgewiesenermaßen die Outcomes der Versorgung maßgeblich beeinflussen können. Der Artikel betrachtet dazu die Einsatzmöglichkeiten des Schlüssels für zukünftige Forschungsprojekte und diskutiert die Grenzen der Nutzung.

Eine relevante Einflussgröße bei Analysen von Versorgungsprozessen stellt auch die Wahl der Perspektive dar. Beispielhaft ist hier die Perspektive der GKV oder die gesamtgesellschaftliche Perspektive zu nennen. Sie bestimmt dabei z. B., welche Kosten berücksichtigt werden. Evaluationen aus der Sicht der Privaten Krankenversicherung beschränken sich bisher auf wenige Arbeiten. Die Publikation *„Die Perspektive der Privaten Krankenversicherung bei der Bewertung von Ressourcenverbräuchen im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen: Sinnhaftigkeit und Umset-*

zung“ (siehe Modul 6) gibt einen Überblick über die Leistungen sowie die Vergütungssystematik der Privaten Krankenversicherung (PKV) und bietet Ansätze zur Berechnung von Kosten aus PKV-Perspektive. Es werden pragmatische Vorschläge für die Bewertung ambulanter und stationärer Leistungen sowie des Arzneimittelverbrauches präsentiert. Die Empfehlungen können beispielsweise zur monetären Bewertung von Leistungen im Rahmen von gesundheitsökonomischen Modellierungen genutzt werden, um Erkenntnisse aus klinischen Studien auf Alltagsbedingungen zu übertragen. Insbesondere bei der monetären Bewertung von stationären Leistungen aus PKV-Perspektive existiert eine Reihe von Herausforderungen aufgrund von gesetzlichen Bestimmungen. Hierzu können die konkreten Empfehlungen der Arbeit genutzt werden. Der Artikel leistet damit einen Beitrag zur methodischen Weiterentwicklung und Standardisierung von Versorgungsanalysen, um zukünftige Studien transparenter und vergleichbarer zu machen.

Neben GKV-Routinedaten existieren weitere Datenquellen, die sich zur Analyse von Versorgungsprozessen eignen. Dazu zählen vor allem Bevölkerungssurveys, da sie Einblicke und Erkenntnisse in die Wahrnehmung von Bevölkerung und Patienten gewähren. Das SOEP ist der größte und am längsten laufende, repräsentative Gesundheitssurvey in Deutschland. Die Erhebung umfasst dabei vielfältige Aspekte des Lebens, z. B. Fragen zum Einkommen, zur Erwerbstätigkeit, zur Bildung und zur Gesundheit. Die gewonnenen Daten stellen daher Sekundärdaten im Sinne der hier genutzten Definition dar. Die Arbeit „How Do Insured Perceive Their Financial Security in the Event of Illness? – A Panel Data Analysis for Germany“ (siehe Modul 7) analysiert anhand der zuvor genannten SOEP-Daten die Einschätzung der finanziellen Absicherung im Krankheitsfall. In diesem Kontext werden die Daten der Jahre 1992, 1997, 2002 und 2007 mit Hilfe einer Probit-Ordinary-Least-Squares-Schätzung und einer Fixed-Effects-Korrektur ausgewertet. Die Ergebnisse deuten auf einen starken positiven Effekt des Einkommens auf die Einschätzung hin. Darüber hinaus zeigt sich, dass Personen mit einem privaten Krankenvollversicherungsschutz nach eigener Einschätzung eine deutlich bessere Absicherung besitzen als GKV-Versicherte und dass regelmäßige Kontakte und Erfahrungen mit dem Gesundheitssystem die Einschätzung positiv beeinflussen. Der positive Einfluss von Erfahrungen mit dem Gesundheitssystem auf die Einschätzung deutet außerdem darauf hin, dass die Versorgungsprozesse besser sind, als von vielen Bürgern wahrgenommen. Obwohl die

vorliegende Arbeit keine spezifischen Versorgungsprozesse betrachtet, zeigt sie exemplarisch auf, wie die Versorgung aus Sicht von Patienten und Versicherten anhand von Sekundärdaten analysiert werden kann. Weiterhin verdeutlicht die Arbeit die Potenziale von Paneldaten, mit denen langfristige Änderungen des Versorgungsgeschehens unter Zuhilfenahme von State-of-the-Art-Regressionsverfahren umfassend analysiert und abgebildet werden können. Sie leistet somit auch einen Beitrag zur methodischen Fortentwicklung der Versorgungsforschung.

Die Abschätzung der Effekte durch die Einführung neuer Versorgungsleistungen ist Gegenstand der beiden letzten, nun folgenden Arbeiten des vorliegenden Forschungsprogramms. Dazu kommen in der Gesundheitsökonomie regelmäßig sogenannte Modellierungen zum Einsatz. Die Evaluation von verschiedenen Therapiealternativen erfolgt dabei in der Regel durch den Abgleich von Kosten und medizinischen Effekten mit der besten vorhandenen Alternativintervention. Als zentrale Größe hat sich in diesem Forschungsgebiet das inkrementelle Kosten-Nutzen-Verhältnis (incremental cost-effectiveness ratio (ICER)) etabliert. Dieses wird errechnet als Quotient aus Kosten- und Effektdifferenzen. Je höher das ICER, desto schlechter ist das Verhältnis.

Die Publikationen „A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer“ (siehe Modul 8) und „A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)“ (siehe Modul 9) liefern auf Grundlage von systematischen Literaturreviews einen Überblick über die vorhandene internationale Evidenz der Behandlung für zwei der häufigsten Krebsarten. Die Datengrundlagen der Analysen stellen somit umfangreiche Literaturdatenbanken dar. Die Arbeiten fokussieren sich auf die Kosten-Effektivität und den Kosten-Nutzwert von Präparaten, die unter dem Oberbegriff „individualisierte Medizin“ zusammengefasst werden können und teilweise zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens der entsprechenden Patienten in der vergangenen Dekade geführt haben. Problematisch ist allerdings aus gesundheitsökonomischer Sicht, dass die Therapiekosten der individualisierten Medizin häufig ein Vielfaches der Therapiekosten alternativer Behandlungen betragen. Beide Publikationen zeigen, dass die ICER der verschiedenen Präparate in einem Großteil der Studien verhältnismäßig hoch sind. Obwohl für Deutschland kein Schwellenwert



existiert, ab dem Präparate nicht mehr als kosteneffektiv gelten, geben die Arbeiten dennoch wichtige Anhaltspunkte für die Fragen der Erstattungsfähigkeit neuartiger Versorgungsleistungen. Die gleichzeitige Berücksichtigung von Kosten und Nutzen ermöglicht dabei eine ausführliche Betrachtung ausgewählter neuer Versorgungsprozesse. Weiterhin zeigt die Arbeit auf, wie vorhandene Literaturdatenbanken als sekundäre Quelle für Analysen systematisch genutzt werden können, um versorgungsrelevante Fragestellungen zu beantworten.

### **3 Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick auf den weiteren Forschungsbedarf**

Die Betrachtung der gesundheitlichen Versorgung als Prozess – nicht nur als Summe der einzelnen Leistungen und Güter – stellt bisherige Forschungsansätze vor beträchtliche Probleme. Das liegt insbesondere daran, dass gesondert erhobene Datensätze häufig nicht alle erforderlichen Informationen enthalten, um versorgungsrelevante Fragestellungen beantworten zu können. Darüber hinaus ist die Datenerfassung von Primärdaten sehr zeitaufwendig sowie kostenintensiv und die gewonnenen Daten sind zudem unter idealtypischen Umständen entstanden. Primärdaten eignen sich daher häufig nicht, die Versorgungsprozesse ausreichend genau zu erfassen. Vor diesem Hintergrund rücken Sekundärdaten – Daten, die nicht für den speziellen Forschungszweck erhoben wurden – in den Fokus der Versorgungsforschung. Das in dieser Arbeit zusammengefasste Forschungsprogramm zeigt daher exemplarisch auf, wie mit Sekundärdaten versorgungsrelevante Fragestellungen beantwortet werden können. Hierzu werden Module präsentiert, die sowohl GKV-Routinedaten und Literaturdatenbanken als auch Daten des SOEP zu Analysezwecken verwenden. Weiterhin stehen methodische Fragestellungen und Ansätze bei der Nutzung von Routinedaten im Fokus der Arbeiten.

Die ersten beiden Arbeiten (Module 1 & 2) zeigen exemplarisch auf, wie Fragen zu den Kosten von Versorgungsprozessen mit GKV-Routinedaten beantwortet werden können. Diese Daten bieten dabei den Vorteil, dass sie unter Alltagsbedingungen entstanden sind und eine umfassende Betrachtung der Versorgungsprozesse aus der Perspektive der GKV ermöglichen. Mit Hilfe der Arbeiten wird weiterhin aufgezeigt, welche methodischen Herausforderungen sowie Herangehensweisen bei der

Kostenermittlung mit GKV-Routinedaten existieren und wie diese adressiert werden können. Die Arbeiten veranschaulichen aber auch die Limitationen von GKV-Routinedaten, die insbesondere auf fehlende klinische Informationen und auf die Systematik der Datenerfassung zurückzuführen sind.

Die Veröffentlichung zu den Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit Wirbelkörperfrakturen (Modul 3) und zur Versorgung von Patienten mit CED (Modul 4) verdeutlichen ebenfalls die Potenziale von GKV-Routinedaten zur Erfassung und Analyse von Versorgungsprozessen. Sowohl die Analyse von Überlebenswahrscheinlichkeiten – ein klassisches Feld der klinischen Forschung – als auch die Erforschung von regionalen Versorgungsunterschieden werden dargelegt. Modul 4 veranschaulicht weiterhin, wie GKV-Routinedaten mit weiteren Daten zur Ärzte- und Bevölkerungsdichte verknüpft werden können, um regionale Unterschiede zu berücksichtigen. Beide Publikationen liefern zusätzliche Erkenntnisse dahingehend, welche methodischen Herangehensweisen zur Analyse von Versorgungsprozessen geeignet sind.

Die beiden methodischen Arbeiten (Module 5 & 6) widmen sich spezifischen methodischen Herausforderungen bei der Versorgungsforschung. Der Tätigkeitsschlüssel kann im Rahmen von GKV-Routinedatenanalysen genutzt werden, um sozioökonomische Unterschiede besser zu berücksichtigen oder um berufsgruppenspezifische Analysen durchführen zu können. Der Artikel (Modul 5) zeigt die Einsatzmöglichkeiten und die Grenzen der Nutzung auf. Die Wahl der Perspektive stellt darüber hinaus ein zentrales Kriterium bei der Versorgungsforschung dar, weil sie z. B. bestimmt, welche Kosten berücksichtigt werden. Diesbezüglich erörtert die Arbeit zur PKV-Perspektive (Modul 6) Ansätze und Empfehlungen zur Berechnung von Kosten aus der Perspektive der PKV. Die Erkenntnisse können damit zu einer Standardisierung von Forschungsergebnissen beitragen, um zukünftige Ergebnisse transparenter und vergleichbarer zu gestalten.

Die Arbeit zur Einschätzung der finanziellen Absicherung im Krankheitsfall (Modul 7) zeigt anschließend, wie Daten aus Bevölkerungssurveys zur Analyse der Versorgung genutzt werden können. Die Daten des SOEP bieten aufgrund der Panelstruktur dabei den Vorteil, dass kausale Fragestellungen besser bearbeitet werden können als

mit Querschnittserhebungen, da Veränderungen auf Individualebene feststellbar sind. Weiterhin können solche Daten einen Einblick darüber gewähren, wie die Bevölkerung und die Patienten die Versorgung wahrnehmen.

Abschließend demonstrieren die beiden Arbeiten zur Kosteneffektivität neuartiger Arzneimitteltherapien bei Krebserkrankungen (Module 8 & 9) die Nutzung von Literaturdatenbanken zu Analysezwecken. Diese bieten den Vorteil, vorhandene Evidenz systematisch erfassen und bewerten zu können. Die Einsichten aus internationalen Studien können somit z. B. vor der Durchführung nationaler Studien systematisch zusammengetragen werden und als Anhaltspunkte dienen. Obwohl Kosten-Nutzen-Bewertungen zurzeit in Deutschland keine zentrale Rolle spielen, [4] können die gewonnenen Informationen der beiden Arbeiten besonders bei Fragen der Erstattungsfähigkeit von neuen Versorgungsleistungen unterstützend zum Einsatz kommen.

Zukünftige Forschungsprojekte sollten weitere methodische Standards setzen und spezifische Methoden für die Versorgungsforschung mit Sekundärdaten entwickeln. Diese Forderung gilt insbesondere auch, da – im Gegensatz zur klinisch-evaluativen Forschung – viele unterschiedliche Fragestellungen existieren. Die Versorgungsforschung muss allerdings den gleichen methodischen Anforderungen genügen, wie sie im Rahmen der Evidenzbasierten Medizin für die klinisch-evaluativen Studien bereits definiert und klassifiziert wurden. Erschwerend kommt die große Heterogenität von Sekundärdaten bei der Etablierung und Weiterentwicklung von Methoden hinzu.

Die Betrachtung der Versorgung als Prozess stellt auch für die Erforschung von patientenrelevanten Merkmalen große Herausforderungen dar. Zwar existieren diesbezüglich Erkenntnisse aus klinischen Studien, diese weisen häufig aber einen geringen Versorgungsbezug auf. Zukünftige Forschungsprojekte sollten daher diese Problematik adressieren. Eine Notwendigkeit besteht weiterhin in der Entwicklung von Möglichkeiten zur Verknüpfung von Primär- und Sekundärdaten. Die interne Validität, die bei einer randomisierten, klinischen Studie (RCT) am höchsten ist, steht grundsätzlich dem Grundprinzip von Versorgungsforschung entgegen, die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen zu evaluieren.[5] Die externe Validität von RCTs ist somit vielfach gering, wohingegen Sekundärdatenanalysen häufig einen hohen Bevölkerungsbezug haben. Zusätzlich müssen Methoden entwickelt werden, die eine kombi-

nierte Nutzung von Sekundärdatenquellen ermöglichen. Die Nutzung von verknüpften Daten verschiedener Zweige der Sozialversicherung könnte aufschlussreiche Erkenntnisse zu Versorgungsprozessen liefern.

Die zuvor genannten Arbeiten verdeutlichen den großen Mehrwert von Sekundärdaten zur Analyse von Versorgungsprozessen. Sekundärdaten enthalten dabei regelmäßig unspezifische, aber umfassende Informationen, die im Sinne des primären Erhebungszweckes erfasst wurden. Sie bieten damit eine günstige und breite Datenbasis, um versorgungsrelevante Fragestellungen zu beantworten. Die Nutzung von Sekundärdaten in der Versorgungsforschung geht allerdings auch mit einigen Limitationen einher, da die Daten nicht für den speziellen Analysezweck erhoben wurden. Aufgrund dessen fehlen mitunter wichtige Informationen in den Daten oder liegen z. B. nur in aggregierter Form vor. Trotz dieser Einschränkungen ist zu erwarten, dass die Relevanz von Routinedaten in der Versorgungsforschung aufgrund der günstigen und schnellen Verfügbarkeit weiter zunehmen wird.

## Referenzen

- 1 Arbeitskreis Versorgungsforschung beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer. Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. Im Internet: <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/Definition.pdf>; Stand: 05.02.2014
- 2 Pfaff H, Glaeske G, Neugebauer EAM et al. Memorandum III: Methoden für die Versorgungsforschung (Teil I). *Das Gesundheitswesen* 2009; 71: 505–510
- 3 Wennberg JE. Use of Claims Data Systems to Evaluate Health Care Outcomes. *JAMA* 1987; 257: 933
- 4 Schulenburg JM. Das AMNOG: Arme Monetarisierung Neuer Optionen in der Gesundheitsversorgung. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2013; 18: 210–212
- 5 Greiner W, Witte J, Steffens M et al. Methodische und institutionelle Hürden der Versorgungsforschung in Deutschland. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2013

## Module der kumulativen Dissertation

### Modul 1:

Lange A / Zeidler J / Kasperk C / Braun S

One-year disease-related health care costs of incident vertebral fractures in osteoporotic patients. *Osteoporosis International* 2014; 25: 2435-2443

### Modul 2:

Zeidler J / Lange A / Braun S / Linder R / Engel S / Verheyen F /

von der Schulenburg JM

Die Berechnung indikationsspezifischer Kosten bei GKV-Routinedatenanalysen am Beispiel von ADHS. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2013; 56: 430-438

### Modul 3:

Lange A / Kasperk C / Alvares L / Sauermann S / Braun S

Survival and Cost Comparison of Kyphoplasty and Percutaneous Vertebroplasty Using German Claims Data. In: *Spine* 2014; 39: 318–326

### Modul 4:

Lange A / Prenzler A / Bachmann O / Linder R / Neubauer S / Zeidler J / Manns M / von der Schulenburg JM

Are there regional differences in health care of patients with Inflammatory Bowel Disease in Germany? *Eingereicht beim European Journal of Health Economics*

### Modul 5:

Damm K / Lange A / Zeidler J / Braun Sebastian / von der Schulenburg JM

Einführung des neuen Tätigkeitsschlüssels und seine Anwendung in GKV-Routinedatenauswertungen – Möglichkeiten und Limitationen. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 2012; 55: 238-244

Modul 6:

Lange A / Prenzler A / von der Schulenburg JM

Die Perspektive der Privaten Krankenversicherung bei der Bewertung von Ressourcenverbräuchen im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen: Sinnhaftigkeit und Umsetzung. In: Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2012; 17: 185–191

Modul 7:

Lange A / Prenzler A / Zuchandke A

How Do Insured Perceive Their Financial Security in the Event of Illness?—A Panel Data Analysis for Germany. In: Value in Health 2012; 15: 743–749

Modul 8:

Lange A / Prenzler A / Frank M / Kirstein M / Vogel A / von der Schulenburg JM

A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer. In: European Journal of Cancer 2014; 50: 40–49

Modul 9:

Lange A / Prenzler A / Frank M / Golpon H / Welte T / von der Schulenburg JM

A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). In: BMC Pulmonary Medicine 2014; 14: 192

## **Modul 1**

### **One-year disease-related health care costs of incident vertebral fractures in osteoporotic patients**

Lange, Ansgar

Zeidler, Jan

Braun, Sebastian

*Osteoporosis International 2014; 25: 2435-2443*



# One-year disease-related health care costs of incident vertebral fractures in osteoporotic patients

A. Lange · J. Zeidler · S. Braun

Received: 12 February 2014 / Accepted: 13 June 2014 / Published online: 8 July 2014  
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2014

## Abstract

**Summary** The study aims to estimate the direct disease-related costs of osteoporotic vertebral compression fractures (OVCF) in patients with newly diagnosed fracture in the first year after index in Germany. Analyses reveal that OVCFs are associated with significant costs. In light of high and increasing incidence, the results emphasize importance of research in this field.

**Introduction** OVCF are among the most common fractures related to osteoporosis. They have been shown to be associated with excess mortality and meaningful healthcare costs. Costs calculations have illustrated the significant financial burden to society and national social security systems. However, this information is not available for Germany. Therefore, aim of the study was to estimate the direct disease-related costs of OVCF in patients with newly diagnosed fracture in the first year after index in Germany.

**Methods** Data were obtained from a claims dataset of a large German health insurance fund. Subjects  $\geq 60$  years with a new vertebral fracture between 2006 and 2010 were studied retrospectively compared to a matched paired OVCF-free patient group. All-cause and fracture-specific medical costs were calculated in the 1-year baseline and follow-up period. Generalized linear model (GLM) was estimated for total follow-up healthcare cost.

**Results** A total of 2,277 pairs of matched OVCF and OVCF-free patients were included in the analysis. Baseline costs were higher in the OVCF group. Mean unadjusted all-cause healthcare cost difference in the four quarters following the index date between OVCF and OVCF-free patients was 8,200 € ( $p < 0.001$ ). Of the difference, almost two third was attributable to inpatient services and one quarter to prescription drug costs. The GLM procedure revealed that OVCF-related costs in the first year after the index date add up to 6,490 € ( $p < 0.001$ ; CI 5,809 €–6,731 €). **Conclusions** Despite limitations of this study, our results are consistent with other research and demonstrate that OVCFs are associated with significant costs. The results underline the importance of medical interventions that can help to prevent fractures and treatments, which are cost-effective and can prevent recurrent fractures.

**Keywords** Cost of illness · Costs · Fractures · Health economics · Osteoporosis · OVCF

## Introduction

Osteoporosis is defined as a “systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture” [1]. In Europe, it has become one of the major widespread diseases. In Germany, more than 8 million people suffer from osteoporosis in the age group 50+, representing 1/4 of that population [2]. Furthermore, the incidence of osteoporosis shows a trend towards further increases which is mainly related to demographic changes and changes in lifestyle [3]. The lifetime risk of a 50-year-old person to experience an osteoporotic fracture has been estimated at 13–22 % for men and at 40–50 % for women [4]. For the year 2000, it

A. Lange (✉) · J. Zeidler  
Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Koenigsworther Platz 1, 30167 Hannover, Germany  
e-mail: al@ivbl.uni-hannover.de

J. Zeidler  
e-mail: jz@ivbl.uni-hannover.de

S. Braun  
Herescon GmbH—Health Economic Research & Consulting, Hannover, Germany  
e-mail: braun@herescon.com

has been estimated that 9 million osteoporotic fractures have occurred worldwide [5].

Osteoporotic vertebral compression fractures (OVCF) are among the most common fractures related to osteoporosis [6]. The estimated incidence of OVCF in patients 50 years or older is 307 per 100,000 year in Germany [7]. This value increases nearly eightfold in women aged between 85 and 89 years compared to those aged 60–64 years. OVCFs significantly contribute to the loss of health-related quality of life and life years of middle-aged women, often in the context of several other morbid conditions [6]. Furthermore, they have been shown to be associated with excess mortality, and meaningful health care costs [6, 8]. The overall annual costs of all types of osteoporotic fractures have been estimated to be € 37 billion in the European Union, illustrating the significant financial burden to society and national social security systems [7]. In 2005, osteoporotic fractures accounted for 2.1 % (€ 3.3 billion) of total health care expenditures in Germany [2].

Several studies on the costs of osteoporosis fractures have been conducted in many different countries worldwide. Most studies, however, have focused on the costs of osteoporosis-related hip fractures [9]. Furthermore, results of such studies in different countries cannot be transferred due to differences in healthcare systems, methods of pricing and reimbursement, data availability, as well as methods for estimating costs [10].

Previous research has discovered that the majority of OVCF patients in Germany are treated conservatively (88 %) [11]. Those operated (12 %) incur a 4-year mean overall costs after first diagnosis of 42,510 € and 39,014 € for percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty, respectively [11]. The current study uses the same patient sample (conservatively treated and operated patients).

Information on disease-related costs of OVCF is not available for Germany. This information, however, would be important to assess the relevance of a certain disease and support political decision making and model building. Therefore, the aim of the present study was to estimate the direct disease-related costs of OVCF in patients with newly diagnosed fracture in the first year after index fracture in Germany.

## Methods

### Data source

Data were obtained from a claims dataset of a large German health insurance fund (AOK Niedersachsen). The AOK Niedersachsen covered approximately 2.4 million insured persons in 2011. Data were available for the years 2005 to 2010. The database contains basic patient information (e.g., age, gender) as well as detailed information on inpatient claims, outpatient claims, pharmacy claims, rehabilitation claims, sick leave payments, and claims for devices. No clinical information

(e.g., disease activity, severity grades of a disease, symptom scores, lab test results, QoL data, smoking status, BMI, etc.) were available. All available information could be merged via an identification number for each patient. However, data had been made anonymous by the AOK before the data transfer to the research group. Given the data source, no ethical approval was required for the study.

### Patient selection

The identification of the study population was based on inpatient and outpatient ICD-10 (international classification of disease, 10th revision) diagnoses codes. All patients who had at least one OVCF diagnosis (ICD-10: M80.-8 “Osteoporosis with pathological fracture”; site subclassification “other (including vertebra)”) in the inpatient sector or two confirmed diagnoses in the outpatient sector (within 1 year) between January 01, 2006 and December 31, 2010 were included in the study. First, OVCF diagnosis in the study period was defined as index date for each patient. Patients had to be at least 60 years old on index date. A 1-year look-back period was incorporated to discriminate between incident and prevalent OVCF patients. Study patients with an OVCF diagnosis in this look-back period or an insufficient look-back period were, therefore, excluded. Patients included in this study had at least 2 years of continuous eligibility in the AOK plan—1 year before and 1 year after the index date. However, we repeated our analysis including patients that had less than 2 years eligibility, as a sensitivity analysis.

To estimate the OVCF-related costs, an OVCF-free comparison group from the AOK Niedersachsen was selected randomly using an exact 1:1 matching, based on age (year of birth) and gender. Individuals in the comparison sample also had a minimum of 1 year continuous eligibility in the AOK plan before and after the index date. The comparison group index date was defined as the same index date of the respective matched OVCF patient.

### Economic outcome

The main outcome in this study was the total health care costs. Total all-cause health care costs included inpatient costs, outpatient costs, pharmacy costs, costs for rehabilitation, sick leave payments, and costs for devices for any reason. Except for outpatient costs from doctor visits, all costs components were directly available in the dataset. To calculate the monetary value of outpatient services, the number of points assigned to each medical action was multiplied by the valid point value according to German guidelines [12, 13].

Costs were estimated from the perspective of the German Social Health Insurance during the 1-year period following the index date. However, the exact date of a diagnosis within a quarter in the outpatient sector is not available in German

claims data. Therefore, 1-year total health care costs were estimated as the costs in the index quarter plus the three subsequent quarters for each patient. The same approach was used for all cost components to assure a consistent proceeding. To further address meaningful differences between OVCF and OVCF-free patients, total all-cause health care costs in the four quarters prior to the index quarter were assessed for the study sample.

#### Patient characteristics

Available characteristics of all patients were incorporated in the analysis. They included age (at index year), gender, and comorbidities indicated by the diseases of the Elixhauser Comorbidity Algorithm [14]. This algorithm accounts for 30 different diseases based on distinctive ICD-9-CM codes, which are represented by 30 dichotomous variables. In Germany, however, ICD-10 classification is used. Hence, we used the ICD-10 coding algorithms adapted by Quan et al. [15]. Furthermore, we calculated a single score based on the aforementioned 30 dichotomous variables using the specific weighting factors evaluated by van Walraven et al. [16]. This summarizes the burden of disease. All comorbidity measures were based on the inpatient and outpatient diagnoses in the four quarters before the index quarter. In the present study, the Elixhauser Algorithm was preferred to the Charlson Index [17], another well accepted comorbidity measure, because it accounts for more groups of diseases.

#### Statistical analysis

Health care cost differences between OVCF patients and OVCF-free patients were calculated using descriptive analysis and multivariate regression. Data were preprocessed using the above mentioned matching in order to make the results more accurate [18]. Health care costs are commonly considered to be skewed because of a substantial fraction of patients with low costs and a few study participants who require much more health care. The assumption of normal distribution of our data was tested and rejected by the Kolmogorov–Smirnov test. Therefore, Wilcoxon-signed rank sum tests were used to determine statistical significance for cost differences between both groups and for all other continuous variables in the descriptive analysis; whereas, differences for categorical variables were determined using McNemar's test.

The multivariate regression was used to further address differences between both groups after the previously described matching method and to estimate the incremental costs. The regression aims to make both the OVCF group and matched comparison group comparable regarding all included variables, particularly age, gender, and comorbidities. Regression-adjusted cost difference was estimated using a generalized linear model (GLM) with a Poisson distribution

and a power link (0.6). To select the family and link of model, a modified Park Test [19] and a combination of Pregibon link test [20] as well the Hosmer–Lemeshow test [21] were used, respectively. In the case of non-normal distributed data, linear regression models could lead to biased estimates [22]. Therefore, GLM's are applied commonly. They can provide significantly more robust coefficient estimates and avoid the problem of retransformation to the original cost scale (with, e.g., Duan smearing estimation) that undermines log OLS [19, 23]. Nevertheless, because the GLM model is nonlinear, the estimated regression coefficients do not equal the marginal or incremental effect of a one-unit change in the covariate of interest on the conditional mean.

We used total all-cause health care costs during the 1-year period (four quarters) following the index date as the dependent variable for the GLM to predict the incremental costs of care for individuals with OVCF compared with those without OVCF. The GLM adjusted for the following factors: age (at index year), gender, index year, pre-index costs, and 30 comorbidities defined by the Elixhauser algorithm (in the four pre-index quarters). The single index value by Walraven et al. [16] was not used in the GLM. Following the GLM, average marginal effects were calculated for each independent variable. This procedure creates an identical covariate structure for, e.g., OVCF and OVCF-free group by treating everyone as if they were in the OVCF group and predicting cost for each individual and then treating everyone as if they were in the OVCF-free group and predicting cost. The difference between the computation of both predictions is the marginal effect for that case; and the average of all effects is the average marginal effect of having OVCF [24]. Bootstrap resampling methods were used to estimate the *p* values and 95 % confidence intervals of the health care cost differences. Furthermore, a difference-in-difference (DID) approach was used as a sensitivity analysis of total cost differences [25]. The DID formula is as follows:  $DID = (Treatment_{After} - Treatment_{Before}) - (Control_{After} - Control_{Before})$ . The idea of the DID approach is that it removes biases in post-index period cost comparisons between both groups that could be due to permanent differences between those groups, as well as biases from comparisons over time in the treatment group that could be the result of trends [25]. All analyses were performed using STATA software, version 13.0.

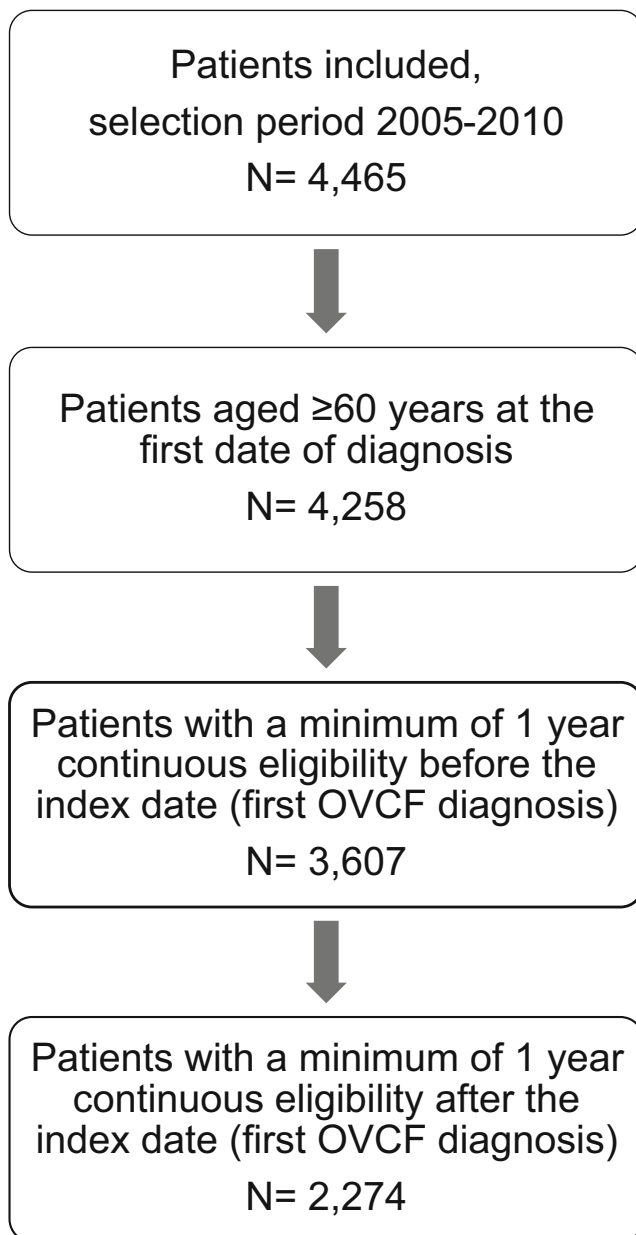
#### Results

A total of 4,465 individuals were identified who had a relevant diagnosis in the inpatient or outpatient sector. Of these, 207 patients were excluded from the study because they were younger than 60 years at the time of their first diagnosis. Six hundred fifty-one patients were excluded

due to an insufficient look-back period. Furthermore, 1,333 patients with less than 1 year continuous eligibility after the index date were excluded. As a result, a total of 2,277 pairs of matched OVCF patients and OVCF-free comparison members were included in the analysis (Fig. 1).

Table 1 reports the characteristics of the study sample.

The average age of the study cohort was 77 years (standard deviation (SD)=7.0). The majority of patients were female (91.8 %), reflecting the fact that the OVCF probability is higher among women than men. Because of the previously conducted matching on age and gender, no differences regarding these characteristics between both groups could be found.



**Fig. 1** Patient selection

**Table 1** Characteristics of the age and gender matched cohorts

Characteristic	OVCF patients (n=2,274)	OVCF-free patients (n=2,274)	<i>p</i> value <sup>a</sup>
Mean age [SD]	77.1 [7.0]	77.1 [7.0]	1.0
Female (%)	92 %	92 %	1.0
Elixhauser (%)			
Congestive heart failure	8 %	4 %	<0.001
Cardiac arrhythmia	28 %	20 %	<0.001
Valvular disease	13 %	9 %	<0.001
Pulmonary circulation disorders	3 %	2 %	0.002
Peripheral vascular disorders	19 %	12 %	<0.001
Hypertension	76 %	73 %	0.012
Paralysis	3 %	2 %	0.007
Other neurological disorders	9 %	5 %	<0.001
Chronic pulmonary disease	31 %	18 %	<0.001
Diabetes uncomplicated	23 %	24 %	0.374
Diabetes complicated	10 %	9 %	0.312
Hypothyroidism	10 %	7 %	<0.001
Renal failure	13 %	8 %	<0.001
Liver disease	10 %	9 %	0.135
Peptic ulcer disease (excl. bleeding)	3 %	2 %	0.002
AIDS/HIV	0 %	0 %	N/A
Lymphoma	1 %	0 %	<0.001
Metastatic cancer	2 %	1 %	0.019
Solid tumor without metastasis	10 %	7 %	<0.001
Rheumatoid arthritis/collagen	16 %	8 %	<0.001
Coagulopathy	6 %	3 %	<0.001
Obesity	16 %	17 %	0.220
Weight loss	3 %	1 %	<0.001
Fluid and electrolyte disorders	15 %	6 %	<0.001
Blood loss anemia	1 %	0 %	0.265
Deficiency anemia	7 %	4 %	<0.001
Alcohol abuse	2 %	1 %	<0.001
Drug abuse	1 %	1 %	0.085
Psychoses	2 %	2 %	0.182
Depression	30 %	19 %	<0.001
Mean Elixhauser score [SD]	5.9 [8.0]	3.5 [6.2]	<0.001

<sup>a</sup> *p* values were calculated based on McNemar test for categorical variables and Wilcoxon-signed rank sum test for continuous variables

The mean Elixhauser Score for the OVCF patients was 5.9 (SD=8.0), which was significantly higher than the score of the matched comparison group (mean=3.5; SD=6.2; *p*<0.001). The differences between OVCF patients and OVCF-free patients in terms of comorbidities are, furthermore, reflected by the higher prevalence of the diseases defined by the Elixhauser algorithm save for obesity in OVCF patients. Slightly more than half of the indicators show significant

differences between the groups. Furthermore, a high prevalence of hypertension is found in both groups.

Table 2 reports the unadjusted all-cause cost differences between the age and gender-matched cohorts in the four quarters both before and after the index date.

The mean unadjusted all-cause health care costs for OVCF patients in the four quarters before and after the index date were 6,182 € and 11,435 € per patient, respectively. Higher mean costs per patient were found for all health care services. However, the clearest increases were found for costs for inpatient services and prescription drug costs. Mean unadjusted costs for the OVCF-free cohort in the same periods were 3,006 € and 3,235 € per patient, respectively. Thus, the mean unadjusted all-cause health care cost difference in the four quarters following the index date between OVCF and OVCF-free patients was 8,200 € ( $p < 0.001$ ). Of the difference, 60.6 % was attributable to inpatient services, 28.1 % percent to prescription drug costs, 5.0 % to costs for devices, 3.6 % to outpatient services, 2.5 % to rehabilitation, and 0.2 % to sick pay (Fig. 2). All cost differences between both groups were found to be highly significant in the four quarters both before and after the index date, except for the differences regarding sick pay. The all-cause health care cost difference changed by only 1 % if patients with less than 2 years eligibility were also considered.

In addition, we also conducted a multivariate regression analyses (GLM model) that provides insight into the impact of other covariables (e.g., gender, age, comorbidities). The results of the regression are provided in Table 3.

As stated in the method section, the estimated regression coefficients do not equal the marginal effect of a one-unit change in the covariate of interest on the costs. Therefore, marginal effects are also provided in Table 3.

The results reveal that all variables had a significant impact on the all-cause health care costs. The adjusted mean health care costs in OVCF and OVCF-free patients were found to be 10,421 € and 3,930 €, respectively. Hence, the OVCF-related costs in the first year after the index date add up to 6,490 €

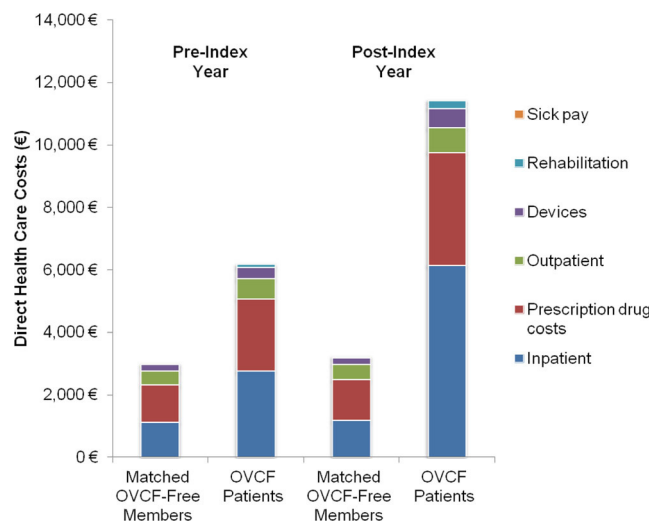


Fig. 2 Total all-cause health care costs among OVCF patients and the matched OVCF-free members during the fourth quarter period prior and following the index date

( $p < 0.001$ ; parametric CI 5,809 €–6,731 €), adjusted for age, gender, index year, costs in the pre period, and comorbidities (Table 4). Furthermore, overall costs tend to increase with age, higher costs in the pre period, and the index year; whereas, costs are lower for women than men. The impact of Elixhauser comorbidities is not consistent. However, the marginal effects of the variables reflect the impact of the respective variable in the overall study sample holding all other independent variable values constant; not only for OVCF patients. Therefore, Fig. 3 provides insights into the OVCF-related costs (average marginal effect) with respect to age and gender. The results reveal that the OVCF-related costs are about 457 € higher for the 60-year-old men than for woman at the same age. This difference remains almost the same over the entire age range. Furthermore, costs increase slightly from 6,303 € for 60 year old women to 6,566 € for 90 year old women. Using the DID approach, the OVCF disease-related costs were found to be 5,024 € [(11,435 €–6,182 €)–(3,235 €–3,006 €)=5,024 € ( $p < 0.001$ )].

Table 2 Total all-cause cost differences between the age and gender matched OVCF and OVCF-free patients

	Pre-index year			Post-index year		
	OVCF patients	Matched OVCF-free patients	$p$ value <sup>a</sup>	OVCF patients	Matched OVCF-free patients	$p$ value <sup>a</sup>
Outpatient	637 €	445 €	<0.001	785 €	490 €	<0.001
Inpatient	2,767 €	1,121 €	<0.001	6,147 €	1,180 €	<0.001
Drug costs	2,312 €	1,205 €	<0.001	3,617 €	1,314 €	<0.001
Devices	366 €	210 €	<0.001	631 €	217 €	<0.001
Rehabilitation	97 €	26 €	<0.001	243 €	34 €	<0.001
Sick pay	3 €	0 €	0.157	13 €	0 €	0.083
Total	6,182 €	3,006 €	<0.001	11,435 €	3,235 €	<0.001

<sup>a</sup>  $p$  values were calculated based on Wilcoxon-signed rank sum test

**Table 3** Results of the multivariate regression (GLM)

	Coefficient (standard error)	Average marginal effect
OVCF vs. OVCF-free	117.231*** (0.05)	6,490.41
Costs_pre period	0.007*** (0.00)	.3811205
Age	0.380*** (0.00)	20.79019
Female vs. male	-19.970*** (0.08)	-1,125.131
2007 vs. 2006	5.943*** (0.06)	318.7146
2008 vs. 2006	10.543*** (0.06)	570.3681
2009 vs. 2006	15.180*** (0.06)	828.3037
<i>Elixhauser comorbidities</i>		
Congestive heart failure	-8.158*** (0.10)	-446.002
Cardiac arrhythmia	0.248*** (0.05)	13.56387
Valvular disease	-5.967*** (0.07)	-326.2231
Pulmonary circulation disorders	-13.980*** (0.14)	-764.3227
Peripheral vascular disorders	5.680*** (0.06)	310.5612
Hypertension uncomplicated	0.291*** (0.05)	15.93037
Paralysis	15.279*** (0.14)	835.3252
Other neurological disorders	18.021*** (0.09)	985.2576
Chronic pulmonary disease	14.619*** (0.05)	799.2838
Diabetes uncomplicated	12.618*** (0.06)	689.8607
Diabetes complicated	12.362*** (0.08)	675.8791
Hypothyroidism	1.292*** (0.08)	70.6464
Renal failure	20.051*** (0.08)	1,096.254
Liver disease	14.633*** (0.07)	800.0264
Peptic ulcer disease excluding bleeding	-10.573*** (0.15)	-578.0248
Lymphoma	-2.456*** (0.25)	-134.2951
Metastatic cancer	36.531*** (0.19)	1,997.252
Solid tumor without metastasis	7.359*** (0.08)	402.3158
Rheumatoid arthritis/collagen	16.998*** (0.07)	929.3184
Coagulopathy	22.995*** (0.11)	1,257.175
Obesity	5.378*** (0.06)	294.0535
Weight loss	19.226*** (0.16)	1,051.114
Fluid and electrolyte disorders	-8.903*** (0.08)	-486.743
Blood loss anemia	-47.799*** (0.26)	-2,613.314
Deficiency anemia	-1.398*** (0.10)	-76.42685
Alcohol abuse	32.196*** (0.20)	1,760.241
Drug abuse	-14.209*** (0.23)	-776.8449
Psychoses	24.571*** (0.16)	1,343.348
Depression	12.094*** (0.05)	661.2305
_cons	64.627*** (0.26)	

\*\*\* $p < 0.01$ ; \*\* $p < 0.05$ ; \* $p < 0.1$

## Discussion

To our knowledge, this is the first study to analyze the disease-related health care costs of OVCF from a payer perspective in Germany. Total health care costs of OVCF patients in the first year following the index were found to be considerably higher

than in a disease-free comparison group. Mean health care costs per patient before index were found to be 6,182 € and 3,006 € for the OVCF and matched comparison group, respectively. In the year after the index, the costs increased to 11,435 € and 3,235 €, respectively. Hence, unadjusted differences add up to 8,200 €. Differences in inpatient and prescription drug costs accounted for almost 90 % of the total health care costs difference. Costs for sick pay and rehabilitation were not relevant for the results (costs for rehabilitation were, however, statistically significantly different). After adjusting for differences in age, gender, comorbidities, and other aspects between the OVCF and OVCF-free cohort using multivariate regression methods, cost differences decreased slightly to 6,490 €. This amount can be considered as the disease-related costs of OVCF in newly diagnosed patients in the first year following the index diagnosis. The calculation of marginal effects for other regression variables revealed that age, male sex, and higher pre-period costs are associated with higher disease-related costs.

Our findings are hardly comparable to the results obtained from other studies due to differences in data, method, and setting. Our findings are, however, within the range of costs calculated by Ström et al. [6]. They revealed that the first year disease-related costs of a clinical vertebral fracture range between 5,585 € and 6,845 € for individuals 50 years of age or older in Germany. Furthermore, results for other countries are available [7]. Many studies aimed to analyze the total health care costs of OVCF patients, e.g., Gabriel [26], Ray [27], and De Laet [28]. Shi et al. [29] calculated disease-related health care cost of OVCFs of \$ 6,701 in a US-Medicare patient population older than 64 years. The study period, however, was from 2001 until 2004. Rousculp et al. [30] also used a US-Medicare database to analyze the disease-related costs of different osteoporotic fractures. They conclude that osteoporosis accounts for about \$ 4,000 of health care costs on average in the first year after the initial fracture and varies markedly for different types of fractures. Vertebral fractures were among the four most expensive fracture types. Häussler et al. [2] analyzed the disease-related health care costs of patients with osteoporotic fractures for the year 2003 for Germany. Costs were found to be 9,962 € per patient per year. Their approach, however, also considered costs from the German long-term care insurance and is, thus, not comparable to our results.

A number of limitations of the present study are related to the characteristics of German health insurance claims data. As stated before, no clinical information is available due to data protection regulations. Thus, results could be biased by those factors. However, we applied state-of-the-art methods using regression analysis after matching to make groups comparable in terms of age, gender and comorbidities [31]. This approach has been shown to correct for remaining sample bias [32].

**Table 4** Adjusted OVCF-related costs in the first year after the index date

	Adjusted mean costs of OVCF patients	Adjusted mean costs of OVCF-free patients	Adjusted OVCF-related costs	Parametric CI 95 %
Prediction	10,421 €	3,930 €	6,490 € ( $p < 0.001$ ) <sup>a</sup>	(5,809 €–6,731 €) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Bootstrapped

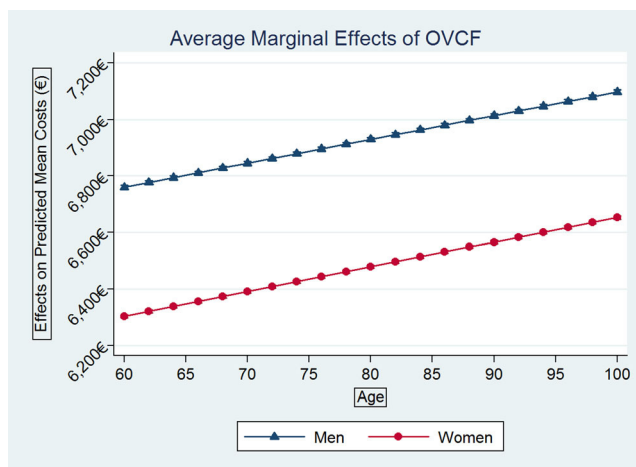
Our analysis takes on a payer perspective including all costs carried by the German statutory health insurance (SHI). Hence, our results do not include patients' out-of-pocket payments or costs carried indirectly by society, like productivity losses. Fracture-related productivity losses have been estimated to be small and are only applicable to individuals younger than 65 years of age [33]. However, expenses for over-the-counter (OTC) drugs or bone-density measurements are usually not carried by the SHI. Costs are, therefore, likely to be higher from an overall economic perspective. Furthermore, the present analysis focuses on the costs of incident patients. Even though, the consequences related to fractures can be differentiated into an incident (acute phase) and prevalent phase. Therefore, our results cannot be applied to all OVCF patients. However, the costs in the acute phase are higher than in the prevalent phase [34]. Further studies are necessary to determine the costs of prevalent patients.

In addition, the present study was limited to patients aged 60 years and older. It is unclear if the results remain the same if younger patients had been considered. Shi et al. [29] estimated that direct healthcare costs for patients 50–64 were consistently higher than those of a  $\geq 65$  cohort. Hence, disease-related costs are likely to increase for a younger cohort. Moreover, data from the AOK Niedersachsen were used for our analysis. The transferability of the results to the overall German SHI population must therefore be examined critically. Furthermore, the present study only analyzed the costs in the first year after the index diagnosis. Robust estimates for these costs are currently not available [6]. However, Ong et al. [35]

revealed that the costs in the first and second year after index diagnosis differ substantially for patients who underwent kyphoplasty or vertebroplasty. Therefore, it would be interesting to clarify the long-term disease-related costs of vertebral fractures, which require further studies.

The statistical methods, particularly, the GLM regression, also have certain limitations. These apply in particular to the specification of the model by selecting family and link. As stated in the method section, we selected family and link of the model using different tests to ensure an appropriate model specification. Furthermore, we used the DID approach as a sensitivity analysis. Based on this approach, the OVCF disease-related costs are lower than those obtained from the GLM. The validity of the DID approach is based on the assumption that the underlying trends in the outcome variable (costs here) are the same for both treatment and control group. This assumption cannot be tested with only two observations. However, the contrast between the DID and GLM approach might be related to the differences in comorbidities between the treatment and the control group. The GLM approach accounts for these differences. The DID approach works only if the underlying trend is parallel over time. However, the differences in comorbidities could have influenced the costs of both groups differently, even if the fracture would have not occurred. Assuming that more comorbidities increase the costs disproportionately high over time, the differences in comorbidities can explain higher costs following the GLM analysis compared to the DID analysis. Besides, the question arises whether the exact matching approach used in this study is the best, or other approaches would have been better. It has been proved that exact matching is in many ways the ideal compared, e.g., to propensity score matching if most of the individuals can be matched [36]. Due to the very large dataset from which the comparison group was drawn, there were no problems to this regard.

Further limitations are related to the patient selection procedure. Patients were excluded if they did not have a minimum of 1 year continuous eligibility in the AOK plan before and after the index date. However, there are censored observations in our data and some of these did not meet inclusion requirements. Thus, the results could be biased by this approach. As stated in the results section, only marginal changes have resulted from the inclusion of censored patients. Thus, the cost difference between both groups is not sensitive to this aspect.

**Fig. 3** One-year OVCF-related costs with respect to age and gender

## Conclusions

The results of this study demonstrate that osteoporotic vertebral fractures are associated with significant costs. Disease-related costs of OVCF in patients with newly diagnosed fracture in the first year after index add up to 6,490 € using German claims data. Against the backdrop of scarce budgets, the results underline the importance of medical interventions that can help to prevent fractures and treatments, which are cost-effective and can prevent recurrent fractures. They also warrant further research in order to identify patients with osteoporosis as early as possible, particularly postmenopausal women, to reduce the economic burden of disease.

## Conflicts of interest

None.

The study was funded by an unrestricted grant from Medtronic International. Herescon GmbH has received payment from Medtronic.

## References

- (1991) Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *The American Journal of Medicine* 90:107–110. doi: [10.1016/0002-9343\(91\)90512-V](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90512-V)
- Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2007) Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18:77–84. doi: [10.1007/s00198-006-0206-y](https://doi.org/10.1007/s00198-006-0206-y)
- Becker S, Ogon M (2006) *Balloon kyphoplasty*. Springer, Wien
- Johnell O, Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17:1726–1733
- Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, Melton LJ, Cummings SR, Kanis JA (2011) Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 22:1277–1288. doi: [10.1007/s00198-011-1601-6](https://doi.org/10.1007/s00198-011-1601-6)
- Ström O, Borgström F, Kanis JA, Compston J, Cooper C, McCloskey EV, Jönsson B (2011) Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 6:59–155. doi: [10.1007/s11657-011-0060-1](https://doi.org/10.1007/s11657-011-0060-1)
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA (2013) Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 8. doi: [10.1007/s11657-013-0136-1](https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1)
- Lau E, Ong KL, Kurtz SM, Schmier J, Edidin AA (2008) Mortality following the diagnosis of a vertebral compression fracture in the Medicare population. *J Bone Joint Surg Am* 90:1479–1486
- Dimai H, Redlich K, Peretz M, Borgström F, Siebert U, Mahlich J (2012) Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *Health Econ Rev* 2:12. doi: [10.1186/2191-1991-2-12](https://doi.org/10.1186/2191-1991-2-12)
- Sedrine WB, Radican L, Raginster J (2001) On conducting burden-of-osteoporosis studies: a review of the core concepts and practical issues. A study carried out under the auspices of a WHO Collaborating Center. *Rheumatology* 40:7–14. doi: [10.1093/rheumatology/40.1.7](https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.1.7)
- Lange A, Kasperk C, Alvares L, Sauermann S, Braun S (2014) Survival and cost comparison of kyphoplasty and percutaneous vertebroplasty using German claims data. *Spine* 39:318–326. doi: [10.1097/BRS.0000000000000135](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000135)
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (ed) (2008) Erweiterter Bewertungsausschuss nach §87 Abs. 4 SGB V—7. Sitzung, 27./28. August 2008; Teil A zur erstmaligen Festlegung des Orientierungswertes nach §87 Abs. 2e Satz 1 Nr. 1 SGB V für das Jahr 2009. 2008
- Prenzler A, Zeidler J, Braun S, Schulenburg J (2010) Bewertung von Ressourcen im Gesundheitswesen aus der Perspektive der deutschen Sozialversicherung. *Pharmacoeconomics Ger Res Art* 8:47–66. doi: [10.1007/BF03320765](https://doi.org/10.1007/BF03320765)
- Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM (1998) Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care* 36:8–27
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA (2005) Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10. *Med Care* 43:1130–1139
- van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ (2009) A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care* 47:626–633. doi: [10.1097/MLR.0b013e31819432e5](https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31819432e5)
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40:373–383
- Ho DE, Imai K, King G, Stuart EA (2006) Matching as nonparametric preprocessing for reducing model dependence in parametric causal inference. *Polit Anal* 15:199–236. doi: [10.1093/pan/15.1.199](https://doi.org/10.1093/pan/15.1.199)
- Manning WG, Mullahy J (2001) Estimating log models: to transform or not to transform? *J Health Econ* 20:461–494. doi: [10.1016/S0167-6296\(01\)00086-8](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(01)00086-8)
- Pregibon D (1980) Goodness of link tests for generalized linear models. *J R Stat Soc: Ser C: Appl Stat* 29:15–24. doi: [10.2307/2346405](https://doi.org/10.2307/2346405)
- Hosmer DW, Lemeshow S (2000) *Applied logistic regression*, 2nd edn. Wiley-Interscience, New York
- Wedderburn RW (1974) Quasi-likelihood functions, generalized linear models, and the Gauss-Newton method. *Biometrika* 61:439–447. doi: [10.2307/2334725](https://doi.org/10.2307/2334725)
- Manning WG (1998) The logged dependent variable, heteroscedasticity, and the retransformation problem. *J Health Econ* 17:283–295. doi: [10.1016/S0167-6296\(98\)00025-3](https://doi.org/10.1016/S0167-6296(98)00025-3)
- Glick HA, Doshi JA, Sonnad SS, Polsky D (2007) *Economic evaluation in clinical trials*. Oxford Univ. Press, Oxford
- Wooldridge JM (2010) *Econometric analysis of cross section and panel data*, 2nd edn. MIT Press, Cambridge
- Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Melton LJ, Hammond CS (2002) Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 13:323–330
- Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ (1997) Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 12:24–35. doi: [10.1359/jbmr.1997.12.1.24](https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.1.24)
- de Laet CE, van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA (1999) Incremental cost of medical care after hip fracture and first vertebral fracture. The Rotterdam study. *Osteoporos Int* 10:66–72
- Shi N, Foley K, Lenhart G, Badamgarav E (2009) Direct healthcare costs of hip, vertebral, and non-hip, non-vertebral fractures. *Bone* 45:1084–1090. doi: [10.1016/j.bone.2009.07.086](https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.086)
- Rousculp MD, Long SR, Wang S, Schoenfeld MJ, Meadows ES (2007) Economic burden of osteoporosis-related fractures in Medicaid. *Value Health* 10:144–152. doi: [10.1111/j.1524-4733.2006.00161.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2006.00161.x)
- Rovithis D (2013) Do health economic evaluations using observational data provide reliable assessment of treatment effects? *Health Econ Rev* 3:21. doi: [10.1186/2191-1991-3-21](https://doi.org/10.1186/2191-1991-3-21)



32. Rubin DB (1973) The use of matched sampling and regression adjustment to remove bias in observational studies. *Biometrics* 29: 185–203. doi:[10.2307/2529685](https://doi.org/10.2307/2529685)
33. Borgström F (2006) Health economics of osteoporosis, Stockholm
34. Borgström F, Sobocki P, Strom O, Jonsson B (2007) The societal burden of osteoporosis in Sweden. *Bone* 40:1602–1609. doi:[10.1016/j.bone.2007.02.027](https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.02.027)
35. Ong KL, Lau E, Kemner JE, Kurtz SM (2013) Two-year cost comparison of vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: are initial surgical costs misleading? *Osteoporos Int* 24:1437–1445. doi:[10.1007/s00198-012-2100-0](https://doi.org/10.1007/s00198-012-2100-0)
36. Stuart EA (2010) Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci* 25:1–21. doi:[10.1214/09-STS313](https://doi.org/10.1214/09-STS313)

## **Modul 2**

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

Zeidler, Jan

Lange, Ansgar

Braun, Sebastian

Linder, Roland

Engel, Susanne

Verheyen, Frank

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

*Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2013;  
56: 430-438*

# 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 Leistungsbereich 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 gleichwertig 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-

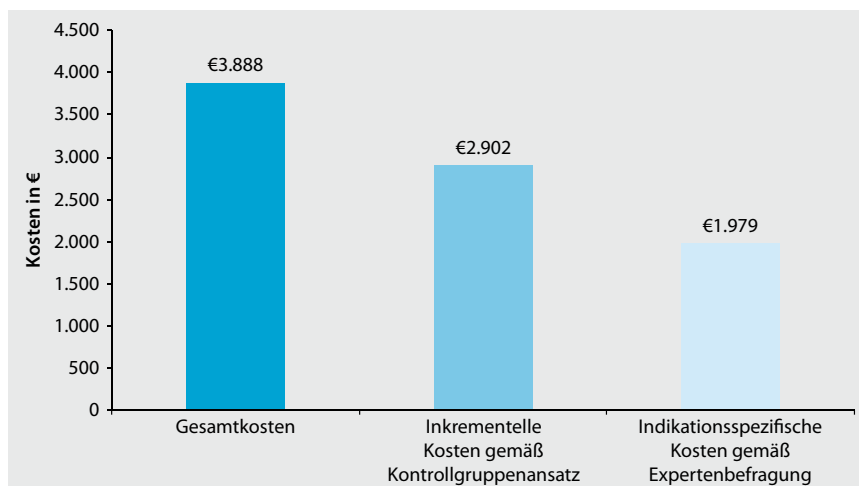
den. Damit verblieben 404 Studien, die in einem zweiten Analyseschritt als Volltext durchgelesen wurden. Von diesen Studien wurden weitere 339 ausgeschlossen, da die indikationsspezifischen Kosten nicht mit dem Ziel einer umfassenden Krankheitskostenanalyse berechnet wurden, sondern um unterschiedliche 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 Primärdiagnosen berücksichtigt [9, 15, 22, 26, 27, 55, 58, 59], es gibt aber auch Ansätze, die zusätzlich Sekundärdiagnosen 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 ambulanten-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 medizinteoretische 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 beispielweise 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 un beobachtbaren 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. Bhattacharyya 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, Panopolis 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. Unützer 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 RC, 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, Bhanegaonkar 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 preterm 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. Guptill 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, Crouse 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. Baser O (2009) Too much ado about instrumental variable approach: Is the cure worse than the disease? *Value Health* 12:1201–1209
97. Baser 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, Duker 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. Weltek S, Blettner M (2012) Vom richtigen Umgang mit dem Crossover-Design in klinischen Studien. *Dtsch Arztebl* 109:276–281
109. Schländler M, Trott GE, 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

## **Modul 3**

# **Survival and Cost Comparison of Kyphoplasty and Percutaneous Vertebroplasty Using German Claims Data**

Lange, Ansgar

Kasperk, Christian

Alvares, Luisa

Sauermann, Sven

Braun, Sebastian

*Spine 2014; 39: 318–326*

## HEALTH SERVICES RESEARCH

## Survival and Cost Comparison of Kyphoplasty and Percutaneous Vertebroplasty Using German Claims Data

Ansgar Lange, Dipl Oec,\* Christian Kasperk, MD,† Luisa Alvares, MSc,‡ Sven Sauermann, MD,§ and Sebastian Braun, PhD¶

**Study Design.** Observational study.**Objective.** Examine the overall survival and treatment costs from a third-party-payer perspective for patients with osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs) treated by vertebral augmentation or conservative treatment in Germany.**Summary of Background Data.** OVCFs are associated with increased morbidity, mortality and thus reduced quality of life. Vertebral augmentation has been shown to be effective in these fractures. The association between treatment and survivorship as well as cost per life year gained for balloon kyphoplasty (BKP) and percutaneous vertebroplasty (PVP) was analyzed in the Medicare population. Replication of these analyses is warranted for confidence in findings.**Methods.** Claims data from a major health insurance fund were used. Mortality risk differences between operated (BKP, PVP) and nonoperated cohorts were assessed by Cox regression. Operated patient groups were established by propensity score matching adjusting for covariates. For the matched operated patients with OVCF, (2006–2010) survival was estimated by Kaplan-Meier method.**Results.** A total of 598 newly diagnosed patients with OVCF were operated of 3607 patients with OVCF. The operated cohort was 43% less likely to die than the nonoperated one in the 5-year study period (hazard ratio = 0.57;  $P < 0.001$ ). Patients who receivedBKP had higher 60-month adjusted survival rate (66.7%) than those who received PVP (58.7%) ( $P = 0.68$ ). Cumulative 4-year mean overall costs after first diagnosis were lower for the BKP cohort (PVP: €42,510 vs. BKP: €39,014). Initial upfront higher costs driven by surgical treatment for patients who received BKP are offset by considerable pharmacy costs in patients who received PVP. There were differences between the values of painkiller consumption (PVP: €3321 vs. BKP: €2224).**Conclusion.** Results suggest a higher overall survival rate for operated than nonoperated patients with OVCF and indicate a potential survival benefit for patients who received BKP compared with patients who received PVP. The reasons merit further investigation. Total costs were lower after 4 years for patients who received BKP versus PVP due to less consumption of pharmaceuticals.**Key words:** osteoporosis, kyphoplasty, vertebroplasty, survival, costs, OVCF, fracture, mortality, epidemiology, minimally invasive.**Level of Evidence:** 3**Spine 2014;39:318–326**

From the \*Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover, Germany; †University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ‡Spine and Biologics, Medtronic International, Tolochenaz, Switzerland; §Spine and Biologics, Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany; and ¶Herescon GmbH, Health Economic Research &amp; Consulting, Hannover, Germany.

Acknowledgment date: June 17, 2013. First revision date: September 23, 2013. Second revision date: November 4, 2013. Acceptance date: November 8, 2013.

The device(s)/drug(s) is/are FDA-approved or approved by corresponding national agency for this indication.

Medtronic International funds were received to support this work.

Relevant financial activities outside the submitted work: board membership, consulting fee or honorarium, fees for participation in review activities, payment for writing or reviewing the manuscript, consultancy, payment for lectures, stock/stock options, support for travel and travel/accommodations/meeting expenses.

Address correspondence and reprint requests to Ansgar Lange, Dipl Oec, Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover, Königsworther Platz 1, D-30167 Hannover, Germany; E-mail: al@ivbl.uni-hannover.de

DOI: 10.1097/BRS.0000000000000135

318 www.spinejournal.com

Osteoporosis is estimated to affect 200 million females worldwide—approximately one-tenth of females aged 60, one-fifth of females aged 70, two-fifths of females aged 80, and two-thirds of females aged 90.<sup>1</sup> The World Health Organization has ranked osteoporosis among the 10 most important diseases. Osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs) are 1 of the most common fractures associated with osteoporosis.<sup>2</sup> The incidence of vertebral fractures in Europe varies depending on definition of such fractures. Symptomatic and clinically silent (asymptomatic) fractures can be differentiated.<sup>2</sup> According to the results from the European Prospective Osteoporosis Study the European variation in the incidence of morphometric vertebral fractures (silent) is lower than that of clinical fractures and ranges from 57 cases in males to 107 cases in females per 10,000 people.<sup>3</sup> In contrast, based on epidemiological modeling, Ström *et al*<sup>2</sup> have shown that the clinical vertebral fracture incidence varies considerably in the European Union Five (France, Germany, Italy, Spain, and United Kingdom) countries. It was found that the incidence increases with age, is greater in females than in males, and ranges from 8 cases in females aged 50 to 54 to 127 cases in females aged 90 to 94 in Germany.

February 2014

OVCF is associated with increased morbidity, particularly pain and spinal deformity (kyphosis), and mortality as well as with a reduction in quality of life.<sup>2</sup> In 2010, a total of 78,362 quality-adjusted life-years or years of full health were lost because of OVCF in Germany.<sup>2</sup> Furthermore, OVCF is associated with excess mortality.<sup>4</sup> An 84% ( $P < 0.001$ ) increase in mortality risk has been observed in individuals with vertebral fracture diagnosis with 7 years of follow-up compared with their matched controls in the United States.<sup>5</sup> Individuals with associated hyperkyphotic posture were also shown to have a 1.44 greater rate of mortality than those without hyperkyphotic posture.<sup>6</sup> Furthermore, the financial burden of osteoporotic fractures in the European Union Five was estimated at €29.3 billion in 2010.<sup>2</sup> Germany was estimated to have the highest share of these costs among the European Union Five countries with €9.1 billion. In addition, vertebral fractures have a comparatively high share on total costs for fractures in Germany.<sup>2</sup>

Conservative therapy or nonsurgical treatment (NSM), consisting of pain medication, physiotherapy, bed rest, and bracing is considered the standard therapy in patients with OVCF. It aims to provide pain relief during natural fracture healing. However, conservative is not without risks, due to medication side effects, progression of vertebral deformity and its related disability. Balloon kyphoplasty (BKP) and percutaneous vertebroplasty (PVP) are both minimally invasive surgical approaches but aim to achieve different treatment outcomes: PVP aims to achieve spinal stabilization and pain relief. BKP additionally intends to correct and prevent spinal deformity. Both interventions involve injecting cement into the collapsed vertebral body. In the BKP procedure inflatable bone tamps are introduced to reduce the fracture and create a cavity prior to the insertion of cement.

The association between surgical treatment and survivorship was analyzed in the Medicare population.<sup>7</sup> Edidin *et al*<sup>7</sup> showed that patients in the operated cohort had a higher adjusted survival rate (60.8%) than that for patients in the nonoperated cohort (50.0%) ( $P < 0.001$ ), and were 37% less likely to die at up to 4 years of follow-up (hazard ratio [HR] = 0.63;  $P < 0.001$ ). Furthermore, in patients who underwent a vertebral augmentation procedure, patients receiving BKP or PVP had survival rates of 62.8% and 57.3%, respectively ( $P < 0.001$ ). The relative risk of mortality for patients who received BKP was 23% lower than that for patients who received PVP (adjusted HR = 0.77;  $P < 0.001$ ).

In addition, studies have evaluated the differences in costs of BKP and PVP. On the basis of claims datasets, the inpatient and outpatient costs have been found to be greater for BKP than PVP.<sup>8</sup> On the contrary, others have reported that the hospital charges for both procedures were comparable using national claims data.<sup>9</sup> Recently, Ong *et al*<sup>10</sup> conducted a 2-year postsurgery cost comparison of PVP and BKP. In this study, patients who received PVP were found to have \$3157 higher adjusted costs than patients who received BKP ( $P = 0.005$ ) by the end of 2 years after the surgery. Furthermore, the most recent cost-effectiveness analysis by Svedbom *et al*<sup>11</sup> verified that BKP may be cost-effective for the

treatment of hospitalized patients with OVCF compared with those who received PVP and NSM in the United Kingdom. The incremental cost-effectiveness ratio of BKP was estimated in British pounds (£) 2706 per quality-adjusted life-years and £15,982 per quality-adjusted life-years compared with NSM and PVP, respectively. The incremental cost-effectiveness ratio of BKP compared with PVP was found to be particularly sensitive to, and increased with, changes in the mortality reduction associated with BKP compared with PVP.

These studies have several limitations in particular regarding their applicability to Germany. Some of the studies did not take follow-up costs for care or treating subsequent complications into account and focused on initial treatment costs only, others did not consider costs outside of the inpatient or outpatient facilities. Because of the specific features of health care systems, particularly in terms of costs and physicians' behavior and attitudes, the replication of previous observations on mortality and costs is warrantable. Regarding this, insights for Germany may be worthwhile because of its social compulsory health insurance plans and the universal coverage. Therefore, the objectives of this study were to: (1) evaluate the mortality risk for newly diagnosed nonoperated (conservative treatment) and operated patients with BKP or PVP with OVCF, and (2) estimate the costs for treating patients with newly diagnosed BKP and PVP, including the cost of follow-up care from a third-party-payer perspective.

## PATIENTS

### Data Source

To address the research questions a claims dataset of a major German health insurance fund (AOK Niedersachsen; 2.4 million insured persons in 2011) was used. Data were available for the years 2005 to 2010. Besides basic claims data, which provides, for example, anonymous information on age and sex, detailed data are available for inpatient and outpatient care, pharmaceuticals, rehabilitation, remedies and aids, as well as sick leave payments, but no clinical information. All available information could be merged *via* an identification number for each patient.

### Patient Selection

The identification of the study population was based on inpatient and outpatient *International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10)* diagnoses codes. All patients who had at least 1 OVCF diagnosis (*ICD-10*: M80.-8) in the inpatient sector or 2 secured diagnoses in the outpatient sector (within 1 yr) between January 1, 2006, and December 31, 2010, were included in the study. A 1-year look-back period was incorporated into the analysis to minimize the number of recurrent patients who received OVCF in the study population. Patients who underwent vertebral augmentation surgery (BKP, PVP, or operation on the spinal column) or who had 1 of the after outpatient or inpatient VCF diagnoses (*ICD-10*) during the look-back period were excluded from the analysis: S22.0- (fracture of thoracic vertebra), S32.0- (fracture of lumbar vertebra), M48.4- (fatigue fracture of vertebra),

M48.5- (collapsed vertebra, not elsewhere classified), M49.5- (collapsed vertebra in diseases classified elsewhere), or C79.5 (secondary malignant neoplasm of bone and bone marrow). Therefore, complete data were available for each patient for at least 1 year before the first OVCF diagnosis and from then on until the end of 2010, death or censoring. Furthermore, patients younger than 60 years at the time of the first diagnosis were excluded from the analysis.

### Cohort Assignment

The included patients who received OVCF were additionally stratified into different cohorts. Patients who received either a BKP or PVP were assigned to the operated cohort. Those who did not undergo BKP or PVP or an operation on the spinal column were assigned to the nonoperated cohort. Surgical procedures were identified on the basis of the official German classification code of operational procedures (Operationen- und Prozedurenschlüssel). This classification was published by the German Institute of Medical Documentation and Information and has been used for general procedure coding in hospitals and for outpatient surgical procedures since 2002. The following Operationen- und Prozedurenschlüssel codes were used to identify vertebral augmentation procedures: 5-839.9- for patients who received PVP and 5-839.a- for patients who received BKP.

## MATERIALS AND METHODS

### Statistical Analysis

The 1-year look-back period was applied to account for the baseline general health status of all patients. Therefore, the Charlson comorbidity coding algorithm adapted for ICD-10 codes<sup>12</sup> was used to calculate the Charlson comorbidity index based on all disease diagnoses from outpatient and inpatient claims in the 1-year look-back period. The Charlson comorbidity index accounts for 19 disease categories. Each category is multiplied by a specific weighting factor of 1, 2, 3, or 6 to build an individual score for each patient. The Charlson comorbidity index score reflects the cumulative increase in the likelihood of 1-year mortality due to the severity of the effect of comorbidities. For this study, the index values were clustered into 4 categories that have been established previously: 0, 1 to 2, 3 to 4, and 5 or more.<sup>7</sup>

### Survival Analysis

The survival rates for the aforementioned cohorts were evaluated by determining the date of death from the patient-related dataset. Survival was calculated from the index diagnosis date until death or end of follow-up on December 31, 2010. The data of patients who were alive at that date were considered right-censored. The index date was determined by using each patient's first inpatient or outpatient OVCF diagnosis.

Differences in survival probabilities were calculated using the Kaplan-Meier estimator to account for the characteristics of censored data. Differences in survival curves were tested by the log-rank test.<sup>13</sup> However, to evaluate the joint effect of multiple covariates on mortality risk, differences were

assessed by Cox regression. Two sets of comparisons were performed: (1) operated patients who received OVCF compared with nonoperated patients who received OVCF, and (2) patients who received OVCF who underwent BKP compared with patients who received OVCF who underwent PVP. To determine adjusted mortality risk, each of the following components was included as a covariate concurrently in the multivariate Cox regression: sex, age, patient health status, and site of first diagnosis (inpatient or outpatient). Age was grouped into 5-year age categories, starting at 60 years, up to the terminal age category 85+ with the reference category 60 to 64 years. General health status was determined by the aforementioned Charlson comorbidity index score. Adjusted survival rates for all cohorts were calculated from the Cox model equation. Separate calculations were conducted for the values of categorical variables. The adjusted survival rates are the weighted average.

The key assumption in the Cox model, the proportional hazard assumption, was checked graphically and by analyzing Schoenfeld residuals. Regarding this, the regression model for the comparison between BKP and PVP did not meet the requirements. Therefore, the results of the Cox regression are only presented for the comparison between operated and nonoperated patients who received OVCF (set 1). Alternatively, a propensity score matching (PSM) was conducted to further address potential selection bias, miss-specification, and uneven covariates distribution between the BKP and PVP patient groups (set 2).<sup>14</sup> Each patient from the BKP group was initially matched to 1 of the patients in the PVP group by their propensity score. The propensity score represents the probability of receiving particular treatment calculated for each patient. It was evaluated using a logistic regression with the following covariates: sex, age (groups as before), Charlson comorbidity index (groups as before). Single nearest neighbor matching algorithm without replacement was used to match both groups. To receive proper results, nearest neighbor matching was restricted to a maximum distance of controls (caliper). Furthermore, the absolute standardized differences were calculated to assess the degree of imbalance between matched patients who received BKP and those patients who received PVP.<sup>15</sup> As a result, the groups had the same distribution of the according covariates. The survival rates of the matched BKP and PVP groups were compared using log-rank test.

### Cost Analysis

Costs were considered from the perspective of the German Social Health Insurance. Therefore, total costs were calculated as a result of inpatient costs, outpatient costs, pharmacy costs, costs for rehabilitation, sick leave payments, and costs for remedies and aids. Except for outpatient costs of doctor visits, all cost components were directly available in the dataset. All services in the outpatient sector are paid on a fee-for-service basis. However, to calculate the monetary value of outpatient services the number of points assigned to each service was multiplied by the valid point value. No indirect costs were calculated. Results are reported as the mean cumulative

costs for patients. Mean values were calculated on the basis of the costs of those patients whose data were available; for example, 1-year mean costs were calculated on the basis of patients' data that were available for at least 1 year after the index date. However, only costs for up to 4 years of follow-up are reported because hardly any patients could be observed for more than 5 years. Cost differences for painkillers were tested by using the Wilcoxon rank-sum test.

## RESULTS

A total of 4465 individuals were identified for inclusion based on a relevant diagnosis in the inpatient or outpatient sector. Of these, 651 patients were excluded from the study due to an insufficient look-back period and 207 patients because they were younger than 60 years at the time of their first diagnosis. As a result, 3607 individuals with a newly diagnosed OVCF were found eligible for the study. One hundred fifty-seven patients received a PVP and 441 patients received a BKP. All the 598 patients (16.6%) were categorized as the operated cohort. The remaining 3009 patients were categorized as the nonoperated cohort (83.4%) (Table 1).

The majority of patients in all groups were female. The mean ages were comparable at 79.9 years for nonoperated patients and 78.2 years for operated (BKP, 78.7; VP, 77.0) patients. However, a larger proportion of operated patients (PVP and BKP) were represented in the younger age categories in comparison with nonoperated patients. The majority of patients had a Charlson comorbidity index score between 1 and 2 (Table 4). A substantially greater proportion (33%) of patients who received nonoperative treatment was diagnosed in the outpatient sector. However, on average only 4% of the operated patient group were newly diagnosed in the outpatient sector (Table 2).

After 60 months, patients in the operated cohort had a higher unadjusted survival rate of 65.6% at up to 4 years after VCF diagnosis, compared with 51.9% for patients in the nonoperated cohort ( $P < 0.001$ ) (Figure 1). After adjusting for covariates, survival rates in the operated cohort were 69.9%, compared with 53.8% for the nonoperated cohort ( $P < 0.001$ ). Operated patients (patients who received PVP and patients who received BKP) were 43% less likely to die by the end of the study than nonoperated patients (adjusted HR = 0.57; 95% CI: 0.48–0.70;  $P < 0.001$ ) (Table 3).

The unadjusted 60-month survival rates for the patients with OVCF after BKP or PVP were 68.9% and 57.9%, respectively ( $P = 0.56$ ). However, testing for proportionality revealed a potential violation of the basic assumption of the Cox regression. Therefore, the results focused on the comparison of the groups established by the PSM. After the PSM procedure, 149 patients of the BKP group were matched to 149 patients of the PVP group. Standardized differences revealed a good comparability of the selected groups (see Supplemental Digital Content, Appendix 1 available at <http://links.lww.com/BRS/A850>). As a result, the 60-month survival rates for the operated patients with OVCF after BKP or PVP were 66.7% and 58.7%, respectively ( $P = 0.68$ ) (Figure 2).

## COSTS

After the discovery of no significant survival gain of BKP compared with PVP by using the Kaplan-Meier analysis, the comparison of these 2 groups was conducted on costs. Costs were compared between the patients who received BKP and those patients who received PVP selected by the PSM procedure to take into account that the cohorts had different distributions regarding age, sex, and overall comorbidity, thus having an impact on medical costs. Inpatient costs were found to be consistently higher for patients who received BKP (Table 4). Therefore, mean costs for the initial surgical treatment and associated hospital stay (based on the DRG code) were compared (Table 5). The results reveal that the initial costs for the surgical treatment were the main cost driver for the differences regarding inpatient costs. Pharmacy costs were higher for patients who received PVP from year 2 on (Table 4) and differences of mentioned costs tended to increase in years 3 and 4 (Figure 3). No costs for sick leave payments were found because almost all patients were older than 65 years and retired. Other cost components were at a comparable level and had little impact on total mean cumulative costs. The findings reveal lower total costs for patients who received BKP than for patients who received PVP after 4 years (€39,014 vs. €42,510). Initially higher inpatient costs for the BKP group were outweighed by much lower pharmacy costs after year 4. An additional detailed analysis based on Anatomical Therapeutic Chemical (first 3 digits) codes revealed that costs for "N02 Analgesics" (painkillers) are the key cost driver for pharmacy costs and major differences can be found between the groups. Four-year cumulative costs for N02 Analgesics were €3321 and €2224 for patients who received PVP and BKP, respectively ( $P = 0.16$ ).

## DISCUSSION

In this study, the mortality risk and costs of patients with OVCF, subject to different treatment modalities for the population of the AOK Niedersachsen from 2006 to 2010 were investigated. In general, there is clear evidence for an increased mortality risk of patients with OVCF compared with an otherwise comparable general population.<sup>5,16–24</sup> However, association between surgical treatment and survivorship was only analyzed once before, namely in the Medicare population.<sup>7</sup>

TABLE 1. Study Cohort

	BKP Only	PVP Only	Operated	Nonoperated	Total
2006	69	27	96	565	661
2007	80	42	122	590	712
2008	88	35	123	597	720
2009	115	26	141	633	774
2010	89	27	116	624	740
Total	441	157	598	3009	3607



After adjusting for covariates, significantly higher mortality risks for patients in the nonoperated cohort compared with those in the operated cohort were detected. The effect on mortality between operated and nonoperated cohorts was found to have same direction and similar magnitude to that reported by Edidin *et al.*<sup>7</sup> They showed a 37% lower mortality risk at up to 4 years after VCF diagnosis for patients who underwent surgical treatment (BKP and PVP). This study determined a 43% lower mortality risk for patients who received surgical treatment compared with patients who underwent conservative treatment. Hence, not only the trend but also the level of mortality risk reduction are comparable with those established for the Medicare population. Absolute survival rates of 69.9% and 53.8% after 5 years were observed for operated and nonoperated patients in this study, respectively. At up to 4 years of follow-up, Edidin *et al.*<sup>7</sup> determined lower adjusted survival rates of 60.8% for operated patients compared with 50.0% for patients in the nonoperated cohort. However, other studies have reported a wide range of survival rates after osteoporotic fractures.<sup>25–27</sup> Various mortality risks might be affected by differences in health care systems, diagnostics, and applicability criteria and therefore in the patient population. Additionally, German specific treatment regimens could be accountable for additional differences between the results from this study and those for the Medicare population. These differences might also be affected by the specific comprehensive reimbursement schemes in Germany regarding all relevant treatments in this study. Furthermore, it cannot be ruled out that considering vertebral augmentation earlier after recent fractures might positively influence patient survival.<sup>28</sup>

In patients who received surgical treatment, the analysis revealed a higher survival rate for the BKP cohort in comparison with the PVP cohort. However, this result was not significant. Because of issues regarding the basic assumptions of the Cox regression, the comparison within the operated patients was focused on the survival rates established by the Kaplan-Meier method. Additionally, the analysis was further adjusted for differences between the BKP and PVP cohort by using the PSM procedure. However, results remained almost unchanged and not statistically significant but suggested higher survival rates for patients who received a BKP. Further research is warranted to check the possibility of increased survival rates after these interventions. Within the Medicare population, it was shown that the adjusted survival rates after BKP or PVP were 63% and 57%, respectively ( $P < 0.001$ ).<sup>7</sup> The results of this study were slightly higher after BKP, whereas almost identical for patients who received a PVP. Interpretation beyond descriptive results needs to be regarded with caution due to the small sample.

Significant risk factors for mortality after OVCF diagnosis were found to be patient demographics, including age and sex as well as general health status. This tends to be true, regardless of treatment modality. Males and elderly patients, especially those older than 84 years, were more likely to die. Furthermore, individuals with poorer general health status, captured *via* Charlson comorbidity index score, had a higher

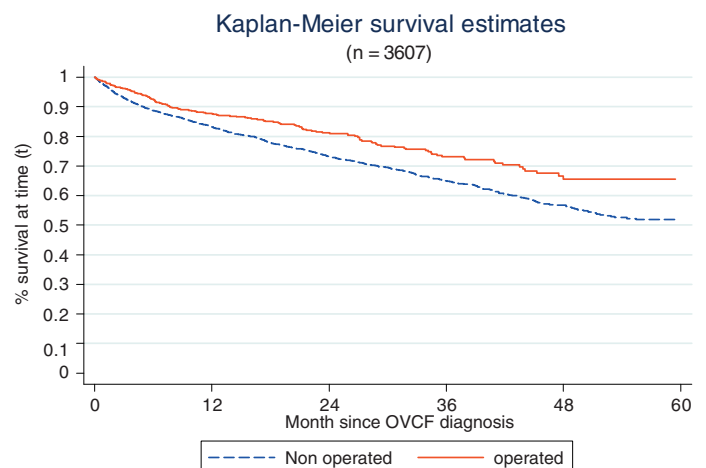
**TABLE 2. Patient Characteristics**

	Operated		Nonoperated
	BKP (n = 441), %	PVP (n = 157), %	(n = 3009), %
Sex			
Female	87	82	90
Male	13	18	10
Age			
60–64	2	4	3
65–69	8	12	6
70–74	17	22	16
75–79	22	24	21
80–84	29	22	24
≥85	22	16	30
Charlson comorbidity index score			
0	17	16	13
1–2	42	40	41
3–4	24	20	26
5+	17	24	20
Site of first diagnosis			
Inpatient	95	97	67
Outpatient	5	3	33

*BKP indicates balloon kyphoplasty; PVP, percutaneous vertebroplasty.*

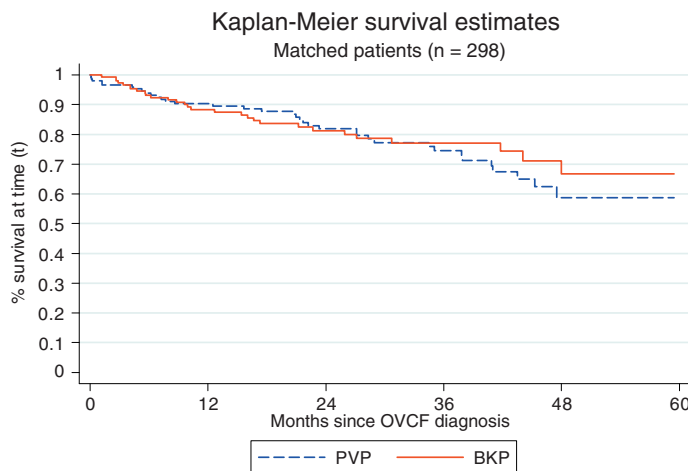
risk of death. These results are in line with previous studies that have also reported higher mortality for older patients (5, 10, 20), males (5, 18) and patients in poor health after VCF.<sup>7</sup>

Regarding costs, the analyses were focused on the comparison of BKP and PVP. In patients who received surgical



**Figure 1.** Unadjusted survival curves (operated vs. nonoperated). OVCF indicates osteoporotic vertebral compression fracture.

treatment, mean overall costs were lower for the BKP cohort after 4 years (Figure 3). The initially higher overall costs, which were mainly driven by costs for the surgical treatment, were outweighed by much lower pharmacy costs in the long run. For patients who received PVP as well as for those who received BKP, the main cost drivers in pharmacy costs were painkillers. However, costs for painkillers in patients who received PVP were nearly 1½ times the costs for patients who received BKP. This might indicate a better long-term pain relief in patients who received a BKP. However, it is difficult to compare different types of painkillers. The unadjusted analysis revealed similar results as for the adjusted analysis using PSM procedure. Thus, the insights remained unchanged irrespective of survival rate, age, sex, and comorbidities of both groups. Further research is necessary to reveal the exact cost drivers for the higher pharmacy costs. Similar to the results of this study, Mehio *et al*<sup>8</sup> reported greater adjusted inpatient costs and outpatient costs for patients who received BKP than patients who received PVP. However, these results were only limited to the cost from the initial surgery and do not represent the costs of care from a payer perspective. Long-term costs of care, particularly those arising from the potential consequences of treatment, for example, pain, should be considered when comparing the economic impact of particular treatments from a third-party-payer perspective. This study compared costs up to 4 years of follow-up and revealed that an analysis based on short-term costs of care could lead to



**Figure 2.** Adjusted survival curves (BKP vs. PVP). BKP indicates balloon kyphoplasty; PVP, percutaneous vertebroplasty; OVCF, osteoporotic vertebral compression fracture; BKP, balloon kyphoplasty; PVP, percutaneous vertebroplasty.

misleading findings. This result is in line with previous results from the United States.<sup>10</sup> However, only costs up to 4 years of follow-up were covered, thus, no long-term costs could be observed. Furthermore, the costs reported are mean total costs and cannot be considered as disease associated incremental costs of OVCF. Further studies are necessary to clarify the burden of disease in Germany.

A number of limitations of this study are related to the characteristics of German health insurance claims data. Because of great uncertainty about information on causes of death, this data was not investigated. As shown before, mortality in patients with VCF population is mostly a result of cardiac disease, stroke, or cancer and only occasionally caused directly by VCF.<sup>16,17,19,29</sup> However, it remains undisputed that VCF contributes to increased mortality risk. Furthermore, no clinical data (*e.g.*, disease activity, severity grades of a disease, symptom scores, laboratory test results, quality of life data, smoking status, BMI, *etc.*) is available due to data protection regulations. However, unobserved variables may account for variation in the data. In addition, results could be biased based on the dates, which were used for the survival analysis. Therefore, we conducted a sensitivity analysis using the date of the surgery for those who underwent a surgical procedure. As a result, the survival rate differences for both operated *versus* nonoperated as well as BKP *versus* PVP remained almost identical.

This study was limited to patients aged 60 years and older at the first OVCF diagnosis and to a follow-up time of up to 5 years. It is unclear if the trends observed in this study would remain the same for younger patients or with longer follow-up. However, this study extended the study by Edidin *et al*<sup>7</sup> regarding age and also considered patients aged 60 to 64 years. Furthermore, a 5-year follow-up time compared with a 4-year follow-up time used for the Medicare population was considered. As a result, similar trends were observed and it can be assumed that the results will also persist for other settings.

TABLE 3. Adjusted Mortality Risk (Operated vs. Nonoperated)			
Factor	Patient Group Comparison	Hazard Ratio	95% CI
Surgical treatment (reference group: nonoperated)	Operated vs. nonoperated	0.584*	0.48–0.70
Sex (reference group: male)	Female vs. male	0.568*	0.48–0.68
Age (reference group: 60–64)	65–69 vs. 60–64	1.022	0.60–1.75
	70–74 vs. 60–64	1.175	0.72–1.91
	75–79 vs. 60–64	1.004	0.62–1.62
	80–84 vs. 60–64	1.667†	1.04–2.66
	≥85 vs. 60–64	2.509*	1.58–3.98
Charlson comorbidity index score (reference group: 0)	1–2 vs. 0	2.136*	1.63–2.81
	3–4 vs. 0	2.527*	1.91–3.34
	≥5 vs. 0	4.003*	3.03–5.30
Site of diagnosis (reference group: inpatient)	Outpatient vs. inpatient	0.312*	0.26–0.38

\**P* < 0.01.  
†*P* < 0.05.

**TABLE 4. Cumulative Costs**

	Year(s) After Diagnosis							
	1		2		3		4	
	PVP (n = 113), €	BKP (n = 101), €	PVP (n = 82), €	BKP (n = 65), €	PVP (n = 51), €	BKP (n = 38), €	PVP (n = 16), €	BKP (n = 16), €
Inpatient	8237	11,019	11,083	14,906	12,019	17,508	14,469	20,028
Outpatient	698	777	1332	1486	2070	2087	3142	3091
Pharmacy	3701	4094	7272	6340	11,456	9576	21,729	13,504
Rehabilitation	258	436	420	707	545	670	858	860
Devices/aids	545	766	1024	1129	1798	1139	2312	1531
Total	13,439	17,092	21,131	24,568	27,888	30,980	42,510	39,014

*BKP indicates balloon kyphoplasty; PVP, percutaneous vertebroplasty.*

The statistical methods that were used to establish the survival rate differences, particularly the Cox Regression, also have certain limitations.<sup>30</sup> Moreover, the approaches do not finally address or resolve potential problems due to imbalances in unmeasured factors.<sup>14</sup> In the absence of randomized controlled trials, well-conducted nonrandomized studies using secondary databases and a careful interpretation of their results, however, can aid policy and decision making.<sup>31</sup>

Regarding the costs analysis, the present research also has certain limitations that need to be taken into account when considering the results and its contributions. First of all, the study focuses on overall cost. These costs cannot be considered as disease-related or treatment-related costs in any way. Therefore, for example, a benchmark group would be necessary. In addition, only mean costs were identified. Moreover, the very small sample sizes, particularly regarding patients who survived at least 4 years, have to be taken into account when generalizing the results of this study. In addition, results based on Anatomical Therapeutic Chemical codes have to be considered with caution. Other diseases (e.g., cancer) could have considerable impact on costs for certain drugs that are broadly used in treatment. However, both groups were matched by comorbidity score and therefore should be comparable at the baseline level. As mentioned in the earlier text, clinical data (e.g., disease activity, severity grades of a disease, symptom scores, laboratory test results, quality of life data, smoking status, BMI, etc.) were not available and results could be biased by those factors.

This study controlled for potential differences in patient selection criteria using Cox Regression and PSM. As a result,

this study suggests that differences in survivorship between treatment groups cannot be explained by variations in patient demographics. To our knowledge, this is the first study to compare survival for patients with OVCF for different treatment regimens in Germany. Hence, no comparisons with previously established results for the German health care system are feasible. Nevertheless, beside all the discussed differences the findings gained from this study support the results established by Edidin *et al.*<sup>7</sup>

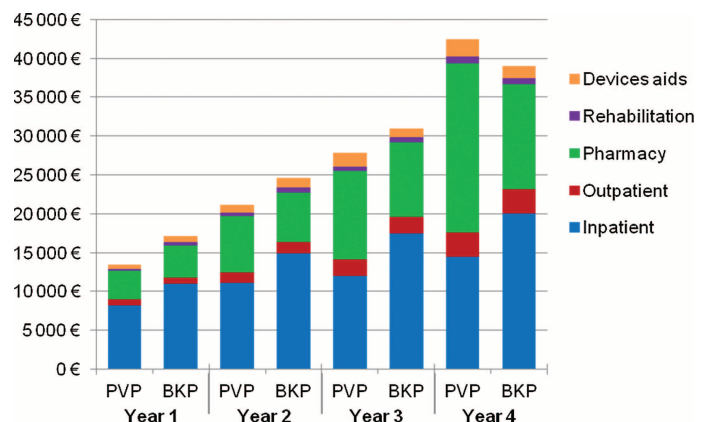
**CONCLUSION**

The evidence from this study suggests that the risk of mortality for patients with osteoporosis who had vertebral fracture and underwent NSM is significantly higher than that for operated patients after 5 years of follow-up. Moreover, the results tend to support the survival benefit of BKP compared with PVP that has been found previously. Costs were found to be lower in patients who received BKP after 4 years. Differences were driven mainly by considerably lower costs for drugs in patients who received BKP compared with patients who received PVP. Given the additional costs, but also mortality benefit, interpretation of these findings would merit from

**TABLE 5. Costs for BKP and PVP Operation**

	Mean Costs, €	SD, €	Min, €	Max, €
BKP	7440	1966	3886	18,668
PVP	4965	1950	2893	16,665

*BKP indicates balloon kyphoplasty; PVP, percutaneous vertebroplasty.*



**Figure 3.** Cumulative costs. BKP indicates balloon kyphoplasty; PVP, percutaneous vertebroplasty.

unveiling the incremental costs and health benefits of patients with OVCF compared with their matched normal population controls.

## ➤ Key Points

- ❑ Claims data (2005–2010) of a major German health insurance fund was analyzed to examine the overall survival and treatment costs for patients with OVCF treated by vertebral augmentation, including BKP and PVP, or conservative treatment in Germany.
- ❑ Survival and mortality risk differences were assessed with Kaplan-Meier curves and Cox regression, respectively; cumulative costs from a third-party-payer perspective were calculated and compared.
- ❑ The operated cohort was 43% less likely to die than nonoperated one (HR = 0.57;  $P < 0.001$ ) and had a higher overall survival.
- ❑ Patients who received BKP had higher 60-month adjusted survival rate of 66.7% compared with 58.7% of PVP ones ( $P = 0.68$ ) and, therefore, suggest a potential survival benefit of BKP.
- ❑ Total costs were lower after 4 years for patients who received BKP (PVP: €42,510 vs. BKP: €39,014) due to less consumption of pharmaceuticals.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citation appearing in the printed text is provided in the HTML and PDF version of this article on the journal's web site ([www.spinejournal.com](http://www.spinejournal.com)).

## References

1. Kanis JA. assessment of osteoporosis at the primary health care level: WHO scientific group technical report. 2007. Available at [http://www.shf.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shf.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf). Accessed June 10, 2013.
2. Ström O, Borgström F, Kanis JA, et al. Osteoporosis: burden, health care provision, and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2011;6:59–155.
3. Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European prospective osteoporosis study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716–24.
4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:108–12.
5. Lau E, Ong KL, Kurtz SM, et al. Mortality following the diagnosis of a vertebral compression fracture in the Medicare population. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1479–86.
6. Kado DM, Huang M, Karlamangla AS, et al. Hyperkyphotic posture predicts mortality in older community-dwelling men and women: a prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1662–7.
7. Edidin AA, Ong KL, Lau E, et al. Mortality risk for operated and nonoperated vertebral fracture patients in the Medicare population. *J Bone Miner Res* 2011;26:1617–26.
8. Mehio AK, Lerner JH, Engelhart LM, et al. Comparative hospital economics and patient presentation: vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fracture. *Am J Neurodiol* 2011;32:1290–4.
9. Lad SP, Patil CG, Lad EM, et al. National trends in vertebral augmentation procedures for the treatment of vertebral compression fractures. *Surg Neurol* 2009;71:580–4; discussion 584–5.
10. Ong KL, Lau E, Kemner JE, et al. Two-year cost comparison of vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: are initial surgical costs misleading? *Osteoporos Int* 2013;24:1437–45.
11. Svedbom A, Alvares L, Cooper C, et al. Balloon kyphoplasty compared to vertebroplasty and nonsurgical management in patients hospitalised with acute osteoporotic vertebral compression fracture: a UK cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 2013;24:355–67.
12. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10. *Med Care* 2005;43:1130–9.
13. Peto R. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J R Stat Soc Ser A* 1972;135:185–207.
14. Posner MA, Ash AS, Freund KM, et al. Comparing standard regression, propensity score matching, and instrumental variables methods for determining the influence of mammography on stage of diagnosis. *Health Serv Outcomes Res Methodol* 2001;2:279–90.
15. Rosenbaum PR, Rubin DB. Constructing a control group using multivariate matched sampling methods that incorporate the propensity score. *Am Stat* 1985;39:33–8.
16. Hasserijs R, Karlsson MK, Jönsson B, et al. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly: a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int* 2005;76:235–42.
17. Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Arch Intern Med* 1999;159:1215–20.
18. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, et al. Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for: A long-term prospective study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1349–55.
19. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878–82.
20. Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:241–9.
21. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European prospective osteoporosis study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8:291–7.
22. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556–61.
23. Jalava T, Sarna S, Pylkkänen L, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003;18:1254–60.
24. Kado DM, Duong T, Stone KL, et al. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2003;14:589–94.
25. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513–21.
26. Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004;15:38–42.
27. Leboime A, Confavreux CB, Mehse N, et al. Osteoporosis and mortality. *Joint Bone Spine* 2010;77(suppl 2):S107–12.
28. National Institute for Health and Clinical (NICE). Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and cost-effectiveness analysis. 2012. Available at <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13445/60625/60625.pdf>. Accessed June 10, 2013.

29. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, et al. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European vertebral osteoporosis study. *Osteoporos Int* 2003;14:61–8.
30. Cortese G, Scheike TH, Martinussen T. Flexible survival regression modeling. *Stat Methods Med Res* 2010;19:5–28.
31. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, et al. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR good research practices for retrospective database analysis task force report—part I. *Value Health* 2009;12:1044–52.

## **Modul 4**

### **Are there regional differences in health care of patients with Inflammatory Bowel Disease in Germany?**

Lange, Ansgar

Prenzler, Anne

Bachmann, Oliver

Linder, Roland

Neubauer, Sarah

Zeilder, Jan

Manns, Michael P.

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

*Eingereicht beim European Journal of Health Economics*

**Are there regional differences in health care of patients with Inflammatory  
Bowel Disease in Germany?**

***Short title: Regional differences in health care of IBD-patients***

Ansgar Lange<sup>1</sup>, Anne Prenzler<sup>1</sup>, Oliver Bachmann<sup>2</sup>, Roland Linder<sup>3</sup>, Sarah Neubauer<sup>1</sup>, Jan Zeidler<sup>1</sup>, Michael P. Manns<sup>2</sup>, J.-Matthias von der Schulenburg<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Department of Gastroenterology, Hepatology, and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>3</sup> Scientific Institute of TK for Benefit and Efficiency in Health Care (WINEG), Hamburg, Germany

**Email addresses:**

Lange	al@ivbl.uni-hannover.de
Prenzler	ap@ivbl.uni-hannover.de
Bachmann	Bachmann.Oliver@mh-hannover.de
Linder	prof.dr.roland.linder@wineg.de
Neubauer	sn@ivbl.uni-hannover.de
Zeidler	jz@ivbl.uni-hannover.de
Manns	Manns.Michael@mh-hannover.de
Von der Schulenburg	jms@ivbl.uni-hannover.de

**Funding: This study was funded by the German Research Foundation (DFG)**

***Corresponding author:***

Ansgar Lange

Leibniz University Hannover

Center for Health Economics Research Hannover (CHERH) Koenigsworther Platz 1

D-30167 Hannover / Germany

Tel. 0049-511-7625518 / Fax 0049-511-7625081

Email: [al@ivbl.uni-hannover.de](mailto:al@ivbl.uni-hannover.de)



## **Abstract**

**Background:** The regional availability of specialized physicians is an important aspect in the discussion about the healthcare of patients with inflammatory bowel disease (IBD). Principles of an optimal healthcare of these patients were defined in the course of the development of German IBD-pathways and treatment guidelines. The association between physician density and healthcare is not clear yet. Most studies did not consider the district type, which reflects among others the population density and may also have an impact on the healthcare. Therefore, the research question is: Do the density of specialists and the district type influence the healthcare of patients with IBD in Germany?

**Data / Method:** We combine a claims dataset from a large German statutory health insurance fund with population and physician figures (2008-2011). Four main aspects are explored, which were derived from pathways and guidelines: Regular specialist visits, drug therapies, surveillance colonoscopy, and IBD-related hospitalizations. Different logistic regressions are performed.

**Results:** The study cohort comprises of 21,711 individuals including 9,282 CD and 12,489 UC patients. Patients living in districts with higher specialist densities were more likely to have specialist visits on a regular basis. No difference regarding the frequencies of TNF-alpha inhibitor therapies is found between urban and rural areas. However, individuals living in urban areas were more likely to receive a permanent immunosuppressive therapy with continuous support by a specialist. Age, gender and the type of IBD have also a significant impact.

**Discussion/Conclusions:** The results reveal that in parts there is a positive impact on the probability of healthcare in accordance with pathways and guidelines. However, no clear evidence for a general undersupply in rural areas is found.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease, quality, regional differences, guidelines, morbus crohn, colitis ulcerosa

## Introduction

Researchers and physicians are constantly searching for possibilities to improve the healthcare situation of patients with inflammatory bowel diseases (IBD). An important aspect in this discussion is the provision of healthcare resources, especially, the regional availability of physicians, specialized in the treatment of IBD-patients. Principles of an optimal healthcare of IBD-patients were defined in the course of the development of evidence-based, consented IBD-pathways and treatment guidelines.<sup>1-3</sup> The consortium (representatives of IBD-physicians, patient organizations and insurers) conclude that “IBD-patients need a comprehensive, easily accessible and problem-orientated healthcare”.

However, until now, it is not clear if and how the regional structure including the physician density influences the healthcare of patients. Independently of the indication, this question has a high public health and political impact worldwide, since e.g. fewer physicians in – especially regional – areas are often equated with an undersupply of healthcare.

From an empirical point of view, there exist several studies which analyze the impact of the physician density on patients' healthcare. Many studies have found a positive association between physician density and healthcare (e.g. less re-admissions after heart failure<sup>4</sup>, or higher cancer survival<sup>5</sup>, or better melanoma prognosis<sup>6</sup>). Others found no correlation<sup>7,8</sup> or even negative interrelations<sup>9</sup>. To our knowledge there exists only one study concerning IBD.<sup>10</sup> According to the results, the overall rate of IBD hospitalizations is similar for residents of high and low density counties. However, residence in counties with high physician density is associated with less complicated disease on hospitalization and lower hospitalization charges for IBD.

The IBD-study and most other mentioned studies considered only the physician density. The district type, which reflects among others the population density and hence the distance within the population (and the distance to physicians), may also have an impact on the healthcare – especially for chronic conditions like IBD. We hypothesize that not only the physician density has an impact on the healthcare of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), but also the district type. The overall study question is therefore “Do the density of specialists and the district type have an influence on the healthcare of patients with IBD?”.

With regard to the study question, it is important to define “healthcare” as well as a “good healthcare”. Here, again, the IBD-pathways<sup>1</sup> as well as treatment guidelines give orientation<sup>2,3</sup>. They advise that IBD-patients should visit a specialist at least once a year, irrespective of their health condition. IBD-patients with a complicated disease course, which can be reflected by permanent immunosuppressive treatment (including TNF-alpha inhibitors) or steroid dependency, should be regularly seen by a specialist. In addition, patients with long-standing UC should undergo an annual surveillance colonoscopy starting after a disease duration of 8 to 10 years, depending on the extent of the disease.<sup>2,11</sup> According to our hypotheses, we expect that patients who live in urban areas with high specialist's density are treated more often according to the IBD-pathways than patients who live in rural counties with fewer specialists. In addition, hospitalizations are an important healthcare indicator as already stated by Ananthakrishnan et al.<sup>10</sup>. Here, we analyze if in general IBD-hospitalizations are connected to specialist's density and the district type.

All in all, we expect that the results of this study can scientifically contribute to the discussion, if the healthcare of patients is related to physician densities and district type and give special insight into the healthcare situation of IBD-patients.

## **Methods**

### *Data source*

To address the study question different datasets are used. We combine a claims dataset from a large German statutory health insurance fund (Techniker Krankenkasse (TK) with approximately 7 million insurants in 2008) with population and physician figures. This approach can give insights into a potential interrelation between the quality of provision and regional differences.

Claims data are available for the years 2008-2011. Besides basic claims data, which provide e.g. anonymized information on age, gender, and district level codes, detailed data among others is available for inpatient and outpatient care as well as pharmaceuticals. All available information can be merged via an identification number for each patient.

### *Patient selection*

The identification of the study population is based on diagnoses codes referring to the International classification of diseases, 10<sup>th</sup> revision German modification (ICD-10-GM). All patients who had at least either one CD (ICD-10: K50) or UC (ICD-10: K51) diagnosis in the inpatient sector, or two secured diagnoses in the outpatient sector each in 2008 are initially included in the study. Consequently, the investigation period is 2009 to 2011 (hereafter the “study period”) to prevent the inclusion of potentially incident IBD-patients.

Patients with no further IBD diagnosis or both CD as well as UC diagnoses in the study period are excluded. Furthermore, patients included in this study need to be continuously insured in the specific fund plan between 2008 and 2011. A prerequisite of the analysis is also an assignment of the patients to an unambiguous district code.

Therefore, patients who moved the place of residence, based on official district codes, or with no information on district code in the data are excluded.

### *Study design*

Aspects from the IBD treatment pathways are used as desired reference points to investigate the regional differences in healthcare for IBD-patients. As mentioned in the introduction, three main aspects from the treatment pathways are explored. 1) Regular specialist visits 2) Drug therapies 3) Surveillance colonoscopy. Furthermore, 4) the presence of IBD related hospitalizations is investigated.

In the following, we will explain these aspects and clarify how they are checked by using the dataset at hand.

#### 1. Regular specialist visits

According to the IBD-pathways, IBD-patients should visit a specialist at least once a year.<sup>1</sup> In this case, gastroenterologists and internists working on an outpatient basis (without or with more than one key focus) (hereafter “specialist”) were said to be specialist (physician identifier number 23 & 26). Therefore, only patients with at least one specialist visit in at least every fifth quarter during the study period are defined to have regular medical check-ups.

#### 2. Drug therapies

Three different main drug therapies are analyzed. Prescriptions are identified based on the Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification system.

a. Permanent steroid medication

The following ATC-codes are used for steroid medication: A07EA01 & H02AB06: (Prednisolon); A07EA03 & H02AB07: (Prednison).

b. Permanent immunosuppressive therapy

The following ATC-codes are used for immunosuppressive therapy: L04AX01: (Azathioprin); L01BA01 & L04AX03 & M01CX01: (Methotrexate)

Steroid dependency and permanent immunosuppressive therapy, respectively, are considered if patients have a relevant prescription in at least two consecutive quarters in the study period.

c. TNF-alpha inhibitors therapy

The following ATC-codes are used for TNF-alpha inhibitors therapy: L04AB: (Tumour necrosis factor alpha inhibitors). Due to the long dosing intervals, patients who have a respective prescription are supposed to have a TNF-alpha inhibitor therapy irrespective of the numbers of prescriptions.

Regarding drug therapies, two different aspects are examined. At first, we analyze whether or not patients receive one of the three aforementioned drug therapies. For those patients who receive such therapy, we additionally analyze whether or not the therapy is carried out in accordance with the IBD-pathways. The pathways intend that patients who permanently receive one of the three mentioned drug therapies should have continuous support by a specialist.<sup>1</sup> Therefore, patients who receive such a medical therapy need to have at least one specialist visit in the respective or following quarter to being rated as “according to the IBD-pathways”.

### 3. Surveillance colonoscopy

UC-patients with long-term disease should have surveillance colonoscopies on a regular basis according to the IBD pathways.<sup>1</sup> The age at initial manifestation of UC is 15-35 years on average.<sup>12</sup> Following the UC-guidelines<sup>11</sup>, regular surveillance colonoscopies should be performed at the latest from 15 years disease duration due to the increase in cancer risk. Since the age at diagnosis is not included in the dataset, it is assumed that UC-patients 50 years and older should have had at least two surveillance colonoscopies in the study period (3 years). Surveillance colonoscopies were identified based on the respective German Physicians' Fee Schedule (EBM) number in the outpatient sector (EBM: 13421 "surcharge colonoscopy").

### 4. IBD related hospitalizations

We identified all patients who had at least one hospitalization with a primary diagnosis of CD (K50) or UC (K51). Those were rated as "had an IBD related hospitalization".

In the following, we will provide detailed information on the classification of district codes and the calculation of physician densities, since they play an important role in the identification of potential regional differences of the above mentioned healthcare aspects. The Federal Institute for Research on Building, Urban Affairs and Spatial Development (BBSR) has classified each district (in total 412 different districts in 2009 – the respective district level code is included in the claims data) in four different district types.<sup>13</sup> The differentiation is determined according to the settlement structure (including population density): 1.) autonomous cities; 2.) urban areas; 3.) rural areas with concentrations; 4.) rural areas devoid of concentrations. Hence, we



have linked the district level code in the claims data, which represents the place of residence of the respective individual, to the respective BBSR-district type.

For each of the above mentioned 412 districts we calculated the specialist density. The density is expressed as the number of specialists per 10,000 population in each district. At this, two different densities were calculated using different outpatient physician figures: 1.) outpatient gastroenterologists + outpatient internist (without more than one key focus) + inpatient gastroenterologists who are authorized for outpatient treatment (counting 0.5); 2.) outpatient gastroenterologists + outpatient internists with permission for screening colonoscopy + inpatient gastroenterologists who are authorized for outpatient treatment (counting 0.5). The latter definition was only used for the analysis of the surveillance colonoscopy whereas the former for all other analyses. The data on physician figures (their profession as well as their district code) was compiled based on information by the National Association of Statutory Health Insurance Physicians (KBV) and Information by the Associations of Statutory Health Insurance Physicians in different federal states.

### *Statistical Analysis*

The aforementioned aspects were analyzed using logistic regressions. Therefore, the aspects were dichotomized as described before. In total nine different regressions were conducted. One for each of the aspect “regular specialist visits”, “surveillance colonoscopy”, and “IBD-related hospitalization”. With respect to the medication (2a-c), we conducted two different regressions for each aspect. Firstly, we analyzed whether the prescription of the respective medication is dependent on regional differences. Secondly, for those patients who received such medication we examined if they received it in accordance with the IBD-pathways. The dichotomized variables were each used as the dependent variable in a separate regression model.

Variables for the following items were used as independent variables in the models: gender, age at the onset of the study period (2009), dummy variable accounting for East- and West-Germany, specialist density, and the district type. A dummy variable for CD or UC was used except for the regression on surveillance colonoscopy. Additionally, we use an interaction term to infer how the effect of the continuous specialist density variable on the respective dependent variable depends on the magnitude of the categorical district type variable. This approach should clarify differences in the impact of specialist density on the provision of care across different regions. Reported coefficients from the logistic regression models are odds ratios. They give information on how the odds of e.g. a drug therapy according to the IBD-pathways increase multiplicatively with a one-unit increase in the independent variable.<sup>14</sup> The odds ratio is very similar to the relative risk, particularly if a disease is rare. The relative risk is the ratio of the risk of occurrence of a certain event among two groups.<sup>15</sup> Thus the relative risk give information on how much risk is increased or decreased from an initial level. However, odds ratio and relative risk are two distinct statistical concepts and are computed in different ways but discrepancies occur only when the initial risk is high.<sup>16</sup>

The odds ratio interpretation of logit coefficients cannot be used for interaction terms. Unfortunately, the intuition from linear regression models that the marginal effect of a change in both interacted variables is equal to the marginal effect of changing just the interaction term does not apply to nonlinear models, such as logit models.<sup>17</sup> Both the sign and the statistical significance of such effect can be different across observations. Thus, the reported odds ratio and z-statistic from the regression output are not substantive for variables that are involved in interactions. Therefore, we calculated and graphed adjusted predictions for these variables. Multicollinearity might be an

issue in these models. Therefore, we used the commonly measures tolerance and Variance Inflation Factor (VIF) to test for multicollinearity.<sup>18</sup> Furthermore, we conducted Hosmer and Lemeshow's goodness-of-fit test's to check how good the model fits the data.

## Results

A total of 30,120 individuals were identified for inclusion based on a relevant diagnosis in the inpatient or outpatient sector. The final study cohort comprised of 21,711 individuals including 9,282 CD and 12,489 UC patients (Figure 1).

- Insert figure 1 here -

The study population is described in table 1.

In the following, the results of each main aspect are reported separately.

### 1. Regular specialist visits

21% of all IBD patients (4,589) had a regular specialist visit in the study period including 1,855 and 2,734 patients from the CD and UC cohort, respectively (table 2). The predicted probabilities (figure 2) reveal that patients living in areas with higher specialist density are more likely to have specialist visits on a regular basis. This relationship is clearer in the both urban district types. However, there is no noticeable relationship in rural areas with concentrations.

### 2. Drug therapies

Three different main drug therapies were analyzed. Of the study population, 15% (3,186), 15% (3,283), and 4% (900) receive a permanent steroid medication, a permanent immunosuppressive therapy, and a TNF-alpha inhibitor therapy, respectively. Figure 3 shows that the probability of receiving one of the three drug therapies hardly changes subject to specialist density and district types. Table 2 shows that the proportion of patients who receive such drug therapies in combination with regular specialist visits is the highest for the TNF-alpha inhibitor therapy. The plot of the predicted probabilities (figure 4) reveal that the probability of receiving a permanent steroid

medication or immunosuppressive therapy in combination with regular specialist visits is significantly positively associated with the specialist density. Furthermore, this relationship is the strongest in urban district types. However, figure 4 shows that the probability of receiving a TNF-alpha inhibitor therapy in combination with regular specialist visits takes a very different course. As a result, the probability increases and decreases with higher specialist density in rural and urban areas, respectively. However, this model is statistically not significant in contrast to all other regression models in the current study.

### 3. Surveillance colonoscopy

The group of UC-patients 50 years and older comprised of 6,664 individuals. Of those, 9% (587) had a regular surveillance colonoscopies in the study period (table 2). Figure 5 shows that the probability of regular colonoscopies is mainly independent of the specialist density in rural areas, whereas in urban areas the probability of regular colonoscopies clearly increases with specialist density. The variation is particularly obvious in autonomous cities where the probability of regular colonoscopies increases from 10% for specialist density of 0.4 per 10,000 inhabitants to 40% for specialist density of 1.4 per 10,000 inhabitants.

### 4. IBD related hospitalizations

The presence of IBD related hospitalizations are a surrogate marker of a complicated disease course and are therefore often used as a secondary endpoint in clinical trials. About 9% of all IBD patients had at least one IBD-related hospitalization in the study period (table 2). Moreover, the probability of such a hospitalization is neither

significantly influenced by the specialist density, nor by the different district types (figure 6).

### **Further results**

Aside from the before mentioned main results with regard to the specialist density and district types, we analyzed the impact of age, gender, and the type of IBD (CD or UC) on the aspects of interest using the regression results.

#### *Gender*

Women are, *ceteris paribus*, less likely to have regular specialist visits (1), to receive a permanent steroid medication (2a), to receive a permanent immunosuppressive therapy (2b), to receive a TNF-alpha inhibitor therapy (2c), to have regular surveillance colonoscopies (3), and to have a IBD related hospitalization (4) than men (table 3).

#### *Age*

Older patients are, *ceteris paribus*, less likely to have regular specialist visits (1), to receive a permanent steroid medication (2a), to receive a permanent immunosuppressive therapy (2b), to receive a TNF-alpha inhibitor therapy (2c), to have regular surveillance colonoscopies (3), and to have a IBD related hospitalization (4) than younger ones. Furthermore, if they receive a permanent steroid medication (2a\_pw) or immunosuppressive therapy (2b\_pw) older patients are less likely to receive these in combinations with regular specialist visits (table 3).

#### *Type of IBD*

UC patients are, *ceteris paribus*, more likely to have regular specialist visits (1), but less likely to receive a permanent steroid medication (2a), to receive a permanent

immunosuppressive therapy (2b), to receive a TNF-alpha inhibitor therapy (2c), and to have an IBD related hospitalization (4) than CD patients. Besides, if they receive one of the three mentioned drug treatments (2a-c\_pw), UC patients are more likely to receive these in combinations with regular specialist visits (table 3).

## Discussion

To our knowledge, this is the first study to analyze the impact of specialist density and district type on the healthcare of patients with IBD. Six main results were derived.

1) The probability of **regular specialist visits** increases with specialist density and is more likely for individuals living in urban areas than in rural areas. One can hypothesize that this result is related to the fact that a higher specialist density may facilitate the access to these specialists for patients. The slight increase in figure 2 clarifies that this might also apply to rural districts. Furthermore, the higher likelihood for urban areas is probably due to the fact that the distances for patients are shorter than in rural areas. Therefore, patients visit their doctor more regularly. Our result is in line with Busato et al.<sup>19</sup>, who analyzed the per capita consultation rates with primary care physicians in Switzerland. They found that the regional density of physicians in independent practice was also significantly associated with annual consultation rates and indicated an associated increase of 0.10 for each additional primary care physician in a population of 10,000 inhabitants.

2) The probability of receiving certain **IBD-drugs** is regardless of regional differences. Our results give no indication for general differences in prescription behavior and are contrary to the results by Bohlken et al.<sup>8</sup> who examined regional variability in anti-dementia drug prescriptions in metropolitan and rural regions of Germany. They suggest that the drug coverage is better in rural than in urban areas in spite of a lower physician density. Furthermore, Windt et al.<sup>20</sup> examined the relationship between prescriptions of TNF-alpha inhibitors and regional differences in 2010 based on prescription claims data. They revealed that the average revenue per insured person was often higher in districts of eastern Germany. We found no evidence for a higher probability of a TNF-alpha inhibitor therapy in Eastern Germany. However, we do not



focus on the number of prescriptions as well as the related revenues and the results are not fully comparable.

However, our results reveal that individuals living in urban areas are more likely to receive a permanent immunosuppressive therapy in combination with regular specialist visits. A higher specialist density has also a positive impact on the probability. The pathways define that patients who receive one of the mentioned drug therapies should have continuous support by a specialist. Therefore, again this result could be related to the easier access to specialists with increasing density and shorter distances in urban areas. It is interesting to notice that this insight is not true for TNF-alpha inhibitor therapies and the probability of receiving it in combination with regular specialist visits diminishes with increasing specialist density in urban areas. One reason for this discrepancy could be that in urban areas with higher specialist density there are many other internists, who treat IBD- patients, their threshold to prescribe azathioprine or methotrexate presumably being lower than for anti-TNF. Thus, the observed probability of a pathways consistent therapy with anti-TNF therapies decreases.

3) The probability of **regular surveillance colonoscopies** increases with specialist density. This insight, however, only applies to urban areas. Again, we assume that the higher density facilitates the access to specialists, particularly in urban areas. Moreover, in Germany the majority of surveillance colonoscopies are remunerated from non-budget funds and physicians get extra money. This fact suggests that our result is likely caused by supply induced demand, which is said to be stronger in areas with higher physician density.<sup>21-23</sup> Furthermore, physician's time resources might be scarcer in rural than in urban areas.<sup>24</sup>

4) The probability of having an **IBD-related hospitalization** is independent of the specialist density and the district type. Our result gives no indication for general differences in care and is in line with the results by Ananthakrishnan et al.<sup>10</sup>. They examined whether the availability of physicians is an important determinant of IBD hospitalization in different U.S. counties and found that the overall rate of IBD hospitalizations was similar for residents of high and low density counties. However, complications were seen more commonly among hospitalized patients in counties with low physician density.

Other authors have shown that higher physician density may be associated with an increase in healthcare utilization and costs.<sup>25</sup> With regard to the probability of at least one IBD hospitalization, our results suggest that this does not appear to be the case for IBD. Moreover, factors other than specialist availability may influence the need for hospitalization in patient with IBD. Additionally, specialist density is merely one marker of availability of regular care. Finally, the effect of specialist density on the probability of having a hospitalization may be small, with other factors playing a more dominant role.<sup>10</sup>

5) **Gender** and **age** consistently have a significant impact on the provision of care. Women are less likely to receive regular surveillance colonoscopies and visit specialist. Besides, they more rarely get prescribed one of the relevant drug therapies than men. Regarding immunosuppressants, a study by Blumenstein et al.<sup>26</sup> obtained contradictory results. It was based on an internet-based survey between 2005 and 2007, and evaluated the gender-related differences in the therapeutic management of IBD patients treated in the Rhein-Main region of Germany. They revealed that women, who are treated in outpatient services of hospitals, are more often under

immunosuppressants than men. No significant differences were found for gastroenterological practices. However, their results show that TNF-alpha inhibitor therapy is applied more frequently in men as compared to women in hospital outpatient services. This insight is in line with our results. Nevertheless, patients included in that study represent a very small fraction of all patients with IBD in Germany and were all recruited in one federal state of Germany. Furthermore, survey data are distinctly different from claims data and might be biased in other ways. Besides, our study aims to analyze patients with a permanent immunosuppressive therapy. Due to different definitions the results are not perfectly comparable.

In addition, our results correspond to the results obtained by Prenzler et al.<sup>27</sup> They analyzed healthcare costs and their predictors of IBD in Germany from the perspective of the German statutory health insurance. *Ceteris paribus*, men caused significant higher costs than women. TNF-alpha inhibitors were identified as a main cost driver. Our results support the previous findings, as they show that women are less likely to receive one of the relevant drug therapies (including TNF-alpha inhibitors). One possible reason for this difference between women and men could be the fact that a large proportion of women in our data are of reproductive age. Consequently, physicians might prefer a restrained use of immunosuppressants or biologicals if women wish to have a child.<sup>26</sup> However, our analysis does not focus on resource-use and should be interpreted with caution concerning this matter.

Furthermore, our study shows that with increasing **age** the probability diminishes for a healthcare provision in accordance with the IBD-pathways, and older patients are less likely to receive a relevant drug therapy as well as to have an IBD related hospitalization than younger ones. One can hypothesize that this is related to a decreasing

disease severity with increasing age in patients with IBD.<sup>28</sup> Furthermore, in older age groups the IBD might fade into the background and other needs come to the force. Lastly, older patients might have established a closer relationship to their GP and neglect specialist visits.

6) Our results reveal that **UC** patients are consistently more likely to receive a supply consistent with the IBD-pathways and are less likely to receive certain drugs as well as to be hospitalized (IBD-related) than **CD** patients. These findings are in line with the established knowledge in the field of IBD. It has been shown that a larger proportion of CD patients require surgical treatment over the course of the IBD than UC patients, because of a higher complication rate.<sup>29,30</sup> More complications might also explain our finding that UC patients are less likely to receive one of the relevant drug therapies compared to CD patients. Furthermore, mesalamine (5-aminosalicylic acid) has become the standard therapy in patients with UC.<sup>31</sup> Thus, UC patients might be less likely to receive one of the drugs that are considered in the present study than MC patients. Moreover, studies show that CD is associated with smoking.<sup>32-34</sup> At the same time smoking is more widespread among the lower than the higher social classes.<sup>35</sup> If it is assumed that higher social classes have a better conscious awareness of the causes of the respective illness and the treatment methods, this could be an explanation for higher probability of UC to receive a supply consistent with the IBD-pathways compared to CD patients. However, the social class of the individuals in our data cannot be observed and thus our explanation is tentative.

Our results show that both the specialist density and district type have an impact on the healthcare of patients with IBD. However, our analyses are mainly based on the German IBD-pathways that were formulated as a minimum degree of care for IBD-

patients. They do not compile the determination of an oversupply. Therefore, our analyses intend to identify undersupply only. To summarize, there is no clear evidence for a general undersupply (defined by the pathways) of patients with IBD in rural areas in our data. They, however, reveal that in general a significantly large proportion of the patients are not treated according to the IBD-pathways. Against this background, the question arises whether the pathways are actually suitable for a comprehensive implementation. Further research is necessary to clarify the impact of differences in the quality and quantity of certain treatments on e.g. costs and quality of life of patients with IBD.

Furthermore, we would like to clarify that an “adequate” healthcare in patients with IBD is not solely related to the frequency of specialist visits. In order to examine the impact of increased utilization, it would be interesting to link our insights to other utility measures and clinical data, e.g. quality of life, health status and well being of patients. These data are not available in German claims data. Therefore, our study is a first approach to access the healthcare of patients with IBD. There are more recommendations in the German IBD-pathways that refer to other aspects, which, however, cannot be analyzed by using claims data. Nevertheless, the IBD-pathways were developed in interdisciplinary working groups including patient representatives and should represent a consensus on how to treat patients in an optimal manner.<sup>1</sup>

In the following, we will highlight limitations with respect to the variables used, the methodology, and the generalizability of the results, even though the data used and the methodology are the best available to our knowledge. German Claims data involve some general limitations that are not further discussed here.<sup>36</sup> Concerning the independent variables, we want to stress that no variable which comprises clinical

data (e.g. disease activity, severity grades of a disease, symptom scores, lab test results, QoL data, smoking status, BMI etc.) is available in our data due to data protection regulations. Therefore, a classification regarding the disease severity is only possible based on drug prescriptions. There might be other differences between patients that could have biased our results.

The district type variable is also subject to limitations. As stated in the method section, the variable reflects among others the population density and is set by the government. However, it does not necessarily reflect the distances to large cities and patients living next to large cities might travel to visit specialists. If that is the case, our results can be biased in the direction of smaller differences between urban and rural areas. Another important variable in our study is the specialist density that takes gastroenterologists, internists (without a key focus), and gastroenterological authorized physicians into account. This definition is subject to uncertainty because it cannot precisely foresee which physician has to be considered as a specialist for IBD. Therefore, we conducted our analyses with an alternative definition taking only gastroenterologists and gastroenterological authorized physicians into account. Our results changed slightly but the interpretation remained the same. Thus we consider our results robust regarding this aspect.

Concerning our dependent variables, we want to highlight that the analysis on regular specialist visits is limited by the nature of German claims data and reimbursement schemes in the inpatient sector. Services in the inpatient sector are reimbursed based on Diagnosis Related Groups (DRG) and data does not comprise the information on whether patients were treated by an IBD specialist or not. Therefore, specialist visits in the inpatient sector were not considered in the present study and some

patients probably had regular specialist visits although they were coded as if they had not. However, from our point of view this problem applies to all patients independent of whether they are living in rural or urban areas and should not bias our results in relative terms.

Furthermore, our definition of a steroid medication might cause bias in our results. Only Prednisolon and Prednison were considered for the identification. Although these both drugs are the most common in the treatment of IBD there might be other steroids which may be substituted.<sup>37</sup> Lastly, it cannot be ruled out that drug prescriptions are motivated by other diseases than IBD. This is especially the case with TNF-alpha inhibitors that are also used for e.g. rheumatic diseases. This fact could bias our analysis of drug treatments.

Our methodological approach also has limitations that need to be considered. We would like to stress that the odds ratio interpretation, which is used in the present study, is not equivalent to the relative risk interpretation. Therefore, e.g. an OR of 2 does not necessarily correspond to a twofold risk of developing a certain exposure. This interpretation would be correct for a relative risk of 2. However, both measures are quite similar under certain conditions and differences do not lead to a different interpretation in the present study. Furthermore, we included age as a simple linear specification in our models only. This approach may not be appropriate to reveal the impact of age on the outcomes. However, we repeated our analyses including a squared age term and our results remained unchanged.

Finally, we would like to highlight that the generalizability of our results to all IBD patients in Germany is limited, although the TK is one of the biggest sickness funds in

Germany. This is mainly due to the fact that each sickness fund differs in terms of the group of insured individuals. The comparison of our data with those for the total population of Germany shows that in our data individuals living in urban areas and in the old states of Germany are slightly overrepresented. Therefore, a generalization should be done with caution. However, there is no information available on the geographical distribution of IBD patients in Germany. Besides, it can be assumed that the estimated number of unreported cases of IBD is high in Germany due to the fact that the disease often progress over a longer period.<sup>29</sup> If these cases are not evenly distributed across urban and rural areas, our results could be biased.

The evidence from this study suggests that factors such as specialist density and district type determine the healthcare of patients with IBD in terms of certain recommendations from the pathways. However, no clear evidence for a general undersupply of patients with IBD in rural areas can be claimed. Furthermore, age, gender, and the type of IBD are also important determinants. Finally, the analyses can support the application and modification process of the IBD-pathways.



**Acknowledgements**

AL carried out the studies and data analyses, performed the statistical analysis, and drafted the manuscript. AP designed the study and participated in its coordination and helped to draft the manuscript. OB conceived of the study, provided significant advice and helped to draft the manuscript. RL and SN carried out the collection of data and provided significant advice. JZ participated in the design of the study and provided significant advice. MM conceived of the study and provided significant advice. JMS conceived of the study, participated in its coordination and provided significant advice. All authors read and approved the final manuscript.

**Conflict of interest**

The mission of the Scientific Institute of TK for Benefit and Efficiency in Health Care (Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen, WINEG) is to investigate the value of innovations and new programmatic approaches within the statutory health insurance framework. The author Roland Linder declares that because he belongs to the Techniker Krankenkasse, a potential conflict of interest exists according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors.

## References

1. Raspe H, Conrad S, Muche-Borowski C. Evidenzbasierte und interdisziplinär konsenterte Versorgungspfade für Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 541–62
2. Dignass A, Preiß J, Aust D, *et al.* Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1276–341
3. Hoffmann J, Preiß J, Autschbach F, *et al.* S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1094–146
4. Kociol RD, Greiner MA, Fonarow GC, *et al.* Associations of patient demographic characteristics and regional physician density with early physician follow-up among medicare beneficiaries hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 108: 985–91
5. Fleisher JM, Lou JQ, Farrell M. Relationship between physician supply and breast cancer survival: a geographic approach. *J Community Health* 2008; 33: 179–82
6. Eide MJ, Weinstock MA, Clark MA. The association of physician-specialty density and melanoma prognosis in the United States, 1988 to 1993. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 51–8
7. Jürges H, Pohl V. Medical guidelines, physician density, and quality of care: evidence from German SHARE data. *Eur J Health Econ* 2012; 13: 635–49
8. Bohlken J, Selke GW, van den Bussche H. Prescription differences of dementia drugs in urban and rural areas in Germany. *Psychiatr Prax* 2011; 38: 232–6
9. Roll K. The influence of regional health care structures on delay in diagnosis of rare diseases: the case of Marfan Syndrome. *Health Policy* 2012; 105: 119–27

10. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Physician density and hospitalization for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 633-8
11. Annese V, Daperno M, Rutter MD, *et al.* European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 982–1018
12. Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H. Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 79–84
13. Districts 2009. Bonn: Federal Institute for Research on Building, Urban Affairs and Spatial Development (BBSR), 2011 (Accessed January 7, 2014, at [http://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/Raumeobachtung/Raumabgrenzungen/SiedlungsstrukturelleGebietstypen/Kreistypen/Download\\_ref\\_krs09\\_kty08\\_xls.xls](http://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/Raumeobachtung/Raumabgrenzungen/SiedlungsstrukturelleGebietstypen/Kreistypen/Download_ref_krs09_kty08_xls.xls))
14. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 227–9
15. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Basic Epidemiology*, 2nd edn. Geneva: World Health Organization, 2006
16. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ* 1998; 316: 989–91
17. Norton EC, Wang H, Chunrong A. Computing interaction effects and standard errors in logit and probit models. *Stata Journal* 2004; 4: 154–67
18. Allison PD. *Multiple regression: A primer*. The Pine Forge Press series in research methods and statistics. Thousand Oaks, Calif: Pine Forge Press, 1999
19. Busato A, Künzi B. Primary care physician supply and other key determinants of health care utilisation: the case of Switzerland. *BMC Health Serv Res* 2008; 8: 8

20. Windt R, Glaeske G, Hoffmann F. Versorgung mit TNF- $\alpha$ -Blockern und regionale Unterschiede im Jahr 2010. *Z. Rheumatol.* 2011; 70: 874–81
21. Breyer F, Zweifel P. *Gesundheitsökonomie*, 3rd edn. Springer-Lehrbuch. Berlin [u.a.]: Springer, 1999
22. Schulenburg Jvd, Greiner W. *Gesundheitsökonomik*, 3rd edn. Neue ökonomische Grundrisse. Tübingen: Mohr Siebeck, 2013
23. Jürges H. Health insurance status and physician-induced demand for medical services in Germany: New evidence from combined district and individual level data. Discussion papers / German Institute for Economic Research, Vol 689. Berlin: DIW
24. Steinhäuser J, Joos S, Szecsenyi J, Miksch A. A comparison of the workload of rural and urban primary care physicians in Germany: analysis of a questionnaire survey. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 112
25. Leonard C, Stordeur S, Roberfroid D. Association between physician density and health care consumption: a systematic review of the evidence. *Health Policy* 2009; 91: 121–34
26. Blumenstein I, Bock H, Zosel C, *et al.* Are there gender-related differences in the therapeutic management of patients suffering from inflammatory bowel disease? Subgroup analysis of a prospective multicentre online-based trial. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 1045–51
27. Prenzler A, Bokemeyer B, Schulenburg J von der, Mittendorf T. Health care costs and their predictors of inflammatory bowel diseases in Germany. *Eur J Health Econ* 2011; 12: 273–83
28. Cosnes J, Sokol H, Seksik P. How to Identify High-Risk Patients in Inflammatory Bowel Disease? In: Baumgart DC, Ed. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. New York, Dordrecht: Springer, 2012: 713-725

29. Riemann J, Fischbach W, Mössner J, Galle P. Gastroenterologie in Klinik und Praxis, 1st edn. Stuttgart, New York: THIEME, 2007
30. Hurst RD. Surgical Management of Inflammatory Bowel Disease. In: Cohen RD, Ed. Inflammatory bowel disease: Diagnosis and therapeutics. Clinical Gastroenterology. Totowa, N.J: Humana Press, 2003: 157-199
31. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 123–33
32. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. Gastroenterology 2001; 120: 1093–9
33. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 325–33
34. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. BMJ 1984; 289: 954–6
35. Flint AJ, Novotny TE. Poverty Status and Cigarette Smoking Prevalence and Cessation in the United States, 1983-1993: The Independent Risk of Being Poor. Tobacco Control 1997; 6: 14–8
36. Zeilder J, Braun S. Sekundärdatenanalysen. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg J, Eds. Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012: 243–74
37. Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, 2nd edn. Stuttgart, New York: THIEME, 2009

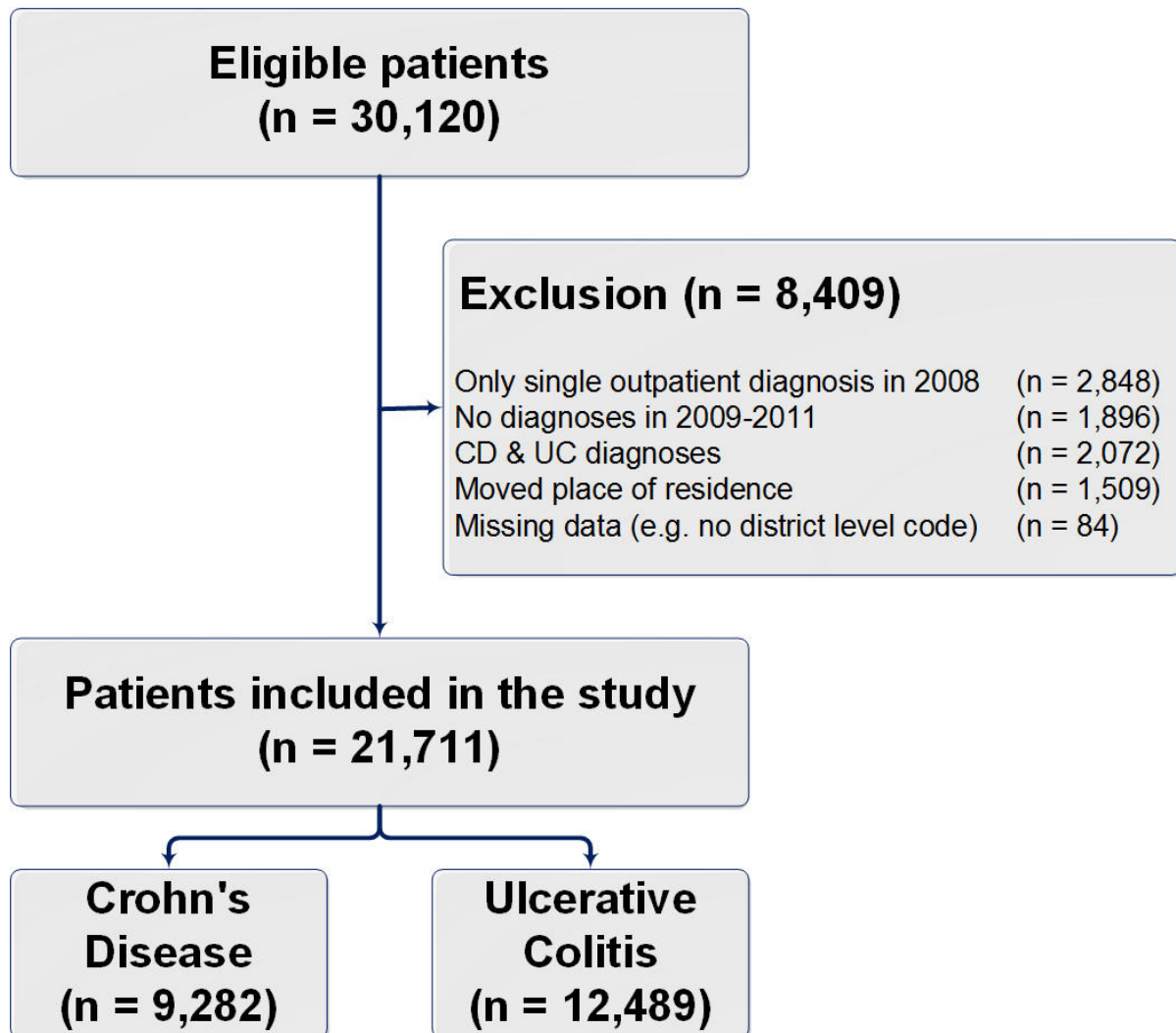
**Figures & Tables:****Figure 1: Patient selection**

Figure 2: Probability of regular specialist visits

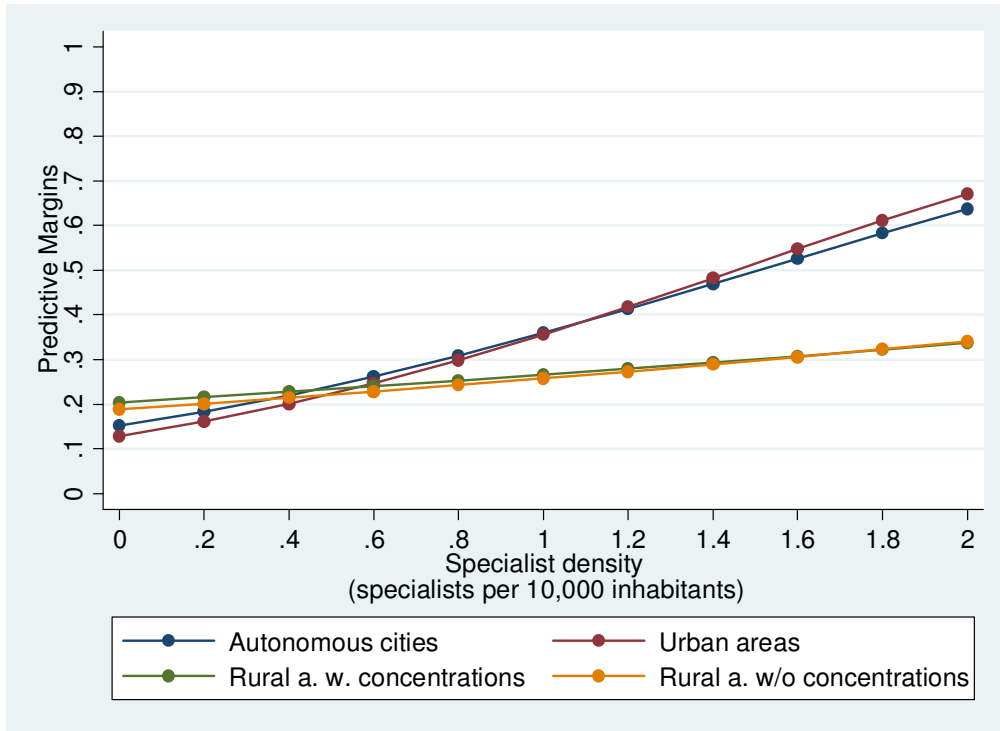


Figure 3: Probability of receiving medication

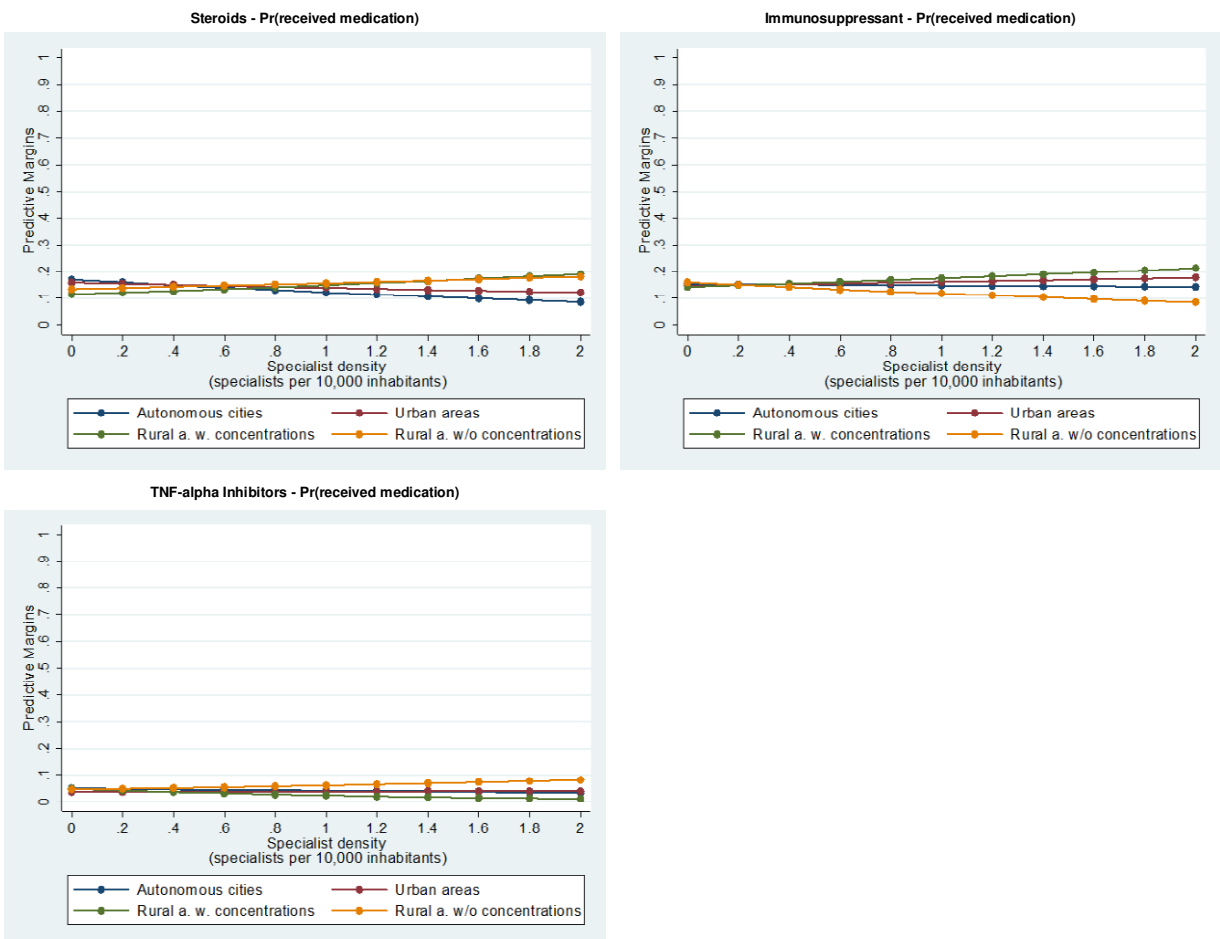
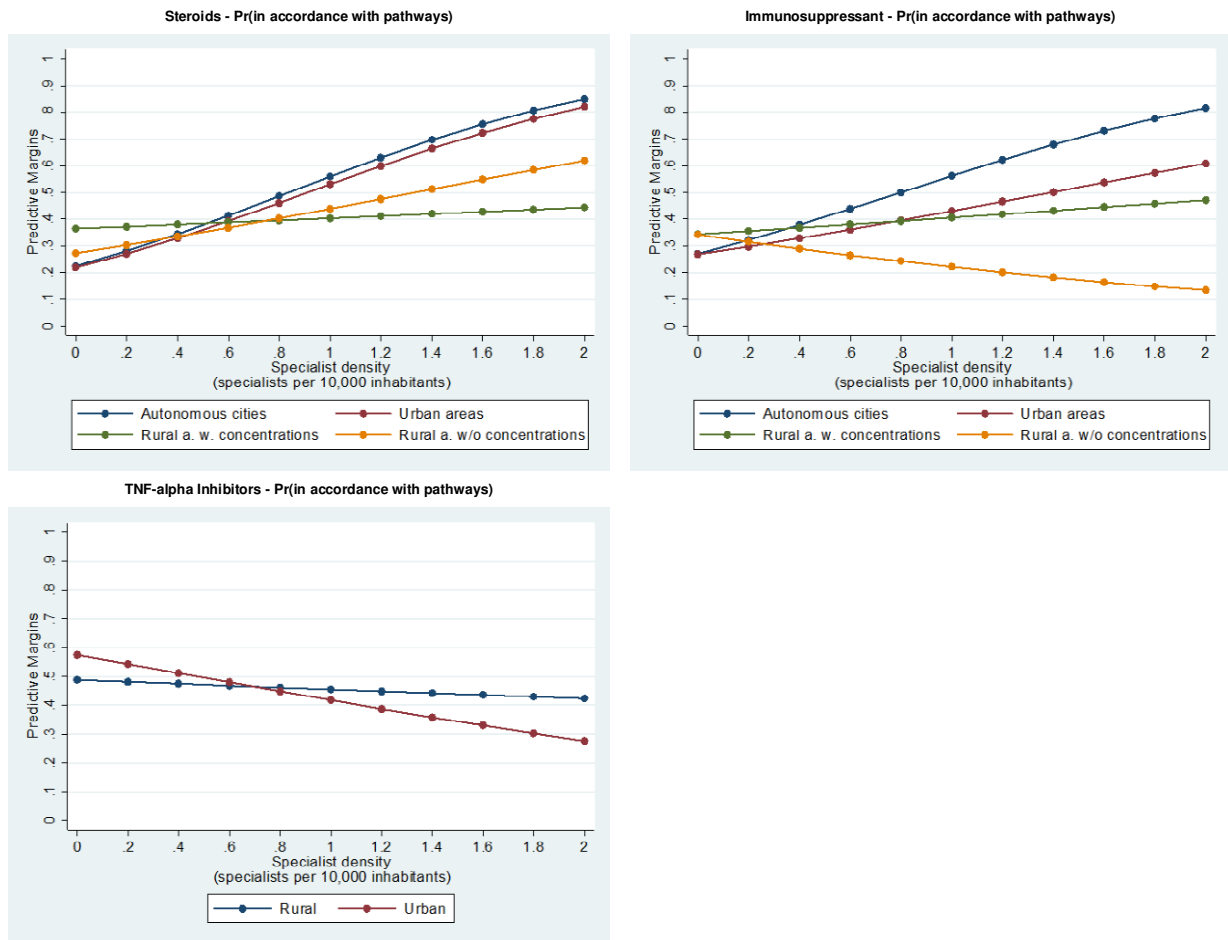
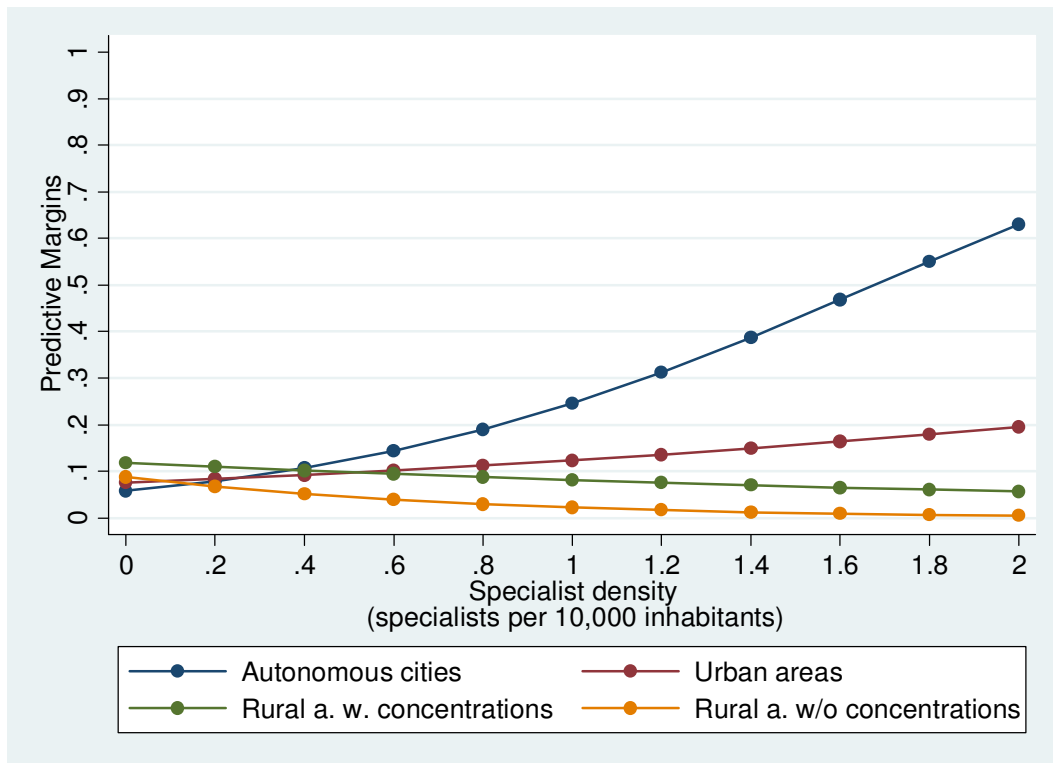


Figure 4: Probability of receiving medication in accordance with pathways

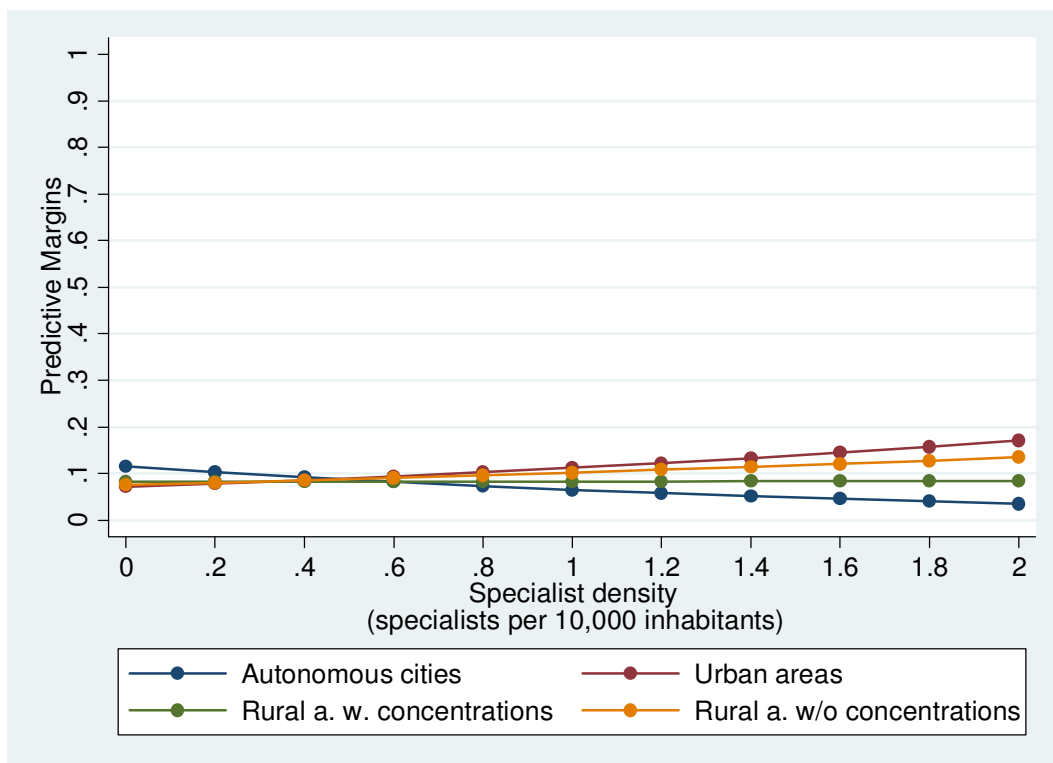




**Figure 5: Probability of regular surveillance colonoscopies**



**Figure 6: Probability of IBD-related hospitalization**



**Table 1: Patient characteristics**

	Crohn's disease (CD)	Ulcerative colitis (UC)	Total
	N= 9,282	N= 12,489	N= 21,711
<b>Gender</b>			
Female	54%	45%	49%
Male	46%	55%	51%
<b>Age (mean/ SD)</b>	47.1 / 14.5	51.9 / 14.7	49.8 / 14.8
<b>Region</b>			
Western States	88%	82%	84%
Eastern States	12%	18%	16%
<b>District Type</b>			
autonomous cities	31%	35%	33%
urban areas	48%	43%	45%
rural areas with concentrations	12%	12%	12%
rural areas devoid of concentrations	9%	10%	10%
<b>Specialist density 1</b> (per 10,000 inhabitants) (mean / SD)	0.38 / 0.18	0.38 / 0.18	0.38 / 0.18
<b>Specialist density 2</b> (per 10,000 inhabitants) (mean / SD)	0.26 / 0.13	0.26 / 0.13	0.26 / 0.13

**Table 2: Descriptive Results (main aspects)**

		<b>Crohn's disease (CD)</b>	<b>Ulcerative colitis (UC)</b>	<b>Total</b>
		N= 9,282	N= 12,489	N= 21,711
<b>Regular specialist visits</b>		20%	22%	21%
<b>Medication</b>				
Permanent steroid therapy	received medication	17%	13%	15%
	with continuous support by a specialist <sup>a</sup>	31%	36%	34%
Permanent immunosuppressive therapy	received medication	21%	11%	15%
	with continuous support by a specialist <sup>a</sup>	33%	37%	35%
TNF-alpha inhibitors therapy	received medication	7%	2%	4%
	with continuous support by a specialist <sup>a</sup>	50%	51%	50%
<b>Surveillance colonoscopy (UC patients ≥ 50 years (n=6,664))</b>		/	9%	/
<b>IBD-related hospitalizations</b>		13%	5%	9%

<sup>a</sup> only patients that received the relevant medication are considered

**Table 3: Regression results (selected variables)**

	regular specialist visits	IBD-drugs						Surveillance colonoscopy	hospitalizations
		Permanent steroid medication		Permanent immunosuppressive therapy		TNF-alpha inhibitors therapy			
	1	2a	2a_pw	2b	2b_pw	2c	2c_pw	3	4
VARIABLES	OR (SE)	OR (SE)	OR (SE)	OR (SE)	OR (SE)	OR (SE)	OR (SE)	OR (SE)	OR (SE)
<b>UC</b> (reference: CD)	1.141*** (0.0398)	0.790*** (0.0311)	1.354*** (0.107)	0.528*** (0.0210)	1.198** (0.0920)	0.293*** (0.0231)	1.073 (0.170)		0.419*** (0.0216)
<b>Female</b> (reference: Male)	0.880*** (0.0297)	0.774*** (0.0302)	0.973 (0.0756)	0.781*** (0.0307)	1.093 (0.0817)	0.800*** (0.0560)	1.000 (0.135)	0.624*** (0.0578)	0.837*** (0.0415)
East Germany (reference: West Germany)	1.634*** (0.0754)	0.664*** (0.0421)	1.504*** (0.185)	0.998 (0.0593)	1.621*** (0.178)	1.068 (0.110)	1.126 (0.215)	0.741** (0.0965)	0.897 (0.0686)
<b>Age</b>	0.987*** (0.00114)	0.986*** (0.00131)	0.979*** (0.00245)	0.962*** (0.00134)	0.994** (0.00250)	0.953*** (0.00237)	0.993 (0.00522)	0.980*** (0.00491)	0.974*** (0.00167)
Observations	21,771	21,771	3,186	21,771	3,283	21,771	900	6,664	21,771

Other variables: district type, specialist density; OR: odds ratio SE: Standard Error, IBD: Inflammatory bowel disease

\*\*\* p<0.01, \*\* p<0.05, \* p<0.1

## **Modul 5**

### **Einführung des neuen Tätigkeitsschlüssels und seine Anwendung in GKV-Routinedatenauswertungen – Möglichkeiten und Limitationen**

Damm, Kathrin

Lange, Ansgar

Zeidler, Jan

Braun, Sebastian

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

*Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2012;  
55: 238-244*

# Einführung des neuen Tätigkeits- schlüssels und seine Anwendung in GKV-Routinedatenauswertungen

## Möglichkeiten und Limitationen

Die Nutzung von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) hat in den letzten Jahren einen immer höheren Stellenwert in der Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung in Deutschland eingenommen. Eine Ursache für die zunehmende Popularität dieser Sekundärdatenquelle ist, dass diese Routinedaten unter Alltagsbedingungen generiert werden und daher einzigartige Informationen über das tatsächliche Versorgungsgeschehen enthalten [1]. Sie lassen bundesweite Analysen über verschiedene Bevölkerungsgruppen und Krankheitsbilder zu. Wesentliche Möglichkeiten zur wissenschaftlichen Auswertung von GKV-Routinedaten ergeben sich aus ihrer längsschnittlichen Verfügbarkeit sowie der versichertenbezogenen Verknüpfungsmöglichkeit von Informationen aus unterschiedlichen Sektoren, die bei der Datenhaltung zumeist über deren Speicherung mit Zuordnung einer pseudonymisierten Identifikationsnummer oder anonymisierten Kennziffer gewährleistet wird [2].

Aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften enthalten GKV-Routinedaten beispielsweise grundlegende Informationen zum Versorgungsgeschehen und ermöglichen die Beschreibung von Versorgungsprozessen [3]. Es können administrative Morbiditätsschätzungen vorgenommen werden, die detaillierte Informationen über die Behandlungsprävalenz und -inzidenz ausgewählter Erkrankungen und die Morbidität der Versicherten erlauben, die das Gesundheitssystem in An-

spruch genommen haben und einen Erstattungsanspruch gegenüber der Krankenversicherung besitzen. Des Weiteren können Informationen zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen auf nationaler, regionaler und sogar kleinräumiger Ebene generiert und Versorgungsmuster detailliert über einen längeren Zeitraum abgebildet werden [3]. Zudem ist die Evaluation der Versorgungsqualität mittels GKV-Routinedaten ebenso möglich wie das Aufzeigen von Versorgungsbedarf und Versorgungsalternativen oder die Bewertung neuer Versorgungsmodelle [4]. Aus gesundheitsökonomischer Sicht eignen sich diese Routinedaten auch zur Durchführung von Krankheitskostenstudien, da zumindest für alle zulasten der GKV erbrachten Leistungen die GKV-relevanten Kosten dokumentiert sind [3]. Dabei sollte jedoch nicht übersehen werden, dass die GKV-Routinedaten primär zu Abrechnungszwecken erhoben werden. Limitationen, die sich hieraus für die wissenschaftliche Analyse ergeben, werden ausführlich bei Zeidler et al. dargestellt [5].

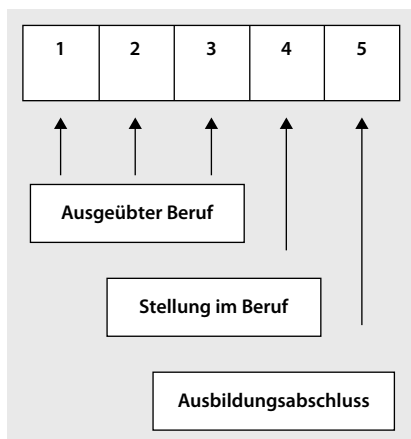
Bei einzelnen Forschungsvorhaben kann es angebracht sein, die gewonnenen Erkenntnisse anhand sozioökonomischer Daten zu verfeinern, sodass neben Angaben zu Diagnosen, Behandlungsprozeduren, verschriebenen Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln auch Informationen zum Schulabschluss, zum sozialen Status und zur ausgeübten Tätigkeit der Versicherten ausgewertet werden können [6]. Aussagen hierüber liefert unter anderem der soge-

nannte Tätigkeitsschlüssel, dessen Aufbau nun aktualisiert wurde und der mit Wirkung zum 01.12.2011 eine Reihe weitergehender Informationen liefert. Die vorliegende Übersichtsarbeit hat zum Ziel, die neue Struktur des Schlüssels vorzustellen. Zudem sollen Einsatzmöglichkeiten für zukünftige Datenauswertungen betrachtet sowie die Grenzen der Nutzung aufgezeigt und diskutiert werden.

### Datengrundlage der gesetzlichen Krankenkassen

Der Umfang der von den Leistungserbringern übermittelten Daten sowie der zu den einzelnen Versicherten erhobenen Merkmale gleicht sich zwischen den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland weitgehend [7]. Unterschiede bestehen lediglich in der Datenhaltung und Datenpflege, da die Kassen zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche EDV- und Datenbanksysteme eingeführt haben. Die große Bandbreite der im deutschen Gesundheitswesen zu erstattenden Leistungen bedingt, dass gesetzliche Krankenkassen über Daten aus nahezu allen relevanten Versorgungssektoren verfügen [7].

Neben Daten aus den einzelnen abrechnungsrelevanten Leistungsbereichen müssen Krankenkassen Versicherungszeiten und soziodemografische Angaben ihrer Versicherten dokumentieren [2]. Diese sogenannten Stammdaten können Aufschluss über grundlegende soziodemografische Merkmale der Versicherten geben. Unter anderem werden in



**Abb. 1** ▲ Aufbau des fünfstelligen Tätigkeitschlüssels. [Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Bundesagentur für Arbeit (2007) [10]]

den Datenbanken der Krankenkassen folgende Merkmale zu einzelnen Versicherten beziehungsweise einzelnen Versicherungsintervallen gespeichert [2]:

- Geburtstag,
- Geschlecht,
- Staatsangehörigkeit,
- drei- oder vierstellige Postleitzahl beziehungsweise Gemeindekennziffer,
- Familienstand,
- Versicherungsstatus (beispielsweise Versicherungspflichtiger, Familienversicherter, Rentner) beziehungsweise Art des Krankenversicherungsbeitrags,
- Beschäftigungsstatus,
- Beruf, Stellung und Ausbildung (bei Berufstätigen),
- Arbeitgebernummer (bei Berufstätigen),
- Branche (bei Berufstätigen) sowie
- Austrittsgrund bei Beendigung des Versicherungsverhältnisses (einschließlich Angabe zu Sterbefällen).

Die Versicherten der gesetzlichen Krankenkassen lassen sich zwei Gruppen zuordnen, der Gruppe der Mitglieder und der der Familienversicherten [2]. Mitglieder sind alle Versicherten, für die Beitragszahlungen fällig werden. Es handelt sich dabei um versicherungspflichtige Arbeitnehmer, freiwillig Versicherte (zum Beispiel bei Überschreitung der Beitragsbemessungsgrenze), Arbeitslosengeldempfänger mit Beitragszahlungen durch entsprechende Institutionen sowie die wachsende Gruppe der Rentner. Fa-

milienversicherte sind hingegen Personen, die über die Versicherung, das heißt die Mitgliedschaft des Ehepartners oder Elternteils bei derselben Krankenkasse und nach den aktuellen gesetzlichen Bestimmungen ohne eigene Beitragszahlungen Versicherungsleistungen der Krankenkasse erhalten. Diese Familienversicherten werden in der Regel nur dann ohne zusätzliche Entgelte mitversichert, wenn sie nicht selbst über ein regelmäßiges Einkommen verfügen. Es handelt sich somit typischerweise um den Personenkreis der minderjährigen beziehungsweise schulpflichtigen Kinder, der nicht berufstätigen Ehepartner von Mitgliedern sowie der sich in der Ausbildung befindenden (studierenden) Kinder. Zwischen den Mitgliedergruppen und Familienversicherten unterscheidet sich der Umfang der über sie vorliegenden Stammdaten. So finden sich beispielsweise offizielle Angaben zur Schulbildung und zum erlernten Beruf nur bei den versicherungspflichtigen Arbeitnehmern und freiwillig Versicherten, nicht aber oder gegebenenfalls nur in älteren Datenbeständen bei den übrigen Gruppen, beispielsweise bei Rentnern oder Arbeitslosen.

## Der Tätigkeitschlüssel

### Grundlagen

Nach § 28a Abs. 1 SGB IV sowie der Datenerfassungs- und -übermittlungsverordnung (DEÜV) haben Arbeitgeber ihre in der Kranken-, Pflege-, Rentenversicherung oder nach dem Recht der Arbeitsförderung kraft Gesetzes versicherten Beschäftigten sowohl zu Beginn und zum Ende des Beschäftigungsverhältnisses als auch bei weiteren Veränderungen des Dienstverhältnisses nach § 28 a Abs. 1 Nr. 3–20 SGB IV zu melden [8]. Zudem hat der Arbeitgeber, nach Satz 2, Meldung über jeden am 31. Dezember des Vorjahres Beschäftigten zu machen (Jahresmeldung). Diese Meldungen zur Sozialversicherung enthalten neben Angaben zur Person auch Angaben zur Tätigkeit (Tätigkeitschlüssel) nach dem Schlüsselverzeichnis der Bundesagentur für Arbeit (§ 28 a Abs. 3 SGB IV) und werden den Einzugsstellen, in der überwiegenden Zahl der Fälle den

Krankenkassen der Arbeitnehmer, übermittelt [9].

Auf Grundlage der Meldungen führt die Krankenkasse ihr Versichertenverzeichnis und übermittelt die Daten dem Rentenversicherungsträger – der seinerseits das Versichertenkonto für später zu erbringende Leistungen anlegt beziehungsweise fortschreibt – sowie der Bundesagentur für Arbeit (BA), die ebenfalls mit den versichertenbezogenen Tätigkeitsangaben arbeitet. Letztere nutzt die Daten unter anderem zur Berufsberatung, Förderung der beruflichen Bildung und der beruflichen Rehabilitation. Daneben verwendet das wissenschaftliche Institut der BA – das Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung – die Angaben aus den Meldungen zur Erstellung von Studien und Statistiken über die Beschäftigung im Bundesgebiet [10, 11].

Entsprechend den oben bereits beschriebenen Mitglieder- beziehungsweise Meldestrukturen, werden die Angaben zur Tätigkeit für versicherungspflichtige Arbeitnehmer und freiwillige Mitglieder, nicht aber für die übrigen Mitglieder oder die Familienversicherten erfasst [6].

### Der Tätigkeitschlüssel bis zum 30.11.2011

Der bis 30.11.2011 verwendete Tätigkeitschlüssel setzte sich aus fünf Ziffern zusammen. Dabei geben die ersten drei den ausgeübten Beruf der gemeldeten Person wieder (■ **Abb. 1**). Hier ist allein die ausgeübte Tätigkeit – im Zweifel die überwiegend ausgeübte Tätigkeit – und nicht der erlernte beziehungsweise früher ausgeübte Beruf relevant. Grundlage der Tätigkeitseinstufung ist die „Klassifikation der Berufe“ der BA aus dem Jahr 1988 [12, 13].

Die vierte Ziffer des Tätigkeitschlüssels beschreibt die Stellung des Arbeitnehmers im Beruf, unterteilt wie in ■ **Tab. 1** dargestellt.

Die fünfte Schlüsselstelle kombiniert die höchste erreichte Schulbildung mit der höchsten abgeschlossenen Berufsausbildung, wie in ■ **Tab. 2** dargestellt.

In den letzten Jahren haben sich sowohl die Berufs- und Beschäftigungslandschaft verändert als auch die Ausbildungsstruktur beziehungsweise die Bedeutung der beruflichen Stellung [14, 15]. Es sind neue Ausbildungsabschlüsse entstanden,

und die Trennung zwischen Arbeitern und Angestellten ist bereits seit 2006 rentenrechtlich irrelevant. Die veraltete Klassifikation der Berufe wurde nun durch eine überarbeitete Version (KldB 2010) ersetzt, die sowohl eine hohe Kompatibilität zur internationalen Berufsklassifikation ISCO-08 (International Standard Classification of Occupations 2008) aufweist, als auch das Nebeneinander zweier verschiedener nationaler Klassifikationen (der BA und des Statistischen Bundesamtes) beendet. Ausführliche Informationen zur Entwicklung und Systematik der Klassen werden von der BA zur Verfügung gestellt [14, 15].

Die KldB 2010 ist in die Neukonzeption des Tätigkeitsschlüssels eingeflossen. Dieser wird ab Dezember 2011 das bereits seit Längerem bestehende neunstellige Signierfeld ausfüllen.

### Der Tätigkeitsschlüssel seit dem 01.12.2011

Bereits seit dem Jahr 1999 wurde diskutiert, den Tätigkeitsschlüssel an die veränderten Rahmenbedingungen anzupassen. Dieser nun verfügbare Schlüssel mit Gültigkeit für Meldungen seit dem 01.12.2011 setzt sich aus insgesamt neun Ziffern zusammen (■ **Abb. 2**).

Den ausgeübten Beruf beziehungsweise die ausgeübte Tätigkeit geben nun die ersten fünf Ziffern an, beruhend auf der KldB 2010 [14, 15]. Die Kästchen 6 und 7 trennen die bisher kombinierte Angabe zum Ausbildungsabschluss in den höchsten allgemeinbildenden Schulabschluss [ohne Abschluss, Hauptschule, Mittlere Reife, (Fach-)Abitur, unbekannter Abschluss] der gemeldeten Person und den höchsten Ausbildungsabschluss (ohne Abschluss, Abschluss einer Berufsausbildung oder einer Fachschule, Bachelor, Diplom/Master, Promotion, Abschluss unbekannt). Die nicht länger relevante Trennung zwischen Arbeitern und Angestellten entfällt ebenso wie die gesonderte Kennzeichnung von Auszubildenden. Letztere findet sich im Meldeverfahren bereits an anderer Stelle (Personengruppenschlüssel) und war damit redundant. Eine Neuerung wurde mit der Stelle 8 zugefügt. Zeitarbeitsunternehmen mit einer Erlaubnis zur erwerbsmäßigen Arbeit-

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:238–244 DOI 10.1007/s00103-011-1418-7  
© Springer-Verlag 2012

K. Damm · A. Lange · J. Zeidler · S. Braun · J.M. Graf von der Schulenburg

### Einführung des neuen Tätigkeitsschlüssels und seine Anwendung in GKV-Routinedatenauswertungen. Möglichkeiten und Limitationen

#### Zusammenfassung

GKV-Routinedatenanalysen haben in den letzten Jahren einen wichtigen Stellenwert erhalten. Dabei kann es in einzelnen Forschungsprojekten angebracht sein, die Ergebnisse durch sozioökonomische Daten zu verfeinern und zu standardisieren. Informationen zum Schulabschluss, zum sozialen Status und der ausgeübten Tätigkeit der Versicherten liefert unter anderem der sogenannte Tätigkeitsschlüssel. In den letzten Jahren haben sich sowohl die Berufs- und Beschäftigungslandschaft verändert als auch die Ausbildungsstruktur und die Bedeutung der beruflichen Stellung. Es gab daher bereits seit einigen Jahren Diskussionen darüber, den Tätigkeitsschlüssel an die veränderten Rahmenbedingungen anzupassen. Mit Wirkung zum

01.12.2011 wurde nun sein Aufbau aktualisiert und um weitergehende Informationen ergänzt. Dabei wurde auch die veraltete Klassifikation der Berufe durch eine überarbeitete Version ersetzt, die in die Neukonzeption des Tätigkeitsschlüssels eingeflossen ist. Die vorliegende Übersichtsarbeit stellt die Struktur des Schlüssels vor. Zudem sollen Einsatzmöglichkeiten für zukünftige Datenauswertungen betrachtet sowie die Grenzen der Nutzung aufgezeigt und diskutiert werden.

#### Schlüsselwörter

Tätigkeitsschlüssel · Routinedatenanalysen · Gesetzliche Krankenversicherung · Deutschland · Sozioökonomie

### Implementation of the new German job role code and its application in claims data analysis. Possibilities and limitations

#### Abstract

In recent years, claims data analyses have become of increasing importance in several scientific disciplines in Germany. In specific research projects, it can be necessary to refine and to standardize the results by socio-economic data. Information about graduation, social status, and occupation are provided by the German job role code for all people insured by statutory health insurance. During recent years, the working scheme has changed and new professions have appeared. Therefore, there has been a discussion about actualization and modification of

the job role code. Since December 2011, an actualized job role code with an extensive set of new information is available. In addition, a new classification of professions is available in Germany which was considered in the design of the new job role code. The aim of this overview is to describe the structure of the new job role code as well as to discuss possible uses and limitations.

#### Keywords

Job role code · Claims data · Statutory health insurance · Germany · Socioeconomics

nehmerüberlassung nach § 1 Arbeitnehmerüberlassungsgesetz geben hier an, ob ihre Beschäftigten als Zeitarbeiter eingesetzt werden. Die letzte Schlüsselziffer kombiniert die Punkte Arbeitszeit (Voll- oder Teilzeit) und Befristung (befristet, unbefristet). Der Aspekt der Befristung ist neu hinzugekommen. Ein weiteres Problem des alten Schlüssel-systems war die Angabe „Arbeitszeit“ und „Stellung im Beruf“ in einer Ziffer. Letztere konnte bislang nur für Vollzeitbeschäftigte angegeben werden, da „Teilzeit“ als eigenständige berufliche Stellung zu verschlüsseln war.

■ **Abb. 3** zeigt ein Beispiel für die Verschlüsselung seit dem 01.12.2011. Im vorliegenden Fall handelt es sich um eine Altenpflegerin mit mittlerer Reife, Ausbildungsabschluss an der Berufsfachschule für Altenpflege, nicht in einer Zeitarbeitsfirma angestellt und mit unbefristetem Teilzeitarbeitsvertrag. Die Zahlenabfolge setzt sich nun wie folgt zusammen. Die erste Ziffer „8“ gibt den Berufsbereich, hier „Gesundheit, Soziales, Lehre, Erziehung“ an. Die zweite Ziffer „2“ spezifiziert die Angabe, hier als „Nichtmedizinischer Beruf“, und die dritte Zif-



Tab. 1 Stellung im Beruf	
Vollzeitbeschäftigte:	
– Auszubildende (Lehrlinge, Praktikanten/innen etc.)	0
– Arbeiter/innen, die nicht als Facharbeiter/innen tätig sind	1
– Arbeiter/innen, die als Facharbeiter/innen tätig sind	2
– Meister/innen, Polier/innen	3
– Angestellte (aber nicht Meister/innen im Angestelltenverhältnis)	4
– Heimarbeiter/innen, Hausgewerbetreibende	7
Teilzeitbeschäftigte, mit einer Wochenarbeitszeit von	
– weniger als 18 Stunden (einschließlich geringfügig Beschäftigter)	8
– 18 Stunden und mehr, jedoch nicht vollbeschäftigt	9

Tab. 2 Ausbildungsabschluss	
Volks-/Hauptschule, mittlere Reife oder gleichwertige Schulbildung:	
– ohne abgeschlossene Berufsausbildung	1
– mit abgeschlossener Berufsausbildung	2
Abitur (Hochschulreife allgemein oder fachgebunden)	
– ohne abgeschlossene Berufsausbildung	3
– mit abgeschlossener Berufsausbildung	4
Abschluss einer Fachhochschule	
Hochschul-/Universitätsabschluss	
Ausbildung unbekannt, Angabe nicht möglich	7

fer „1“ gibt an, dass es sich um einen Beruf in der Altenpflege handelt. Die vierte Ziffer zeigt, ob keine weitere Spezialisierung „0“, eine sonstige Spezialisierung „8“ oder eine Führungsposition „9“ vorliegt. Die fünfte Ziffer, hier die „2“, bezieht sich auf das berufliche „Anforderungsniveau“. Sie reicht von 1 (Anlernertätigkeiten) bis 4 (hoch komplexe Tätigkeiten).

Zum Vergleich zeigt **Abb. 4** die Zifferkombination nach dem alten Schlüssel; dabei wurde eine Teilzeitbeschäftigung von mindestens 18 Stunden angenommen. Die dreistellige Angabe zum ausgeübten Beruf, hier die „861“, ist unspezifischer und weniger nachvollziehbar, da mit ihr sowohl eine „Altenpflegehelferin“ als auch eine „Altenpflegerin“, „Fachaltenpflegerin“ oder „Lehrkraft beziehungsweise Leiterin einer Altenpflegeschule“ gemeint sein kann. Auch ist die Angabe der Schulbildung weniger trennscharf, und die Angabe der Teilzeitbeschäftigung lässt keine weiteren Rückschlüsse auf die Stellung im Beruf zu.

### Zusammenhänge mit anderen Ziffern

Neben den Angaben zur Tätigkeit sind mit der Meldung zur Sozialversicherung auch ein dreistelliger Personengruppen-

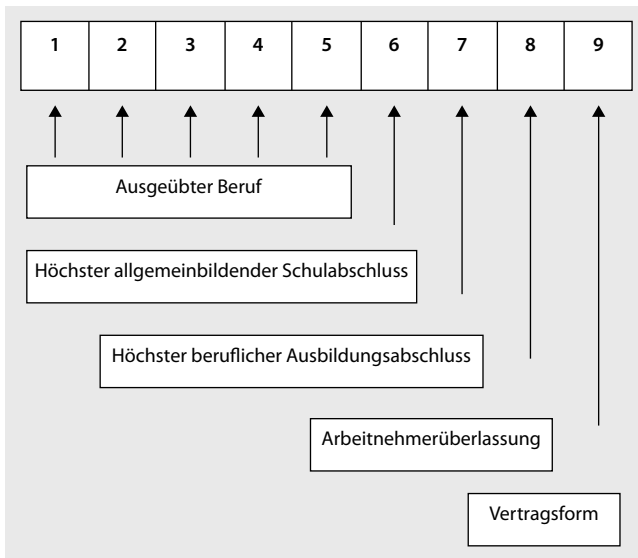
schlüssel und vierstelliger Beitragsgruppenschlüssel auszufüllen. Die Verknüpfung dieser beiden Schlüssel mit dem Tätigkeitsschlüssel macht eine genauere sozioökonomische Zuordnung möglich. So erfasst der Personengruppenschlüssel relativ umfassend den Beschäftigungsstatus; unter anderem wird hier zwischen sozialversicherungspflichtig Beschäftigten ohne besondere Merkmale (101), Auszubildenden (102), Beschäftigten in Altersteilzeit (103), Praktikanten (105), Werkstudenten (106), behinderten Menschen in Werkstätten (107), Vorruhestandsgeldbeziehern (108) oder auch geringfügig entlohnten (109) und kurzfristig Beschäftigten (110) unterschieden. Sobald mehrere Schlüssel auf den Arbeitnehmer zutreffen, ist der niedrigste zu wählen, sofern es sich nicht um eine kurzfristige oder geringfügig entlohnte Tätigkeit handelt, die grundsätzlich vorrangig anzugeben ist. Der Beitragsgruppenschlüssel ergänzt die Meldungen um Angaben zur Art des Krankenversicherungsbeitrags (erste Schlüsselziffer) sowie zu den Beiträgen zur Renten-, Arbeitslosen- und Pflegeversicherung (zweite bis vierte Ziffer). Die erste Ziffer des Schlüssels unterscheidet unter anderem zwischen „Kein Beitrag“ zur Krankenversicherung (0), „Allgemeiner Beitrag“ (1), „Pauschalbeitrag für gering-

fällig Beschäftigte“ (6) oder auch „Freiwillige Krankenversicherung/Firmenzahler“ (9). Letztere Angabe gilt, sofern der Arbeitgeber die Beiträge zur Krankenversicherung für freiwillige Mitglieder abführt. Theoretisch ist es möglich, durch den Abgleich von Beitragsgruppen-, Personengruppen- und Tätigkeitsschlüssel einzelne Unstimmigkeiten der Meldungen und/oder Kodierung aufzudecken. So sollte beispielsweise für die Personengruppe „101 – sozialversicherungspflichtig Beschäftigte ohne besondere Merkmale“ ein fünf- beziehungsweise neunstelliger Tätigkeitsschlüssel vorliegen.

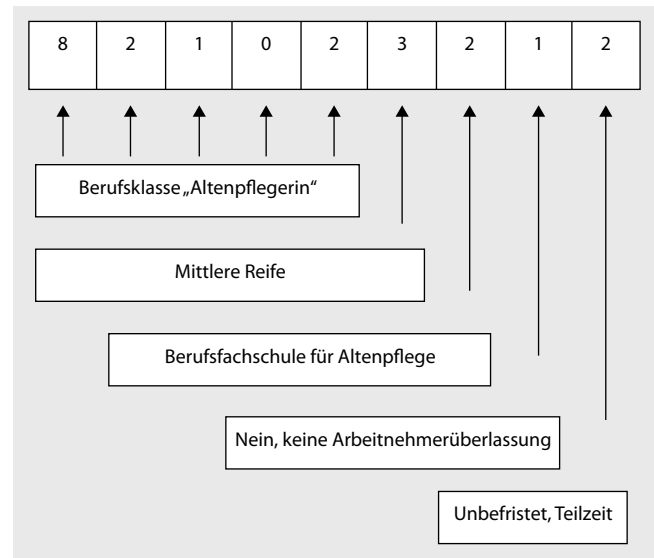
### Mögliche Nutzungen des Tätigkeitsschlüssels

Die Möglichkeiten der Nutzung des Tätigkeitsschlüssels im Zuge von Routinedatenanalysen sind vielfältig, betreffen jedoch (bislang) meist die Angaben zum ausgeübten Beruf. In diesem Zusammenhang sind zunächst die berufsgruppenspezifischen Analysen zu nennen; hier dient der Tätigkeitsschlüssel zur Selektion beziehungsweise Abgrenzung einer Kohorte mit gleichem Beruf. Diesbezüglich gibt es bereits eine Reihe wissenschaftlicher Auswertungen. Zoike und Bödeker [17] analysieren in ihrer Arbeit beispielsweise die Arbeitsunfähigkeit bei unterschiedlichen Berufsgruppen mithilfe von Daten des BKK-Bundesverbandes. Braun und Müller [18] fokussieren anhand von Abrechnungsdaten der Gmünder Ersatzkasse auf die Belastungs- und Gesundheitssituation von Bürofachkräften. Für diese Analysen ist die Umstellung auf die Kldb 2010 von besonderer Relevanz. Neue Auswertungsansätze könnten sich aus der einfacheren Identifizierbarkeit der beruflichen Anspruchsniveaus und der höheren internationalen Vergleichbarkeit ergeben.

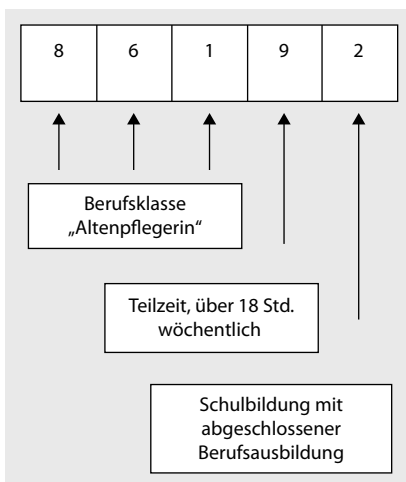
Weiterhin eignet sich der Tätigkeitsschlüssel für Untersuchungen von gesundheitlicher Ungleichheit; hier werden seine Komponenten als Proxy für den sozioökonomischen Status verwendet. Geyer und Peter [19, 20] untersuchen in diesem Kontext den Einfluss des Einkommens, der Qualifikation und des beruflichen Status auf die Mortalität. Des Weiteren zeigen Peter, Yong und Geyer



**Abb. 2** ▲ Aufbau des neunstelligen Tätigkeitsschlüssels. [Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Bundesagentur für Arbeit (2010) [16]]



**Abb. 3** ▲ Beispiel der Verschlüsselung des neunstelligen Tätigkeitsschlüssels. [Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an Bundesagentur für Arbeit (2010) [16]]



**Abb. 4** ▲ Beispiel der Verschlüsselung des fünfstelligen Tätigkeitsschlüssels. (Quelle: Eigene Darstellung)

[21] einen Zusammenhang zwischen Beruf und Morbidität bei Personen mit ischämischen Herzkrankheiten. Neben der Angabe zur ausgeübten Tätigkeit können in solchen Untersuchungen auch Angaben zur beruflichen Stellung und Schulbildung eine Rolle spielen. Aufgrund der getrennten Darstellung der schulischen und beruflichen Bildung sowie der beruflichen Stellung, der Arbeitszeit und der Angabe der Arbeitnehmerüberlassung (Zeitarbeit) im neuen Tätigkeitsschlüssel ergeben sich hier weitere Möglichkeiten.

Als Drittes lässt sich der neue Tätigkeitsschlüssel zur Standardisierung von Ergebnissen der Routinedatenanalysen einsetzen. Dies gilt insbesondere dann, wenn Daten von nur einer oder wenigen Krankenkassen genutzt werden. Die Versichertenstruktur einzelner Krankenkassen ist meist nicht repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung, da sie historisch bedingt über ein bestimmtes Stammklientel verfügen [2]. Unterschiede bestehen hier auch mit Blick auf die Verteilung der Versicherten nach Berufsgruppen, sodass es zum Beispiel bei Analysen der Arbeitsunfähigkeits- (AU-) Zeiten zu erheblichen diesbezüglichen Unterschieden zwischen den einzelnen Krankenkassen kommt [17]. Folglich sind Ergebnisse von Routinedatenanalysen in der Regel nicht übertragbar, weder auf eine andere Kasse noch auf die Gesamtbevölkerung [22]. Zoike und Bödeker [17] begegneten dieser Herausforderung bei ihren Analysen zur Arbeitsunfähigkeit durch eine Standardisierung der vorhandenen Daten. Die Standardisierung wird hier mit Referenzdaten des statistischen Bundesamtes vollzogen und umfasst die Variablen Alter, Geschlecht, Branchen- und Berufsstruktur. Es werden also Komponenten des Tätigkeitsschlüssels zur Anpassung genutzt. Dieser Prozess sollte zukünftig auch auf weitere Routinedatenanalysen übertragen werden, sodass die resultierenden Er-

gebnisse mit Blick auf ihre Generalisierbarkeit belastbarer sind.

Eine weitere Möglichkeit ist die Nutzung der Komponenten des Tätigkeitsschlüssels als Matching-Variable zur Kontrollgruppenbildung. Wird bei einer Analyse ein Vergleichsgruppenansatz genutzt, müssen die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe in ihrer Struktur möglichst identisch sein, um die Entwicklung der interessierenden Variable adäquat abbilden zu können. Insbesondere bei Kostenanalysen ist die Einbeziehung von Faktoren wie Bildungsstand und beruflichem Status von Interesse, da auf diese Weise zum Beispiel gesundheitsschädliche Effekte bestimmter Berufe (toxische Einflüsse, psychomente Belastung) und ihre Auswirkungen auf die betrachteten Kosten ausgeglichen werden können [6].

Neben den Möglichkeiten und Vorteilen, die der neue Tätigkeitsschlüssel bietet, ergibt sich allerdings das Problem der Überleitung des alten. So könnte der Bruch in der Schlüsselssystematik insbesondere bei Zeitreihendarstellungen zu Schwierigkeiten führen. Zwar wurde von der BA bereits ein Umsteigeschlüssel veröffentlicht, jedoch mit dem Hinweis, dass häufig kein eindeutiger Umstieg festgelegt werden kann [14]. Für diese Fälle wird ein Schwerpunkt genannt, und es werden auch alle weiteren infrage kommenden Umstiege angegeben. Zur Eingrenzung

der Möglichkeiten empfiehlt die BA, zusätzliche Informationen, wie zum Beispiel die Angabe zum Wirtschaftszweig, heranzuziehen. Ausgeschlossen werden kann auch nicht, dass Umstellungsschwierigkeiten beim Arbeitgeber auftreten.

Soll der Tätigkeitsschlüssel im Rahmen von Datenanalysen genutzt werden, kann die limitierte Zahl der erfassten Personen ein Problem darstellen. So wird eine Repräsentativität für die Gesamtbevölkerung dadurch eingeschränkt, dass in ihm Daten der Privatversicherten und Familienversicherten fehlen [19]. Weitere Limitationen betreffen die Datenqualität, auf die im folgenden Abschnitt näher eingegangen wird.

## Qualität des Tätigkeitsschlüssels

Die Qualitätssicherung aller in den Analysen von Routinedaten verwendeten Variablen ist von hoher Relevanz, da es aufgrund ihres Sekundärdatencharakters leicht zu falschen Ergebnissen und Fehlinterpretationen kommen kann. Zur Qualität des Tätigkeitsschlüssels gibt es eine Reihe erwähnenswerter Aspekte, die sich zum einen auf die Konstruktion des Schlüssels beziehen. Andererseits entstehen aber auch Probleme bei der Übermittlung und Meldung der Daten durch die Arbeitgeber sowie bei ihrer Verarbeitung in den Krankenkassen.

„Die Voraussetzung für die Zuverlässigkeit [...] liegt in einer regelmäßigen Meldung durch die Betriebe sowie in der Pflege des Datenbestandes durch die Krankenkassen“ [6]. Dieses Zitat verdeutlicht die große Schwierigkeit bei der Nutzung des Tätigkeitsschlüssels. Nach Cramer und Majer [23] liegt das grundsätzliche Problem darin, dass die erforderlichen Daten häufig verspätet oder zum Teil auch unvollständig beziehungsweise gar nicht übermittelt werden. Vorhandene Routinedatenanalysen, die die Komponenten des Schlüssels nutzen, bestätigen diesen Trend. Peter, Yong und Geyer [21] merken an, dass in ihrer Analyse bei einer größeren Zahl von Personen Informationen zur Schul- und Berufsausbildung oder zum Berufsstatus fehlen, die aber für den Sozialstatus indizieren. Auch Geyer und Peter [20] stellen fest, dass fast 17% der Angaben zum Aus-

bildungsabschluss und immerhin noch fast 5% der Angaben zur Stellung im Beruf nicht vorhanden sind. Das Problem fehlender Informationen besteht aber nicht nur bei Krankenversicherungen, sondern auch bei den nachgelagerten Datenerfassern wie der Gesetzlichen Rentenversicherung [24].

Probleme, dass vorliegende Informationen möglicherweise falsch sind, resultieren zum Beispiel daraus, dass das Personal, das die routinemäßige Kodierung in den Unternehmen ausführt, nicht geschult ist. Es kann dann zum Beispiel Probleme bei der Kodierung des Begriffes „Ausbildung“ geben, der sowohl als schulischer als auch als beruflicher Ausbildungsabschluss interpretiert werden kann [6]. Dieses Problem wird aber jetzt durch den neuen Tätigkeitsschlüssel gelöst, da dieser separate Angaben zu beiden Ausbildungsarten gibt. Es können sich aber auch aufgrund der Ähnlichkeit mancher Berufsgruppen oder wenn die Berufsbezeichnungen der Unternehmen nicht mit denen der BA übereinstimmen, Schwierigkeiten bei der Kodierung ergeben [25]. Diesem Problem wird nun durch die Aktualität der KldB 2010 begegnet. Eine Hilfestellung bietet auch das Online-Angebot der BA [26].

Ein weiterer Punkt, der bei Analysen nicht unberücksichtigt bleiben darf, bezieht sich auf die Übermittlungssystematik. Änderungsmeldungen müssen nur getätigt werden, wenn die Aspekte das Versicherungsverhältnis berühren. Änderungen, die keinen solchen Einfluss haben, werden erst mit der nächsten routinemäßigen Meldung (zum Beispiel Jahresmeldung) übermittelt [25]. Eine innerbetriebliche Mobilität und Veränderungen der beruflichen Position werden damit unter Umständen erst am Ende des Jahres erfasst. Angaben zur Stellung im Beruf können damit veraltet sein [19]. Auch sollen Arbeitgeber im Rahmen der Jahresmeldung zwar „allein die ausgeübten Tätigkeiten“ ihrer Arbeitnehmer und nicht die erlernten oder früher ausgeübten angeben. Da fehlerhafte Meldungen aber keine Sanktionen nach sich ziehen, ist jedoch keineswegs sichergestellt, dass bei Arbeitnehmern mit längerer Betriebszugehörigkeit tatsächlich die aktuelle und nicht die erstmals ausgeführte Tätigkeit

gemeldet wird. Dieser wichtige Aspekt, der die Nutzung dieser Daten mit einer hohen Unsicherheit behaftet, wird auch durch den neuen Schlüssel nicht gelöst, sodass diese Probleme bislang nur über eine zusätzliche Primärdatenerhebung gelöst werden können.

Insgesamt ist zur Routinedatenanalyse anzumerken, dass die von den Unternehmen getätigten Angaben von den Krankenkassen nur auf Zulässigkeit und nicht auf Validität überprüft werden [25].

## Diskussion

In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden die Struktur des Tätigkeitsschlüssels, seine Einsatzmöglichkeiten für Routinedatenauswertungen sowie die diesbezüglichen Limitationen vorgestellt. Es wurde darauf hingewiesen, dass Analysen von GKV-Daten anhand sozioökonomischer Daten dadurch verfeinert werden können, dass neben krankheits- und behandlungsspezifischen Informationen auch solche zum Schulabschluss und zur ausgeübten Tätigkeit der Versicherten ausgewertet werden. Diese Informationen finden sich in komprimierter Form im Tätigkeitsschlüssel. Der Einbezug dieser Daten muss projektspezifisch abgewogen und begründet werden und bietet sich sowohl aus Kosten-Nutzen-Überlegungen als auch mit Blick auf den Grundsatz der Datensparsamkeit nicht grundsätzlich an. Relevant wird er für Auswertungen mit einem sozioökonomischen Bezug. Er ermöglicht es unter anderem, berufsgruppenspezifische Analysen oder Untersuchungen zur gesundheitlichen Ungleichheit durchzuführen. Weitere Potenziale liegen in der Standardisierung von Ergebnissen über die Bevölkerung oder in seinem Einsatz als Matching-Variable zur Kontrollgruppenbildung. Die Ende 2011 in Kraft getretene Überarbeitungen der Schlüsselstruktur machen konkretere, realitätsnähere Aussagen möglich. Kritisch betrachtet werden müssen allerdings die oben beschriebenen Limitationen der nur selektiv erfassten Personengruppen und der Datenqualität. Insbesondere auf Letztere soll hier noch einmal hingewiesen werden. Wie bereits Cramer und Majer [21] und Geyer [6] anmerkten, ist die Aussagekraft der Analysen von der

Zuverlässigkeit der Daten abhängig. Diese hängt wiederum von der regelmäßigen Meldung durch die Arbeitgeber sowie der Pflege des Datenbestandes ab. Hier zeigte sich in der Vergangenheit, dass Angaben häufig verspätet oder auch gar nicht getätigt wurden. Insbesondere Informationen zu Schul- und Berufsausbildung oder zum Berufsstatus der Versicherten scheinen relativ häufig nur lückenhaft vorhanden zu sein [19]. Um die Potenziale, die der Tätigkeitsschlüssel als sozioökonomische Variable bietet, zukünftig stärker wissenschaftlich nutzen zu können, gilt es daher, seine Pflege zu forcieren und seine Qualität im Rahmen empirischer Studien zu untersuchen.

### Korrespondenzadresse

#### Dipl.-Ök. K. Damm

Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie,  
Leibniz Universität Hannover  
Königsworther Platz 1, 30167 Hannover  
kd@ivbl.uni-hannover.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Hoffmann F, Glaeske G (2010) Versorgungsforschung mit Routinedaten in der Onkologie. *Med Klin* 105:409–415
- Grobe TG, Ihle P (2005) Versichertenstammdaten und sektorübergreifende Analyse. In: Ihle P, Swart E (Hrsg) Routinedaten im Gesundheitswesen. *Handbuch Sekundäranalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. Huber, Bern, S 17–34
- Schubert I, Köster I, Küpper-Nybelen J, Ihle P (2008) Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 51:1095–1105
- Wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO) (2011) Qualitätssicherung mit Routinedaten. <http://www.qualitaetssicherung-mit-routinedaten.de> (24.07.2011)
- Zeidler J, Braun S (2011) Sekundärdatenanalysen. In: Schöffski O, Schulenburg JM von der (Hrsg) *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, 4. Aufl. Springer, Berlin, S 243–274
- Geyer S (2005) Die Bestimmung der sozioökonomischen Position in Prozessdaten und ihre Verwendung in Sekundärdatenanalysen. In: Ihle P, Swart E (Hrsg) *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundäranalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. Huber, Bern, S 203–214
- Grobe TG (2008) Arbeiten mit Daten der Gmünder Ersatzkasse. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 51:1106–1117
- Verordnung über die Erfassung und Übermittlung von Daten für die Träger der Sozialversicherung. *Datenerfassungs- und -übermittlungsverordnung – DEÜV*
- Sozialgesetzbuch (SGB) Viertes Buch (IV) – Gemeinsame Vorschriften für die Sozialversicherung
- Bundesagentur für Arbeit (2007) Schlüsselverzeichnis für die Angaben zur Tätigkeit in den Meldungen zur Sozialversicherung – Ausgabe 2007. Deutsche Vertriebsgesellschaft mbH, Nürnberg
- Institut für Arbeitsmarkt- und Berufsforschung – Die Forschungseinrichtung der Bundesagentur für Arbeit. <http://www.iab.de/>
- Bundesagentur für Arbeit (1988) Klassifizierung der Berufe 1988 – Systematisches und alphabetisches Verzeichnis der Berufsbenennungen. Bundesagentur für Arbeit, Nürnberg
- Bundesagentur für Arbeit (2011) Klassifikationen der Berufe 1975–1992. <http://statistik.arbeitsagentur.de/Navigation/Statistik/Grundlagen/Klassifikation-der-Berufe/KldB1975-1992/KldB1975-1992-Nav.html> (24.07.2011)
- Bundesagentur für Arbeit (2011) Klassifikation der Berufe 2010 – Bd. 1: Systematischer und alphabetischer Teil mit Erläuterungen. Deutsche Vertriebsgesellschaft mbH, Nürnberg
- Bundesagentur für Arbeit (2011) Klassifikation der Berufe 2010 – Bd. 2: Definitorischer und beschreibender Teil. Deutsche Vertriebsgesellschaft mbH, Nürnberg
- Bundesagentur für Arbeit (2010) Schlüsselverzeichnis für die Angaben zur Tätigkeit in den Meldungen zur Sozialversicherung – Ausgabe 2010. Deutsche Vertriebsgesellschaft mbH, Nürnberg
- Zoike E, Bödeker W (2008) Berufliche Tätigkeit und Arbeitsunfähigkeit. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 51:1155–1163
- Braun B, Müller R (2005) Belastungs- und Gesundheitssituation der Berufsgruppe Bürofachkräfte. *Asgard-Verlag Hippe, Sankt Augustin*
- Geyer S, Peter R (1999) Occupational status and all-cause mortality. *Eur J Public Health* 9:114–118
- Geyer S, Peter R (2000) Income, occupational position, qualification and health inequalities – competing risks? *J Epidemiol* 54:299–305
- Peter R, Yong M, Geyer S (2003) Schul- und Berufsausbildung, beruflicher Status und ischämische Herzkrankheiten: eine prospektive Studie mit Daten einer gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland. *Soz Präventivmed* 48:44–54
- Geyer S, Peter R (2009) Soziale Faktoren und Krankheit: Gesundheitliche Ungleichheit, Ungleichheiten in der Versorgung und die gesundheitlichen Folgen von Arbeitslosigkeit. Bericht zu Analysen mit Daten einer gesetzlichen Krankenversicherung. [http://www.mh-hannover.de/fileadmin/institute/med\\_soziologie/downloads/Bericht-AOKNovember2009.pdf](http://www.mh-hannover.de/fileadmin/institute/med_soziologie/downloads/Bericht-AOKNovember2009.pdf)
- Cramer U, Majer W (1991) Ist die Beschäftigtenstatistik revisionsbedürftig? *Mitt Arbeitsmarkt Berufsforsch* 24:81–90
- Bestmann A (2008) Datenquellen und Datenqualität der Reha-Statistik-Datenbasis. In: Deutsche Rentenversicherung Bund (Hrsg) *Fünf Jahre FDZ-RV. Bericht vom fünften Workshop des Forschungsdatenzentrums der Rentenversicherung (FDZ-RV) am 17. und 18. Juli 2008 im Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung (WZB)*, S 35–46
- Röttger C, Bender S, Friedel H et al (2005) Rekonstruktion von Erwerbsverläufen aus Sekundärdaten zur Bestimmung beruflicher Belastungen. In: Ihle P, Swart E (Hrsg) *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundäranalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. Huber, Bern, S 281–289
- Bundesagentur für Arbeit (2011) Tätigkeitsschlüssel online. <http://bns-ts.arbeitsagentur.de/>

### Essstörungen

#### Neue Erkenntnisse für Diagnostik und Therapie

Die Anorexia nervosa (AN) hat eine der höchsten Mortalitätsraten aller psychischen Störungen, vergleichbar mit Suchterkrankungen. Sie kann weite Teile der Lebensspanne betreffen. Weiterhin kann kindliche oder adoleszente AN durch die starvationsbedingten metabolischen und endokrinen Veränderungen während einer besonders dynamischen Wachstumsperiode des Gehirns irreversible Veränderungen hinterlassen. Diese „biologischen Narben“ manifestieren sich in einer Häufung psychischer Störungen und neuropsychologischer Veränderungen auch nach Bewältigung der Essstörung.

Das Leitthemenheft „Essstörungen“ (Ausgabe 09/2011) der Zeitschrift *Der Nervenarzt* gibt einen Überblick über den gegenwärtigen Kenntnisstand dieser Erkrankung. Weiterhin gibt es Einblick in mögliche Behandlungen. Es beinhaltet u.a. Beiträge zu folgenden Themen:

- Kindliche und adoleszente Anorexia nervosa
- Diagnostik der Essstörungen
- Internetbasierte Ansätze in der Therapie von Essstörungen
- Behandlung der Bulimia nervosa
- Essstörungen bei Adipositas und Diabetes mellitus
- Psychotherapie und Adipositas

**Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 35,00 € zzgl. Versandkosten bei:**

Springer Customer Service Center  
Kundenservice Zeitschriften  
Haberstr. 7  
69126 Heidelberg  
Tel.: +49 6221-345-4303  
Fax: +49 6221-345-4229  
E-Mail: [leserservice@springer.com](mailto:leserservice@springer.com)

PS: Vieles mehr rund um Ihr Fachgebiet finden Sie auf [www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de)

## **Modul 6**

# **Die Perspektive der Privaten Krankenversicherung bei der Bewertung von Ressourcenverbräuchen im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen: Sinnhaftigkeit und Umsetzung**

Lange, Ansgar

Prenzler, Anne

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

*Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2012; 17: 185–191*

**Die Perspektive der Privaten Krankenversicherung bei der Bewertung von  
Ressourcenverbräuchen im Rahmen von gesundheitsökonomischen  
Evaluationen: Sinnhaftigkeit und Umsetzung**

**The perspective of the Private Health Insurance in Germany for Health  
Economic Evaluations: Sense and Realization**

**Ansgar Lange**

**Anne Prenzler**

**J.-M. Graf von der Schulenburg**

Leibniz Universität Hannover, Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie

**Korrespondenzadresse**

Dipl.-Ök. Ansgar Lange

Leibniz Universität Hannover, Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie

Königsworther Platz 1, D-30167 Hannover

Telefon: +49 511 7625518

E-Mail: [al@ivbl.uni-hannover.de](mailto:al@ivbl.uni-hannover.de)

## **Zusammenfassung:**

Die vorliegende Arbeit diskutiert zunächst, unter welchen Umständen eine gesundheitsökonomische Evaluation aus der Perspektive der Privaten Krankenversicherung (PKV) sinnvoll erscheint. Im Anschluss folgt ein systematischer Überblick über die Kosten, welche aus Perspektive der PKV für Arzneimittel sowie für ambulante und stationäre Leistungen anfallen und wie diese Kosten in Studien standardisiert bewertet werden sollten. Bei Arzneimitteln werden die gesetzlichen Grundlagen sowohl für patentierte als auch für patentfreie Arzneimittel strukturiert aufgearbeitet und die damit einhergehenden Rabatte für die PKV berücksichtigt. Bei ambulanten Leistungen wird empfohlen, die entsprechenden Leistungen gemäß der Gebührenordnung für Ärzte zu ermitteln. Zur Kalkulation des Erstattungsbetrages für stationäre Leistungen müssen sowohl die allgemeinen Krankenhausleistungen berücksichtigt werden als auch die Behandlung durch Chefärzte sowie die Unterbringung im Ein-/Zweibettzimmer. Die jeweilige Vorgehensweise wird anhand konkreter Beispiele verdeutlicht. Insgesamt liefert die vorgestellte Methodik erstmals für Deutschland einen praktischen wie auch pragmatischen Ansatz zur Ermittlung der Kostendaten, die aus Perspektive der PKV innerhalb einer gesundheitsökonomischen Analyse genutzt werden sollten.

## **Schlüsselwörter:**

- Kosten
- Methoden
- Kostenanalyse
- Deutschland
- Private Krankenversicherung
- Perspektive

## **Abstract:**

At first this paper discusses under which conditions a health economic evaluation from the perspective of the Private Health Insurance (PHI) seems reasonable. Subsequent, a systematic overview of relevant resource use as well as its valuation from the perspective of the PHI is given. This includes all relevant cost domains from

ambulatory and inpatient care as well as a detailed description of relevant data resulting from drug usage. For prescriptions the legal framework (e.g., reference pricing) is applied to list all relevant co-payments or discounts (e.g., for pharmaceutical companies) which have to be considered in patented as well as off-patent drugs. For ambulatory services the medical fee schedule should be considered. Regarding inpatient stays, general hospital services as well as treatment by chief physician and special accommodation have to be taken into account. As a result, for the first time, a pragmatic as well as a practical approach is presented to value resource usage within the German health care system in future studies from the perspective of the private health insurance.

**Key words:**

- cost analyses
- Germany
- methods
- Private Health Insurance
- perspective



## Einleitung

Die Wahl der Studienperspektive spielt bei der Durchführung von gesundheitsökonomischen Evaluationen eine bedeutende Rolle. Besonders bei der Kostenkalkulation hat die Perspektive einen entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis. Bei den drei Schritten zur Ermittlung von Kosten – Identifizierung, Quantifizierung und Bewertung von Ressourcen – ist vor allem die Bewertung von der zu wählenden Perspektive abhängig [1, 2].

Im internationalen Kontext finden vor allem die gesellschaftliche Perspektive und die Perspektive der Kostenträger bei gesundheitsökonomischen Evaluationen Anwendung [3]. In Deutschland ist die Diskussion um die i.d.R. zu wählende Perspektive nicht abschließend diskutiert [4]. § 35b SGB V zufolge soll bei Kosten-Nutzen-Bewertungen die Perspektive der Versichertengemeinschaft eingenommen werden. Mit Verweis auf diesen Paragraphen empfiehlt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Methodenpapier [5] die Sichtweise der GKV-Versichertengemeinschaft (GKV und Zuzahlung der Versicherten) und in begründeten Ausnahmefällen die Sozialversicherungsperspektive (ohne Zuzahlung der Versicherten). Der Hannoveraner Konsensus bevorzugt die gesellschaftliche Perspektive [6]. In der Realität wurde in der Vergangenheit jedoch in den meisten gesundheitsökonomischen Modellen und Modellanpassungen die Perspektive der GKV (inkl. Abzug der Zuzahlung der Versicherten) gewählt [7–9], da sie für die Entscheidungsträger im Gesundheitswesen am relevantesten schien. Die Bedeutung der GKV-Perspektive wird vermutlich auch weiter zunehmen, da im Rahmen der Nutzendossiers, welche die pharmazeutischen Hersteller mit Zulassung eines Medikaments beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) einreichen müssen, eine Budget-Impact-Analyse, aus der Perspektive der GKV, einen obligatorischen Bestandteil darstellt. Zudem kann vermutet werden, dass auch Kosteneffektivitätsmodelle aus der GKV-Perspektive als Add-on zunehmend in die Dossiers eingebaut und als Argumentation für die Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband – im Fall eines Zusatznutzens – genutzt werden.

Neben der GKV-Perspektive stellt sich jedoch auch die Frage, ob eine Evaluation aus der Perspektive der Privaten Krankenversicherung (PKV) ebenfalls Sinn ergeben könnte. Schließlich wird diese Versicherungssparte zunehmend in der

Sozialgesetzgebung (z.B. im Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)) berücksichtigt. Auch kämpft nicht nur die GKV mit steigenden Gesundheitsausgaben, bedingt durch die demographische Entwicklung und den medizinisch-technischen Fortschritt. Diese Ausgabensteigerungen betreffen ebenso die PKV, was ein wirtschaftliches Handeln der PKV als Ganzes erfordert.

Im Wesentlichen existieren drei Gründe, warum eine Evaluation aus der Perspektive der PKV sinnvoll erscheint:

Erstens gelten die Rabatte, die zwischen dem GKV-Spitzenverband und der pharmazeutischen Industrie ausgehandelt werden, auch für die PKV-Unternehmen. Nach § 130b Abs. 10 SGB V müssen letztere sich in adäquatem Umfang an den Verfahrenskosten beteiligen. Sowohl für die GKV als auch für die PKV wäre es aus diesem Grund interessant zu identifizieren, welche Kosten- und Nutzeneffekte sich durch Einführung von neuen Medikationen aus den beiden Versicherungsperspektiven ergeben. Wenn beispielsweise ein pharmazeutisches Unternehmen in den Preisverhandlungen anführt, dass ein neuer Wirkstoff potentiell zu Einsparungen im stationären und/oder ambulanten Sektor führt, wäre es interessant zwischen beiden Versicherungssparten zu differenzieren. Aufgrund der verschiedenen Gebührenordnungen sind hier Unterschiede in den Kosten zu erwarten. Diese Unterschiede in den Einsparungen könnten dann auch in der Aufteilung der Verfahrenskosten zwischen GKV und PKV Berücksichtigung finden.

Zweitens führen nicht nur die gesetzlichen Krankenkassen, sondern auch die PKV strukturierte Versorgungsprogramme durch. Durch die Anwendung von gesundheitsökonomischen Evaluationen können im Vorfeld Kosten und Nutzen dieser Maßnahmen abschätzen.

Drittens stellen die PKV-Versicherten in Deutschland zwar nur eine Minderheit dar, zahlenmäßig handelt es sich jedoch um knapp 9 Mio. Vollversicherte, die in Analysen, die alleinig die GKV-Perspektive einnehmen, keine Berücksichtigung finden. Des Weiteren trägt die PKV, aufgrund der nicht vorhandenen Budgetierung, einen überproportionalen Finanzierungsanteil am Gesundheitswesen [10], welcher in Zukunft stärker in den Fokus der Diskussion rücken wird. Aufgrund der Kostensituation in der PKV kann vermutet werden, dass auch diese Krankenversicherungssparte in Zukunft nicht mehr alle medizinisch verfügbaren

Leistungen erstatten kann. Ein Weg, ineffiziente Behandlungsmethoden zu identifizieren, stellen gesundheitsökonomische Evaluationen dar, die dann sinnvollerweise aus der Perspektive der PKV durchgeführt werden sollten.

Zusammenfassend zeigt sich, dass eine gesundheitsökonomische Evaluation aus der Perspektive der PKV aus mehreren Gründen sinnvoll erscheint und eine praktische Anleitung zur Umsetzung dieser Perspektive nützlich sein kann.

Für die Bewertung von Ressourcenverbräuchen aus der Perspektive der GKV [11–13] und der Gesellschaft [14] existieren bereits umfassende Vorschläge, die in gesundheitsökonomischen Evaluationen Anwendung finden. Für die Perspektive der PKV in Deutschland gibt es jedoch bislang keine Methodenpapiere. Aus diesem Grund wird es einen Vorschlag für die Bewertung von Ressourcen aus der Perspektive der PKV zu geben. Dies erfolgt für die Bereiche ambulante und stationäre Leistungen sowie für den Arzneimittelverbrauch.

Anders als in der GKV existieren in der PKV zahlreiche individuelle Versicherungsverträge mit vielen unterschiedlichen Regelungen hinsichtlich Selbstbeteiligung und Leistungsausschlüssen. Als Basis für die Bewertung von Ressourcenverbräuchen wird im Folgenden von einem PKV-Versicherten ausgegangen, der einen Vollversicherungsschutz ohne Selbstbeteiligung genießt. In der anschließenden Diskussion werden jedoch Wege aufgezeigt, wie das Vorhandensein von Selbsthalten etc. in der Kalkulation im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden können.

### ***Bewertung ambulanter Leistungen***

Grundlage für die Abrechnung von ärztlichen Leistungen innerhalb der PKV bildet die Gebührenordnung der Ärzte (GOÄ). Diese umfasst das Gebührenverzeichnis, welches – im Gegensatz zu dem eher Pauschalen orientierten EBM-Katalog in der GKV – jeder ärztlichen Leistung eine Gebührenposition und gleichzeitig eine Punktzahl zuordnet [15]. Die entsprechende Punktzahl wird mit einem festen Punktwert in Höhe von €5,82873 Cent multipliziert, woraus sich der sog. Gebührensatz ergibt. (§ 5 Abs. 1 GOÄ). Nach § 5 Abs. 2 GOÄ kann dieser Gebührensatz je nach Schwierigkeit und Zeitaufwand mit einem Steigerungsfaktor multipliziert werden, der vom Arzt, in der Regel zwischen dem Einfachen und dem 2,3fachen des Gebührensatzes, nach eigenem Ermessen angesetzt werden darf.

Ausgenommen hiervon sind medizinisch-technische sowie Laborleistungen, die nach § 5 Abs. 3 bzw. Abs. 4 GOÄ lediglich mit dem 1,8fachen bzw. 1,15fachen angesetzt werden dürfen. Das Ergebnis aus Gebührensatz und jeweiligem max. Steigerungsfaktor ergibt den Regelhöchstsatz, der gleichzeitig auch als Schwellenwert dient. Wird dieser, z. B. bei besonderer Schwere des Behandlungsfalls, überschritten, muss nach § 12 Abs. 3 GOÄ eine schriftliche Begründung des behandelnden Arztes beigefügt werden [16]. Eine Steigerung ist dann bis zum 3,5fachen (GOÄ-Höchstsatz), bzw. 2,5fachen bei medizinisch-technischen oder 1,3fachen bei Laborleistungen, des normalen Satzes möglich [15]. Auswertungen des PKV-Bundesverbandes ergaben, dass im Jahr 2008 lediglich 5,73% aller Abrechnungen unter dem Regelhöchstsatz, ca. 82% genau zum Regelhöchstsatz und die restlichen ca. 12% über dem Regelhöchstsatz abgewickelt wurden [17]. Für die Bewertung von ambulanten Leistungen aus Sicht der PKV scheint daher der entsprechende Regelhöchstsatz als Grundlage der Kalkulation sinnvoll. Begrenzungen in der GOÄ gibt es nur bei einzelnen Gebührenpositionen hinsichtlich der Anzahl und der gleichzeitigen Abrechenbarkeit mit anderen Positionen des Gebührenverzeichnisses [15]. Darüber hinaus ist der Arzt frei in seiner Therapieentscheidung und Diagnostik. Der Tatsache geschuldet, dass die Struktur der GOÄ zu großen Teilen aus dem Jahre 1982 stammt [16] und damit nicht mehr dem aktuellen Stand der Medizin entspricht, ermöglicht die GOÄ nach § 6 Abs. 2 GOÄ zudem eine analoge Bewertung von im Verzeichnis nicht enthaltenen Leistungen [15].

Beispiel 1: Bewertung ambulanter Leistungen <i>Typische Kosten für Nachsorgeuntersuchung bei Brustkrebs</i>					
Anzahl	GOÄ-Ziffer	Leistung	Punktzahl	Steigerungsfaktor	Kosten
1	7	Vollständige körperliche Untersuchung mindestens eines Organsystems	160	2,3	21,46€
1	75	Ausführlicher schriftlicher Krankheits- und Befundbericht	130	2,3	17,43€
1	401	Zuschlag zu den sonographischen Leistungen	400	1	23,31€
1	418	Ultraschalluntersuchung einer Brustdrüse	210	2,3	28,15€

3	420	Ultraschallunter- suchung von bis zu drei weiteren Organen	80	2,3	32,15€
				Summe	122,51€

In Beispiel 1 werden die typischen Kosten für eine Nachsorgeuntersuchung bei Brustkrebspatientinnen berechnet. Die Ziffer 401 ist dabei laut GOÄ nur mit dem einfachen Gebührensatz berechnungsfähig. Die übrigen Ziffern werden, wie vorgeschlagen, mit dem jeweiligen Regelhöchstsatz angesetzt.

### ***Bewertung stationärer Krankenhausaufenthalte***

Die Bewertung von stationären Aufenthalten aus Sicht der PKV ist zweigeteilt. Zum Einen sind die Vergütungen der allgemeinen Krankenhausleistungen gemäß § 17 Abs. 1 KHG für alle Nutzer des Krankenhauses einheitlich zu berechnen. Die allgemeinen Krankenhausleistungen sind nach § 2 Abs. 2 KHEntgG nur solche, die zur medizinisch zweckmäßigen und ausreichenden Versorgung des Patienten, unter Berücksichtigung der Schwere der Krankheit sowie der Leistungsfähigkeit des Krankenhauses, notwendig sind. Diese Leistungen werden daher, wie auch von den gesetzlichen Krankenkassen, anhand der Diagnosis Related Groups (DRG) vergütet. Der Erstattungsbetrag kalkuliert sich hierbei aus der Multiplikation der DRG-spezifischen Bewertungsrelation mit dem sog. Landesbasisfallwert. Die spezifischen Bewertungsrelationen der DRG finden sich in dem jährlich veröffentlichten Fallpauschalenkatalog des Institutes für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [18]. Der Landesbasisfallwert ist seit 2009 für alle Krankenhäuser in einem Bundesland einheitlich und wird im Sinne des § 10 Abs. 8 KHEntgG, zwischen 2010 und 2014, an einen bundeseinheitlichen Basisfallwert angenähert. Prenzler et al. [13] schlagen für die gesundheitsökonomische Evaluation vor, anstelle eines durchschnittlichen Landesbasisfallwertes, den vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) veröffentlichten Z-Bax (inkl. Ab- und Zuschläge) zur Bewertung von stationären Aufenthalten zu verwenden. Der Z-Bax gibt an, welcher Zahlbetrag in der GKV zum betreffenden Zeitpunkt im Mittel pro DRG-Krankenhausfall tatsächlich geleistet wurde und ist damit repräsentativ für das Preisniveau für DRG-Leistungen. Er beträgt z.B. aktuell (08/2011) €3.028 bzw. €2.940 ohne Zu- und Abschläge [19].

Neben den allgemeinen Krankenhausleistungen werden bei PKV-Patienten sogenannte Wahlleistungen abgerechnet [20], welche bei der Bewertung von

Ressourcenverbräuchen aus Sicht der PKV, mit in die Betrachtung einbezogen werden müssen. Hierbei kann zwischen wahlärztlichen Leistungen, Wahlleistung „Unterkunft“ und medizinischen Wahlleistungen unterschieden werden, wovon in der Praxis insbesondere die wahlärztlichen Leistungen „Chefarztbehandlung“ und die Wahlleistung „Unterkunft“ (Unterbringung in einem Ein- oder Zweibettzimmer) von Relevanz sind [20, 21]. Dementsprechend werden auch nur diese hier diskutiert. Die Entgelte für die Wahlleistung „Unterkunft“ dürfen nach § 17 Abs. 1 Satz 3 KHEntG in keinem unangemessenen Verhältnis zu den Leistungen stehen. Im Zuge eines Urteils des BGH aus dem Jahre 2000 gibt es seit 2002 gemeinsame Empfehlungen der DKG und der Verbände der PKV zur Bemessung der Entgelte für die Wahlleistung „Unterkunft“ [20]. Da es allerdings weiterhin unterschiedliche Entgelte in den Bundesländern, aber auch zwischen den Krankenhäusern gibt, scheint es im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen sinnvoll, auf aggregierte Daten des Verbandes der privaten Krankenversicherung e. V. zurückzugreifen. Dieser macht in seinem jährlichen Zahlenbericht Angaben zu den durchschnittlichen Zuschlägen für Ein- bzw. Zweibettzimmer pro Tag bei Regelleistung „Mehrbettzimmer“ [17]. Der Zuschlag für Einbettzimmer lag 2009 im Bundesdurchschnitt bei €83,23 und für Zweibettzimmer bei €42,04. Da es keine detaillierten Informationen zur Nutzung von Ein- bzw. Zweibettzimmern gibt wird vorgeschlagen, den Durchschnitt der beiden Werte in Höhe von €62,64 zu nutzen. Dieser muss zur Kalkulation abschließend nur noch mit der mittleren Verweildauer der entsprechenden DRG multipliziert werden, welche sich mit den Bewertungsrelationen im Fallpauschalenkatalog findet [18]. Hierbei ist zu beachten, dass nach der gemeinsamen Empfehlung von DKG und PKV, die Wahlleistung „Unterkunft“ am Entlassungstag nicht berechnet wird [22].

Die Kalkulation von wahlärztlichen Leistungen wird nach § 17 Abs. 3 Satz 7 KHEntG mit den Vorgaben der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) getätigt [20]. Die Kostenberechnung für eine PKV findet dabei analog zu der Berechnung von ambulanten Leistungen statt. Beachtet werden muss hierbei, dass nach § 6a GOÄ, ausgenommen dem Ersatz von Auslagen (§ 7 bis § 10 GOÄ), Entschädigungen sowie dem Zuschlag nach Buchstabe J GOÄ, alle voll- oder teilstationär sowie vor- und nachstationär erbrachten Leistungen einer Minderungspflicht unterliegen. Diese Minderung soll gewährleisten, dass die bereits im DRG-Entgelt enthaltenen Sach- und Personalkosten nicht erneut durch das Honorar für privatärztliche Leistungen

abgerechnet werden. Dieses Vorgehen soll eine Doppelbelastung der Inanspruchnehmer vermeiden [23, 24]. Für privatärztliche Leistungen im Krankenhaus sind die berechneten Gebühren daher grundsätzlich um 25% zu mindern. Ausgenommen von dieser Regelung sind nach § 6a Abs. 1 Buchst. a GOÄ lediglich die Leistungen von Belegärzten sowie anderen niedergelassenen Ärzten, welche um 15% zu mindern sind. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass in 2008 in 37% der stationären Behandlungen ein Steigerungsfaktor über dem Regelhöchstsatz abgerechnet wurde [17]. Rund ein Drittel der Ärzte griffen dabei auf den Höchstsatz zurück. Da allerdings keine weiteren Angaben diesbezüglich von der PKV veröffentlicht werden, empfehlen wir, wie bei der Bewertung von ambulanten Leistungen, für eine konservative Berechnung den jeweils gültigen Regelhöchstsatz zu verwenden.

Die Kosten von stationären Krankenhausbehandlungen aus PKV-Perspektive ergeben sich anschließend als Summe aus den Kosten für allgemeinen Krankenhausleistungen sowie der Wahlleistungen.

Beispiel 2: Bewertung stationärer Leistungen DRG: J64B: Infektion / Entzündung der Haut und Unterhaut ohne äußerst schwere CC					
<i>Kosten für allgemeine Krankenhausleistungen</i>					
Bewertungsrelation: J64B		Mittlere Verweildauer		Z-BAX (inkl. Zu-/Abschläge) (Stand: 08/2011)	
0,576		6,0		3.029€	
Kosten für allgemeine Krankenhausleistungen				<b>1.744,70€</b>	
<i>Kosten für Wahlleistung Unterkunft</i>					
Kosten für Einbettzimmer pro Tag		Kosten für Zweibettzimmer pro Tag		Durchschnitt pro Tag	
83,23€		42,04€		62,64€	
Kosten für Wahlleistung Unterkunft				<b>313,18€</b>	
<i>Kosten für Chefarztbehandlung</i>					
Anzahl	GOÄ-Ziffer	Leistung	Punktzahl	Steigerungsfaktor	Kosten
1	1	Beratung	4,66	2,3	10,72€
2	7	Vollständige körperliche Untersuchung mindestens eines Organsystems	9,33	2,3	42,92€

1	34	Erörterung (Dauer mindestens 20 Minuten)	17,49	2,3	40,23€
5	45	Visite	4,08	2,3	46,92€
3	46	Zweitvisite	2,91	2,3	20,08€
1	75	Ausführlicher schriftlicher Krankheits- und Befundbericht	7,58	2,3	17,43€
5	200	Verband	2,62	2,3	30,13€
5	209	Großflächiges Auftragen von Externa	8,74	2,3	100,51€
2	410	Ultraschalluntersuchung eines Organs	11,66	2,3	53,64€
2	420	Ultraschalluntersuchung von bis zu drei weiteren Organen	4,66	2,3	21,44€
5	2006	Behandlung einer Wunde	3,67	2,3	42,21€
		Zwischensumme			426,21€
		Abzüglich 25%			-106,55€
		Kosten für Chefarztbehandlung			<b>319,66€</b>
Gesamtkosten für stationäre Leistung					<b>2.377,54€</b>

In Beispiel 2 werden die Kosten aus PKV-Perspektive für einen stationären Aufenthalt kalkuliert, die sich aus den drei Komponenten Kosten für die Chefarztbehandlung, die allgemeine Krankenhausleistungen sowie die Wahlleistung „Unterkunft“ zusammensetzt. Die Kosten für die Chefarztbehandlung müssen, wie zuvor beschrieben, um 25% gekürzt werden. Die für die Wahlleistung Unterkunft ergeben sich aus den mittleren Kosten für ein Ein-/Zweibettzimmer (€62,64) und der Verweildauer von sechs Tagen (der Entlassungstag wird nicht berücksichtigt).

### ***Bewertung des Arzneimittelverbrauchs***

Im Vergleich zu den ambulanten und stationären Leistungen, unterscheidet sich die Bewertung der Arzneimittel zwischen der GKV- und PKV-Perspektive nicht wesentlich. Dies liegt vor allem an den neuen gesetzlichen Rahmenbedingungen, welche im Jahr 2010 und 2011 in Kraft getreten sind und der PKV ebenfalls gesetzliche Rabatte gewähren. Dennoch existieren einige Unterschiede zur GKV, die im Folgenden berücksichtigt werden.

Bei der Bemessung von Arzneimittelkosten im Rahmen gesundheitsökonomischer Analysen stellt sich zunächst die Frage, welche Produkte als Grundlage für die Kalkulation herangezogen werden. Bei einzelnen Indikationen sind dabei oftmals nur die zur Behandlung genutzten Wirkstoffe bekannt. Hierbei ergeben sich



insbesondere dann Probleme, wenn es sich um nicht-patentgeschützte Wirkstoffe handelt und somit, in der Regel, mehrere Arzneimittel mit dem entsprechenden Wirkstoff auf dem Markt existieren [12]. Braun et al. [12] empfehlen, falls nur der Wirkstoff, nicht jedoch das konkrete Präparat bekannt ist, die Preise der unterschiedlichen Präparate mit den jeweiligen Marktanteilen in der spezifischen Indikation zu gewichten. Diese Daten sind allerdings, insbesondere wegen des indikationsübergreifendem Einsatzes vieler Medikamente, kaum bzw. nicht verfügbar. Als ein alternatives Vorgehen bei patenfreien Arzneimitteln schlagen Braun et al. [12] daher vor, das Präparat zu wählen, welches die geringsten Kosten pro Tagesdosis aus Sicht der Krankenkasse hat. Dieses Vorgehen wäre auch bei der Bewertung aus Sicht der PKV möglich.

Darüber hinaus sollte, im Rahmen von gesundheitsökonomischen Analysen, grundsätzlich jeweils der Preis für die größte verfügbare Packungseinheit (in der Regel N3) zur Kalkulation herangezogen und der gültige Preis zur Jahresmitte im gewählten Preisjahr gewählt werden [12]. Dieser Preis dividiert durch die Anzahl der Einheiten der jeweiligen N3-Packung ergibt den Preis pro Einheit des entsprechenden Medikamentes und kann für die weitere Kalkulation verwendet werden.

Bei den Arzneimittelkosten aus Kostenträgerperspektive müssen darüber hinaus Rabatte und Zuzahlungen Berücksichtigung finden [12, 25]. Der offizielle Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer dient dabei als Berechnungsgrundlage. Hinsichtlich der Rabatte kann im deutschen Gesundheitssystem generell zwischen Zwangsrabatten der pharmazeutischen Unternehmer sowie Apothekenrabatten unterschieden werden. Der Apothekenrabatt, in Höhe von momentan €2,05 nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V, hat für die Bewertung der Kosten aus PKV-Perspektive keine Relevanz, da dieser nur den Gesetzlichen Krankenkassen gewährt wird [25]. Die sog. Herstellerrabatte nach § 130a SGB V hingegen, finden seit Januar 2011 durch §1 AMRabG auch für die PKV Anwendung. Die Rabatte werden allerdings trotz Kostenerstattungsprinzip nicht direkt den Versicherten bei der Bezahlung gutgeschrieben, sondern müssen von den PKV-Unternehmen selbstständig bei den pharmazeutischen Unternehmen eingezogen werden. Die damit einhergehenden Einsparungen dürfen die

Unternehmen nach § 1 AMRabG nur zur Vermeidung von Prämien­erhöhung einsetzen.

Die pharmazeutischen Hersteller müssen nach §130a Abs. 1 Satz 1 SGB V auch den Unternehmen der PKV bei nicht festbetrags­geregelten Arzneimitteln einen Rabatt in Höhe von 6% vom Herstellerabgabepreis (Abgabepreis ohne Mehrwertsteuer) pro Packung gewähren. Dieser Rabatt wurde durch das GKV-Änderungsgesetz zum 01.08.2010, befristet bis zum 31.12.2013, von 6% auf 16% erhöht. (§130a Abs. 1a Satz 1 SGB V) Ist hingegen ein Festbetrag auf Grund des § 35 oder des § 35a SGB V festgesetzt, entfällt der zuvor genannte Abschlag. Darüber hinaus gelten Regelungen nach Absatz 3b auch für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, wonach der Rabatt bei 10% des Herstellerabgabepreises liegt. Dieser entfällt allerdings, wenn der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmens inklusive MwSt. mindestens um 30% niedriger als der jeweils gültige Festbetrag ist, der diesem Preis zugrunde liegt. Insgesamt gibt es weitere Regelungen zu Herstellerrabatten, wobei insbesondere Preisstopps zur Begrenzung von Preisänderungen der pharmazeutischen Hersteller zu nennen sind (§130a Abs. 1a; 3b SGB V). Des Weiteren gibt es, seit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), auch besondere Rabattregelungen für Impfstoffe im Rahmen der Schutzimpfung nach §20d Abs. 1 SGB V.

Unabhängig von den zuvor erläuterten theoretischen Überlegungen kann, für die konkrete Kostenermittlung eines Arzneimittels aus PKV-Perspektive, die sog. Lauer-Taxe der Firma Lauer-Fischer GmbH genutzt werden. In diesem Portal lassen sich, für jedes in Deutschland zugelassene Arzneimittel, genaue Preisinformation mit Angaben zu Rabatten einholen. Im Folgenden wird das Vorgehen an einem praktischen Beispiel erläutert.

Beispiel 3		
INEGY 10 mg/10 mg Tabletten (Wirkstoff: Ezetimib, Simvastatin)		
(Stand 01.07.2011)		
	164,57 €	Verkaufspreis inkl. MwSt. (N3)
./.	19,23 €	Herstellerrabatt
	145,34 €	Kosten aus Sicht der PKV

Der Herstellerrabatt beträgt, wie oben beschrieben, bei diesem Präparat nach Artikel §130a Abs. 1a SGB V 16% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (€120,21) der für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel anfällt. Weitere Abschläge werden nicht erhoben. Selbstbehalte oder Zuzahlungen werden nicht berücksichtigt, da, wie zuvor beschrieben, von einer vollversicherten Person ausgegangen wird.

### ***Diskussion***

Dies ist die erste Arbeit, welche sich mit der Sinnhaftigkeit einer gesundheitsökonomischen Evaluation aus der Perspektive der PKV beschäftigt und einen Vorschlag für die Bewertung von Ressourcenverbräuchen aus dieser Perspektive für die drei wesentlichen Bereiche – Arzneimittel sowie ambulante und stationäre Versorgung – liefert. Im Folgenden werden die Bewertungsvorschläge diskutiert und weiterer Forschungsbedarf aufgezeigt.

Wie bereits erwähnt, berücksichtigen die zuvor aufgezeigten Bewertungen nicht die zahlreichen unterschiedlichen individuellen Versicherungsverträge, die in der PKV existieren. Die Verträge unterscheiden sich dabei insbesondere hinsichtlich Leistungsumfang und Regelungen zu Selbsthalten. Die zur Verfügung stehenden Statistiken geben jedoch keinen detaillierten Aufschluss über die Ausgestaltung von PKV-Verträgen. Aus diesem Grund wird im Rahmen dieser Arbeit auch vorgeschlagen, in der Base Case Analyse von einem Vollversicherungsschutz ohne Selbstbeteiligung auszugehen. Im Folgenden werden dennoch Möglichkeiten aufgezeigt, wie diese Besonderheiten, basierend auf vereinzelt Statistiken, im Rahmen von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt werden können.

Bezüglich des Leistungsumfanges existieren keine umfassenden Informationen, die verdeutlichen wie viel Prozent der PKV-Vollversicherten beispielsweise besondere Leistungen oder Leistungsbereiche ausgeschlossen haben. Eine Ausnahme besteht jedoch für den Anteil der Vollversicherten, die eine Versicherung inklusive Unterbringung in einem Ein- bzw. Zweitbettzimmer und Chefarztbehandlung gewählt haben. Dieser lag, laut dem Zahlenbericht der PKV, in 2009 bei 82,6% [17]. Aus diesem Grund wird vorgeschlagen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse diese Angaben zu berücksichtigen.

Darüber hinaus ist es zur Kalkulation der Kosten aus Sicht der PKV notwendig, die Höhe und den Umfang der Selbstbehalte der Versicherten zu kennen. Wie bereits

erwähnt, fehlen hierzu jedoch detaillierte statistische Angaben. Aus einer Auswertung der Daten des Sozio-oekonomischen Panels (SOEP) zwischen 2001 und 2005 lässt sich lediglich entnehmen, dass unter den Versicherten mit Beihilfeanspruch ca. 25% und bei den Versicherten ohne Beihilfeanspruch über 70% eine Selbstbeteiligung vereinbart haben [26]. Allerdings fehlen hierzu Angaben zu der durchschnittlichen Höhe der Selbstbeteiligung, so dass dafür keine generelle Aussage getroffen werden kann. Aus diesem Grund, und wie bereits oben erwähnt, wurde für das Base Case Szenario ein Vollversicherungsanspruch angenommen. Jedoch sollten im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse unterschiedliche Selbstbehalte Anwendung finden (z.B. 10%, 25%, 50% bei proportionalen Selbsthalten). In diesem Zusammenhang wird jedoch auch deutlich, dass detaillierte Statistiken, hinsichtlich der gewählten Verträge, bei PKV-Versicherten fehlen und damit ein weiterer Forschungsbedarf besteht.

Seit dem 01. Januar 2009 sind die Unternehmen der PKV zudem verpflichtet, einen sog. Basistarif anzubieten. Dieser muss nach Art, Umfang und Höhe mit den Leistungen der GKV vergleichbar sein (§ 12 Abs. 1a VAG). Hierfür gibt es besondere Regelungen hinsichtlich der Höhe der Zuzahlungen sowie der Vergütung der Leistungserbringer [15]. Dieser Tarif wurde in den oben beschriebenen Handlungsempfehlungen nicht berücksichtigt. Der Bestand der Basistarife belief sich Ende 2010 jedoch auf lediglich 18.200 Personen, was nur knapp 0,2% der Vollversicherten der PKV entspricht, so dass der Einfluss des Basistarifs in der Ressourcenbewertung aus Sicht der PKV vernachlässigt werden kann [17].

Bezüglich der Ressourcenbewertung des Arzneimittelverbrauches muss einschränkend angemerkt werden, dass individuelle Rabattverträge einer PKV mit den Herstellern, gemäß § 130a Abs. 8 SGB V, in dieser allgemeinen Betrachtung nicht berücksichtigt werden. Bei der Bewertung aus der Perspektive der GKV stellt dieses ebenso eine Limitation dar [12, 13]. Grund ist, dass die Verträge und Vertragsbedingungen nicht offen zugänglich sind. Im Gegensatz zur GKV kann bei der PKV jedoch erwartet werden, dass das Einsparungspotential zum jetzigen Zeitpunkt verhältnismäßig gering ist [25]. Darüber hinaus wurde bei der Arzneimittelbewertung zuvor empfohlen, das Präparat zu wählen, welches die geringsten Kosten pro Tagesdosis aus Sicht der GKV hat. Allerdings haben Untersuchungen des Wissenschaftlichen Instituts der PKV ergeben, dass Generika in der PKV, im Bereich

der patenfreien Wirkstoffe, eine geringere Rolle spielen als in der GKV [27]. Demnach muss kritisch geprüft werden, ob ein analoges Vorgehen zur GKV-Bewertung im Einzelfall angemessen ist.

Insgesamt zeigt sich, dass das dargestellte Vorgehen nur als Basis zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten dienen kann, da aufgrund von Selbstbehalten und individuellen Verträgen die Kosten voraussichtlich überschätzt werden. Falls dementsprechend die Daten einer PKV vorliegen, die von besonderem Interesse für die Evaluation sind, können die Kosten im Anwendungsfall anhand der individuellen Struktur der Versicherungsverträge der entsprechenden Unternehmen adjustiert werden.

Abschließend ist es noch wichtig zu betonen, dass das Arzneimittel sowie ambulante und stationäre Behandlungen nicht die alleinigen Gesundheitsleistungen sind, welche in einer gesundheitsökonomischen Evaluation Berücksichtigung finden sollten. Für Heil- und Hilfsmittel, Krankengeld, zahnärztliche Leistungen sowie medizinische Rehabilitation und ambulanten Pflegeleistungen besteht noch Forschungsbedarf für die Ressourcenbewertung aus der Perspektive der PKV. Mit der Bewertung von Arzneimitteln sowie ambulanten und stationären Behandlungen sind jedoch die wichtigsten Bereiche im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt worden.

## **Fazit**

Aufgrund des hohen Anteils der GKV-Versicherten in Deutschland wird die GKV-Perspektive nach wie vor in gesundheitsökonomischen Evaluationen dominieren. Es existieren jedoch diverse Gründe, warum auch eine PKV-Perspektive in Zukunft in Deutschland an Bedeutung gewinnen kann. Für die konkrete Anwendung in der Praxis dieser Perspektive dient dieses Methodenpapier somit als erste Guideline und bietet Hilfestellungen für die Bewertung von Ressourcen aus der Sichtweise der PKV im Rahmen der Kostenkalkulation.

## Literatur

- 1 Greiner W, Schöffski O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski O, Schulenburg JG (Hrsg). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer; 2007: 167–191
- 2 Weisbrod BA, Test MA, Stein LI. Alternative to mental hospital treatment. II. Economic benefit-cost analysis. Arch Gen Psychiatry 1980; 37: 400–405
- 3 Zentner A, Velasco-Garrido M, Busse R. Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte - eine internationale Bestandsaufnahme zur Arzneimittelevaluation; 2005
- 4 Prenzler A, Reddemann S, Schulenburg J von der. Die Wahl der Perspektive bei gesundheitsökonomischen Evaluationen. Eine interdisziplinäre Analyse. Gesundheits- und Sozialpolitik 2010; 64: 30–37
- 5 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methodik für die Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung - Version 1.0. Im Internet: [https://www.iqwig.de/download/08-01-24-Entwurf\\_Methoden\\_Kosten-Nutzen-Bewertung\\_Version\\_1\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/08-01-24-Entwurf_Methoden_Kosten-Nutzen-Bewertung_Version_1_0.pdf); Stand: 23.08.2011
- 6 Graf Schulenburg J von der, Greiner W, Jost F et al. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundh ökon Qual manag 2007; 12: 285–290
- 7 Guo S, Hernandez L, Wasiak R et al. Modelling the clinical and economic implications of galantamine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease in Germany. J Med Econ 2010; 13: 641–654
- 8 Mueller D, Gandjour A. Cost effectiveness of secondary vs tertiary prevention for post-menopausal osteoporosis. Appl Health Econ Health Policy 01.07.2011; 9: 259–273
- 9 Prenzler A, Yen L, Mittendorf T et al. Cost effectiveness of ulcerative colitis treatment in Germany: a comparison of two oral formulations of mesalazine. BMC Health Serv Res 2011; 11: 157
- 10 Niehaus F, Weber C. Der überproportionale Finanzierungsbeitrag privat versicherter Patienten zum Gesundheitswesen. Köln: WIP, Wissenschaftliches Institut der PKV; 2005

- 11 Krauth C, Dintsios C, Brandes I et al. Die Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung in der gesundheitsökonomischen Evaluation. ZVersWiss 2005; 94: 215–256
- 12 Braun S, Prenzler A, Mittendorf T et al. Bewertung von Ressourcenverbräuchen im deutschen Gesundheitswesen aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung. Gesundheitswesen 2009; 71: 19–23
- 13 Prenzler A, Zeidler J, Braun S et al. Bewertung von Ressourcen im Gesundheitswesen aus der Perspektive der deutschen Sozialversicherung. PharmacoEconomics - German Research Articles 2010; 8: 47–66
- 14 Krauth C, Hessel F, Hansmeier T et al. Empirische Bewertungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation - ein Vorschlag der AG Methoden des gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MED). Gesundheitswesen 2005; 67: 736–746
- 15 Niehaus F. Ein Vergleich der ärztlichen Vergütung nach GOÄ und EBM (2009). Im Internet: [http://www.wip-pkv.de/uploads/tx\\_nppresscenter/Vergleich\\_der\\_aerztlichen\\_Verguetung\\_nach\\_GOAE\\_und\\_EBM.pdf](http://www.wip-pkv.de/uploads/tx_nppresscenter/Vergleich_der_aerztlichen_Verguetung_nach_GOAE_und_EBM.pdf); Stand: 23.08.2011
- 16 Walendzik A, Greß S, Manouguian M, Wasem J. Vergütungsunterschiede im ärztlichen Bereich zwischen PKV und GKV auf Basis des standardisierten Leistungsniveaus der GKV und Modelle der Vergütungsangleichung (2008). Im Internet: <http://www.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/WWI/pdf/165.pdf>; Stand: 23.08.2011
- 17 Verband der privaten Krankenversicherung e.V. Zahlenbericht der privaten Krankenversicherung 2009/2010. Im Internet: [http://www.pkv.de/publikationen/rechenschafts\\_und\\_zahlenberichte/archiv\\_der\\_pkv\\_zahlenberichte/zahlenbericht-2009-2010.pdf](http://www.pkv.de/publikationen/rechenschafts_und_zahlenberichte/archiv_der_pkv_zahlenberichte/zahlenbericht-2009-2010.pdf); Stand: 23.08.2011
- 18 Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalen-Katalog 2011 (29.09.2010). Im Internet: [http://www.g-drg.de/cms/content/download/2830/18737/version/5/file/Fallpauschalenkatalog\\_2011\\_100929.pdf](http://www.g-drg.de/cms/content/download/2830/18737/version/5/file/Fallpauschalenkatalog_2011_100929.pdf); Stand: 23.08.2011
- 19 Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Z-Bax – der DRG-Preisindex des WIdO. Im Internet: [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_krankenhaus/Z-Bax/wido\\_kra\\_zbax\\_220811.pdf](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_krankenhaus/Z-Bax/wido_kra_zbax_220811.pdf); Stand: 23.08.2011
- 20 Roeder N, Hensen P. Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem und öffentliche Gesundheitspflege. Ein praxisorientiertes Kurzlehrbuch. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2009

- 21 Verband der privaten Krankenversicherung e.V. „Zwei-Klassen-Medizin“  
Behauptungen und Wahrheit. Im Internet: [http://www.pkv.de/publikationen/positionspapiere/zwei\\_klassen\\_medizin\\_behauptungen\\_und\\_wahrheit.pdf](http://www.pkv.de/publikationen/positionspapiere/zwei_klassen_medizin_behauptungen_und_wahrheit.pdf); Stand: 23.08.2011
- 22 Deutschen Krankenhausgesellschaft, Verband der Privaten Krankenversicherung.  
Gemeinsame Empfehlung gemäß § 22 Absatz 1 BpflV / § 17 Absatz 1 KHEntgG  
zur Bemessung der Entgelte für eine Wahlleistung Unterkunft; 2002
- 23 Filler G. Wirtschaftlichkeitsprüfung in der GKV, Erstattungsprobleme bei der GOÄ  
und UV-GOÄ. Erfolgreich Regressen und Honorarkürzungen begegnen.  
Landsberg, Lech: ecomed Medizin; 2009
- 24 OLG Hamm. Gebührenminderung bei stationären Leistungen. MedR 2002; 20:  
90–91
- 25 Wild F. Gesetzliche Arzneimittelrabatte und ihre Auswirkungen auf die  
Arzneimittelausgaben (2011). Im Internet: [http://www.wip-pkv.de/uploads/tx\\_nppresscenter/Arzneimittelrabatte.pdf](http://www.wip-pkv.de/uploads/tx_nppresscenter/Arzneimittelrabatte.pdf); Stand: 23.08.2011
- 26 Grabka MM. Prämien in der PKV. Deutlich stärkerer Anstieg als in der  
gesetzlichen Krankenversicherung. DIW-Wochenbericht 2006; 73: 653–659
- 27 Wild F. Die Bedeutung von Generika in der PKV im Jahr 2007 (2009). Im Internet:  
[http://www.wip-pkv.de/uploads/tx\\_nppresscenter/Die\\_Bedeutung\\_von\\_Generika\\_im\\_Jahr\\_2007.pdf](http://www.wip-pkv.de/uploads/tx_nppresscenter/Die_Bedeutung_von_Generika_im_Jahr_2007.pdf); Stand: 18.10.2011



## **Modul 7**

### **How Do Insured Perceive Their Financial Security in the Event of Illness?—A Panel Data Analysis for Germany**

Lange, Ansgar  
Prenzler, Anne  
Zuchandke, Andy

*Value in Health 2012; 15: 743–749*

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jval](http://www.elsevier.com/locate/jval)

## How Do Insured Perceive Their Financial Security in the Event of Illness?—A Panel Data Analysis for Germany

Ansgar Lange, MSc<sup>1,\*</sup>, Anne Prenzler, PhD<sup>1</sup>, Andy Zuchandke, MSc<sup>2</sup><sup>1</sup>Center for Health Economics, Leibniz University Hannover, Hannover, Germany; <sup>2</sup>Institute for Risk and Insurance, Leibniz University Hannover, Hannover, Germany

### ABSTRACT

**Objective:** There is a lack of research regarding the subjective perception of financial security in the event of illness of insured persons. Therefore, the aim of our study was to analyze the subjective perception of financial security in the event of illness in the German setting over time and to identify major determinants of that perception. **Methods:** We applied a probit-adapted ordinary least squares estimation procedure including fixed effects to a balanced data set from the German Socio-Economic Panel. After correcting our data set, we included approximately 23,500 observations in our analyses. **Results:** We show that higher income and the existence of private health insurance have a positive and significant impact on the perception of financial security. Furthermore, private supplementary health insurance has a positive and significant effect on this perception; however, this is solely true for policies that cover special features during hospital stays. Experience with the health care system

is also positively related to the individual's perception. Finally, our regression results illustrate that the overall perception is declining over time. **Conclusions:** The results indicate that political decision makers are facing challenges regarding the declining subjective perception in the German health care system. Because of the positive correlation between experience and subjective perception, it can be assumed that the health care system and especially statutory health insurance are better than their presentation in the media. Hence, there is a problem of communication and information, and political decision makers face challenges in presenting the system objectively and handling the media in a proper way.

**Keywords:** financial security, health insurance, illness, panel data analysis, subjective perception.

Copyright © 2012, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Published by Elsevier Inc.

### Introduction

This study focuses on the subjective perception of financial security in the event of illness and aims to identify factors that influence this perception. Because of demographic changes and technological progress along with the resulting financial shortcomings, substantial changes have occurred within the German health insurance sector over the past 20 years. In general, the insurance sector is divided into statutory health insurance (SHI) and private health insurance (PHI). SHI covers approximately 90% of the population and is mandatory for most individuals [1]; according to the Social Code Book V (§5, SGB V), only employees with earnings above €49,500 per annum and special employment groups (basically civil servants and self-employed) have the right to choose PHI. Between both schemes, there are substantial differences in factors such as funding, co-payment, and benefits catalog. SHI is based on the solidarity principle, and the provided services are granted according to needs, where the contribution depends mainly on individual income. In contrast, PHI is characterized by the equivalence principle, and the contribution is individually calculated on the basis of a variety of factors such as sex, age, and health status [2].

A large difference exists between the benefits catalogs. The SHI catalog is restricted, whereas PHI reimburses all available medical products and services. PH-insured individuals get appointments

earlier than do SH-insured individuals and also receive more comprehensive treatment [3–7]. Furthermore, physicians in the outpatient and inpatient settings are better reimbursed for their services toward PH-insured persons because of different reimbursement systems. All in all, this is considered “two-class medicine” in the German health care sector and is often reported in a negative way by the media [8–11].

SH-insured persons, however, have the possibility to purchase private supplementary health insurance (PSHI) to receive some additional benefits. There are a wide variety of PSHI policies that cover different benefits, which are not covered by the SHI. The most relevant are insurance contracts, which cover dentures, special features during a hospital stay (treatment by senior physician, single/double rooms), alternative treatments, and coverage abroad.

Because of the above-mentioned financial shortcomings, the contributions to SHI and the premiums of PHI have continuously increased. Furthermore, the SHI benefits catalog has been restricted, and the financial burden has partly shifted to private households via co-payments. For example, SH-insured persons pay prescription-related co-payment of 10% of pharmacy price (minimum €5 and maximum €10) and have to pay a fee of €10 per quarter when incurring a physician visit. The focus of the reports

\* Address correspondence to: Ansgar Lange, Center for Health Economics, Leibniz University Hannover, Koenigsworther Platz 1, D-30167 Hannover, Germany.

E-mail: [al@ivbl.uni-hannover.de](mailto:al@ivbl.uni-hannover.de).

1098-3015/\$36.00 – see front matter Copyright © 2012, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

Published by Elsevier Inc.

doi:10.1016/j.jval.2012.02.002

of the “Advisory Council for the Concerted Action in Health Care” on financial aspects within the last few years has also stressed budget problems and has indicated the necessity of reforms [12–14]. Hence, health care and its financing and reform have become an important topic for politics and the media in recent years. Overall, there is negative reporting in the media concerning the German health system and, in particular, the SHI (see the above discussion regarding two-class medicine). Compared with other Organisation for Economic Co-operation and Development countries, however, German SHI still provides comprehensive coverage at a reasonably high level for everyone regardless of income, wealth, health, or employment status. For example, the out-of-pocket expenditures on health in Germany are below the Organisation for Economic Co-operation and Development average, whereas the health care supply density (e.g., physicians and hospital beds) is above [15]. From this international comparison, one might assume that German insured would have a good outlook on the health care sector in general and their financial security in the event of future illness. Objective criteria, as published by the Organisation for Economic Co-operation and Development, however, are not necessarily correlated with subjective assessment. For political parties and authorities, this topic might be interesting because subjective perception could be important for political success (e.g., remaining in office) and public acceptance of financial health care reforms. Therefore, it may be of interest for politicians to gain insight into the mixture of factors that determine this subjective perception. This knowledge can influence future reform discussions and decisions. Especially with respect to the numerous changes in recent years (e.g., in co-payments and in negative reporting in the media), the issue arises of whether subjective, perceived financial security has changed and which determinants are responsible for a possible shift.

Thus far, the extant literature primarily focuses on analyzing overall satisfaction with certain areas of social security and confidence in these systems. Wunder and Schwarze [16] suggest that overall satisfaction with the pension system is declining and that, among other things, income and age have a positive impact on this assessment. At the European level, Wendt [17] analyzed confidence in the health care system and has suggested that income has a positive impact on the assessment. Furthermore, Wendt et al. [18] analyzed the effect of negative experiences on the confidence in receiving medical care in seven countries. Whereas satisfaction includes several aspects (expectation, experience, relationship between contributions, and reimbursement), the perception of financial security is only one feature of satisfaction. Zuchandke et al. [19] gained meaningful insight while focusing on the impact of the introduction of social long-term care insurance in Germany on the perception of financial security in the event of the need for long-term care. Concerning the German health care system, Zok [20] states that perceived insurance coverage is worsening. The results, however, are based only on a descriptive analysis and have not been verified by regression analyses. To our knowledge, no study exists that focuses on perceived financial aspects in the event of illness.

The aim of our study was to analyze the perception of financial security in the event of illness and to identify major determinants of that perception. To approach this research topic, we formulated hypotheses based on theory and then attempted to verify them within an empirical analysis by using regression techniques.

## Hypotheses

We tested the following five hypotheses:

### **Hypothesis 1: Income is positively related to the perceptions of financial security in the event of illness**

As stated in the Introduction, several co-payments were introduced within the past two decades. In contrast to the SHI contributions, which are based on the solidarity principle, these co-payments occur irrespective of income up to the amount of a certain maximum percentage load. We expect that individuals with higher incomes are more financially independent of their insurance. Hence, changes in the health care system, such as an increase in co-payments, do not have a considerable impact on their financial situation.

### **Hypothesis 2: The demand for PSHI is positively related to the perception of financial security in the event of illness**

The option to purchase additional PSHI is another interesting issue for SHI members. In theory, the demand for insurance is related to risk aversion [21]. Accordingly, risk-averse individuals purchase insurance because they prefer certain losses to actuarially equivalent uncertain losses. For instance, this could be the case for SHI members with a more negative perception of financial security. Hence, buying a PSHI might positively affect their perception.

### **Hypothesis 3: Compared with SHI, having PHI is positively related to the perception of financial security in the event of illness**

The type of health insurance is also a factor to take into consideration. As stated in the Introduction, there are some differences between SHI and PHI. In particular, the funding problem of SHI due to demographic changes as well as health care (two-class medicine) is often discussed in the media [4–6,8,22]. Therefore, we expect that having PHI has a positive impact on the perception of financial security.

### **Hypothesis 4: Having experience with health care is positively related to the perception of financial security in the event of illness**

As stated previously, the German health care system, in general, is presented quite negatively in the media; therefore, individuals may form an opinion of the quality of the health care system on the basis of such information. Hence, it is interesting to analyze whether personal experience with the health care system, for example, frequent doctor appointments or recent hospital stays, has an effect on the subjective perception of financial security. Zuchandke et al. [19] found that in the event of long-term care, experience (experience is a proxy for the case when a member in the respondent’s household is dependent on long-term care) has a positive effect on this perception. Social long-term care insurance, however, provides only partial coverage of treatment costs in Germany. Because health care insurance is basically comprehensive, apart from co-payments, the positive effect of experience on perception can be expected to be even stronger than in the event of long-term care. Therefore, having experience might positively affect perception with regard to the health care system.

### **Hypothesis 5: The overall perception of financial security is declining over time**

Finally, we are interested in the overall development of perception over time. Many reforms have been carried out in the health care system in recent years that particularly aim to solve funding problems. As a result, the government has introduced or increased several types of co-payments and has cut benefits; these measures have also been discussed broadly in the media. Therefore, we expect that the perception of financial security has declined over time.

**Table 1 – Classification of experience with health care system.**

Dummy variable	Number of outpatient visits in the past 3 mo
No experience	0
Low experience	1–2
Mid experience	3–5
High experience	>5

## Methods

To empirically test our hypotheses, we used data from the German Socio-Economic Panel (SOEP) Study provided by the German Institute for Economic Research (DIW Berlin), Berlin. The German Socio-Economic Panel is a representative panel survey of households and individuals [23]. The first survey was conducted in 1984 with approximately 6,000 households and 12,000 individual respondents. In 2010, the 27th wave was completed, in which roughly 11,000 households and 20,000 individuals were included. The survey contains a wide range of questions on topics such as income, employment status, education, and health status. The data set and its methods have been previously described in detail [24].

## Variables

As a proxy for the perception of financial security in the event of illness, we make use of the following question in the SOEP survey: “How do you individually assess financial security in the event of illness?”

The possible answers are divided into five categories, from “1 = bad” to “5 = very good.” Subjects who marked the answer “don’t know/does not apply” were not considered in our analysis.

This question is included in the SOEP survey every 5 years, beginning at 1987. Because of reunification in 1990, we use the waves of 1992, 1997, 2002, and 2007 to include individuals from both West and East Germany. We consider individuals at least 16 years old who are insured either by SHI or by PHI in our analyses. Furthermore, we used a balanced data set. After correcting our data set, we included approximately 23,500 observations.

The following variables were used to test our hypotheses within our regression analysis: for financial status, we used household income, which includes all income sources. In addition, we took the logarithm of the continuous income variable to analyze the influence of proportional changes on the dependent variable.

We created two dummy variables to differentiate between individuals who are covered by the SHI scheme only and by PHI. As stated in the Introduction, we also focused on the possible impact of PSHI on the subjective perceived financial security of SHI members. Moreover, data on PSHI are available for SHI members only. Because the data for the distinction of the different PSHI policies were available only for 2002 and 2007, we performed two different regressions. Regression 1 considered the time period 1992 to 2007 and included only dummy variables for the simple existence of PSHI. Regression 2 considered the period 2002 to 2007 and distinguished between the different insurance policies to identify specific influences; these are policies for dentures, special features during hospital stay, remedies, aids, and others.

To quantify experience with the health care sector (hypothesis 4), we used the number of outpatient visits in the past 3 months before the respective survey as a proxy to create four dummy variables (no experience, low experience, mid experience, and high experience). The classification into these categories is shown in Table 1. Furthermore, we considered whether an individual was in the hospital the year before the respective survey to create the dummy variable hospitalization.

Finally, we included a set of conventional control variables in the regression such as employment. Further information about all control variables is provided in Table 2. Because of the used fixed-effects regression method (see below), gender and age variables cannot be included in our regression. Furthermore, the variable financial asset was coded as a binary variable, because the amount of assets was not available in the data set.

## Method

Because of the subjective character of the dependent variable, we have to be aware of unobserved individual heterogeneity. Among others, a major problem could be the individual interpretation of the ordinal scale. It could be possible, for instance, that two individuals with the same perception mark different categories (e.g., 3 and 4) and this can lead to a biased estimate. As a result, we focused on panel-estimation techniques to test our hypotheses. Panel data allowed us to control for possible unobserved individual heterogeneity. There are two common ways to control for unobserved heterogeneity: the fixed-effects model and the random-effects model. In our case, the fixed-effects model seemed to be more appropriate because only within-individual variation is used to estimate the regression coefficients [25]. By doing this, the problem of the individual interpretation of the ordinal scale is elimi-

**Table 2 – Independent variables.**

Variable	Code
<u>Health care insurance</u>	
SHI, PHI, PSHI	Binary variable for each category
<u>Experience with the health care system</u>	
no, low, mid, high	Binary variable for each category
hospitalization	Binary variable (1=hospital stay in the year before the survey)
<u>Marital status</u>	
single, widowed, married, divorced, partnership	Binary variable for each category
<u>Age</u>	
Cluster [18-30] [30-40] [40-50] [50-60] [60-70] [70-95]	Binary variable for each category
<u>Employment status</u>	
full-time, part-time, unemployed, not employed, self-employed, civil servant	Binary variable for each category
<u>Education</u>	
low, mid, high	Binary variable for each category
<u>Health status</u>	
Ordinal step scale (1= poor - 5= very good)	Binary variable for each step
<u>Others</u>	
Wealth	Binary variable (1=having assets)
political interest	Binary variable (1=interested in politics)
Children under 18 in household	Binary variable (1=having children under 18 in the household)
Number of household members	Categorical variable
ln household income	Continuous variable

nated if you assume this effect to be time invariant. Furthermore, it is likely for the individual-level effect to be correlated with some dependent variables. If so, the random-effects model would lead to inconsistent estimators. To test our assumptions, we conducted a Hausman specification test, and the results indicated that the fixed-effects model was appropriate in our case—a detailed description of this approach can be found in Baltagi [26]. To apply the fixed-effects estimation (also known as within-estimation), we used the following regression equation:

$$y_{it} = a_i + \hat{a}'X_{it} + a_{it} \quad (1)$$

where  $y_{it}$  represents the dependent variable of the perception of financial security in the event of illness. The term  $a_i$  represents the individual time constant effects (fixed effects). The vector  $X_{it}$  includes all exogenous variables that are necessary to test our hypotheses and control variables, and  $a_{it}$  is a random error term.

The ordinal structure of our dependent variable would imply the use of an ordered probit or ordered logit regression. Using an ordered response with panel estimation techniques, however, leads to technical and conceptual problems [27]. Therefore, we used the probit-adapted ordinary least squares (POLS) approach by Van Praag and Ferrer-i-Carbonell [28]. The essence of this method is an implicit cardinalization of the dependent ordinal variable. The advantage of this transformation is that it allows the application of ordinary estimation methods.

The initial point of the cardinalization is the latent variable approach and the assumption that the latent variable  $Y^*$  follows a standard normal distribution. For a detailed description of the latent variable approach, see Wooldridge [29]. The new cardinalized variable  $Y_k^c$  is constructed by transforming the conditional expectation of  $Y^*$  for all response categories  $k$  (five categories in our case), given that the value is located in a specific interval  $[\hat{i}_{k-1}, \hat{i}_k]$ . Because of the assumed standard normal distribution, the conditional expectation is calculated by

$$Y_k^c = E(Y^* | \hat{i}_{k-1} < Y^* \leq \hat{i}_k) = \frac{n(\hat{i}_{k-1}) - n(\hat{i}_k)}{N(\hat{i}_k) - N(\hat{i}_{k-1})}, \quad \text{for } k = \{1, 5\} \quad (2)$$

where  $n(\cdot)$  is the density function and  $N(\cdot)$  is the distribution function of  $Y^*$ .

The specific values of the cutoff points  $\hat{i}_k$  are assigned by using information of the overall sample distribution of the observed ordinal variable. According to a given sample distribution  $p(k)$ , we can write

$$N(\hat{i}_k) = F(k), \quad (3)$$

where  $F(k) = \sum_{j=1}^k p(j)$  represents the cumulated probability of response category  $k$ . We can calculate the cutoff points by rewriting Equation (3) as

$$\hat{i}_k = N^{-1}[F(k)]. \quad (4)$$

Using the calculated cutoff points  $\hat{i}_k$  in Equation (2), the transformation leads to the cardinalized variable  $Y_k^c$  for  $k$ . This variable is then used as the dependent variable in Equation (1). Van Praag and Ferrer-i-Carbonell [28] have shown that the estimated effects of an ordered probit and POLS are almost identical up to a multiplication factor. To further stress the reliability of the POLS method, we also conducted the same comparison with our data set and identified the same relationship between ordered probit and POLS.

## Results

Table 3 presents the results of the POLS regressions, including the fixed effects. Regressions 1 and 2 cover the data from the years 1992 to 2007. Regression 2 covers the data from the years 2002 to 2007 to identify the policy-specific influences of PSHI.

**Table 3 – Results of Regression 1 and 2.**

Variable	Regression 1 1992-2007	Regression 2 2002-2007
	Coefficient (standard error)	
Log. household income	0.148* (0.022)	0.105* (0.038)
<i>Health care insurance (Reference category: SHI)</i>		
PHI	0.272* (0.040)	0.318* (0.081)
PSHI	-0.001 (0.029)	-
<i>PSHI (Reference category: no insurance)</i>		
Special features during hospital stay	-	0.178* (0.067)
Dentures	-	0.019 (0.069)
Remedies and aids	-	-0.018 (0.088)
Others	-	-0.081 (0.064)
<i>Experience with health care system (Reference category: no experience)</i>		
low experience	0.016 (0.016)	0.038 (0.028)
mid experience	0.052* (0.020)	0.063† (0.033)
high experience	0.032 (0.025)	0.024 (0.043)
hospitalization	0.049† (0.020)	0.069† (0.033)
<i>Year dummies</i>		
	<i>Reference year: 1992</i>	<i>Reference year: 2002</i>
Year 1997	-0.349* (0.019)	-
Year 2002	-0.185* (0.027)	-
Year 2007	-0.409* (0.034)	0.239* (0.020)
Number of observations	23,508	12,576
R <sup>2</sup> (within)	0.082	0.074
Control variables: age, marital status, employment status, education, perception of health status, financial assets, political interest, children.		
SHI: statutory health insurance, PHI: private health insurance, PSHI: Private supplementary health insurance.		
* Significant at the 1% level.		
† Significant at the 5% level.		
‡ Significant at the 10% level.		

In the following, we explore the regression results with regard to our five hypotheses.

### Hypothesis 1

Table 3 indicates that higher income positively influences an individual's assessment of financial security given that the coefficient for income is significant ( $P < 0.01$ ) and positive. This result verifies our hypothesis and can be confirmed with Regression 2.

### Hypothesis 2

We stated that PSHI has a positive impact on perception. This assumption cannot be upheld for all variables. The coefficient of the dummy variable is insignificant and is close to zero. However, as stated earlier, we performed a second regression analysis (Regression 2) to account for the different PSHI policies. These results can also be found in Table 3. According to the results, only the coefficient for special features during a hospital stay (e.g., treatment by senior physician, single/double room) is significant at the 1% level and is positive. All other coefficients for different policies are insignificant. Therefore, our hypothesis can be verified only partially, because PSHI alone for special features during hospital stay has a significant impact on subjective perception.

**Table 4 – Results of Regression 3 (without the variable hospitalization).**

Variable	Regression 3 1992-2007 Coefficient (standard error)
Log. household income	0.150* (0.022)
<i>Health care insurance (Reference category: SHI)</i>	
PHI	0.270* (0.040)
PSHI	0.001 (0.029)
<i>Experience with health care system (Reference category: no experience)</i>	
low experience	0.018 (0.016)
mid experience	0.057* (0.020)
high experience	0.042 <sup>†</sup> (0.025)
<i>Year dummies (Reference year: 1992)</i>	
Year 1997	-0.349* (0.019)
Year 2002	-0.183* (0.027)
Year 2007	-0.408* (0.034)
Number of observations	23,539
R <sup>2</sup> (within)	0.082

Control variables: age, marital status, employment status, education, perception of health status, financial assets, political interest, children.  
 PHI, private health insurance; PSHI: Private supplementary health insurance; SHI: statutory health insurance.  
 \* Significance levels denoted by 1%.  
 † Significance levels denoted by 10%.

### Hypothesis 3

The hypothesis that PHI has a positive effect on the perception of financial security can be confirmed. The coefficient is positive and significant ( $P < 0.01$ ) in all three regressions.

### Hypothesis 4

The hypothesis that experience with the health care sector has a positive impact on perception can be confirmed. All three coefficients of the variables for different experience levels are positive. The coefficient for mid experience is significant ( $P < 0.05$ ). Moreover, the coefficient for hospitalization is positive and significant ( $P < 0.05$ ), indicating that a hospital stay has a positive impact on perception. However, the coefficient for high experience is insignificant. These results can be confirmed with Regression 2, where the significance levels are higher because of the smaller sample size. Because of a possible correlation between the coefficients "high experience" and "hospitalization," we performed additional regression analysis without the variable hospitalization to check for partial multicollinearity between these two variables. The results are presented in Table 4. In contrast to Regression 1, the coefficient for high experience is significant ( $P < 0.1$ ) and positive. Taking all results into account, we assume that having experience with health care is positively related to the perception of financial security in the event of illness.

### Hypothesis 5

Finally, we explore the regression results with regard to our hypothesis that overall perception is declining over time. All coefficients for the year dummy variables are significant ( $P < 0.01$ ) and negative, indicating that general perception declines over time. Because the base year is 1992, it can be determined

that the impact on the perception in 2002 is smaller than in 1997 and 2007. In addition, the highest negative impact is found in 2007.

## Discussion

In the following, we discuss the results of the regression analyses in detail.

Our results indicate that income is positively related to perceived financial security. Although health care insurance in Germany is basically comprehensive, there are several variants of co-payments, which are financed privately. Because of the existing co-payments, higher income leads to a higher financial independence from insurance and to a better assessment. Our findings are in line with the results of former studies. Wendt et al. [30] explored the satisfaction of the population with the health care system and found that higher-income groups are more satisfied. We want to stress, however, that satisfaction with the health care system and the perception of financial security in the event of illness are not equal determinants. Nevertheless, the perception of the financial security represents one part of the satisfaction with the health care system; therefore, a positive correlation can be assumed between these two variables. In terms of long-term care, Zuchandke et al. [19] also identified a positive relationship between income and the perception of financial security.

The results show that PSHI alone does not have an impact on perceptions. A possible explanation for this phenomenon could be that SHI is basically comprehensive insurance and that PSHI mainly covers additional goods or services, which can generally be considered "luxury goods." Therefore, it was interesting to analyze the impact of different features of PSHI (see Regression 2). According to the results, the policies alone for special features during a hospital stay (treatment by senior physician, single/double room) have a significant positive impact on perception. This finding is remarkable given cutbacks in the reimbursement of dental treatment in SHI; only the PSHI for dentures can be considered indispensable. Nevertheless, the result is probably related to the price of PSHI, because insurance for special features during hospital stays is comparatively expensive. These results lead to the assumption that insurance policies with a certain price only are perceived as an enhancement in perception of financial security. Therefore, only relatively expensive supplementary insurances have a positive impact on perceptions, such as the above-mentioned special features during a hospital stay. Another possible explanation of the insignificant effect could be that the interval of 5 years is probably too large to figure out causal effects of PSHI on perception. For instance, buying PSHI could be a result of a more negative perception that took place between two points in time; as a result, the negative perception as well as the positive effect, due to buying PSHI, cannot be observed separately. In this case, both effects may counteract each other and lead to a small overall effect.

According to our results, insurance via PHI is positively related to better perceptions. This finding is in line with Braun and Marstedt [31], who state that privately insured people have considerably higher confidence in the health care system than the SHI insured, which leads to the conclusion that there is a perceived two-tier health care system; even though objectively both schemes offer medical care at a high level, the discussion in the media focuses mainly on the problems and disadvantages of SHI. This one-sided media perspective could, therefore, have an impact on this perception.

The experience level with the health care system has a positive and significant impact on perception. Our findings are in line with Zuchandke et al. [19], who obtained similar results regarding long-term care. The variable "high experience," however, defined as more than five outpatient visits in the past 3 months, is not signif-

icant in our regression. Because of the positive correlation between the number of outpatient visits and hospitalization, we dropped the variable "hospitalization" in Regression 3 (see Table 4). The results indicate that experience has a significant positive effect, which we expected in our hypothesis. A possible explanation for this positive correlation is the negative representation of SHI in the media, which may have an impact on an individual's opinion. Therefore, the individual's own experiences with the German comprehensive health care system seem to be better than preformed opinions and, consequently, have a positive effect on perceptions due to an informational advantage. This information asymmetry in the health care system leads to different assessments.

Our results show that overall perceptions are declining over time; however, the course is not uniform. The drop in 2002 was not as high as in 1997 and 2007, which may be because the German health care system was not a major focus of the debate in politics and society between 1998 and 2002. In contrast, in the years before the time of the surveys in 1997 and 2007, major health care reforms took place and were discussed in the media, which may have negatively influenced perceptions of financial security.

The results indicate that political decision-makers are facing challenges regarding declining perceptions in the German health care system, especially in SHI. Because of the positive correlation between experience and perception, it can be assumed that the health care system and especially SHI are better than their presentation in the media. Hence, there is a problem of communication and information, and political decision-makers face challenges in presenting the system objectively and handling the media in a proper way.

Furthermore, the discrepancy in perceived financial security between PH- and SH-insured persons leads to a selection effect in favor of PHI. Healthy insurants who have the choice between PHI and SHI due to their higher income or employment status will more likely choose PHI because of better perceived financial security and possible better health care. In the long run, this may endanger the financial stability of the SHI system because of a worse risk pool and in the long run endanger the solidarity system and perceived solidarity in society. Hence, it can be assumed that the different financial perceptions of PH- and SH-insured persons have a negative impact on perceived social equality in the society [22]. All in all, politicians should reconsider the coexistence and arrangement of PHI and SHI systems and perhaps merge the systems into one.

In the following, we will highlight limitations with respect to the variables used, the methodology, and the generalizability of the results, even though the data used and methodology are the best available to our knowledge.

Concerning the independent variables, we want to highlight that the amount of financial assets cannot be considered in the regressions because the data are not completely available. In addition, the data concerning the different PSHI policies are available only for the surveys of 2002 and 2007.

Furthermore, PSHI is often purchased as a combination of different policies. Therefore, it may be difficult for the respondent to differentiate between specific aspects of the insurance, which could influence the effect. In addition, we cannot analyze whether experience with dental care had an influence on the decision to purchase PSHI because we do not have any specific data on experience with dental care. Regarding PHI coverage, the SOEP data provide no information with respect to deductibles or the arrangement of insurance. Further research with more detailed data can lead to more precise insights into the effects of certain policies and to a more comprehensive understanding of the differences between SH- and PH-insured persons.

Concerning our dependent variable, we want to stress its subjective character, which can lead to a heterogeneous interpreta-

tion between individuals. Because of the use of a fixed-effects regression method, however, we focus solely on within-individual variation, which reduces the heterogeneity problem. Because the survey with the specific question concerning perceived financial security in the event of illness took place only every 5 years, it may exhibit a lack of statistical significance. This leads to the problem that perhaps only those effects that are close to the surveys are measured appropriately. Therefore, shocks, for example, due to a change of employment status, may not be reflected accurately, even though we have included employment status as a control variable. Another reason for a lower statistical significance is that fixed-effects standard errors are often higher than random-effects standard errors [25]. In general, our study provides no information regarding marginal effects from the independent to dependent variables. The reason for this lies in the use of an implicit cardinalization of the ordinal dependent variable; therefore, we focus on significance values. In addition, calculating marginal effects would not deliver additional information with respect to the verification of our hypotheses.

Finally, we stress that a general limitation with respect to panel data, especially balanced panel data, is that the average age of the study population is increasing over time. Therefore, we also conducted our regressions with an unbalanced panel sample. No major changes occurred especially in relation to the significance and direction of the coefficients, which is an indicator the robustness of our results hold. In addition, attrition can lead to a serious problem with panel data, whereas in the case of fixed-effects regressions this is the case only when selection is linked to idiosyncratic errors [29]. To check for a possible attrition problem in our data set, we conducted a simple test suggested by Nijman and Verbeek [32] as well as Wooldridge [29]. The resulting selection indicator is not significant ( $P$  value of 0.605), demonstrating that attrition seems to not be a problem in our analysis [29]. We also want to emphasize that the applicability of the results to other countries might be difficult due to the specific character of the German health care system. It would be interesting, however, to compare the perception of the German population with the perception of citizens from other European countries.

## Conclusions

This study is the first to explore the perception of insured in the event of illness in the German setting over time and to identify determinants of that perception. According to the results, higher income and having PHI has a positive and significant impact on the perception of financial security. Furthermore, having PSHI has a positive and significant effect on perception; however, this is solely true for policies that cover special features during hospital stays. Experience with the health care system is also positively related to individual perception. Finally, our regression results illustrate that overall perception is declining over time.

## Acknowledgement

The authors thank the reviewers for their helpful remarks.

Source of financial support: The authors have no other financial relationships to disclose.

## REFERENCES

- [1] Federal Ministry of Health. Result of the SHI-Statistic KM1: monthly values 01/2011, 2011. Available from: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf\\_statistiken/krankenversicherung/Mitglieder\\_Versicherte\\_GKV\\_Januar\\_2011.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_statistiken/krankenversicherung/Mitglieder_Versicherte_GKV_Januar_2011.pdf). [Accessed March 16, 2011].

- [2] Simon M. *The German Health Care System—An Introduction to Structure and Functioning* (3rd ed.). Bern, Germany: Huber, 2010.
- [3] Asplin BR, Rhodes KV, Levy H, et al. Insurance status and access to urgent ambulatory care follow-up. *JAMA* 2005;294:1248–54.
- [4] Lungen M, Stollenwerk B, Messner P, et al. Waiting times for elective treatments according to insurance status: a randomized empirical study in Germany. *Int J Equity Health* 2008;7:1.
- [5] Kuchinke BA, Sauerland D, Wübker A. The influence of insurance status on waiting times in German acute care hospitals: an empirical analysis of new data. *Int J Equity Health* 2009;8:44.
- [6] Krobot KJ, Miller WC, Kaufman JS, et al. The disparity in access to new medication by type of health insurance: lessons from Germany. *Med Care* 2004;42:487–91.
- [7] Schwierz C, Wübker A, Wübker A, et al. Discrimination in waiting times by insurance type and financial soundness of German acute care hospitals. *Eur J Health Econ* 2011;12:405–16.
- [8] Herbert S. *Diagnosis: Unaffordable. Of the Praxis of the Two-Class-Medicine*. Köln, Germany: Kiepenheuer & Witsch, 2006.
- [9] Gross H. With the prioritization comes the two-class medicine: injustice with the system. *MMW Fortschr Med* 2010;152:12–4.
- [10] Niehaus F. *Prognosis of the Contribution Rate in the Statutory Health Insurance*. Köln, Germany: WIP, 2008.
- [11] Lungen M, Passon AM, Lauterbach KW. Proofs of the two-class-medicine in Germany. In: Schieren S, ed., *Health Politics—Backgrounds, Problems and Perspectives*. Schwalbach, Germany: Wochenschau-Verl, 2011.
- [12] Advisory Council for the Concerted Action in Health Care. *Special Report 1997: Health Care System in Germany: Cost Factor and Future-Oriented Sector*. Baden-Baden, Germany: Nomos-Verl.-Ges., 1998.
- [13] Advisory Council for the Concerted Action in Health Care. *Report 2000/2001: Meeting Demands and Economic Efficiency*. Baden-Baden, Germany: Nomos-Verl.-Ges., 2002.
- [14] Advisory Council for the Concerted Action in Health Care. *Report 2003: Funding, User-Oriented and Quality*. Baden-Baden, Germany: Nomos-Verl.-Ges., 2003.
- [15] Organisation for Economic Co-operation and Development. *OECD Health Data 2010: Statistics and Indicators*. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development, 2010.
- [16] Wunder C, Schwarze J. Satisfaction with the pension system and preferences for alternative systems: empirical analyses with the German Socio-Economic Panel, 2004. Available from: <https://www.econstor.eu/dspace/bitstream/10419/18144/1/dp420.pdf>. [Accessed March 16, 2011].
- [17] Wendt C. Does the confidence in the health care system diminish? A comparative analysis of European countries. *WSI-Mitteilungen* 2007; 60:380–6.
- [18] Wendt C, Mischke M, Pfeifer M, et al. Confidence in receiving medical care when seriously ill: a seven-country comparison of the impact of cost barriers. *Health Expect* (Epub) 2011.
- [19] Zuchandke A, Reddemann S, Krummacker S, et al. Impact of the introduction of the social long-term care insurance in Germany on financial security assessment in case of long-term care need. *Geneva Pap R I-Iss P* 2010;35:626–43.
- [20] Zok K. Expectations on supply and funding of the health insurance. *WidO Monitor* 2010;7:1–12.
- [21] Schlesinger H. The theory of insurance demand. In: Dionne G, ed., *Handbook of Insurance*. Boston, MA: Kluwer, 2000.
- [22] Wippermann C, Arnold N, Möller-Slawinski H, et al. *Justice in the Health Care Sector*. Wiesbaden, Germany: VS Verlag für Sozialwissenschaften, 2011.
- [23] Lauterbach K, Lungen M, Stollenwerk B, et al. The relationship between income and life expectancy. In: *Studies on Health, Medicine and Society*. Institute for Health Economics and Clinical Epidemiology at the University of Cologne: Köln, Germany, 2006.
- [24] Wagner GG, Frick JR, Schupp J. The German Socio-Economic Panel study (SOEP): scope, evolution and enhancements. *J Appl Soc Sci Stud* 2007;127:139–69.
- [25] Allison PD. *Fixed Effects Regression Models*. Los Angeles, CA: Sage, 2009.
- [26] Baltagi BH. *Econometric Analysis of Panel Data* (3rd ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2005.
- [27] Clark AE, Knabe A, Rätzl S. Unemployment as a social norm in Germany. *J Appl Soc Sci Stud* 2009;129:251–60.
- [28] van Praag B, Ferrer-I-Carbonell A. *Happiness Quantified: A Satisfaction Calculus Approach* 2nd ed.). New York, NY: Oxford University Press, 2008.
- [29] Wooldridge JM. *Econometric Analysis of Cross Section and Panel Data*. Cambridge, MA: MIT Press, 2002.
- [30] Wendt C, Kohl J, Mischke M, et al. How do Europeans perceive their healthcare system? Patterns of satisfaction and preference for state involvement in the field of healthcare. *Eur Soc Rev* 2010;26: 177–92.
- [31] Braun B, Marstedt G. Confidence in the health care system. *Gesundheitsmonitor* 2010;10:1–7.
- [32] Nijman T, Verbeek M. Nonresponse in panel data: the impact on estimates of a life cycle consumption function. *J Appl Econ* 1992;7: 243–57.



## **Modul 8**

### **A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer**

Lange, Ansgar

Prenzler, Anne

Frank, Martin

Kirstein, Martha

Vogel, Arndt

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

*European Journal of Cancer 2014; 50: 40–49*



## Review

# A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer



A. Lange<sup>a,\*</sup>, A. Prenzler<sup>a</sup>, M. Frank<sup>a</sup>, M. Kirstein<sup>b</sup>, A. Vogel<sup>b</sup>,  
J.M. von der Schulenburg<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Hannover, Germany

<sup>b</sup> Hannover Medical School, Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover, Germany

Available online 4 September 2013

## KEYWORDS

Advanced colorectal cancer  
Metastatic colorectal cancer  
Monoclonal antibody  
Bevacizumab  
Cetuximab  
Panitumumab  
Targeted therapy  
Health economics  
Cost-effectiveness analysis  
Cost-utility analysis

**Abstract** Metastatic colorectal cancer (mCRC) imposes a substantial health burden on patients and society. In recent years, advances in the treatment of mCRC have mainly resulted from the introduction of monoclonal antibodies (MoAbs). However, the application of these MoAbs considerably increases treatment costs. The objective of this article is to review and assess the economic evidence of MoAB treatment in mCRC. A systematic literature review was conducted and cost-effectiveness (CE) as well as cost-utility-studies were identified. For this, Medline, Embase, SciSearch, Cochrane, and nine other databases were searched from 2000 through February 2013 for full-text publications. The quality of the studies was assessed via a validated assessment tool (Quality of Health Economic Studies (QHES)). A total of 843 publications were screened. Of those, 15 studies involving the MoAbs bevacizumab, cetuximab and panitumumab met all inclusion criteria. Four studies analysed the CE of first-line treatment with bevacizumab and nine the CE of cetuximab in subsequent treatment lines. Two studies dealt with the CE of panitumumab. The analysis of sequential regimens and the direct comparison of two MoAbs were analysed by only one study each. The quality of the included studies was high with the exception of one study.

**Conclusions:** The treatment with bevacizumab, cetuximab and panitumumab is mainly considered to be not cost-effective in patients with mCRC. However, testing for Kirsten ras oncogene (KRAS) mutation prior to the treatment with cetuximab or panitumumab is found to be clearly cost-effective compared to no testing. Future research should focus on the CE of first-line treatment with cetuximab or panitumumab and studies on upcoming agents like regorafenib and aflibercept.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [al@ivbl.uni-hannover.de](mailto:al@ivbl.uni-hannover.de) (A. Lange), [ap@ivbl.uni-hannover.de](mailto:ap@ivbl.uni-hannover.de) (A. Prenzler), [mf@ivbl.uni-hannover.de](mailto:mf@ivbl.uni-hannover.de) (M. Frank), [Kirstein.Martha@mh-hannover.de](mailto:Kirstein.Martha@mh-hannover.de) (M. Kirstein), [Vogel.Armdt@mh-hannover.de](mailto:Vogel.Armdt@mh-hannover.de) (A. Vogel), [jms@ivbl.uni-hannover.de](mailto:jms@ivbl.uni-hannover.de) (J.M. von der Schulenburg).

## 1. Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers (about 1.2 million cases worldwide in 2008) [1]. It is expected that the incidence of CRC will increase due to the demographic developments and lifestyles in the Western world.

The most important prognostic factor of CRC is the disease stage at the time of diagnosis. Approximately 25% of newly diagnosed patients have already developed metastases; almost 50% of all CRC patients will form metastases over time as the disease progresses [2]. Metastatic colorectal cancer (mCRC) is characterised by a high mortality rate. Palliative treatment with 5-fluorouracil (FU) and leucovorin (LV) was the best available treatment for many years. In the last decade increased surgical resections of metastasis as well as the development of new chemotherapies, like oxaliplatin or irinotecan, have improved overall survival [3].

More recently, advances in the treatment of mCRC have resulted mainly from the introduction of monoclonal antibodies as additional first-line treatment to chemotherapy or in subsequent treatment lines. These targeting agents aim to inhibit the tumour growth by interfering with specific proteins involved in tumour growth and progression (cell signalling), e.g. by blocking the signal transduction through vascular endothelial growth factor (VEGF) or epidermal growth factor receptor (EGFR).

Currently widely-used monoclonal antibodies for the treatment of mCRC are the VEGF-antibody bevacizumab and the EGFR-antibodies cetuximab and panitumumab [4]. Moreover the anti-VEGF antibodies Regorafenib and Afibercept were approved for the treatment of patients with mCRC by the US Food and Drug Administration (FDA) in late 2012 but still seek for an approval by the European Medicines Agency (EMA) [5,6]. In contrast to bevacizumab, cetuximab and panitumumab are only approved for a treatment of the subgroup of patients with Kirsten ras oncogene (KRAS) wild-type tumours. Hence, a biomarker test to detect the KRAS genotype of tumours and therefore a stratification of patients is mandatory prior to treatment with these EGFR-agents.

The application of these monoclonal antibodies in the mCRC treatment considerably increases treatment costs. Hence, it is necessary to assess the economic impact of the use of these agents. Moreover, health economic evaluations are necessary to support price negotiations as well as reimbursement decisions.

There exist several kinds of study designs for health economic evaluations. The most important are cost effectiveness analysis (CEA) and cost utility analysis (CUA). Thereby, the wording depends on the benefit measure which is used in health economic evaluations. Life-years gained (LYG) and quality-adjusted life-years (QALY), which is an index value combining gained

additional life-time with quality of life during this time period, are the most frequently used benefit measures. Using QALY as the measure of consequence in a health economic evaluation is referred to as CUA; if other benefit measures like LYG are used, the evaluation is called CEA [7].

The main idea of health economic evaluations like CEA and CUA is to compare differences in costs to differences in health effects between alternative interventions [7]. The incremental approach is a common factor in all economic evaluations: they divide the additional costs of alternative A versus alternative B by the additional benefit of alternative A versus alternative B, resulting in the incremental cost-effectiveness ratio (ICER). It reflects the costs per additional benefit parameter (e.g. LYG, QALYs) which shall be incurred in the case of implementing alternative A in routine care. With these calculations, CEA and CUA aim at supporting the decision process regarding pricing and reimbursement of new technologies in health care systems. The objective of this article is to review and assess the economic evidence of monoclonal antibody treatment in mCRC. A systematic literature review was conducted and CEA- as well as CUA-studies were identified and analysed. The quality of the studies was assessed via a validated assessment tool.

## 2. Method

Prior to the systematic literature research, PICO (population, intervention, controll, outcome) elements were defined according to the objective of this review and presented in [Table 1](#).

A systematic literature search in AMED, BIOSIS Previews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, DAHTA-Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, EMBASE, EMBASE Alert, Health Technology Assessment Database, MEDLINE, NHS Economic Evaluation Database, SciSearch and SOMED database was conducted in September 2012 using the meta-database of the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) [8]. The search process was repeated in February 2013 in order to keep the review up to date. The full-text search included publications published in English and German during 2000–2012. The following German and English search terms were used and finally combined with AND: (i) (Darmkrebs OR Rektumkrebs OR mCRC OR CRC OR [{colorectal? OR kolorektal? OR colon OR kolon OR Rectum OR Bowel} AND {Cancer OR Carcinom? OR Karzinom OR Tumour OR Tumour OR Neoplasm?}]); (ii) (stadium III OR stadium IV OR stadium 3 OR stadium 4 OR stage III OR stage IV OR stage 3 OR stage 4 OR metasta? OR advanced); (iii) (cetuximab OR panitumumab OR bevacizumab OR Regorafenib OR Afibercept); (iv) (Cost

Table 1

Review objective and PICO (population, intervention, control, outcome) elements.

*Review objective*

The objective of this article is to review the economic evidence of treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) with monoclonal antibodies

*Patients*

Studies of patients diagnosed with metastatic colorectal cancer. Studies were not restricted based on age of the patients or treatment lines

*Interventions/comparison*

Studies about treatments with approved monoclonal antibodies or antibodies still going through the approval process. The review is not limited to specific comparators

*Outcomes*

Incremental cost-effectiveness ratio (ICER), e.g. cost per quality-adjusted life-years (QALY) or cost per life year gained

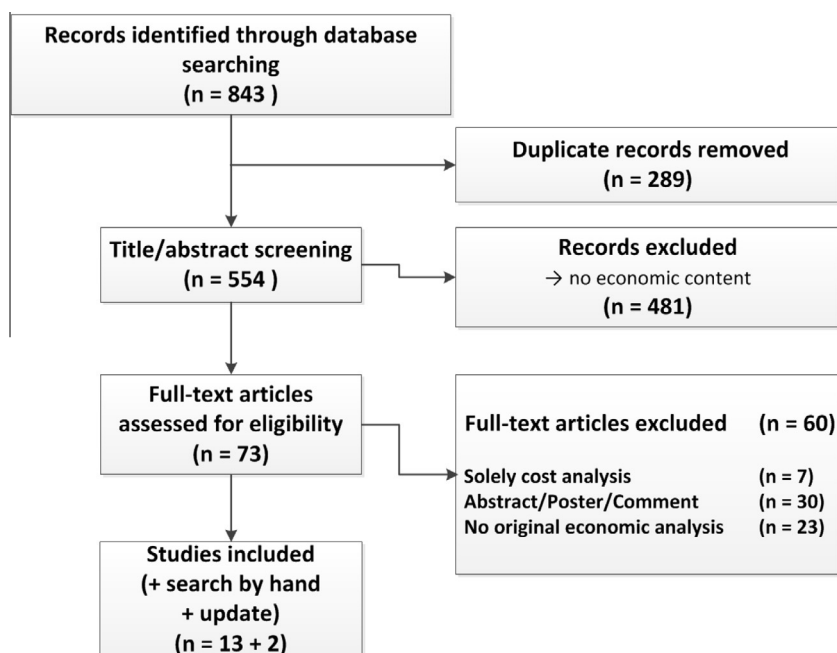


Fig. 1. Flow diagram of articles identified and evaluated based on inclusion criteria.

OR Cost? OR Kosten OR Kosten? OR efficien? OR effizienz?). The ‘?’ is used as a wild card to represent any number of characters. In addition, a hand search was conducted.

Titles and abstracts of all identified publications were reviewed independently by two researchers. Only original studies published in a full text were included. The eligibility of the studies for the review was also assessed independently. Disagreements were settled through discussion. Fig. 1 summarises the search process.

We collected data for each included article across a range of elements, including authors, journal, study question, population, intervention, setting, perspective and funding source.

Results in terms of incremental costs, cost-effectiveness ratios and cost-utility ratios were converted to US dollars at the exchange rate prevalent in the year of publication to ensure comparability [9].

The Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument was used to evaluate the quality of the

included studies (Table 2) [10]. QHES is a validated instrument designed to measure the quality of health economic analyses. Each study was scored in 16 items for quality between 0 and 100, whereby 0 represents lowest quality and 100 highest quality. Each item has a weighted point value that was generated from regression analysis [10]. After summing-up points for the 16 items the studies are grouped by the following quartiles: (1) extremely poor quality (0–24); (2) poor quality (25–49); (3) fair quality (50–74) and (4) high quality (75–100) [11].

The QHES evaluation was conducted independently by two researchers. Question 3 was interpreted as meaning that a justification for the choice of data must be given to fulfil this criteria. Therefore, using data from randomised controlled trials (RCT’s) without any justification of choice, e.g. by a systematic literature review was categorised as not sufficient. The price years for the measurement of costs were not stated occasionally and in case associated with item 9.

Table 2  
The Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument.

Questions	Points	Yes	No
1. Was the study objective presented in a clear, specific and measurable manner?	7		
2. Were the perspective of the analysis (societal, third-party payer, etc.) and reasons for its selection stated?	4		
3. Were variable estimates used in the analysis from the best available source (i.e. randomised control trial – best, expert opinion – worst)?	8		
4. If estimates came from a subgroup analysis, were the groups prespecified at the beginning of the study?	1		
5. Was uncertainty handled by (1) statistical analysis to address random events, (2) sensitivity analysis to cover a range of assumptions?	9		
6. Was incremental analysis performed between alternatives for resources and costs?	6		
7. Was the methodology for data abstraction (including the value of health states and other benefits) stated?	5		
8. Did the analytic horizon allow time for all relevant and important outcomes? Were benefits and costs that went beyond 1 year discounted (3% to 5%) and justification given for the discount rate?	7		
9. Was the measurement of costs appropriate and the methodology for the estimation of quantities and unit costs clearly described?	8		
10. Were the primary outcome measure(s) for the economic evaluation clearly stated and did they include the major short-term, long-term and negative outcomes?	6		
11. Were the health outcomes measures/scales valid and reliable? If previously tested valid and reliable measures were not available, was justification given for the measures/scales used?	7		
12. Were the economic model (including structure), study methods and analysis, and the components of the numerator and denominator displayed in a clear, transparent manner?	8		
13. Were the choice of economic model, main assumptions, and limitations of the study stated and justified?	7		
14. Did the author(s) explicitly discuss direction and magnitude of potential biases?	6		
15. Were the conclusions/recommendations of the study justified and based on the study results?	8		
16. Was there a statement disclosing the source of funding for the study?	3		
Total points	100		

### 3. Results

The database search identified 843 records, 289 of them were duplicates. After screening titles and abstracts of the remaining 554 records, 481 publications were excluded because they did not cover any relevant economic content. Seventy-three full text articles were assessed for eligibility. Inclusion criteria were fulfilled by 13 articles (Fig. 1). One additional record was identified by the subsequent database search in February 2013; another record by hand search. No further relevant study was identified.

All in all, fifteen studies were included in the assessment. All publications vary regarding a plurality of elements, particularly country setting, treatment combinations and treatment line. Table 3 provides a detailed summary of the results of the identified CEA and CUA.

#### 3.1. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy

Four studies analyse the cost-effectiveness of first-line treatment with bevacizumab and chemotherapy compared to chemotherapy alone [12–15]. Chemotherapies covered are infusional oxaliplatin/capecitabine (XELOX), irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin (IFL), 5-fluorouracil/leucovorin (FU/LV), infusional 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (FOLFOX), infusional 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan (FOLFIRI), bolus 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin (bFOL), capecitabine/oxaliplatin (CAPOX) and 5-FU/Leucovorin.

Shiroiwa et al. [13] adopted a patient's perspective. They clarify the out-of-pocket payment for bevacizumab plus XELOX in comparison to XELOX monotherapy and its cost-effectiveness in Japan. Since the ICER is very low, the authors conclude that patients are willing to spend additional out of pocket payments to gain more lifetime. Besides, first-line treatment with bevacizumab plus different chemotherapies, Shiroiwa et al. [14] additionally consider bevacizumab plus FOLFOX as a subsequent treatment. The authors conclude that additional bevacizumab plus chemotherapy treatment is not cost-effective when compared to chemotherapy treatment without bevacizumab. Only Tappenden et al. [15] estimate the cost-utility of bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy using QALYs. They conclude that the addition of bevacizumab to chemotherapy regimens is not likely to be cost-effective in the setting of England and Wales. Lee et al. [12] analyse the combination of bevacizumab plus FOLFIRI in comparison to FOLFIRI alone and conclude that the addition of bevacizumab significantly improves patients' survival. Hence, the authors conclude that bevacizumab can be considered as cost-effective in Korea.

#### 3.2. Bevacizumab plus chemotherapy versus cetuximab plus chemotherapy

Asseburg et al. [16] conduct the only study that evaluates the cost-effectiveness (CE) of first-line treatment with cetuximab plus chemotherapy compared to bevacizumab plus chemotherapy. However, their analysis is confined to patients with liver metastases

Table 3  
Summary of the included publications.

Author (publication year)	Country/perspective (pharma sponsored?)	Treatment line	Treatment	Incremental costs (in US-\$)	LYG gained	QALY's gained	Cost-effectiveness (CE in US-\$)	Cost-utility (CU in US-\$)
<i>Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy</i>								
Shiroiwa et al. (2010a) [13]	Japan/patient (no)	First	Bevacizumab + XELOX versus XELOX (patients younger 70)	¥48,000 (\$513)	0.1123	/	¥427,000 (\$4563)	/
			Bevacizumab + XELOX versus XELOX (patients older 70)	¥11,000 (\$118)	0.1123	/	¥98,000 (\$1047)	/
Shiroiwa et al. (2007) [14]	Japan/payer (no*)	First	Bevacizumab + IFL versus IFL	¥4,800,000 (\$41,273)	0.4	/	¥11,900,000 (\$102,322)	/
			Bevacizumab + FU/LV versus FU/LV	¥2,200,000 (\$18,917)	0.13	/	¥17,400,000 (\$149,614)	/
			Bevacizumab + FOLFOX versus FOLFOX	¥3,700,000 (\$31,815)	0.27	/	¥13,500,000 (\$116,080)	/
			Bevacizumab + bFOL versus bFOL	¥4,600,000 (\$39,553)	0.27	/	¥16,900,000 (\$145,315)	/
			bevacizumab + CAPOX versus CAPOX	¥7,400,000 (\$63,629)	0.86	/	¥8,500,000 (\$73,087)	/
		Subsequent	Bevacizumab + FOLFOX versus FOLFOX	¥3,600,000 (\$30,955)	0.17	/	¥14,100,000 (\$121,239)	/
Tappenden et al. (2007) [15]	United Kingdom (UK)/NHS* (no)	First	Bevacizumab + IFL (irinotecan + 5-FU/Leucovorin) versus IFL	£19,361 (\$35,202)	0.41	0.31	£46,853 (\$85,188)	£62,857 (\$114,286)
			Bevacizumab + 5-FU/Leucovorin versus 5-FU/Leucovorin	£15,615 (\$28,391)	0.19	0.18	£84,396 (\$153,448)	£88,436 (\$160,793)
Lee et al. (2012) [12]	South Korea/payer (yes)	First	Bevacizumab + FOLFIRI versus FOLFIRI	\$36,469	1.177	/	\$30,971	/
<i>Bevacizumab plus chemotherapy versus cetuximab plus chemotherapy</i>								
Asseburg et al. (2011) [16]	Germany/payer (yes)	First	Cetuximab + FOLFIRI versus bevacizumab + FOLFOX	€7571 (\$10,027)	0.5	/	€15,020 (\$19,893)	/
<i>Cetuximab versus other treatments</i>								
Annemans et al. (2007) [22]	Belgium/health care system (no*)	Subsequent	Cetuximab + irinotecan versus Current care (6 week therapy)	€4890 (\$6134)	0.2916	/	€16,766 (\$21,033)	/
			Cetuximab + irinotecan versus Current care (12 week therapy)	€13,592 (\$17,051)	0.3375	/	€40,273 (\$50,522)	/
Norum (2006) [23]	Norway/payer (yes)	Subsequent	Cetuximab + irinotecan versus conventional care (no chemo)	€34,256–€45,764 (\$42,601–\$56,912)	0.1416–0.1666	/	€205,536–€323,040 (\$255,604–\$401,731)	/
Starling et al. (2007) [17]	UK/NHS (yes)	Subsequent	Cetuximab + irinotecan versus ASC/BSC	£18,901 (\$34,777*)	0.4398	0.3281	£42,975 (\$79,073*)	£57,608 (\$105,997*)
Mittmann et al. (2009) [19]	Canada/health care system (No)	Subsequent	Cetuximab (no testing) + BSC versus BSC	C\$23,969 (\$22,315)	0.12	0.08	C\$199,742 (\$185,962)	C\$299,613 (\$278,943)
			Cetuximab (KRAS testing) + BSC versus BSC	C\$33,617 (\$31,298)	0.28	0.18	C\$120,061 (\$111,778)	C\$186,761 (\$173,877)
Shiroiwa et al. (2010b) [18]	Japan/payer (yes)	Subsequent	Cetuximab (KRAS testing for WT) or BSC (no KRAS WT) versus BSC	\$22,000	0.18	0.13	\$120,000	\$180,000
			Cetuximab (no testing) versus BSC	\$28,000	0.18	0.12	\$160,000	\$230,000
			KRAS testing cetuximab (KRAS WT only) versus cetuximab (no testing)	-\$6,200	0.00	0.00	dominant	dominant
Vijayaraghavan et al. (2012) [24]	United States of America (USA) and Germany/payer (yes)	Subsequent	Cetuximab (no testing) versus KRAS testing cetuximab (KRAS WT only)	\$8040	0.00	/	Higher costs/same effectiveness	/
	USA/payer (yes)	Subsequent	KRAS testing cetuximab + irinotecan (KRAS WT) or irinotecan versus KRAS testing cetuximab + irinotecan (KRAS WT) or BSC	\$1073	0.03	/	\$35,539	/
	Germany/payer (yes)	Subsequent	Cetuximab + FOLFIRI (no testing) versus KRAS testing cetuximab + FOLFIRI (KRAS WT) or BSC	€9560 (\$13,281)	0.03	/	€316,637 (\$439,870)	/

Table 3 (continued)

Author (publication year)	Country/perspective (pharma sponsored?)	Treatment line	Treatment	Incremental costs (in US-\$)	LYG gained	QALY's gained	Cost-effectiveness (CE in US-\$)	Cost-utility (CU in US-\$)
Medical Advisory Secretariat (2010) [25]	Canada/Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (no)	Subsequent	KRAS testing cetuximab (KRAS WT only) versus BSC	CS\$16,891 (\$14,776)	/	0.3082	/	CS\$54,802 (\$47,942)
			Cetuximab (no testing) versus KRAS Testing cetuximab (KRAS WT) or BSC	CS\$11,094 (\$9705)	/	-0.0090	/	dominated
			KRAS testing cetuximab + irinotecan (KRAS WT only) versus BSC	CS\$21,959 (\$19,210)	/	0.5141	/	CS\$42,710 (\$37,363)
			Cetuximab + irinotecan (no testing) versus KRAS testing	CS\$21,425 (\$18,743)	/	0.1311	/	CS\$163,396 (\$142,941)
			cetuximab + irinotecan (KRAS WT only)					
Blank et al. (2011) [20]	Swiss/health care system (no)	Subsequent	Cetuximab (KRAS and BRAF testing) or BSC (no KRAS and BRAF WT) versus BSC	€30,788 (\$40,776*)	/	0.491	/	€62,653 (\$82,979*)
			Cetuximab (KRAS testing for WT) or BSC (no KRAS WT) versus cetuximab (KRAS and BRAF testing for WT) or BSC (no KRAS and BRAF WT)	€590 (\$781*)	/	0.002	/	€313,537 (\$415,256*)
			Cetuximab (no testing) versus KRAS testing cetuximab (KRAS WT) or BSC	€3301 (\$4372*)	/	0.01	/	€314,588 (\$416,648*)
			Cetuximab (KRAS and BRAF testing for WT) or BSC (no KRAS and BRAF WT) versus BSC	\$22,033	0.034	/	\$648,396	/
Behl et al. (2012) [21]	USA/health care system* (no)	All lines	Cetuximab (KRAS testing for WT) or BSC versus cetuximab (KRAS and BRAF testing for WT) or BSC (no KRAS and BRAF WT)	\$1023	0.0004	/	\$2,814,338	/
		All lines	Cetuximab (no testing) versus cetuximab (KRAS testing for WT) or BSC	\$7493	0.0026	/	\$2,932,767	/
<i>CEA of panitumumab</i>								
Vijayaraghavan et al. (2012) [24]	USA and Germany/payer (yes)	Subsequent	Panitumumab (no testing) versus KRAS testing panitumumab (KRAS WT only)	\$7546	0.00	/	Higher costs/same effectiveness	/
Medical Advisory Secretariat (2010) [25]	Canada/Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (No)	Subsequent	KRAS testing panitumumab (KRAS WT only) versus BSC	CS\$10,821 (\$9,466)	/	0.2264	/	CS\$47,795 (\$41,812)
			Panitumumab (no testing) versus KRAS Testing panitumumab (KRAS WT) or BSC	CS\$8,188 (\$7,163)	/	0.0266	/	CS\$308,236 (\$269,649)
<i>CEA of different treatment sequences</i>								
Wong et al. (2009) [26]	USA/payer (yes)	Sequential	Bevacizumab + FOLFIRI (1-line), FOLFOX (2nd-line),cetuximab (3rd-line), BSC versus FOLFIRI (1-line), FOLFOX (2nd-line), BSC	\$67,313	0.41	/	\$170,896	/
			Bevacizumab + FOLFOX (1-line), irinotecan (2nd-line), cetuximab + irinotecan (3rd-line), BSC versus bevacizumab + FOLFIRI (1-line), FOLFOX (2nd-line),cetuximab (3rd-line), BSC	\$44,388	0.16	/	\$243,096	/

*Abbreviations:* ASC, active supportive care; BRAF, BRAF oncogene; BSC, best supportive care; CE, cost-effectiveness; CU, cost-utility; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; KRAS, Kirsten ras oncogene; LYG, life-year gained; NHS, National Health Service; QALY, quality-adjusted life year; WT, wild type.

*Regimes:* 5-FU, 5-fluorouracil; bFOL, bolus 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; CAPOX, capecitabine/oxaliplatin; FOLFIRI, infusional 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan; FOLFOX, infusional 5-fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; FU/LV, 5-fluorouracil/leucovorin; IFL, irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin; XELOX, infusional oxaliplatin/capecitabine.

\* Assumed.

(liver-limited disease [LLD]) in a German setting. According to the results, first-line treatment with cetux-

imab plus FOLFIRI offers a cost-effective treatment option (\$19,893) when compared to bevacizumab plus

FOLFOX for patients with LLD and KRAS wild-type tumours.

### 3.3. Cetuximab versus other treatments

The cost-effectiveness of cetuximab in subsequent treatment lines is analysed by nine studies [17–25]. Three of them evaluate the CE comparing cetuximab added to irinotecan versus best supportive care (BSC) or active supportive care (ASC) [17,22,23]. Annemanns et al. [22] calculate an ICER of \$21,033 per LYG for a 6 week long treatment and \$50,522 per LYG for a 12 week long treatment with cetuximab plus irinotecan versus current care in a Belgium setting. They conclude that cetuximab plus Irinotecan is a cost-effective treatment regime in both scenarios. Norum [23] states that cetuximab plus irinotecan is an effective third-line therapy in comparison to conventional care; however, due to the very high drug costs it is not cost-effective for the Norwegian setting. Only Starling et al. [17] conduct a CUA in addition to the CEA and evaluate cetuximab plus irinotecan versus ASC/BSC. The ICER is \$79,073 per LYG and \$105,997 per QALY gained, respectively.

Four studies examine the CE and cost-utility of subsequent cetuximab monotherapy taking KRAS mutation testing into consideration [18,19,24,25]. Mittmann et al. [19] do not use a model but conduct a CEA based on prospectively collected resource utilisation and health utility data from a large RCT. They as well as Shiroiwa et al. [18] show an improvement in the ICER when only patients with KRAS wild-type tumours are treated with cetuximab. Despite the differences in the setting of both studies the ICER is similar at around \$180,000 per QALY gained with cetuximab plus KRAS testing versus BSC. Shiroiwa et al. [18] consequently show that testing for KRAS mutation before administering cetuximab is dominant to no testing and treating all patients with cetuximab. However, in this evaluation cetuximab with or without testing is not cost-effective. Vijayaraghavan et al. [24] analyse the cost-effectiveness of KRAS mutation testing prior to cetuximab monotherapy as well as cetuximab in combination with other chemotherapy agents. Testing for KRAS mutation previous to the treatment with the monoclonal antibody compared to no testing is considered to be cost-effective. The Canadian Medical Advisory Secretariat [25] also analyses the cost-utility of KRAS mutation testing previous to the treatment with cetuximab monotherapy as well as cetuximab plus Irinotecan (combination therapy) versus BSC. In contrast to Vijayaraghavan et al. [24], they do not assume identical efficacy of the treatment options when administered to either only KRAS wild-type patients or all patients. For cetuximab a negative effect on patients with mutant KRAS oncogene is assumed and KRAS testing is dominant (lower costs/higher efficacy). For the combination therapy the effect of treatment with the monoclonal antibody on patients

with KRAS mutation is however positive. Therefore, the efficacy is slightly higher for no testing but at a great amount of additional costs leading to a high ICER per QALY gained (\$142,941). The cost-utility of cetuximab monotherapy as well as combination therapy with previous KRAS testing compared to BSC is also evaluated in this study. The combination therapy showed the best ICER per QALY gained of all treatment options and is the preferred option when all strategies are considered simultaneously. Besides, KRAS mutation testing seems to be cost-effective.

Further studies evaluate oncogene BRAF mutation testing in addition to KRAS mutation testing [20,21]. Blank et al. [20] and Behl et al. [21] detect that a subsequent testing of BRAF status after KRAS screening prior to the administration of cetuximab combined with BSC is the most cost-effective approach compared to single KRAS testing or cetuximab treatment of all patients without any testing. Patients with KRAS or BRAF mutation are treated with BSC only. The absolute results, however, are considerably different between these both studies: \$82,979 [20] per QALY gained versus \$648,396 [21] per LYG.

### 3.4. Panitumumab

Vijayaraghavan et al. [24] also analysed the cost-effectiveness of KRAS mutation testing prior to panitumumab monotherapy. As a result, KRAS testing seems to be cost-effective. The same applies to the study by the Medical Advisory Secretariat [25]. They analyse the cost-utility of KRAS mutation testing previous to the treatment with panitumumab monotherapy as well as the cost-utility of panitumumab treatment with KRAS testing compared to BSC. They calculate an ICER of \$41,812 for panitumumab treatment with KRAS testing compared to BSC and suggest that testing before administering the monoclonal antibody is cost-effective.

### 3.5. CEA of different treatment sequences

Wong et al. [26] evaluate sequential regimens, bevacizumab being the first-line treatment and cetuximab third-line treatment (other chemotherapies in the remaining lines), and, among others, compare them to sequential regimens without these antibodies. They show that the benefit of adding monoclonal antibody treatment comes at higher cost (\$170,896 per LYG). The ICER is getting worse when Irinotecan is used in addition to cetuximab in 3rd-line treatment.

### 3.6. Quality assessment (QHES)

The results of the quality assessment using the QHES instrument are presented in Table 4. Moreover, the fre-



Table 4  
Results of the Quality of Health Economic Studies (QHEs) assessment.

Study	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Score
Shiroiwa et al. (2010a)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓	✓	64
Shiroiwa et al. (2007)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	71
Tappenden et al. (2007)	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	89
Lee et al. (2012)	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	88
Asseburg et al. (2011)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	84
Annemans et al. (2007)	✓	✓	x	✓	x	✓	x	x	x	✓	✓	x	x	x	✓	x	39
Norum (2006)	✓	✓	x	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	70
Starling et al. (2007)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	77
Mittmann et al. (2009)*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	n/a	n/a	✓	✓	✓	85
Shiroiwa et al. (2010b)	✓	✓	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	87
Blank et al. (2011)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	84
Behl et al. (2012)	✓	x	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	80
Vijayaraghavan et al. (2012)	✓	✓	x	✓	x	✓	✓	x	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	61
Medical Advisory Secretariat (2010)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	✓	87
Wong et al. (2009)	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	84
Statement frequency	15	12	5	15	12	15	12	11	8	13	14	10	8	12	15	13	

\* No model is used in the study. Questions 12 and 13 are therefore not applicable.

quency how often each criterion was met by the 15 studies is shown. The quality of the included studies is at a high level (Mean QHEs Score: 76.3 standard deviation (SD): 13.6) and almost two third can be considered as high-quality studies. Only one study [22] is classified as poor quality.

The study objectives are clearly presented by all studies (Question 1). The perspective of the analysis is not stated by Tappenden et al. [15] as well as Behl et al. [21] (Question 2). It can be assumed, however, that Tappenden et al. [15] use the perspective of the UK NHS since the analysis was commissioned by the NICE. Lee et al. [12] state that they use a payer perspective. However, they considered patient co-payments in their analysis. More than half of the studies [12,13,16,18,20–24,26] may not have used data from the best available source (Question 3). As mentioned before, using data from RCT without any justification is not considered appropriate. When subgroup analyses were conducted, the groups were prespecified (Question 4). Three studies [22–24] do not handle uncertainty in an appropriate way (Question 5). Conducting probabilistic sensitivity analysis usually fulfilled this criterion. Norum [23] as well as Vijayaraghavan et al. [24] conduct only a one-way sensitivity analysis, whereas Annemans et al. [22] do not report all results of the sensitivity analysis. An incremental analysis is performed by all studies, since this was an inclusion criterion for this review (Question 6). Shiroiwa et al. [14,18] do not provide detailed information on the methods used to derive effectiveness or about the survival curves from the pivotal trial. The data abstraction for the patients who received current care is, moreover, not clear in the study conducted by Annemans et al. [22] (Question 7). Information on the discounting process of costs or utilities is not stated in three publications [15,22,24]. Shiroiwa et al. [14] do not state the time horizon and do not discount utilities

(Question 8). Seven studies [14,17,20–22,24,26] do not measure costs appropriately (Question 9) concerning statement of the price year [17,20], inclusion of all relevant costs [14,22,26], description of the estimation of quantities [21] and the measurement of costs [24]. Since Shiroiwa et al. [14] do not state the time horizon, it is unclear if all long term costs are included (Question 10). No sufficient justification is given by Shiroiwa et al. [13] for the application of quality-adjusted progression free survival (QAPFS) (Question 11). While Mittmann et al. [19] use no economic model, the model is not displayed transparently by four studies [13,16,17,22]. In the study by Asseburg et al. [16] it remains unclear whether it is a Markov model or a decision tree (Question 12). No justification for the choice of model [13,17,22,23] and no discussion on results [25], assumptions and limitations [23,24], respectively, was given by half of the studies (Question 13). The direction and magnitude of potential bias is not discussed by three studies [22,23,25] (Question 14). However, the conclusions stated by the authors of all studies are based on the study results and appear to be reasonable (Question 15). Finally, Shiroiwa et al. [14] as well as Annemans et al. [22] do not disclosure the source of funding for the study (Question 16). However, it is assumed that the studies were not sponsored by pharmaceutical companies since no pharmaceutical authors or contributors are included.

#### 4. Discussion

To our knowledge, this is the first review that analysis the CE of monoclonal antibodies in the treatment of patients with mCRC. Six main results were derived:

(1) Our review revealed that the ICER's for the first-line treatment with bevacizumab plus chemo are consistently very high and bevacizumab does not seem

to be cost-effective in the treatment of mCRC. Lee et al. [12], however, calculated an ICER that is potentially cost-effective due to a very high incremental effect of bevacizumab on the overall survival. Nevertheless, this value was derived from an indirect treatment comparison and hence should be considered with caution. (2) Subsequent line treatment with cetuximab plus chemo or BSC (without testing) does not seem to be cost-effective as well. However, since testing for KRAS mutation is mandatory according to the FDA and EMA approvals before administering cetuximab, these results are no longer of relevance. (3) The majority of studies that evaluated the treatment of cetuximab with previous KRAS testing also indicate no cost-effectiveness. One study [25] suggests that the combination therapy with irinotecan is potentially cost-effective. (4) The evidence indicates a possible cost-effectiveness of subsequent treatment with panitumumab and previous KRAS testing [25]. Nevertheless, this result is based on only one study. (5) Testing for KRAS mutation prior to the treatment with cetuximab or panitumumab is found to be clearly cost-effective. This good result arises from the targeted use of the very costly monoclonal antibodies. (6) This review also discloses that the quality of the included studies is high with the exception of one study [22]. The assessment, however, also revealed that there are some criteria that are often not met. Particularly the plausible selection of data as well as the justification of model choice and main assumptions are partly insufficient.

Besides these main findings, the review shows a need for further research. It is noteworthy that no full study exists that analyses the cost-effectiveness of first-line treatment with cetuximab or panitumumab. Furthermore, the evidence for subsequent treatment with panitumumab is only based on one study. Moreover, only one study intends to analyse the cost-effectiveness of the two different monoclonal antibodies cetuximab plus chemotherapy versus bevacizumab plus chemotherapy [16]. However, this analysis is limited to patients with LLD. Except for one study [26], all analyses focus on the cost-effectiveness of either first-line or subsequent line treatment. There is a lack of evidence regarding the cost-effectiveness of sequential treatment regimes that are analysed by Wong et al. [26]. They intend to understand the cost implications of broad categories of therapies. Finally, no evidence at all was found for the new agents regorafenib and aflibercept.

There are limitations that need to be acknowledged regarding the present review. Systematic reviews are different from traditional narrative reviews or expert commentaries. They are transparent, rigorous and replicable [27]. However, other factors that can influence policy making, including public opinion and expert advice, need to be considered. Systematic reviews do not equate meta-analysis but intend to reveal the best available evidence. Therefore, the literature search in the present

review was conducted in many different databases and was updated shortly before the completion of this manuscript. In addition, it must be considered that there could be a publication bias which influences the available evidence. This problem may be particularly important here, since most studies are sponsored by stakeholders.

Furthermore, the results of the quality assessment in this review should be considered with caution due to the subjective character. Two researches performed the assessment independently to minimise the subjectivity of the assessment. Afterwards the results were compared and discussed if differences in the assessment occurred. Additionally, the quality of the studies was assessed using the CHEC Instrument [28]. Both instruments are not directly comparable since the CHEC instrument does not involve the allocation of points. The trend of the assessment, however, was compared. No meaningful differences were apparent.

Pharmacogenomic profiling plays an important role in the pharmaceutical treatment in mCRC. However, the economic consequences are not to be foreseen. On the one hand, pharmacogenomic testing generates additional costs for health care systems; on the other hand it may reduce treatment costs due to targeted therapy. This stratification of pharmaceutical therapies reduces revenues due to fewer available patients for treatment and therefore smaller sales volume. These smaller markets and high fixed costs for the development and production of biologics may determine high prices for stratified therapies which result in less cost-effectiveness. This result is indicated by this review. However, the society has to decide if it is willing to pay relatively more for these targeted therapies [29].

## Funding

The study was funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

## Conflict of interest statement

None declared.

## References

- [1] World Health Organisation. Globocan. <<http://globocan.iarc.fr>>; 2008 [accessed 06.03.13].
- [2] van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v93–7.
- [3] Lim HJ, Gill S, Speers C, et al. Impact of irinotecan and oxaliplatin on overall survival in patients with metastatic colorectal cancer: a population-based study. *J Oncol Pract* 2009;5:153–8.
- [4] Tol J, Punt CJA. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther* 2010;32:437–53.

- [5] U.S. Food and Drug Administration. Afibercept, <<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm314438.htm>> [accessed 06.03.13].
- [6] U.S. Food and Drug Administration. Regorafenib, <<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm321378.htm>> [accessed 06.03.13].
- [7] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- [8] German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI). <<http://www.dimdi.de>>.
- [9] Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD). StatExtracts: PPPs and exchange rates. <[http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA\\_TABLE4](http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA_TABLE4)> [accessed 06.03.13].
- [10] Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. *J Manag Care Pharm* 2003;9:53–61.
- [11] Spiegel BMR, Targownik LE, Kanwal F, et al. The quality of published health economic analyses in digestive diseases: a systematic review and quantitative appraisal. *Gastroenterology* 2004;127:403–11.
- [12] Lee E, Revil C, Ngoh CA, et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea. *Clin Ther* 2012;34:1408–19.
- [13] Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Out-of-pocket payment and cost-effectiveness of XELOX and XELOX plus bevacizumab therapy: from the perspective of metastatic colorectal cancer patients in Japan. *Int J Clin Oncol* 2010;15:256–62.
- [14] Shiroiwa T, Fukuda T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of bevacizumab combined with chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer in Japan. *Clin Ther* 2007;29:2256–67.
- [15] Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007;43:2487–94.
- [16] Asseburg C, Frank M, Kohne C, et al. Cost-effectiveness of targeted therapy with cetuximab in patients with K-ras wild-type colorectal cancer presenting with initially unresectable metastases limited to the liver in a German setting. *Clin Ther* 2011;33:482–97.
- [17] Starling N, Tilden D, White J, Cunningham D. Cost-effectiveness analysis of cetuximab/irinotecan vs active/best supportive care for the treatment of metastatic colorectal cancer patients who have failed previous chemotherapy treatment. *Br J Cancer* 2007;96:206–12.
- [18] Shiroiwa T, Motoo Y, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of KRAS testing and cetuximab as last-line therapy for colorectal cancer. *Mol Diagn Ther* 2010;14:375–84.
- [19] Mittmann N, Au H, Tu D, et al. Prospective cost-effectiveness analysis of cetuximab in metastatic colorectal cancer: evaluation of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group CO.17 trial. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1182–92.
- [20] Blank PR, Moch H, Szucs TD, Schwenkglenks M. KRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis from a Swiss perspective. *Clin Cancer Res* 2011;17:6338–46.
- [21] Behl AS, Goddard KAB, Flottemesch TJ, et al. Cost-effectiveness analysis of screening for KRAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1785–95.
- [22] Annemans L, van Cutsem E, Humblet Y, van Laethem JL, Bleiberg H. Cost-effectiveness of cetuximab in combination with irinotecan compared with current care in metastatic colorectal cancer after failure on irinotecan – a Belgian analysis. *Acta Clin Belg* 2007;62:419–25.
- [23] Norum J. Cetuximab in the treatment of metastatic colorectal cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *J Chemother* 2006;18:532–7.
- [24] Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Goke B, Kirchner T, Santas CC, Goldberg RM. Cost-effectiveness of KRAS testing in metastatic colorectal cancer patients in the United States and Germany. *Int J Cancer* 2012;131:438–45.
- [25] Medical Advisory Secretariat. KRAS testing for anti-EGFR therapy in advanced colorectal cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10:1–49.
- [26] Wong Y, Meropol NJ, Speier W, Sargent D, Goldberg RM, Beck JR. Cost implications of new treatments for advanced colorectal cancer. *Cancer* 2009;115:2081–91.
- [27] Badger D, Nursten J, Williams P, Woodward M. Should All Literature Reviews be Systematic? *Eval Res Educ* 2000;14:220–30.
- [28] Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A. Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:240–5.
- [29] Fojo T, Grady C. How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1044–8.

## **Modul 9**

### **A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)**

Lange, Ansgar

Prenzler, Anne

Frank, Martin

Golpon, Heiko

Welte, Tobias

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

*BMC Pulmonary Medicine 2014; 14: 192*

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)

Ansgar Lange<sup>1\*</sup>, Anne Prenzler<sup>1</sup>, Martin Frank<sup>1</sup>, Heiko Golpon<sup>2</sup>, Tobias Welte<sup>2</sup> and J-Matthias von der Schulenburg<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Non-small cell lung cancer (NSCLC) imposes a substantial burden on patients, health care systems and society due to increasing incidence and poor survival rates. In recent years, advances in the treatment of metastatic NSCLC have resulted from the introduction of targeted therapies. However, the application of these new agents increases treatment costs considerably. The objective of this article is to review the economic evidence of targeted therapies in metastatic NSCLC.

**Methods:** A systematic literature review was conducted to identify cost-effectiveness (CE) as well as cost-utility studies. Medline, Embase, SciSearch, Cochrane, and 9 other databases were searched from 2000 through April 2013 (including update) for full-text publications. The quality of the studies was assessed via the validated Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument.

**Results:** Nineteen studies (including update) involving the MoAb bevacizumab and the Tyrosine-kinase inhibitors erlotinib and gefitinib met all inclusion criteria. The majority of studies analyzed the CE of first-line maintenance and second-line treatment with erlotinib. Five studies dealt with bevacizumab in first-line regimens. Gefitinib and pharmacogenomic profiling were each covered by only two studies. Furthermore, the available evidence was of only fair quality.

**Conclusion:** First-line maintenance treatment with erlotinib compared to Best Supportive Care (BSC) can be considered cost-effective. In comparison to docetaxel, erlotinib is likely to be cost-effective in subsequent treatment regimens as well. The insights for bevacizumab are miscellaneous. There are findings that gefitinib is cost-effective in first- and second-line treatment, however, based on only two studies. The role of pharmacogenomic testing needs to be evaluated. Therefore, future research should improve the available evidence and consider pharmacogenomic profiling as specified by the European Medicines Agency. Upcoming agents like crizotinib and afatinib need to be analyzed as well.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer, Monoclonal antibody, Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib, Crizotinib, Afatinib, Targeted therapy, Health economics, Cost-effectiveness analysis, Cost-utility analysis, Tyrosine kinase inhibitors

## Background

Lung cancer is one of the most common cancers in the world and accounts for 12.7% of all new cancers in 2008 [1]. The high world incidence of lung cancer is expected to increase in the next decades, particularly in countries with medium standards due to adoption of unhealthy western lifestyles such as smoking [2].

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 9 out of 10 cases of all lung cancers [3]. The survival rate for patients with NSCLC is markedly influenced by the stage at diagnosis [4]. At initial diagnosis approximately 25% of patients have regional metastasis and 55% of patients have already developed distant metastasis due to the high vascularization and rich supply of lymphatic vessels of the lung [5]. This is a reason, why lung cancer is considered the most common cause of death from cancer (18.2% of all cancer related deaths) [1].

Surgery in combination with adjuvant chemotherapy is a potentially curative option in early-stage disease. If

\* Correspondence: al@ivbl.uni-hannover.de

<sup>1</sup>Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Otto-Brenner-Str. 1, D-30159 Hannover, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article

patients are not eligible for surgery, radiation therapy combined with chemotherapy is a treatment alternative. In patients with metastatic disease, platinum-based chemotherapy with carboplatin or cisplatin has been considered the main treatment option for decades [6]. However, survival rates for lung cancer patients, especially when they have developed metastasis, are quite poor.

More recently, advances in the treatment of NSCLC have resulted from the addition of targeted anti-cancer drugs to chemotherapy. These targeting agents aim to inhibit the tumor growth by interfering with specific proteins (cell signaling) involved in tumor progression, e.g. by blocking the signal transduction through Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) or Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) gene.

Currently approved targeted agents for the treatment of advanced NSCLC are the VEGF antibody bevacizumab; erlotinib and gefitinib (all targeting EGFR) as well as crizotinib targeting ALK. Another EGFR tyrosine kinase inhibitors, Afatinib, is currently under review at the European Medicine Agency (EMA) and US Food and Drug Administration (FDA). Originally, Merck KGaA sought to get approval by EMA for its EGFR antibody cetuximab for the treatment of NSCLC. However, in September 2012, the company withdrew its application [7]. An overview of the targeted agents for the treatment of metastatic NSCLC and the current FDA and EMA approval status is provided in Table 1.

Despite the potential benefit of targeted agents in the treatment of NSCLC, their application is discussed controversial due to their high prices [8]. Hence, it is necessary to assess the economic impact of the use of these agents in NSCLC. Moreover, health economic evaluations are necessary to support price negotiations as well as reimbursement decisions.

The objective of this article is therefore to review and assess the economic evidence of treatments with targeted agents in advanced NSCLC. A systematic literature review was conducted to identify and analyze cost-effectiveness analysis (CEA) and cost-utility analysis (CUA) studies that used modelling approaches. The quality of the studies was assessed via a validated assessment tool.

## Method

Prior to the systematic literature research, PICO (Population – Indication – Comparator – Outcome) elements were defined according to the objective of this review (see Table 2).

A systematic literature search in AMED, BIOSIS Previews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, DAHTA-Datenbank, Database of Abstracts of Reviews of Effects, EMBASE, EMBASE Alert, Health Technology Assessment

Database, MEDLINE, NHS Economic Evaluation Database, SciSearch and SOMED database was conducted in September 2012 using the meta-database of the German Institute for Medical Documentation and Information (DIMDI). The search process was repeated again in April 2013 in order to keep the review up to date. The full-text search included publications published in English and German during 2000 to 2012. The following search terms (English and German) were used and finally combined with AND: (i) ((non small cell lung OR non small cell bronchial OR non small lung OR non small bronchial OR nscl) AND {cancer OR carcinom? OR tumour OR neoplasm?}); (ii) (stadium IIIb OR stadium IV OR stadium 3b OR stadium 4 OR stage IIIb OR stage Iv OR stage 3b OR stage 4 OR metasta? OR advanced); (iii) (cetuximab OR gefitinib OR bevacizumab OR erlotinib OR crizotinib OR afatinib); (iv) (Cost OR Cost? OR efficien?). The “?” was used as a wild card to represent any number of characters. In addition, a hand search was conducted. (*Note: The search algorithm reveals that we included the EGFR-antibody cetuximab in our search terms. This is due to the fact that the withdrawal of Merck KGaA occurred after the first data extraction in September 2012. Nevertheless, we did not consider cetuximab in the final assessment.*)

Titles and abstracts of all identified publications were reviewed independently by two researchers. Only original studies published in a full text were included. The eligibility of the studies for the review was also assessed independently. Disagreements were settled through discussion. Figure 1 summarizes the search process.

We collected data for each included article across a range of elements, including e.g. authors, journal, study question, population, intervention, setting, perspective and, funding source (see Additional file 1).

Results in terms of incremental costs, cost-effectiveness ratios and cost-utility ratios were converted to US dollars at the exchange rate prevalent in the year of publication to ensure comparability [9].

The Quality of Health Economic Studies (QHES) instrument was used to evaluate the quality of the included studies (Table 3) [10]. QHES is a validated instrument designed to measure the quality of health economic analyses. Each study was scored in 16 items for quality between 0 and 100, whereby 0 represents lowest quality and 100 highest quality. Each item has a weighted point value that was generated from regression analysis. No partial points per item are intended [10]. After summing-up points for the 16 items the studies are grouped by the following quartiles: (1) extremely poor quality (0–24); (2) poor quality (25–49); (3) fair quality (50–74); and (4) high quality (75–100) [11].

The QHES evaluation was conducted independently by two researchers. Question 3 was interpreted as meaning that a justification for the choice of data must be

**Table 1 Targeted agents for the treatment of metastatic NSCLC**

Generic drug name	Target	Approved population	Type	EMA approved treatment regimens in NSCLC	FDA approved treatment regimens in NSCLC
Afatinib	EGFR	EGFR positive NSCLC patients	Tyrosine-kinase inhibitor	<i>Under review</i>	<i>Under review</i>
Bevacizumab	VEGF	All NSCLC patients	Recombinant humanized monoclonal antibody	In addition to platinum-based chemotherapy for first-line treatment of adult patients with unresectable advanced, metastatic or recurrent NSCLC other than predominantly squamous cell histology (Aug 2007)	Non-squamous NSCLC, with carboplatin and paclitaxel for first line treatment of unresectable, locally advanced recurrent or metastatic disease (Oct 2006)
Cetuximab	EGFR		Chimeric monoclonal IgG <sub>1</sub> antibody	<i>None; Merck KGaA withdrew its application formally in Sep 2012</i>	-
Crizotinib	ALK	ALK positive NSCLC patients	Anaplastic lymphoma kinase inhibitor	Adult patients with previously treated ALK-positive NSCLC (Oct 2012)	Patients with locally advanced or metastatic NSCLC that is ALK-positive as detected by an FDA-approved test (Aug 2011)
Erlotinib	EGFR	EGFR positive NSCLC patients	Tyrosine-kinase inhibitor	Patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen (Oct 2005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of at least one prior chemotherapy regimen (Nov 2004)</li> <li>• Maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC whose disease has not progressed after four cycles of platinum-based first-line chemotherapy (April 2010)</li> <li>• First-line treatment of metastatic NSCLC patients whose tumors have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 (L858R) substitution mutations (May 2013)</li> </ul>
Gefitinib	EGFR	EGFR positive NSCLC patients	Tyrosine-kinase inhibitor	Adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with activating mutations of EGFR (Jun 2009)	Monotherapy for the continued treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC after failure of both platinum-based and docetaxel chemotherapies who are benefiting or have benefited (May 2003). The approval was limited to cancer patients who, in the opinion of their treating physician, are currently benefiting, or have previously benefited, from gefitinib treatment (Jun 2005)

(Status as of May 2013).

**Table 2 Review objective and PICO elements**

<b>Review objective</b>	The objective of this article is to review the economic evidence of treatment of NSCLC with targeted agents.
<b>Participants</b>	Studies of participants diagnosed with NSCLC. Studies were not restricted based on age of the participants or treatment lines.
<b>Interventions/Comparison</b>	Studies about treatments with approved targeted agents or agents still going through the approval process. The review is not limited to specific comparators
<b>Outcomes</b>	ICER, e.g. cost per QALY or cost per life year gained/saved

given to fulfill this criteria. Therefore, using data from randomized controlled trials (RCT's) without any justification of choice, e.g. by a systematic literature review, was categorized as not sufficient. The price years for the measurement of costs were not stated occasionally and in case associated with item 9.

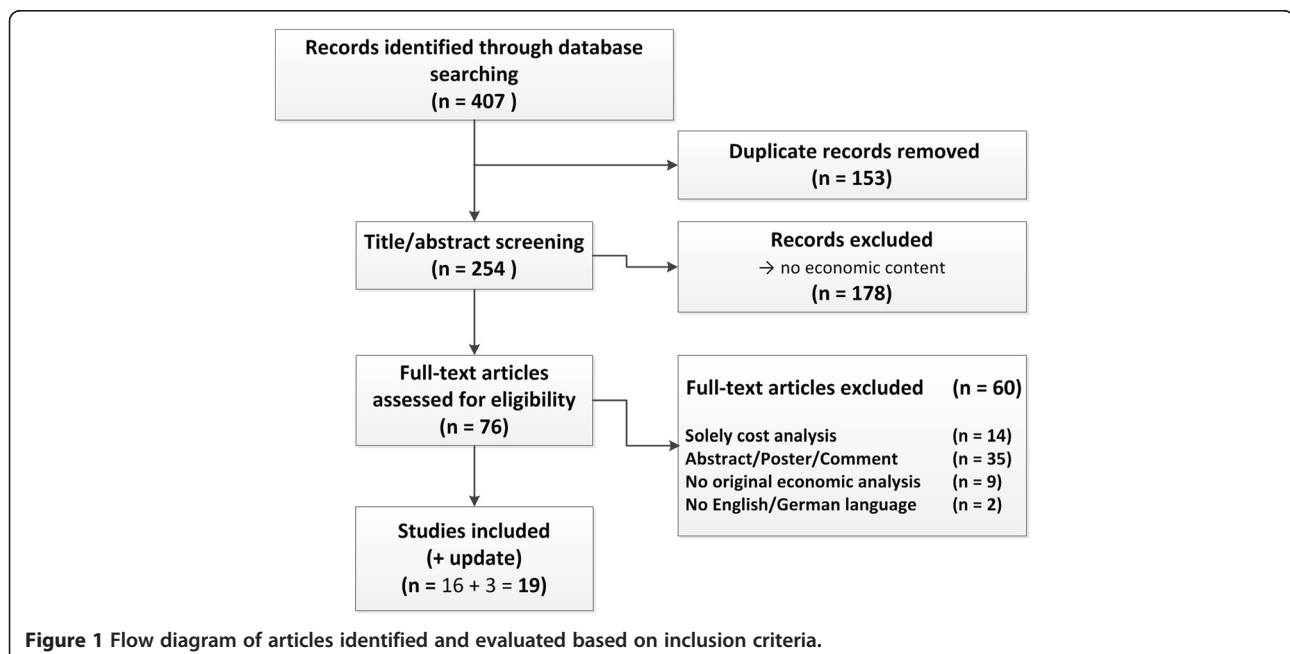
## Results

The database search identified 407 records, 153 of them were duplicates. After titles and/or abstract screening of the remaining 254 records, 178 publications were excluded because they did not cover any relevant economic content. 76 full text articles were assessed for eligibility. Inclusion criteria were fulfilled by 16 articles (Figure 1). Three additional records were identified by a subsequent database search in April 2013.

All in all, 19 studies were included in the assessment. All publications vary regarding a plurality of elements, particularly country setting, treatment combinations and treatment line. Table 4 provides a detailed summary of the results of the identified CEA und CUA.

### Erlotinib vs. BSC or chemotherapy

Eleven studies analyzed the cost-effectiveness of the treatment with erlotinib compared to BSC or chemotherapy [12-22]: One study focused on first-line treatment [16], three on first-line maintenance treatment [13-15] and seven studies on subsequent treatment lines [12,17-22]. Wang et al. [16] analyzed the cost-effectiveness of first-line erlotinib monotherapy compared to carboplatin-gemcitabine combination therapy in patients with advanced EGFR mutation-positive NSCLC. They conclude that erlotinib is cost-effective from the perspective of the Chinese health care system. However, their ICER calculation is based on differences in progression free survival (PFS). Vergnenegre et al. [13] estimated the cost-effectiveness of first-line maintenance treatment with erlotinib vs. BSC in a German, France and Italian setting. The authors conclude that erlotinib is cost-effective in first-line maintenance therapy at a time horizon of five years. Restricting patients to those with EGFR wild type, Walleiser et al. [14] also assessed the cost-effectiveness of first-line maintenance treatment with erlotinib over a lifetime horizon. They deduce cost-effectiveness of erlotinib for the country settings of UK, Germany, France and Italy. Klein et al. [15] focused on the cost-effectiveness of first-line maintenance therapy with pemetrexed from a US payer perspective; however, the authors have also considered erlotinib in



**Figure 1** Flow diagram of articles identified and evaluated based on inclusion criteria.



**Table 3 The QHES instrument**

Questions	Points	Yes	No
1. Was the study objective presented in a clear, specific, and measurable manner?	7		
2. Were the perspective of the analysis (societal, third-party payer, etc.) and reasons for its selection stated?	4		
3. Were variable estimates used in the analysis from the best available source (i.e., randomized control trial - best, expert opinion - worst)?	8		
4. If estimates came from a subgroup analysis, were the groups prespecified at the beginning of the study?	1		
5. Was uncertainty handled by (1) statistical analysis to address random events, (2) sensitivity analysis to cover a range of assumptions?	9		
6. Was incremental analysis performed between alternatives for resources and costs?	6		
7. Was the methodology for data abstraction (including the value of health states and other benefits) stated?	5		
8. Did the analytic horizon allow time for all relevant and important outcomes? Were benefits and costs that went beyond 1 year discounted (3% to 5%) and justification given for the discount rate?	7		
9. Was the measurement of costs appropriate and the methodology for the estimation of quantities and unit costs clearly described?	8		
10. Were the primary outcome measure(s) for the economic evaluation clearly stated and did they include the major short-term, long-term, and negative outcomes?	6		
11. Were the health outcomes measures/scales valid and reliable? If previously tested valid and reliable measures were not available, was justification given for the measures/scales used?	7		
12. Were the economic model (including structure), study methods and analysis, and the components of the numerator and denominator displayed in a clear, transparent manner?	8		
13. Were the choice of economic model, main assumptions, and limitations of the study stated and justified?	7		
14. Did the author(s) explicitly discuss direction and magnitude of potential biases?	6		
15. Were the conclusions/recommendations of the study justified and based on the study results?	8		
16. Was there a statement disclosing the source of funding for the study?	3		
Total Points	100		

their calculations. They showed that the treatment with erlotinib causes lower costs and lower efficacy when compared to pemetrexed at a time horizon of three years. These results applied to patients with nonsquamous and patients with squamous and nonsquamous histology. Therefore, no ICER was calculated. Furthermore, the reported values indicate that erlotinib is hardly cost-effective when compared to BSC in patients with metastatic nonsquamous NSCLC.

Araújo et al. [17] analyzed erlotinib in subsequent treatment lines versus docetaxel, pemetrexed, and BSC for the Portuguese health care system. They conclude that erlotinib is dominant with lower cost and higher efficacy than docetaxel as well as pemetrexed. However, the ICER per QALY compared to BSC was \$ 236,924. Carlson et al. [12] drew a similar conclusion concerning erlotinib vs. docetaxel or pemetrexed for a US setting. Erlotinib seems to be dominant, since more QALYs were gained at lower costs. The cost-effectiveness of erlotinib vs. docetaxel was also analyzed for the setting of the National Health Service (NHS). Lewis et al. [18] concluded that erlotinib is dominant and cost-effective. In contrast, Thongprasert et al. [19] and Cromwell et al. [20] did not reveal cost-effectiveness for erlotinib vs. docetaxel for the Thai and Canadian setting, respectively. Two years

costs were higher with only slightly better efficacy for erlotinib in the second-line treatment of advanced NSCLC patients from a Thai payer perspective [19]. However, Cromwell et al. [20] did not discover statistical difference in terms of costs and overall survival (OS) for the second-line treatment with erlotinib. The cost-effectiveness of erlotinib vs. BSC was assessed somewhat opposing in the studies by Cromwell et al. [21] and Bradbury et al. [22] for the Canadian setting. Cromwell et al. [21] revealed a potential cost-effectiveness of erlotinib for the third-line treatment compared to BSC. By contrast, Bradbury et al. [22] reported no cost-effectiveness of erlotinib for second and third-line treatment due to a substantial lower benefit in terms of OS. However, they calculated an increasing effectiveness of erlotinib when the analysis was restricted to a second-line treatment setting.

#### **Gefitinib vs. chemotherapy**

Only two studies were identified that evaluated the cost-effectiveness of gefitinib [19,23]. Zhu et al. [23] considered EGFR mutation status in their cost-effectiveness model for first-line gefitinib maintenance therapy. Only patients with EGFR mutation-positive NSCLC received gefitinib. They concluded that gene-guided gefitinib maintenance treatment is indicated as a cost-effective

**Table 4 Summary of the included publications**

Author (Publication year)	Country/perspective (Pharma sponsored?)	Treatment line	Treatment	Incremental costs In US-\$	LYG gained	QALY's gained	ICER (per LYG) In US-\$	ICER (per QALY) In US-\$
<b>Erlotinib vs. BSC/chemotherapy</b>								
Wang et al. (2013) [16]	China/health care system (no)	First	Erlotinib vs. carboplatin-gemcitabine chemotherapy	\$ 48,119***	0.84	0.58	\$ 30,455	\$ 85,927
Vergnenegre et al. (2012) [13]	France/payer (yes)	First maintenance	Erlotinib plus BSC vs. BSC	11,140 € (\$ 15,476*)	0.28		39,783 € (\$ 55,266*)	
	Germany/payer (yes)			13,141 € (\$ 18,255*)	0.28	46,931 € (\$ 65,196*)		
	Italy/payer (yes)			7,808 € (\$ 10,847*)	0.28	27,885 € (\$ 38,738*)		
Walleser et al. (2012) [14]	UK/payer (no)	First maintenance	Erlotinib vs. BSC	7,898 € (\$ 10,460*)	0.39		20,711 € (\$ 27,430*)	
	Germany/payer (no)			9,580 € (\$ 12,688*)			25,124 € (\$ 33,275*)	
	France/payer (no)			8,873 € (\$ 11,752*)			23,271 € (\$ 30,821*)	
	Spain/payer (no)			8,488 € (\$ 11,242*)			22,261 € (\$ 29,483*)	
	Italy/payer (no)			8,149 € (\$ 10,793*)			21,368 € (\$ 28,300*)	
Klein et al. (2010) [15]	USA/payer (yes)	First maintenance	Erlotinib vs. pemetrexed	\$ -24,474	-0.1629		no statement	
			Erlotinib vs. BSC	\$ 7,470	0.0982	\$ 76,069**		
Araújo et al. (2008) [17]	Portugal/health care system (yes)	Subsequent	Erlotinib vs. BSC	10,366 € (\$ 15,184)	0.15	0.064	70,424 € (\$ 103,159)	161,742 € (\$ 236,924)
			Erlotinib vs. docetaxel	-2,784 € (\$ -4,078)	0	0.025	Dominant	Dominant
			Erlotinib vs. pemetrexed	-6,284 € (\$ -9,205)	0	0.009	Dominant	Dominant
Carlson et al. (2008) [12]	USA/payer (yes)	Subsequent	Erlotinib vs. docetaxel	\$ -2,127		0.01		Dominant
			Erlotinib vs. pemetrexed	\$ -6,782		0.01		Dominant
Lewis et al. (2010) [18]	UK/NHS (yes)	Subsequent (second)	Erlotinib vs. docetaxel	£ -226 (\$ -352)		0.032		Dominant
Thongprasert et al. (2012) [19]	Thailand/payer (yes)	Subsequent	Erlotinib vs. docetaxel	\$ 1,746		0.0140		\$ 124,703
Cromwell et al. (2011) [20]	Canada/health care system (no)	Subsequent	Erlotinib vs. docetaxel	2,891 CAD (\$ 2,529)	0.003		Not calculated, no statistical differences	
Cromwell et al. (2012) [21]	Canada/health care system (no)	Subsequent	Erlotinib vs. BSC	11,102 CAD (\$ 9,712)	0.25		36,838 CAD (\$ 32,226)	
Bradbury et al. (2010) [22]	Canada/health care system (no)	Subsequent	Erlotinib vs. BSC	12,303 CAD (\$ 11,454)	0.13		94,638 CAD (\$ 88,109)	
<b>Gefitinib vs. chemotherapy</b>								
Zhu et al. (2013) [23]	China/health care system (no)	First	Gefitinib (WT patients only) vs. routine care	\$ 26,150	0.74	0.46	\$ 35,337	\$ 57,066
Thongprasert et al. (2012) [19]	Thailand/payer (yes)	Subsequent	Gefitinib vs. docetaxel	\$ -247	/	0.0140	/	Dominant

**Table 4 Summary of the included publications (Continued)**

<b>Erlotinib (various combinations)</b>								
Chouaid et al. (2012) [24]	France/payer (yes)	First	Erlotinib followed by docetaxel and gemcitabine (DG) vs. DG followed by erlotinib ( <i>fit elderly patients</i> )	3,954 € (\$ 5,497)	/	-0.01	/	395,400 € (\$ 549,700)
Chouaid et al. (2013) [25]	France/payer (yes)	First	Erlotinib followed by gemcitabine vs. gemcitabine followed by erlotinib ( <i>frail elderly patients</i> )	130€ (\$ 181)	/	-0.02	/	/
Carlson et al. (2009) [26]	USA/societal (no)	Subsequent	EGFR protein expression test (erlotinib if high expression/docetaxel if low expression) vs. No testing (erlotinib monotherapy)	\$ 6,274	/	0.04	/	\$ 179,612
			EGFR gene copy number test (erlotinib if high number/docetaxel if low number) vs. No testing (erlotinib monotherapy)	\$ 9,209	0.12	0.06	\$ 78,367	\$ 162,018
<b>Bevacizumab (plus chemotherapy) vs. chemotherapy</b>								
Giuliani et al. (2010) [27]	Italy/payer (yes)	First	Bevacizumab plus cisplatin and gemcitabine vs. pemetrexed plus cisplatin	4,007 € (\$ 5,566)	0.12			34,919 € (\$ 48,509)
Ahn et al. (2011) [28]	Korea/payer (yes)	First	Bevacizumab plus cisplatin and gemcitabine vs. cisplatin plus pemetrexed	\$ 33,322	1.10			\$ 30,318
	Taiwan/payer (yes)	First	Bevacizumab plus cisplatin and gemcitabine vs. cisplatin plus pemetrexed	\$ 64,541	1.19			\$ 54,317
Goulart et al. (2011) [29]	USA/payer (no)	First	Bevacizumab plus carboplatin-paclitaxel vs. carboplatin-paclitaxel	\$ 71,620	0.23	0.13		\$ 308,982
Klein et al. (2009) [30]	USA/payer (yes)	First	Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab vs. cisplatin/pemetrexed	\$ 24,528	0.0727	0.0244		\$ 337,179
Klein et al. (2010) [15]	USA/payer (yes)	First	Bevacizumab vs. pemetrexed	\$ 9,187	-0.0480			Dominated

Abbreviations: BSC best supportive care, CAD Canadian dollar, ICER incremental cost-effectiveness ratio, LYG life-year gained, QALY quality-adjusted life year, UK United Kingdom, vs. versus, WT wild type.

\*Price year assumed \*\*Not calculated by the authors \*\*\*Stated by the authors. The components of nominator and denominator, however, indicate that erlotinib is dominant.

option compared to routine follow-up in China. From a Thai payer perspective, Thongprasert et al. [19] revealed that gefitinib is dominant compared to docetaxel in the second-line treatment without taking pharmacogenomic profiling into consideration.

#### **Erlotinib (various combinations)**

Three other studies addressed the cost-effectiveness of treatments including erlotinib [24-26]. The objective of a study by Chouaid et al. [24] was to assess the cost-effectiveness of erlotinib followed by chemotherapy after disease progression, compared to the reverse strategy from the perspective of the French health care system. Chemotherapy included docetaxel and gemcitabine. They focused on a highly specific population of fit elderly; no significant differences in patient outcomes were identified. However, first-line treatment with chemotherapy was slightly more expensive. Chouaid et al. [25] replicated this study design for frail elderly patients and, once again, could not detect meaningful differences in terms of cost-effectiveness. Carlson et al. [26] evaluated the cost-utility of implementing epidermal growth factor receptor (EGFR) testing before initiating second-line therapy with erlotinib. Two testing strategies were compared. The EGFR protein expression test and the EGFR gene copy number test. Within the testing strategies, erlotinib was given to patients with high expression or a high copy number and docetaxel to those with low expression or a low number, respectively. Erlotinib monotherapy, without testing, was used as the comparator. The analysis showed that EGFR testing has the potential to improve quality-adjusted life expectancy in NSCLC. However, the improvement could only be achieved at high costs and the results had a high uncertainty.

#### **Bevacizumab (plus chemotherapy) vs. chemotherapy**

Five studies evaluated the cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC [15,27-30]. Four of these studies compared bevacizumab plus chemotherapies to chemotherapies alone [27-30]. Giuliani et al. [27] analyzed bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine vs. pemetrexed in combination with cisplatin. They conclude that the bevacizumab-based therapy can be considered as cost-effective in Italy. Comparing the same treatment regimens for the Korean and Taiwanese setting, Ahn et al. [28] revealed similar results. Both, Ahn et al. [28] as well as Giuliani et al. [27], used an indirect comparison to obtain efficacy data since no head-to-head trials existed. However, the results of both studies were completely different in terms of LYG. Goulart et al. [29] assessed the cost-effectiveness of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone for the US setting. Chemotherapeutic agents were carboplatin and paclitaxel. They

concluded that bevacizumab is not cost-effective when added to chemotherapy; neither when considering LYG nor when taking QALY's into account. The cost-effectiveness of bevacizumab added to carboplatin and paclitaxel in comparison to pemetrexed plus cisplatin was further analyzed by Klein et al. [30]. Marginal benefits in terms of LYG and QALY's can only be achieved at very high costs. Hence, bevacizumab based treatment is supposed to be not cost-effective. Beyond, Klein et al. [15] concluded that bevacizumab monotherapy is dominated by pemetrexed in the first-line maintenance treatment due to lower efficacy and higher costs.

#### **Quality assessment (QHES)**

The results of the quality assessment using the QHES instrument are presented in Table 5. The table shows how often each criterion was met by the 19 studies. The quality of the included studies is at a fair level (Mean QHES Score: 66.5 SD: 17.2). More than 40% of the studies are classified as high quality and almost half of the studies are of fair quality. Only two studies are classified as poor quality [24,25].

The study objectives as well as the perspective of the analysis are clearly presented by all studies (Question 1 & 2). Only three studies [20-22] justify the data selection e.g. through a systematic literature review. The remaining studies may not have used data from the best available source (Question 3). As mentioned before, using data from RCT without any justification was not considered appropriate. Klein et al. [15] used data from a subgroup analysis, which, however, the authors do not describe properly (Question 4). Uncertainty is not handled sufficiently by more than half of the studies (Question 5) [13,15,18-21,24,25,27,30]. Conducting probabilistic sensitivity analysis usually fulfilled this criterion. All studies perform an incremental analysis, since this was an inclusion criterion for this review. However, Klein et al. [15,30] do not undertake a full incremental analysis between all available comparators (Question 6). Detailed information on the methods used to derive data or parts of the data is not reported in eight studies (Questions 7) [13,15,19,23-25,27,30]. All studies handle time horizons and discounting correctly, except for Klein et al. [30] who do not discount in the base case as well as Chouaid et al. [24,25] who do not discount nor clarify the time horizon of their model (Question 8). The costs were not measured appropriately in two thirds of the publications (Question 9) concerning the statement of the price year [13,14,28,30], inclusion of all relevant costs [13,24,27], description of the estimation of quantities [15,26,30], and details on expert panels [17-19]. In seven studies it remains unclear if all long term costs were included (Question 10), due to no consideration of subsequent treatment costs [13,16,22,29], overall insufficient reporting [24,25], and

**Table 5 Results of the QHES assessment**

Study	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Score
Wang et al. (2013) [16]	√	√	x	√	√	√	√	√	√	x	x	√	√	x	x	√	65
Vergnenegre et al. (2012) [13]	√	√	x	√	x	√	x	√	x	x	√	√	x	x	√	√	51
Walleser et al. (2012) [14]	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	x	√	x	x	√	x	61
Klein et al. (2010) [15]	√	√	x	x	x	x	x	√	x	√	√	√	√	x	√	√	57
Araújo et al. (2008) [17]	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	√	x	√	x	x	√	62
Carlson et al. (2008) [12]	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	92
Lewis et al. (2010) [18]	√	√	x	√	x	√	√	√	x	√	√	x	√	x	√	√	61
Thongprasert et al. (2012) [19]	√	√	x	√	x	√	x	√	x	√	√	√	√	x	√	x	61
Cromwell et al. (2011) [20]*	√	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	n.a.	n.a.	√	√	√	76
Cromwell et al. (2012) [21]*	√	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	n.a.	n.a.	√	√	√	76
Bradbury et al. (2010) [22]*	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	n.a.	n.a.	√	√	√	79
Zhu et al. (2013) [23]	√	√	x	√	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	√	√	80
Chouaid et al. (2012) [24]	√	√	x	√	x	√	x	x	x	x	√	x	√	x	√	√	43
Chouaid et al. (2013) [25]	√	√	x	√	x	√	x	x	√	x	√	x	x	x	√	√	44
Carlson et al. (2009) [26]	√	√	x	√	√	√	√	√	x	x	√	√	√	√	√	√	78
Giuliani et al. (2010) [27]	√	√	x	√	x	√	x	√	x	√	√	√	√	x	√	√	64
Ahn et al. (2011) [28]	√	√	x	√	√	√	√	√	x	√	√	√	√	x	√	√	78
Goulart et al. (2011) [29]	√	√	x	√	√	√	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	86
Klein et al. (2009) [30]	√	√	x	√	x	x	x	x	x	√	√	√	√	√	√	√	57
<b>Statement frequency</b>	19	19	3	18	9	17	11	16	8	12	17	12	12	8	17	17	

\*No model is used in the study. Question 12 & 13 are therefore not applicable.

incomplete cost consideration of the societal perspective [26]. The results by Walleser et al. [14] might be sensitive to the usage of a QoL measurement, whereas Wang et al. [16] have given no justification for using an unusual health outcome measure (Question 11). While three studies [16,20-22] use no economic model, the model is displayed in an intransparent manner by three studies [18,24,25] and the analysis reported selectively by one study [17] (Question 12). No justification for the choice of the model was given by four studies [13,14,23,25] (Question 13). The direction and magnitude of potential bias is not discussed by eleven studies [13-19,24,25,27,28] (Question 14). With one exception, the conclusions stated by the authors are based on the respective study results and appear to be reasonable. Only Araújo et al. [17] and Wang et al. [16] seem to have selectively reported the results of their models (Question 15). Finally, Walleser et al. [14] as well as Thongprasert et al. [19] do not disclosure the source of funding for the study (Question 16).

## Discussion

This is a comprehensive review that analyses the cost-effectiveness of targeting agents in the treatment of patients with metastatic NSCLC. There exist other systematic reviews, which deal with the efficient treatment regimens for patients with metastatic NSCLC. However, they focus on later lines of treatment, do not include a

quality assessment, or lack of current evidence [31,32]. However, cost-effectiveness analyses aim at supporting the decision-making process regarding pricing and reimbursement of new technologies in health care systems.

Seven main results were derived:

(1) The majority of studies indicate a cost-effectiveness of erlotinib compared to BSC in the first-line maintenance treatment of NSCLC. However, the results for subsequent treatment lines are ambiguous and do not allow firm conclusions to be drawn. (2) Three studies show a dominance of erlotinib when compared to docetaxel in subsequent-line settings. Thongprasert et al. [19], however, report no cost-effectiveness for patients with metastatic NSCLC. (3) The insights regarding bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC are miscellaneous. Some studies indicate a potential cost-effectiveness [27,28], whereas others report a very high ICER [15,29,30]. (4) The evidence indicates a possible cost-effectiveness of gefitinib, regardless of patients EGFR mutation status [19,23]. Nevertheless, these results are based on only two studies. (5) Pharmacogenomic profiling is only considered by two studies [23,26]. One study indicates that testing might not be cost-effective prior to the treatment with erlotinib [26] whereas another study shows that gene-guided gefitinib maintenance treatment is potentially cost-effective [23]. Hence, no final conclusion can be drawn. (6) No evidence was found

for crizotinib and afatinib. There is a need for health economic analysis of the treatment with crizotinib and afatinib (7) The review discloses that the available evidence is of only fair quality; particularly when compared to other economic studies in the field of cancer [33]. However, only the results by Araújo et al. [17] appear to have been reported selectively to favor a medication.

Besides these main findings, the review shows a need for further research. Future studies should clarify the cost-effectiveness of erlotinib in subsequent treatment lines based on efficacy data from meta-analysis or medical reviews. Moreover, only one study exists that analyses the cost-effectiveness of the recently approved first-line treatment with erlotinib. The reliability of the results by Wang et al. [16], in addition, is limited. In terms of data validity, further cost-effectiveness analyses are also necessary for the treatment with bevacizumab. Additionally, only poor evidence exists for the treatment with gefitinib. Due to the EMA approval, further research should focus on the cost-effectiveness in all lines for the treatment of NSCLC with activating mutations of EGFR-tyrosine kinase [34]. Thereby, it is important to meet the international health economics standards when evaluations are conducted. Hence, the validity of the results is more reliable. Our quality assessment revealed that there are some criterions that are often not met. Particularly the plausible selection of data, the handling of uncertainty, the measurement of costs as well as the discussion of the direction and magnitude of potential biases were partly insufficient. Future research should take the standards more into account.

In addition, due to the rising importance of pharmacogenomic profiling in the pharmaceutical treatment of metastatic NSCLC, EGFR and ALK testing should also be considered in future models for the treatment with erlotinib and crizotinib, respectively. In general, the economic consequences are not to be foreseen. On the one hand, pharmacogenomic testing generates additional diagnostic costs for health care systems; on the other hand, it may reduce treatment costs due to a better response to these targeted agents. However, there is a lack of standard modeling techniques used in health economic evaluations for biomarker and diagnostic tests, as a recent review by Frank et al. [35] has shown in the case of metastatic colorectal cancer. Hence, further research should focus on clinical and economic evidence supporting pharmacogenomic profiling prior to the administration of targeted therapies in NSCLC.

There are limitations that need to be acknowledged regarding the present review. Systematic reviews are different from traditional narrative reviews or expert commentaries. They are transparent, rigorous and replicable [36]. However, other criteria that can influence policy making, including public opinion and expert advice,

need to be considered. Systematic reviews do not equate meta-analysis but intend to reveal the best available evidence. Therefore, the literature search in the present review was conducted in many different databases and was updated shortly before the completion of this manuscript. In addition, it must be considered that there could be a publication bias which influences the available evidence. This problem may be particularly important here, since most studies are sponsored by stakeholders. Due to the ongoing research and development in the field of cancer the approval states are subject to frequent changes. Therefore the results of some studies included here are not valid for the present drug's approval states.

Furthermore, the results of the quality assessment in this review should be considered with caution due to the subjective character. Two researches performed the assessment independently to minimize the subjectivity of the assessment. Afterwards the results were compared and discussed if differences in the assessment occurred. Additionally, the quality of the studies was assessed using the CHEC Instrument [37]. Both instruments are not directly comparable since the CHEC instrument does not involve the allocation of points. The trend of the assessment, however, was compared. No meaningful differences were apparent. However, there are quality aspects which have recently gained importance, e.g. if indirect comparison methods are used, and which the above mentioned instruments do not consider.

## Conclusion

All in all, this review underlines the high economic impact of targeted therapies in the treatment of NSCLC. A general conclusion regarding the cost-effectiveness of targeted therapies, however, cannot and should not be drawn, since the results depend on the concrete medication, the treatment line, the setting and the potential application of tests.

## Additional file

**Additional file 1: Data extraction template.**

### Competing interests

For the manuscript with the title "A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)", my co-authors and I have no conflicts of interest to declare.

### Authors' contributions

AL made substantial contributions to conception as well as the design of the study and drafted the paper. AP and MF have been involved in drafting the manuscript and contributed to the literature evaluation. HG, TW and JMS participated in the study design as well as coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

### Funding

The study was funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

#### Author details

<sup>1</sup>Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Otto-Brenner-Str. 1, D-30159 Hannover, Germany.  
<sup>2</sup>Hannover Medical School, Clinic for Pneumology, Hannover, Germany.

Received: 25 July 2013 Accepted: 20 November 2014  
Published: 4 December 2014

#### References

- World Health Organisation: *Globocan*; 2008. <http://globocan.iarc.fr>.
- Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D: **Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study.** *Lancet Oncol* 2012, **13**:790–801.
- American Cancer Society: *Lung Cancer (Non-Small Cell)*; <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003115-pdf.pdf>.
- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK: *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007, National Cancer Institute*; [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).
- Spiro SG, Gould MK, Colice GL: **Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition).** *Chest* 2007, **132**:1495–1605.
- Schultheis A, Wolf J, Büttner R: **Lungenkarzinom.** *Internist* 2013, **54**:179–187.
- European Medicines Agency (EMA): *Merck KGaA Withdraws its Application for an Extension of the Indication for Erbitux (cetuximab)*; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/09/news\\_detail\\_001608.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/09/news_detail_001608.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
- Fojo T, Grady C: **How much is life worth: cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question.** *J Natl Cancer Inst* 2009, **101**:1044–1048.
- Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD): *StatExtracts: PPPs and Exchange Rates*. [http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA\\_TABLE4](http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA_TABLE4).
- Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou C, Henning JM, Wade SW, Hay JW: **Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES.** *J Manag Care Pharm* 2003, **9**:53–61.
- Spiegel BMR, Targownik LE, Kanwal F, Derosa V, Dulai GS, Gralnek IM, Chiou C: **The quality of published health economic analyses in digestive diseases: a systematic review and quantitative appraisal.** *Gastroenterology* 2004, **127**:403–411.
- Carlson JJ, Reyes C, Oestreich N, Lubeck D, Ramsey SD, Veenstra DL: **Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC).** *Lung Cancer* 2008, **61**:405–415.
- Vergnenegre A, Ray JA, Chouaid C, Grossi F, Bischoff HG, Heigener DF, Walzer S: **Cross-market cost-effectiveness analysis of erlotinib as first-line maintenance treatment for patients with stable non-small cell lung cancer.** *Clinicoecon Outcomes Res* 2012, **4**:31–37.
- Walleser S, Ray J, Bischoff H, Vergnenegre A, Rosery H, Chouaid C, Heigener D, J DCC, Tiseo M, Walzer S: **Maintenance erlotinib in advanced nonsmall cell lung cancer: cost-effectiveness in EGFR wild-type across Europe.** *Clinicoecon Outcomes Res* 2012, **4**:269–275.
- Klein R, Wielage R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux S, Lawson A, Schwartzberg L: **Cost-effectiveness of pemetrexed as first-line maintenance therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer.** *J Thorac Oncol* 2010, **5**:1263–1272.
- Wang S, Peng L, Li J, Zeng X, Ouyang L, Tan C, Lu Q, Minna JD: **A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer.** *PLoS One* 2013, **8**:e55917.
- Araújo A, Parente B, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Almodovar T, Barata F, Queiroga H, Pereira C, Pereira H, Negreiro F, Silva C: **An economic analysis of erlotinib, docetaxel, pemetrexed and best supportive care as second or third line treatment of non-small cell lung cancer.** *Rev Port Pneumol* 2008, **14**:803–827.
- Lewis G, Peake M, Aultman R, Gyldmark M, Morlotti L, Creeden J, De LOM: **Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom.** *J Int Med Res* 2010, **38**:9–21.
- Thongprasert S, Tinmanee S, Permsuwan U: **Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective.** *Asia Pac J Clin Oncol* 2012, **8**:53–61.
- Cromwell I, van der Hoek K, Melosky B, Peacock S: **Erlotinib or docetaxel for second-line treatment of non-small cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis.** *J Thorac Oncol* 2011, **6**:2097–2103.
- Cromwell I, van der Hoek K, Malfair Taylor SC, Melosky B, Peacock S: **Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis.** *Lung Cancer* 2012, **76**:472–477.
- Bradbury PA, Tu D, Seymour L, Isogai PK, Zhu L, Ng R, Mittmann N, Tsao M, Evans WK, Shepherd FA, Leighl NB: **Economic analysis: randomized placebo-controlled clinical trial of erlotinib in advanced non-small cell lung cancer.** *J Natl Cancer Inst* 2010, **102**:298–306.
- Zhu J, Li T, Wang X, Ye M, Cai J, Xu Y, Wu B: **Gene-guided gefitinib switch maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: an economic analysis.** *BMC Cancer* 2013, **13**:39.
- Chouaid C, Le Caer H, Locher C, Dujon C, Thomas P, Auliac JB, Monnet I, Vergnenegre A: **Cost effectiveness of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non small cell lung cancer (NSCLC) in fit elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0504).** *BMC Cancer* 2012, **12**:301.
- Chouaid C, Le Caer H, Corre R, Crequit J, Locher C, Falchero L, Dujon C, Berard H, Monnet I, Vergnenegre A: **Cost analysis of erlotinib versus chemotherapy for first-line treatment of non-small-cell lung cancer in frail elderly patients participating in a prospective phase 2 study (GFPC 0505).** *Clin Lung Cancer* 2013, **14**:103–107.
- Carlson JJ, Garrison LP, Ramsey SD, Veenstra DL: **The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer.** *Value Health* 2009, **12**:20–27.
- Giuliani G, Grossi F, de Marinis F, Walzer S: **Cost-effectiveness analysis of bevacizumab versus pemetrexed for advanced non-squamous NSCLC in Italy.** *Lung Cancer* 2010, **69**(Suppl 1):S11–7.
- Ahn M, Tsai C, Hsia T, Wright E, Chang JW, Kim HT, Kim J, Kang JH, Kim S, Bae E, Kang M, Lister J, Walzer S: **Cost-effectiveness of bevacizumab-based therapy versus cisplatin plus pemetrexed for the first-line treatment of advanced non-squamous NSCLC in Korea and Taiwan.** *Asia Pac J Clin Oncol* 2011, **7**(Suppl 2):22–33.
- Goulart B, Ramsey S: **A trial-based assessment of the cost-utility of bevacizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced non-small cell lung cancer.** *Value Health* 2011, **14**:836–845.
- Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM, Babineaux S, Wielage R, Schwartzberg L: **Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer.** *J Thorac Oncol* 2009, **4**:1404–1414.
- Bongers ML, Coupe VMH, Jansma EP, Smit EF, Uyl-de Groot CA: **Cost effectiveness of treatment with new agents in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review.** *Pharmacoeconomics* 2012, **30**:17–34.
- Jakel A, Plested M, Dharamshi K, Modha R, Bridge S, Johns A: **A systematic review of economic evaluations in second and later lines of therapy for the treatment of non-small cell lung cancer.** *Appl Health Econ Health Policy* 2013, **11**:27–43.
- Lange A, Prenzler A, Frank M, Kirstein M, Vogel A, von der Schulenburg JM: **A systematic review of cost-effectiveness of monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer.** *European journal of cancer* 2014, **50**:40–49.
- European Medicines Agency (EMA): *Iressa (gefitinib)*. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human\\_med\\_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001016/human_med_000857.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- Frank M, Mittendorf T: **Influence of pharmacogenomic profiling prior to pharmaceutical treatment in metastatic colorectal cancer on cost effectiveness. A systematic review.** *Pharmacoeconomics* 2013, **31**:215–228.
- Badger D, Nursten J, Williams P, Woodward M: **Should all literature reviews be systematic?** *Eval Res Educ* 2000, **14**:220–230.
- Evers S, Goossens M, De VH, Van Tulder M, Ament A: **Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria.** *Int J Technol Assess Health Care* 2005, **21**:240–245.

doi:10.1186/1471-2466-14-192

Cite this article as: Lange et al.: A systematic review of the cost-effectiveness of targeted therapies for metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *BMC Pulmonary Medicine* 2014 **14**:192.